

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln  
Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie

**Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. V. Sturm**

---

**Radiochirurgie zur Behandlung cerebraler  
arteriovenöser Malformationen unter Anwendung des  
computer-gesteuerten Mikro-Multileaf-Kollimators**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

**Christian Helmut Peter Kühn**

aus Bergisch Gladbach

Promoviert am: 30. September 2009



Gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2009

Druckerei: Hundt Druck GmbH, Zülpicher Strasse 220, 50937 Köln  
Druckort: Köln

Dekanin/ Dekan:

Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. M. Maarouf
2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-P. Müller

**Erklärung:**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen erhalten von folgender Person:

Privatdozent Dr. med. M. Maarouf

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 23.08.2008

Die Datenerhebungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, hat der Verfasser mit Material aus dem Archiv der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln zusammengestellt und ausgewertet. Die klinischen Nachuntersuchungen führte der Verfasser gemeinsam mit Herrn Privatdozent Dr. med. M. Maarouf durch.

Die radiologischen Untersuchungen führten Herr Universitätsprofessor Dr. med. K. Lackner und seine Mitarbeiter sowie auswärtige Kliniken durch. Die Aufnahmen werteten Herr Privatdozent Dr. med. M. Maarouf und der Verfasser gemeinsam aus.

Die radiochirurgischen Behandlungen führten Herr Universitätsprofessor Dr. med. V. Sturm und seine Mitarbeiter gemeinsam mit der Klinik für Strahlentherapie (Direktor Herr Universitätsprofessor Dr. med. R.-P. Müller) durch.



Dem ganzen Team der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie möchte ich ganz herzlich danken. Besonders danken möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. M. Maarouf für die freundliche Überlassung des Themas, die kompetente Unterstützung, die konstruktiven Gespräche und Anregungen. Herrn Universitätsprofessor Dr. med. V. Sturm möchte ich für seine Unterstützung und für die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Klinik durchzuführen, danken. Ebenso danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. J. Voges, Frau Dr. med. S. Schabbert sowie Herrn Dr. med. R. Lehrke und Herrn Dr. med. M. Runge für ihre Unterstützung.

Für die gute Zusammenarbeit bei physikalischen und technischen Fragen danke ich Herrn PD Dr. H. Treuer, Herrn M. Hoevens, Herrn Dr. S. Hunsche, Herrn Dr. K. Luyken, Herrn A. Gierich, und Herrn Dr. J. H. Villar.

Auch bei Herrn H.- J. Stoffels möchte ich mich für die Überlassung der eindrucksvollen Grafiken bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn M. Haan für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt nicht zuletzt auch allen Patienten für die gute Kooperation.



Meiner Familie in Dankbarkeit



## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Vorwort</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>2</b>
2.1. Definition der cerebralen arteriovenösen Malformation.....	2
2.2. Ätiologie .....	3
2.3. Epidemiologie .....	3
2.4. Symptomatik der AVM .....	4
2.5. Diagnostik .....	6
2.5.1. Dopplersonographie.....	6
2.5.2. Transkranielle Farbduplexsonographie (TCCS).....	6
2.5.3. Elektroenzephalogramm (EEG) .....	7
2.5.4. Computertomographie (CT) .....	7
2.5.5. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) .....	7
2.5.6. Magnet-Resonanz-Angiographie .....	8
2.5.7. Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a.DSA).....	8
2.5.8. Dreidimensionale-Arteriographie (3D-Angiographie).....	9
2.6. Lokalisation .....	9
2.7. Klassifikation nach Spetzler und Martin .....	10
2.8. Blutungsrisiko.....	11
2.9. Therapie.....	11
2.9.1. Mikrochirurgische Exzision.....	12
2.9.2. Embolisation .....	12
2.9.3. Radiochirurgie .....	13
<b>3. Eigene Untersuchung</b> .....	<b>20</b>
3.1. Kriterien.....	20
3.2. Erhobene Daten .....	21
3.3. Klassifikation .....	21
3.4. Volumenbestimmung .....	22
3.5. Planung und Behandlung.....	22
3.6. Nachsorgeprogramm .....	25
3.7. Statistische Methoden.....	25

<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1. Epidemiologische Faktoren: Alter und Geschlecht.....	26
4.2. Symptome bei der Erstmanifestation .....	27
4.3. Maximaler Durchmesser und Volumen der AVM .....	28
4.4. Lokalisation und venöse Drainage der AVM .....	29
4.5. Klassifikation der AVM .....	30
4.6. Einteilung der Patienten nach dem Pollock Vorhersagesystem .....	31
4.7. Behandlungen vor der MMLC Radiochirurgie .....	32
4.8. Komorbidität.....	33
4.9. Applizierte Dosen .....	34
4.10. Nachuntersuchungszeitraum des klinischen Verlaufs.....	34
4.11. Neu aufgetretene Symptome nach der MMLC Radiochirurgie .....	34
4.12. Radiologische Nachuntersuchung .....	35
4.13. Radiologischer Nachuntersuchungszeitraum.....	35
4.14. Okklusion und Zeitintervall bis zum AVM Verschluss.....	36
4.15. Strahleninduzierte bildmorphologische Veränderungen.....	40
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>42</b>
5.1. Vergleich der Patientendaten vor der Radiochirurgie.....	43
5.2. Vergleich der Obliterationsraten.....	45
5.3. Klinische Daten nach radiochirurgischer Behandlung im Vergleich ...	49
5.3.1. Blutung.....	49
5.3.2. Neu aufgetretene Beschwerden.....	50
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>53</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>54</b>
<b>8. Anhang</b> .....	<b>68</b>
8.1. Fragebogen.....	68
8.2. Lebenslauf .....	69

## Abkürzungen:

3D	=	dreidimensional
AVM	=	arteriovenöse Malformation
Abb.	=	Abbildung
bzw.	=	beziehungsweise
CT	=	Computertomographie
d.h.	=	das heißt
DSA	=	digitale Subtraktionsangiographie
et al.	=	und andere
EEG	=	Elektroenzephalogramm
Gy	=	Gray
k.A.	=	keine Angaben
KM	=	Kontrastmittel
LINAC	=	Linearbeschleuniger
max./Max.	=	maximal/Maximum
min./Min.	=	minimal/Minimum
mm	=	Millimeter
ml	=	Milliliter
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MLC	=	Multileaf-Kollimator
MMLC	=	Mikro-Multileaf-Kollimator
MW	=	Mittelwert
OP	=	Operation
PET	=	Positronenemissionstomographie
TCCS	=	Transcranial Color-Coded Duplex Sonography, transkranielle Farbduplexsonography
RS	=	radiosurgery = Radiochirurgie
®	=	rechtlich geschütztes Produkt
STP	=	“Stereotactic Treatment Planning”
Tab.	=	Tabelle
VOI	=	“volume of interest“

## 1. Vorwort

Die cerebrale arteriovenöse Malformation stellt aufgrund des hohen kumulativen Risikos einer Hirnblutung für den Patienten eine lebensbedrohliche Erkrankung dar.

Zur Behandlung der cerebralen arteriovenösen Malformation stehen heute die folgenden Therapieoptionen zur Verfügung:

- die mikroneurochirurgische AVM-Exstirpation
- die endovaskuläre Embolisation
- die stereotaktische Radiochirurgie

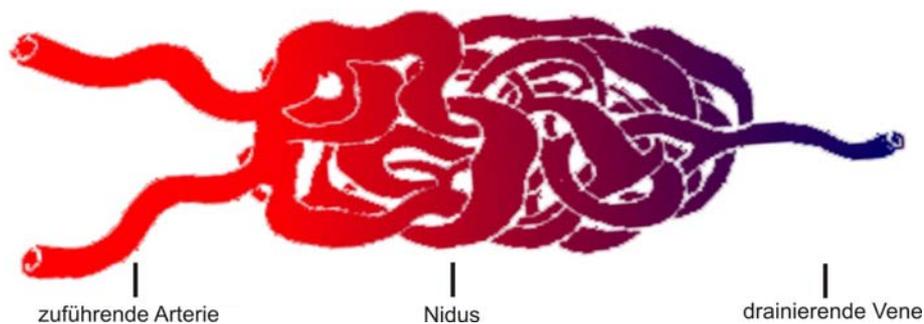
Es besteht auch die Möglichkeit der kombinierten Anwendung dieser Therapieoptionen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einer innovativen Technik – der Radiochirurgie mit dem computergesteuerten Mikro-Multileaf-Kollimator – zur Behandlung der arteriovenösen Malformation im Gehirn. Insbesondere wird auf die Effektivität dieser Behandlungsmethode und auf die Vorteile dieser Technik eingegangen.

## 2. Einleitung

### 2.1. Definition der cerebralen arteriovenösen Malformation

Die cerebrale arteriovenöse Malformation (AVM) definiert sich als eine Gefäßfehlbildung, die aus zuführenden Arterien, einem pathologischen Gefäßknäuel - auch Nidus genannt – und drainierenden Venen besteht, wie es in der *Abbildung 1* zu entnehmen ist:



*Abbildung 1: Schematische Darstellung einer arteriovenösen Malformation.*

Morphologisch gesehen kann eine AVM unterschiedliche Gestalt aufweisen. Der Nidus kann kompakt, diffus und mit scharfer oder unscharfer Begrenzung angelegt sein.

Bei arteriovenösen Malformationen handelt es sich um dynamische Läsionen. Der ganze Nidus kann sich vergrößern beziehungsweise verkleinern; auch die Größe der arteriellen und venösen Anteile kann sich verändern (1,12,44).

Histologisch betrachtet weist der Nidus im Gegensatz zum gesunden Gewebe zwei Charakteristika auf:

- Zwischen den arteriellen Zubringern und den venösen Drainagen gibt es kein ausdifferenziertes Kapillarbett.
- Der Wandaufbau der Gefäße ist pathologisch, d.h. abschnittsweise fehlen große Strecken von einer der drei typischen

Gefäßwandbestandteile (Tunica intima – Tunica media- Tunica adventitia) (77).

Auch treten bei AVM Fibrosierungen, Verkalkungen, aneurysmatische Erweiterungen, Thrombosierungen und Rekanalisierungen auf. Teilweise bestehen arteriovenöse Shunts. Im umgebenden Parenchym können Kalk- oder, Hämosiderinablagerung, Neuronenverlust, Gliose, Ischämie oder sogar ein klinisch manifester Infarkt vorkommen (12,19,36,70,97).

## **2.2. Ätiologie**

Die Ursachen der Entstehung einer AVM sind nach dem heutigen Stand der Wissenschaft noch nicht geklärt. Bisher wird eine embryonale Entwicklungsstörung der primordialen vaskulären Kanäle des Hirns vermutet.

Zwischen dem 45. und 60. Tag der Embryogenese differenzieren sich aus dem bisher existierenden kapillaren Netzwerk des Gehirns die späteren Arterien, Venen und Kapillaren. Eine Dysgenese zu diesem Zeitpunkt führt zur Entstehung einer AVM mit anschließender Proliferation (57,80,103).

Diese Theorie wird auch dadurch gestützt, dass eine pränatale cerebrale arteriovenöse Malformation beschrieben ist (42).

Auffallend ist auch das vermehrte und multiple Auftreten von AVM bei der autosomal dominant vererbten hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (Rendu-Osler-Weber-Syndrom) (23,34,48).

## **2.3. Epidemiologie**

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass AVM häufig zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftreten. Es gibt keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied (12,95).

Bisher gibt es nur unzureichende Daten zur Epidemiologie cerebraler AVM. Die auf Autopsien verschiedener Zentren beruhenden Prävalenzschätzungen streuen zwischen 5 und 613 AVM pro 100.000 Personen (29).

Bei einer hypothetischen Rate von 10 AVM pro 100.000 Patienten wären MR-tomographische Querschnittsuntersuchungen von mindestens einer Million Probanden notwendig, um genügend genaue Schätzwerte für die Prävalenz von AVM zu erhalten (3).

### **2.4. Symptomatik der AVM**

Die Mehrzahl von arteriovenösen Malformationen scheint asymptomatisch zu sein. Bei einer Serie von 4530 konsekutiven krankenhausbasierten Autopsien fanden sich insgesamt 4,3% asymptomatische und symptomatische arteriovenösen Malformationen, wobei der Anteil symptomatischer bei lediglich 0,5% lag (54,73).

Am häufigsten wird eine AVM durch eine Blutung erstmalig festgestellt. Der Anteil an Blutungen, die zur Erstdiagnose führen, variiert bei den statistischen Angaben zwischen 30% und 82%. Als weitere initiale Zeichen ohne begleitende Blutung kommen Krampfanfälle, Kopfschmerzen und fokale neurologische Defizite in Betracht. Krampfanfälle traten in 16% bis 53%, Kopfschmerzen in 7% bis 48% und fokale neurologische Defizite in 1% bis 40 % der Fälle auf. (95).

Eine Analyse evaluierte die Symptomatik bei 1289 AVM Patienten statistisch. Als Hauptsymptom trat bei dieser Untersuchung bei 53 % eine Blutung auf, gefolgt mit 30 % generalisierten Krampfanfällen und 14 % chronischen Kopfschmerzen. Bei 10 % der Fälle traten fokale epileptische Anfälle auf. Des Weiteren zeigten 8% reversible, 7% persistierende und 5 % progressive neurologische Defizite (28).

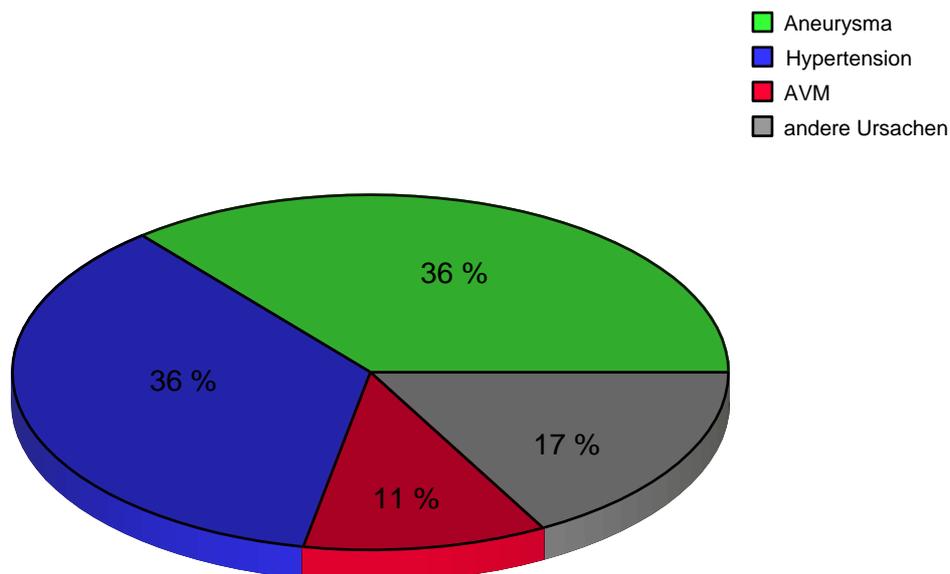
Andere selten beobachtete Symptome können Psychosyndrome, pulssynchrone Ohrgeräusche (58) und eine durch ein großes Shuntvolumen bedingte Linksherzinsuffizienz sein (83).

Vereinzelt kann durch eine venöse Kongestion ein Pseudotumor cerebri auftreten. Hierbei kann es unter anderem zu beidseitigen Stauungspapillen kommen (1).

HESSELINK (32) berichtete, dass 11% der nicht traumatischen intrakraniellen Blutungen auf die cerebrale AVM zurückzuführen waren.

Zur Veranschaulichung sind seine Ergebnisse in der *Abbildung 2* grafisch dargestellt.

### Nicht traumatische intrakranielle Blutungen



*Abbildung 2: Darstellung der Häufigkeitsverteilungen bei nicht traumatischen intrakraniellen Blutungen*

Bei Hirnblutungen aus einer AVM unterschieden KIM ET AL. (36) zwischen Aneurysmablutungen aus zuführenden Arterien und Blutungen aus dem Nidus.

Außerdem stellten KIM ET AL. fest, dass aneurysmatische Blutungen häufiger vorkamen als Blutungen aus dem Nidus.

### **2.5. Diagnostik**

Die Diagnostik bei arteriovenösen Malformationen dient zur (100):

- Sicherung der Diagnose
- Therapieplanung
- posttherapeutischen Evaluation.

Auf die zur Diagnostik dienenden technischen Geräte und Verfahren wird im Folgenden eingegangen.

#### **2.5.1. Dopplersonographie**

Bei der Dopplersonographie können sich arteriovenöse Malformationen mit einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit z.B. in der Arteria carotis interna als sogenannte Pseudostenosen bemerkbar machen (52).

#### **2.5.2. Transkranielle Farbduplexsonographie (TCCS)**

Die TCCS wird mit niederfrequenten Ultraschallsonden durchgeführt, wie sie auch in der Echokardiographie zum Einsatz kommen. Mit diesen Verfahren ist es möglich, die meisten großen (größer als 4 cm) bis mittelgroßen (2-4 cm) sowie circa zwei Drittel der kleinen (kleiner als 2 cm Durchmesser) AVM zu identifizieren.

Angiome, die außerhalb des Beschallungsfelds liegen, bleiben unerfasst. AVM mit kleinen "Feeder"-Arterien und Drainage-Venen sind mit der TCCS schwierig zu erfassen. Als Screeningmethode kommt die TCCS derzeit nicht zum Einsatz (37,40,51).

### **2.5.3. Elektroenzephalogramm (EEG)**

Zur vollständigen Diagnostik von Herdveränderungen mit erhöhter Anfallsbereitschaft ist das Elektroenzephalogramm unerlässlich. Das abgeleitete EEG weist häufig bei AVM pathologische Aktivität auf. Eine umschriebene pathologische Veränderung des EEGs entspricht jedoch aufgrund des „Steal-Phänomens“ nicht immer der Lokalisation der Gefäßmissbildung (52,83).

### **2.5.4. Computertomographie (CT)**

Die Computertomographie ist die Methode der Wahl bei Verdacht auf eine intrakranielle Blutung. Die CT gibt Auskunft über die Lokalisation und Größe der Blutung und ihre Folgen.

Für ältere Blutungen sind andere bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel MRT, oft zusätzlich erforderlich, da die CT dabei wenig Sensitivität aufweist.

Arteriovenöse Malformationen lassen sich im CT nativ und nach intravenöser Kontrastmittelapplikation ab einem Durchmesser von 1 cm meist zuverlässig nachweisen. Sie stellen sich als fleckig streifige inhomogene hypo- und hyperdense Veränderungen mit oder ohne Kalkeinlagerungen und wirken nicht oder nur wenig raumfordernd. In einigen Fällen zeigt das benachbarte Hirngewebe lokale Atrophie. Nach Kontrastmittelgabe kommen die erweiterten Blutgefäße als band- oder girlandenförmige hyperdense Strukturen zur Darstellung. Alternativ oder in Notfallsituationen stellt die kraniale CT-Angiographie eine wichtige Zusatzuntersuchung dar (1,53,64).

### **2.5.5. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

Im Gegensatz zum CT und der Angiographie lassen sich anatomische Details in der MRT besser wiedergeben (82).

Die MRT bietet sich auch zur Verlaufskontrolle nach operativer Entfernung, Embolisation oder radiochirurgischer Behandlung der AVM an. Zur Verifikation der Okklusion der Malformation nach einer radiochirurgischen Behandlung eignet sich die MRT–Untersuchung nur bedingt, da 16 % der Befunde falsch negativ sind (68).

### **2.5.6. Magnet-Resonanz-Angiographie**

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die zeitliche und örtliche Auflösung der MR-Angiographie nicht ausreichend für die Therapieplanung ist (22,94,101).

GAUVRIT ET AL. (20) wiesen in ihrer aktuellen Studie mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 100% einen Restnidus nach der Radiochirurgie in der 3D dynamischen Magnet-Resonanz-Angiographie nach.

### **2.5.7. Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a.DSA)**

Die Angiographie ist der „Goldstandard“ für die Darstellung der Arterien- und Venenanatomie (60).

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) aller 4 Hirngefäße ist das wichtigste diagnostische Instrument zur Darstellung einer AVM. Die DSA der cerebralen Gefäße, insbesondere in superselektiver Untersuchungstechnik mit Einschluss aller hirnversorgenden Arterien, gestattet (77):

- die topographische Zuordnung,
- die Beschreibung der Morphologie der Zuflüsse,
- die Kategorisierung des AVM- Nidus
- eine gute Darstellung der Drainageverhältnisse und
- das Erkennen der Versorgungsverhältnisse des Gehirns.

### **2.5.8. Dreidimensionale-Arteriographie (3D-Angiographie)**

BERENSTEIN und HARTMAN (2) konnten zeigen, dass der Einsatz von Hochgeschwindigkeitsrechnern in Verbindung mit Präzisions-Angiographiesystemen eine exakte isozentrische Rotation des C-Bogens ermöglicht. Diese Kombination erlaubt die dreidimensionale Darstellung von Bilddaten. Dabei erfolgt die Ausräumung anatomischer Unklarheiten durch Mehrfachprojektionen. Abhängig von der zu untersuchenden Pathologie sind Einsparungen bei Strahlendosis, Kontrastmittel und Untersuchungszeit möglich.

### **2.6. Lokalisation**

Die cerebralen AVM befinden sich zwischen 70% und 93% supratentoriell, meist im zentro-parietalen Kortex. Die Nidi verteilen sich etwa gleich auf beide Hemisphären und zu 5% in der Mittellinie. Intraventrikuläre AVM entwickeln sich nur selten. Ihr Anteil an der Gesamtzahl cerebraler Angiome beträgt weniger als 10% (36,71,102).

### **2.7. Klassifikation nach Spetzler und Martin**

SPETZLER und MARTIN (84) veröffentlichten 1986 ihre Klassifikation. Sie dient zur Einteilung der AVM nach Ihrer Operabilität (mikrochirurgische Exzision). Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 5 Punkten. Die SPETZLER- MARTIN Skala stellt *Tabelle 1* dar.

	Eigenschaft der AVM	Punkte
1.	Durchmesser der AVM	
	klein (max. Durchmesser < 3cm)	1
	mittel (max. Durchmesser 3 – 6cm)	2
	groß (max. Durchmesser > 6cm)	3
2.	Eloquenz der Lokalisation	
	non- eloquent	0
	eloquent*	1
3.	tiefe venöse Drainage	
	nicht vorhanden (nur oberflächlich)	0
	Vorhanden	1

\* Die Eloquenz der Hirnareale beinhaltet sensomotorischen und visuellen Kortex, Sprachkortex, Thalamus, Hypothalamus, innere Kapsel, Hirnstamm, Kleinhirnkerne und cerebelläre Pedunkel.

*Tabelle 1: SPETZLER- MARTIN Skala*

DE OLIVEIRA ET AL. (10) unterteilten die von SPETZLER UND MARTIN (84) mit Grad 3 klassifizierten AVM unter chirurgischen Aspekten in die Subgruppen:

- III A (großes Grad III AVM) und
- III B (kleines Grad III AVM in einem eloquenten Areal)

## **2.8. Blutungsrisiko**

Das jährliche Blutungsrisiko für eine nicht behandelte AVM beträgt 2 - 4 % und die Mortalitätsrate 1 % pro Jahr. Ein erhöhtes Risiko von 9,8 % besteht, wenn das Angiom in einer tiefen Hirnregion lokalisiert ist. Kam es bereits schon zu einer Blutung, erhöht sich das Risiko innerhalb des ersten Jahres auf 6 – 6,9%. (6,8,11,39,50,61,70,87).

Nur eine komplett okkludierte oder entfernte AVM weist kein Blutungsrisiko mehr auf (4,16,55).

## **2.9. Therapie**

Beim Vorliegen einer arteriovenösen Missbildung sind zurzeit die folgenden drei Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen:

- mikrochirurgische Exzision,
- Embolisation und
- Radiochirurgie.

Bei der Indikationstellung für eine AVM Behandlung empfiehlt es sich folgende Faktoren zu berücksichtigen(70):

- das Alter des Patienten
- der medizinische Zustand des Patienten
- ob eine Blutung bereits stattgefunden hat
- die Vorbehandlungen
- das Volumen bzw. der Durchmesser der arteriovenösen Malformation
- die Lokalisation der AVM
- die präsentierten Symptome.

### **2.9.1. Mikrochirurgische Exzision**

Die älteste Behandlungsoption für AVM ist die neurochirurgische Exzision. Die Eingriffe sind aufwendig, da intraoperativ jedes malformierte Gefäß erkannt und ligiert werden muss. Dabei ist zu beachten, dass die Blutzufuhr der angrenzenden Hirnareale gewährleistet bleibt.

Die Heilungsraten nach erfolgter mikrochirurgischer Exzision liegen zwischen 90% und 100 %. Die Angaben über die Morbidität als Operationsfolge bei kleinen AVM bis 3 cm schwanken zwischen 1,3 % und 10,6% und die Daten über die Mortalität liegen zwischen weniger als ein Prozent und 3,6 %. Rezidive nach erfolgreicher Resektion sind selten (18,24,29,31,34,56,75,79).

Die bereits erwähnte SPETZLER UND MARTIN-Skala dient zur Abschätzung des operativen Risikos. Bei Spetzler/Martin- Grad 1 bis 3 kommen Komplikationsraten bis zu 3% vor, während bei den Graden von 4 und 5 dagegen Morbiditätsraten von bis zu 20% auftreten können. Die behandlungsbedingte Letalität kann sich bei AVM SPETZLER und MARTIN Grad 5 auf 30 % erhöhen (24,85).

Es fällt auf, dass postoperative Komplikationen besonders bei großen AVM, tiefen venösen Drainagen und häufiger beim weiblichen Geschlecht auftreten (25,75).

### **2.9.2. Embolisation**

Die therapeutische Embolisation ist der künstliche Verschluss von Blutgefäßen über einen Katheter durch Verabreichung von flüssigen Kunststoffen, Kunststoffkügelchen bzw. Fibrinschwämmen.

Die Einsatzmöglichkeiten der Embolisation können kurativ, präoperativ oder palliativ sein. Die bisherige Zielsetzung der Embolisation von AVM ist es, eine Ausschaltung bzw. eine ausreichende Verkleinerung des Nidus sicher zu stellen, so dass die AVM weiterbehandelt werden kann. Einige Zentren nutzen

die Möglichkeit der Embolisation zur Größenreduktion vor der Radiochirurgie. Bei der präradiochirurgischen Embolisation besteht das Risiko der Rekanalisation der embolisierten Gefäße (1,15,21,33).

FRIZZEL und FISCHER (17) berichten über Heilungs- und Komplikationsraten bei 1246 AVM Fällen, mit einer Heilungsrate von 5 %, permanenten Ausfällen von 8% und einer Mortalität von 1%. SCHALLER, PAVLIDIS und SCHRAMM (74) geben in ihrer Veröffentlichung für die Embolisationstherapie eine Morbidität von 1,9 % bis 23 % und eine Mortalität von 2 % bis 11,5 % an.

Die aktuelle Studie von HAW ET AL. (27) aus 2006 belegt eine Gesamtrate der embolisationsbezogenen Mortalität und dauerhaften Morbidität von 3,9% pro Patient.

### **2.9.3. Radiochirurgie**

Die Möglichkeit der Behandlung mittels Radiochirurgie gibt es seit Mitte des 20. Jahrhunderts. Im Jahr 1951 prägte der schwedische Neurochirurg Lars LEKSELL (45) den Begriff Radiochirurgie.

Die Radiochirurgie unterteilt sich in invasive und nichtinvasive. Bei der invasiven Radiochirurgie - auch Brachytherapie oder interstitielle Bestrahlung genannt - wird die Strahlenquelle in das Zielgewebe implantiert.

Bei der nichtinvasiven Radiochirurgie erfolgt die Behandlung durch eine externe Strahlenquelle. Die Behandlung von AVM erfolgt durch die Anwendung nichtinvasiver Radiochirurgie. Die Bestrahlung setzt eine stereotakische Lokalisation des Zielpunktes voraus. Anschließend wird fokussierte energiereiche Photonenstrahlung von einer externen Strahlenquelle appliziert. Durch die Fokussierung entsteht in dem Zielvolumen eine hohe Einzeldosis und das umliegende Gewebe wird durch den Dosisgradienten geringfügig belastet.

Als Strahlenquelle zur Behandlung von arteriovenösen Malformationen eignen sich Photonen, Protonen sowie schwere Ionen.

## EINLEITUNG

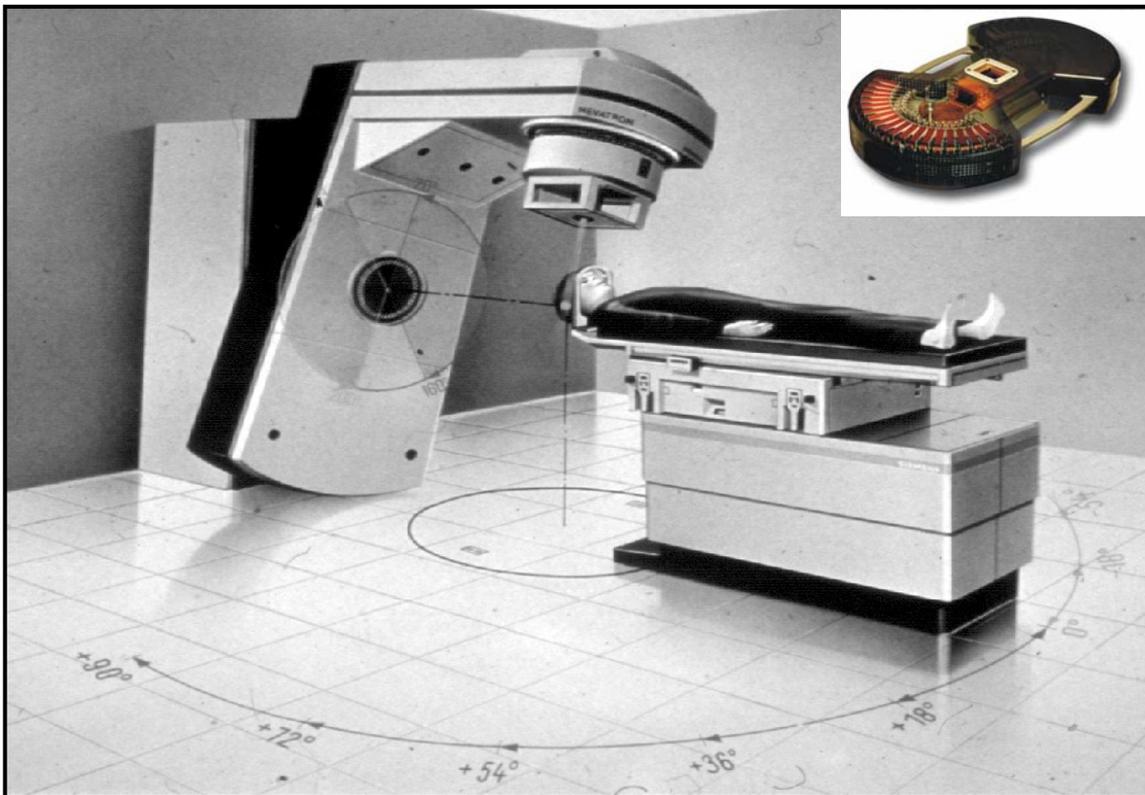
---

Zyklotrone bzw. Synchrotrone die Protonen bzw. schwere Ionen generieren, stehen aufgrund ihrer extrem hohen Kosten weltweit nur in geringer Anzahl zur Verfügung.

Kostengünstigere Behandlungsmethoden arbeiten mit Photonen.

In Schweden entwickelte Lars LEKSELL das mit Photonenstrahlung arbeitende so genannte „Gammaknife“. Es emittiert Gammastrahlung aus Cobalt-60-Quellen (45,46).

Die Arbeitsgruppen um STURM, PASTYR, HARTMANN und SCHLEGEL (91) entwickelten in Deutschland die Radiochirurgie mit Linearbeschleuniger auch LINAC (engl. **Linear Accelerator**) genannt (*Abbildung 3*).



*Abbildung 3: Linearbeschleuniger mit Mikro-Multileaf- Kollimator (oben rechts)*

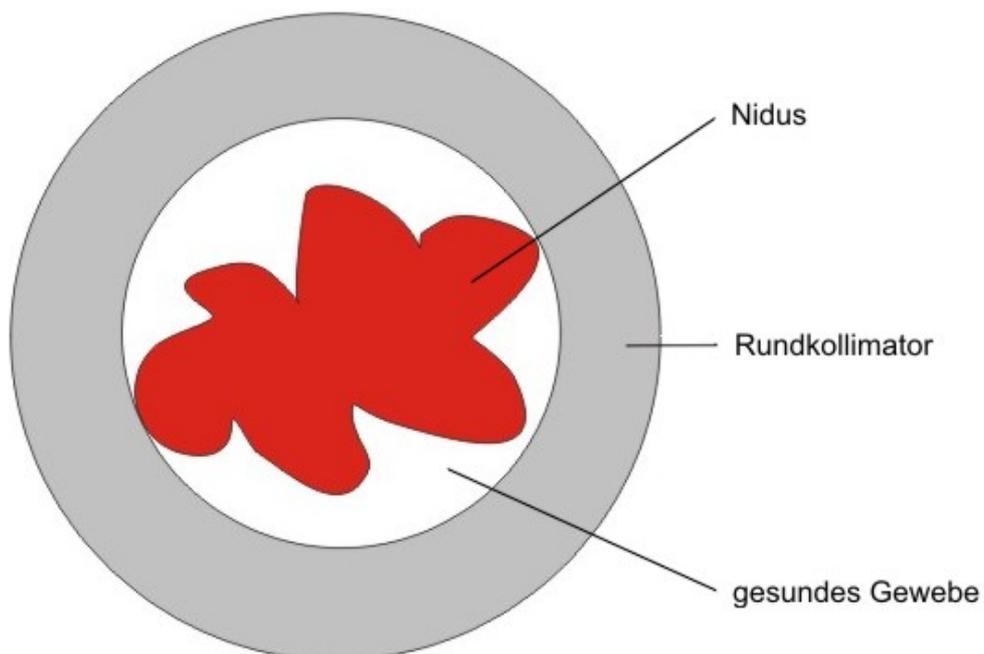
Linearbeschleuniger generieren Photonen durch den Prozess der „Bremsstrahlung“. Bei der Radiochirurgie mit einem modifizierten Linearbeschleuniger werden die konvergierten Strahlen mittels sekundärer Kollimatoren gebündelt (26,62,89).

Bis zur Erfindung der Multileaf- und Mikro-Multileaf-Kollimatoren kamen als sekundäre Kollimatoren ausschließlich Rundkollimatoren bei der Radiochirurgie zum Einsatz.

### Rundkollimatoren

Bei Rundkollimatoren, wie auf Schemazeichnung *Abbildung 4* deutlich sichtbar, treffen die gebündelten Strahlen auch auf gesundes Gewebe.

Abhängig von dem Durchmesser der Rundkollimatoren können sphärische Felder in einem Durchmesser von 5 bis 54 mm mit einem Dosisgradienten von 10 % für große Felder und 20 % für kleine Felder pro Millimeter zwischen dem gesunden Gewebe und dem Zielvolumen bestrahlt werden (90,92).

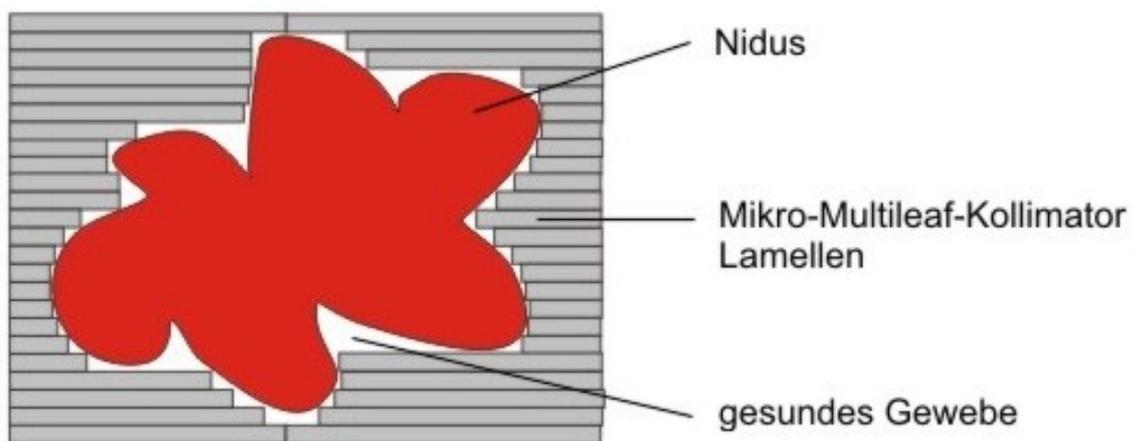


*Abbildung 4: Schemazeichnung vom Bestrahlungsfeld eines Rundkollimators*

### Multileaf-Kollimatoren

Anstatt Rundkollimatoren können aufgrund des technischen Fortschritts Multileaf- und Mikro-Multileaf- Kollimatoren am LINAC betrieben werden.

Multileaf- Kollimatoren und Mikro-Multileaf-Kollimatoren fokussieren die aus dem LINAC emittierte Strahlung mittels Lamellenpaaren. Ein MMLC bzw. MLC positioniert computergesteuert die Lamellen, so dass eine dynamische Anpassung der Strahlenfeldform an die Zielvolumenkontur erfolgt, wie aus der Schemazeichnung *Abbildung 5* zu entnehmen ist. Es gelingt dadurch, die Bestrahlung des perinidalen Gewebes auf ein Minimum zu reduzieren. Der Unterschied zwischen MLC und MMLC besteht in der Lamellenstärke (96).



*Abbildung 5: Schemazeichnung eines Bestrahlungsfelds eines Mikro-Multileaf-Kollimators*

ROSS ET AL. (72) untersuchten 36 Patienten mit 37 AVM, die sich einer Radiochirurgie unter Anwendung eines Standard-Multileaf-Kollimators unterzogen. Dabei fanden sie heraus, dass diese Technik sicher und effektiv ist. Die Okklusionsrate beträgt 90,4%. Sie ziehen auch in Betracht, dass diese Methode besonders geeignet sein könnte, um noch größere AVM zu behandeln.

### Strahlenbiologie

Der histopathologische verschließende Effekt der Bestrahlung beruht auf einer radiogenen Entzündung, die zu einer fibrösen Proliferation und Hyalinisierung der Intima führt und damit zu einer Verengung sowie Thrombosierung des Gefäßlumens und letztendlich zum Verschluss der AVM (38,76,93).

### Nachblutungsrisiko

Über Nachblutungen bei noch nicht obliterierten AVM nach erfolgter Radiochirurgie berichten mehrere Studien. Die Blutungen treten meist innerhalb des ersten Jahres auf. Das Nachblutungsrisiko von 2 - 4 % bis zum Verschluss entspricht dem von nicht rupturierten unbehandelten AVM (7,16,47,88).

### Obliterationszeit

Die mittlere Obliterationszeit einer radiochirurgischen behandelten AVM liegt bei 18 Monaten. Sobald morphologische Änderungen in der bildgebenden Diagnostik auftreten, sind dies Hinweise auf eine erfolgsversprechende Behandlung. Diese Veränderungen lassen sich 6 bis 18 Monate nach erfolgter Bestrahlung angiographisch nachweisen. Bei großen AVM kann die Zeitspanne bis zum kompletten Verschluss 3 bis 5 Jahre dauern (1,59,81,104).

### Obliteration

Angiographisch kontrollierte Obliterationsraten bei der Radiochirurgie gelangen in einer Höhe von 40% bis über 90% (5,14,16,30,67,102,104).

Bei kleinen (<3 ml) AVM liegen die Okklusionsraten zwischen 80 bis 90% (8,69,102). Die Verschlussraten von großen AVM (>10 ml) liegen meist unter 70% (8,16,102).

### Risikoanalysen für strahleninduzierte Komplikationen

Um das Risiko bei der radiochirurgischen Behandlung zu minimieren, untersuchten KONDZIOLKA ET AL. (39) die Bedeutung der Dosiskonformitäten bei der Radiochirurgie. In dieser Studie wird die Ansicht vertreten, dass nicht mehr als 12 ml gesundes Hirngewebe mit 10 Gy bestrahlt werden dürfen, um die Entwicklung strahleninduzierter Komplikationen zu vermeiden.

Die Größe des bestrahlten, gesunden Hirngewebes spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung radiogener Schäden. Dies haben VOGES, TREUER, STURM ET AL. (99) und VOGES, TREUER, LEHRKE ET AL. (98) in ihren Risikoanalysen nachweisen können. Danach sollte nicht mehr als 10 ml gesundes peritumorales/- nidales Hirngewebe mit 10 Gy bestrahlt werden.

### Einflussfaktoren auf den Erfolg der Radiochirurgie

Für den Erfolg einer radiochirurgischen Behandlung von arteriovenösen Malformationen erstellten POLLOCK und FLICKINGER (65) die folgende prognostische Formel:

AVM Risiko Bewertung =

$$\begin{aligned} & (0.1) \times (\text{AVM Volumen in cm}^3) \\ + & (0.02) \times (\text{Patientenalter in Jahren}) \\ + & (0.3) \times (\text{Lokalisation des Nidus}^*) \end{aligned}$$

\* Die Lokalisation der AVM wird dabei mit folgenden Punkten bewertet:

- 0 = frontal oder temporal
- 1 = parietal, occipital, intraventrikulär, corpus callosum, cerebellär oder Basalganglien
- 2 = thalamisch oder Hirnstamm

Die Wahrscheinlichkeit, ein exzellentes Ergebnis zu erreichen, klassifizierten POLLOCK UND FLICKINGER (65). Ein exzellentes Ergebnis heißt ein kompletter AVM-Verschluss ohne Radiochirurgie-assoziierte Komplikationen (neue oder

progrediente neurologische Defizite). Die Einteilung lässt sich aus der Tabelle 2 entnehmen.

---

Punktwert	Prozentzahl um ein exzellentes Ergebnis zu Erreichen
$\leq 1$ (exzellentes Ergebnis)	95 %
$\leq 1,25$	80 %
$\leq 1,5$	70 %
$\leq 1,75$	60 %
$\leq 2$	50 %
$> 2$	40 %

---

*Tabelle 2: Pollock Klassifikation*

### **3. Eigene Untersuchung**

In der Zeit vom März 2001 bis Juni 2006 führte die KLINIK FÜR STEREOTAXIE UND FUNKTIONELLE NEUROCHIRURGIE DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN - zusammen mit der Klinik für Strahlentherapie - bei 66 Patienten mit cerebralen arteriovenösen Malformationen eine radiochirurgische Behandlung mit einem modifizierten Linearbeschleuniger unter der Anwendung eines computergesteuerten Mikro-Multi-Leaf-Kollimators durch.

Eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 6 Monaten hatten 61 von 66 Patienten und wurden in die Studie eingeschlossen.

#### **3.1. Kriterien**

Grundlegende Kriterien für die Auswertung waren der klinische und der radiologische Verlauf.

Untersucht wurden folgende Kriterien:

- Alter
- Geschlecht
- Symptome bei der Diagnosestellung
- Maximaler Durchmesser der arteriovenösen Malformation zur Zeit der Radiochirurgie
- Lokalisation der arteriovenösen Malformation
- venöse Drainage
- Spetzler und Martin Klassifikation
- Pollock Vorhersagesystem
- Behandlungen vor der Radiochirurgie
- relevante Nebenerkrankung (Komorbidität)
- therapeutische Dosis
- maximale Dosis

- Isodose
- Nachbeobachtungszeit
- Verhalten der AVM nach der Behandlung in Bezug auf Blutung, Tod und neu aufgetretene Symptomatik
- Zeitraum bis zur Okklusion
- Okklusionsraten
- Strahleninduzierte bildmorphologische Veränderungen

### **3.2. Erhobene Daten**

Die eingegebenen Daten, die der Statistik zu Grunde lagen, stammten aus folgenden Quellen:

- Operationsprotokollen
- ambulanten und stationären Krankenakten
- dem Computerarchiv der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie
- Bildgebung einschließlich MRT, DSA und CCT
- aus den Plänen von STP<sup>®</sup> (Stereotactic Treatment Planning Version 3.50-4) der Firma Leibinger
- Zusatzprogramme DVH 2.0 (Dosis Volume Histogramm) und measure\_voi
- Kontakten mit den Patienten und ihren Ärzten

### **3.3. Klassifikation**

Zur Einteilung der AVM diente die in der Literatur beschriebene SPETZLER und MARTIN Klassifikation (84), die DE OLIVERIA ET AL. (10) modifizierten. Ebenfalls kam das in der Einleitung erwähnte Vorhersagesystem nach POLLOCK ET AL. (65) zur Anwendung.

Die Erhebung der dafür erforderlichen Daten erfolgte durch das in der KLINIK FÜR STEREOTAXIE UND FUNKTIONELLE NEUROCHIRURGIE entwickelte Programm „measure\_voi“. Es ermöglichte die Messung des maximalen Durchmessers. Als Grundlage für die Berechnung diente der im STP® abgegrenzte Nidus. Das Programm „measure\_voi“ ermittelte automatisch im dreidimensionalen Raum den maximalen Diameter.

Anhand von CT, MRT und DSA Bildern konnte die anatomische Lokalisation bestimmt werden.

Die Art der venösen Drainage war anhand von MRT Bildern und digitalen Subtraktions- Angiographiebildern ersichtlich.

### **3.4. Volumenbestimmung**

Die Volumen- bzw. Größenbestimmung erfolgte anhand der Planungsdaten. Die Größeneinteilung der arteriovenösen Malformation erfolgte durch die von ROSS ET AL. (72) modifizierte Skalierung nach FRIEDMANN ET AL. (16).

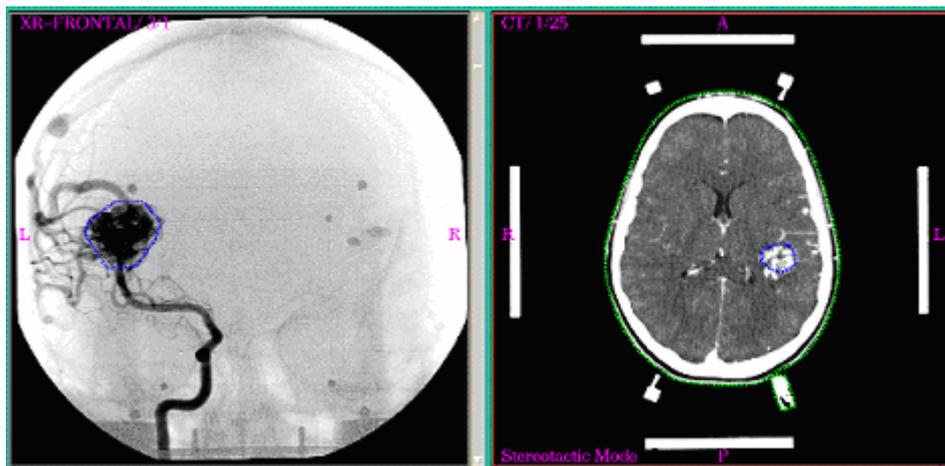
### **3.5. Planung und Behandlung**

Die zur Planung und Durchführung der radiochirurgischen Behandlung in der KLINIK FÜR STEREOTAXIE UND FUNKTIONELLE NEUROCHIRURGIE DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN zur Anwendung kommenden Hard- und Softwarekomponenten sind in mehreren Veröffentlichungen beschrieben (89-92).

Für die stereotaktisch geführte LINAC Radiochirurgie erfolgte eine multimodale Planung. Diese erforderte eine multidisziplinäre Kooperation zwischen interventionellen Neuroradiologen, Strahlentherapeuten, Medizinphysikern mit stereotaktisch ausgebildeten Neurochirurgen.

Vor der Bestrahlungsplanung vollzog sich der Behandlungsablauf in folgenden Schritten:

- Präoperative Anfertigung einer hoch auflösenden Magnetresonanztomographie in Dünnsichttechnik (2 mm Schichtdicke)
- Einspannen des Kopfes in einen modifizierten CT- kompatiblen RIECHERT-MUNDINGER-Rahmen unter Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose (stereotaktischer Rahmen)
- Stereotaktisches CT mit Lokalisator und jodhaltigem Kontrastmittel
- i.a. DSA
- Kalibrierung der Bilddaten auf die stereotaktischen Koordinaten
- Planung auf STP<sup>®</sup> (Stereotactic treatment Planing) der Firma Leibinger-Stryker, Freiburg siehe *Abbildung 6*
  - Bildkorrelation und Bildfusion
  - Abgrenzung des Zielvolumens und der Risikostrukturen unter Einbezug aller Bildmodalitäten



*Abbildung 6: Ausschnitt aus dem Planungsprogramm STP<sup>®</sup>*

*links intraoperative Abgrenzung des Nidus auf der Angiographie, rechts Anzeige der Abgrenzung im stereotaktisch lokalisierten Computertomogramm*

Nach Durchführung der Vorbereitungen erfolgte die Übertragung der Daten in das Programm Virtuoso 3.0. Das Programm Virtuoso 3.0 wurde speziell für den Mikro-Multileaf-Kollimator entwickelt. Durch dieses Programm entsteht der Bestrahlungsplan. Der Strahlungsplan beinhaltet:

## EIGENE UNTERSUCHUNG

- die Stellung der 40 Wolframlamellenpaare des Mikro-Multileaf-Kollimators (Stärke, 1,1 mm)
- Festlegung der Einstrahlrichtungen
- Anpassung der Feldformen (max. Feldgröße 64 mm x 72 mm)
- Dosisevaluation

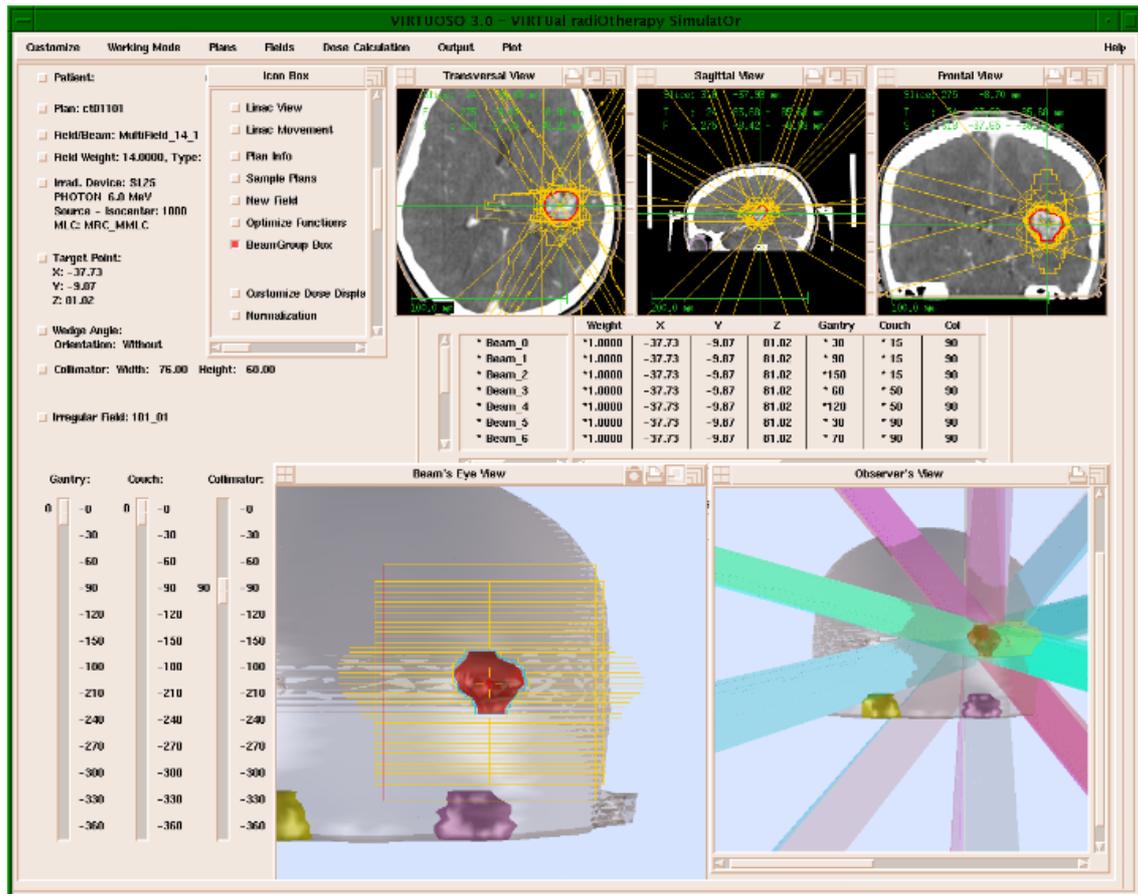


Abbildung 7: Planungsprogramm Virtuoso 3.0 mit visueller Anschauung der Stellung der Lamellen und Einstrahlrichtungen

Nach Abschluss der Planung wurde die Bestrahlungsbehandlung durchgeführt. Zunächst erfolgte die Einstellung des Bestrahlungszielpunktes am Patienten und anschließend die Justierung des Zielpunktes im Isozentrum des Linearbeschleunigers mittels Positionierer und Laserjustierungshilfe. Nach Überprüfung des Punktes mittels Laser erfolgte die radiochirurgische

Bestrahlung. Nach Abschluss der Bestrahlung und Entfernung des stereotaktischen Rahmens schloss sich eine stationäre Überwachung für eine Nacht an.

### **3.6. Nachsorgeprogramm**

Gemäß unserem Nachsorgeprogramm wurden die ersten MRT-Kontrollaufnahmen (mit und ohne Kontrastmittel) 6 und 18 Monate nach der radiochirurgischen Behandlung durchgeführt. Zusammen mit einem aktuellen neurologischen Befund wurden die MRT-Aufnahmen in der KLINIK FÜR STEREOTAXIE UND FUNKTIONELLE NEUROCHIRURGIE der Universität zu Köln beurteilt.

Bei sicheren Hinweisen auf AVM- Okklusion in der MRT wurde die cerebrale i.a. DSA zur Verifikation eines AVM- Verschlusses durchgeführt.

Zudem wurden die Patienten telefonisch und oder schriftlich in Form eines Fragebogens (siehe Anhang) kontaktiert, um den klinischen Verlauf zu vervollständigen.

### **3.7. Statistische Methoden**

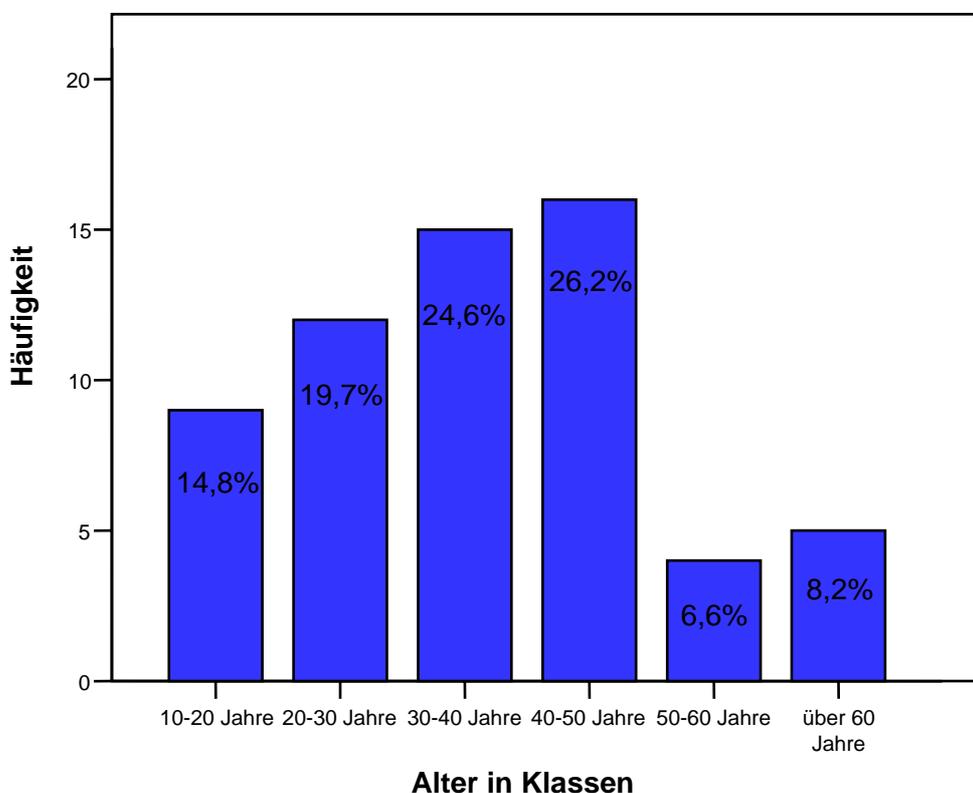
Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS® für Microsoft Windows® in der Version 12 (2006).

Für die statistische Auswertung fanden deskriptive Methoden Anwendung. Zur Analyse kam die Möglichkeit der Kreuztabellen mit Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) –Test zur Anwendung. Die KAPLAN-MEIER-METHODE veranschaulichte den Zeitraum bis zur Okklusion.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologische Faktoren: Alter und Geschlecht

Das mediane Alter der 61 Patienten lag bei  $37,7 \pm 14,1$  Jahren (mittleres Alter: 36,6 Jahre). Der jüngste Patient war zum Bestrahlungszeitpunkt 11,5 Jahre und der älteste 68,3 Jahre alt. Die Häufigkeitsverteilung des Alters in Klassen stellt die *Abbildung 8* dar.



*Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Alters in Klassen*

Bei den behandelten Patienten bestand kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung (weiblich / männlich: 31 / 30).

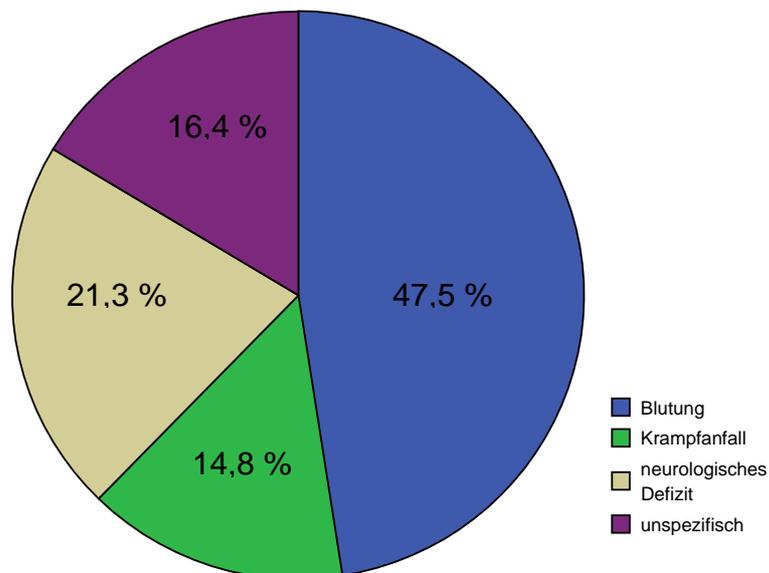
#### 4.2. Symptome bei der Erstmanifestation

Die Patienten (n=61) erlitten in 47,5% der Fälle eine intrakranielle Blutung, in 21,3% neurologische Defizite („steal“-Phänomen), in 14,8% epileptische Anfälle (fokale oder generalisierte) und in 16,4% der Fälle unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Tinnitus.

Die Daten sind in der *Tabelle 3* erfasst und in der *Abbildung 9* veranschaulicht.

	Häufigkeit	Prozent
Blutung	29	47,5
Krampfanfall	9	14,8
neurologisches Defizit	13	21,3
Unspezifische Symptomatik	10	16,4

*Tabelle 3: Verteilung der Hauptsymptomatik bei Erstmanifestation*



*Abbildung 9: Verteilung der Hauptsymptomatik bei Erstmanifestation*

### 4.3. Maximaler Durchmesser und Volumen der AVM

Der maximale Durchmesser der einzelnen AVM lag zwischen 1,4 cm bis 6,4 cm  $\pm$  1,23 cm (Median: 3,27 cm) und das Volumen reichte von 0,36 ml bis 62 ml  $\pm$  9,1  $\pm$  10,68 ml (Median: 6,1 ml).

Die Volumeneinteilung nach FRIEDMAN ET AL. (16), modifiziert nach ROSS ET AL. (72) ist in der *Tabelle 4* und *Abbildung 10* dargestellt.

AVM Volumenkatgorie	Anzahl	Prozent
<1 ml	4	6,6
1-4 ml	20	32,8
4-10 ml	17	27,9
10-25 ml	17	27,9
>25 ml	3	4,9

*Tabelle 4: Einteilung der Volumen in Klassen nach Friedman et al. (16) modifiziert nach Ross et al.(72)*

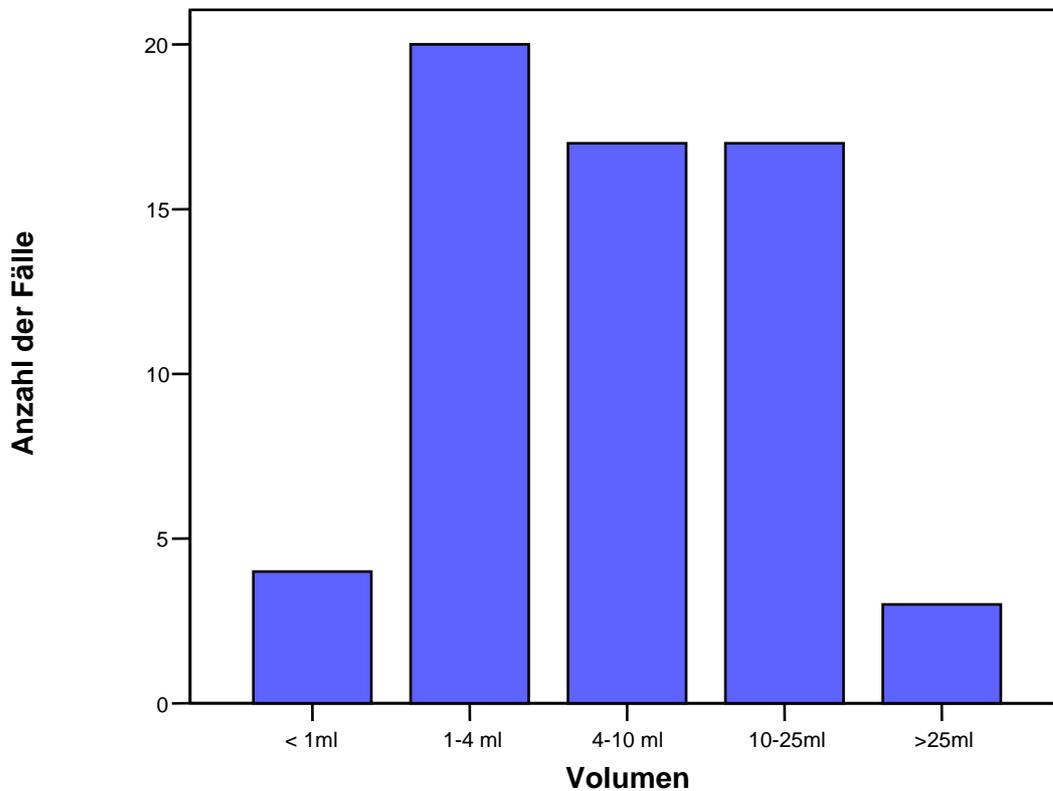


Abbildung 10: Balkendiagramm der Volumeneinteilung nach Friedman et al. (16) modifiziert nach Ross et al. (72).

#### 4.4. Lokalisation und venöse Drainage der AVM

Bei 56 (91,8%) Patienten lag die AVM supratentoriell und bei 5 (8,2%) infratentoriell. Eine tiefe Drainage stellte sich bei 49 (80,3%) Patienten dar. Die cerebralen arteriovenösen Malformationen waren bei 26 (42,6 %) der Behandelten periventrikulär lokalisiert.

Der Nidus befand sich bei 56 Patienten (91,8 %) in eloquenten Hirnregionen. Bei 24 (39,3 %) Patienten liegt der Nidus in tiefen Hirnarealen. Als tiefe Hirnareale gelten Thalamus, Stammganglien und Hirnstamm.

## ERGEBNISSE

---

	Zahl der Patienten	Prozente
Supra /infratentoriell	56 /5	91,8% / 8,2%
Periventrikulär	26	42,6 %
Eloquent	56	91,8 %
Tiefe Hirnareale	24	39,3 %
Tiefe Drainage	49	80,3 %

*Tabelle 5: Lokalisationen und tiefe Drainage*

### 4.5. Klassifikation der AVM

Die Verteilung nach der SPETZLER UND MARTIN (84) Klassifikation ist in der *Tabelle 6* dargestellt. Der Anteil der Grad IV Malformationen fiel mit 47,5 % auf.

Spetzler Martin Klassifikation		
modifiziert nach de Oliveria (10)	Häufigkeit	Prozent
Grad I	2	3,3
Grad II	7	11,5
Grad III A	4	6,6
Grad III B	17	27,9
Grad IV	29	47,5
Grad V	2	3,3

*Tabelle 6: Modifizierte AVM Klassifikation nach Spetzler- und Martin*

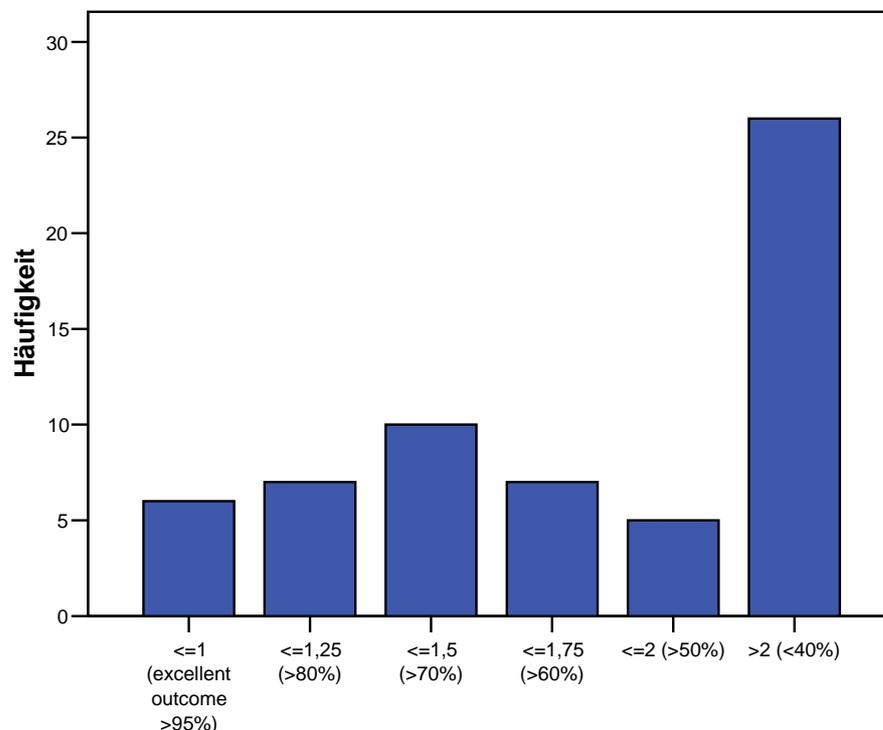
#### 4.6. Einteilung der Patienten nach dem Pollock Vorhersagesystem

Die Prognose für eine AVM- Okklusion gemäß dem Pollock-Vorhersagesystem, ist in der *Tabelle 7* und der *Abbildung 11* veranschaulicht.

Hier wiesen 26 Patienten (42,6%) eine Quote >2, (d.h. eine geringe Verschlusswahrscheinlichkeit < 40%) auf.

	Häufigkeit	Prozent
<=1 (>95%)	6	9,8
<=1,25 (>80%)	7	11,5
<=1,5 (>70%)	10	16,4
<=1,75 (>60%)	7	11,5
<=2 (>50%)	5	8,2
>2 (<40%)	26	42,6

*Tabelle 7: Statistische Ergebniserhebung der eigenen Untersuchung nach dem Pollock-Vorhersagesystem (65).*



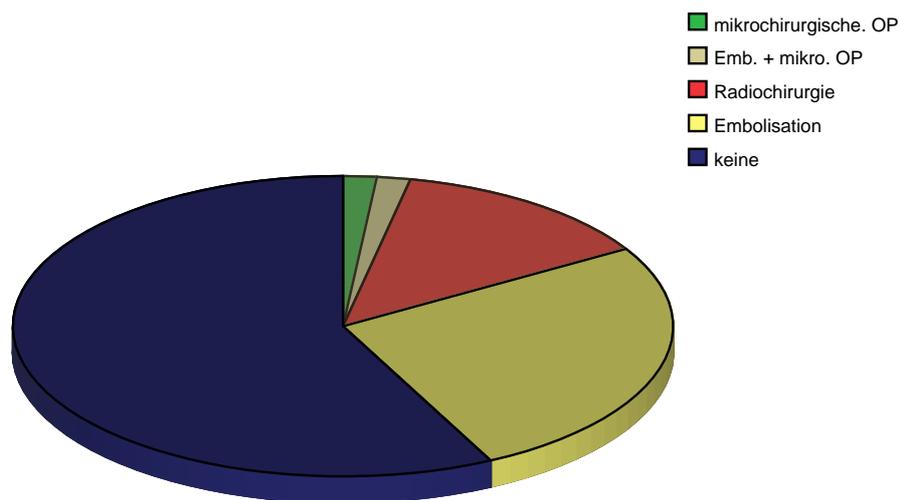
*Abbildung 11: Veranschaulichung der Untersuchungsergebnisse nach dem Pollock-Vorhersagesystem (65).*

#### 4.7. Behandlungen vor der MMLC Radiochirurgie

26,2% der Patienten (n=16) waren vor der MMLC Radiochirurgie embolisiert, 13,1% (n=8) waren radiochirurgisch behandelt und 3,2% (n=2) operiert. Die übrigen 35 Patienten (57,4%) wurden primär mittels MMLC Radiochirurgie behandelt. *Tabelle 8* und *Abbildung 12* fassen die Daten zusammen.

AVM Behandlung vor Radiochirurgie	Häufigkeit	Prozent
Embolisation	16	26,2
mikrochirurgische OP	1	1,6
Emb. + mikrochirurg. OP	1	1,6
RS (LINAC, GK oder Protonen)	8	13,1
keine Vorbehandlung	35	57,4

*Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Behandlungsmaßnahmen vor Radiochirurgie*

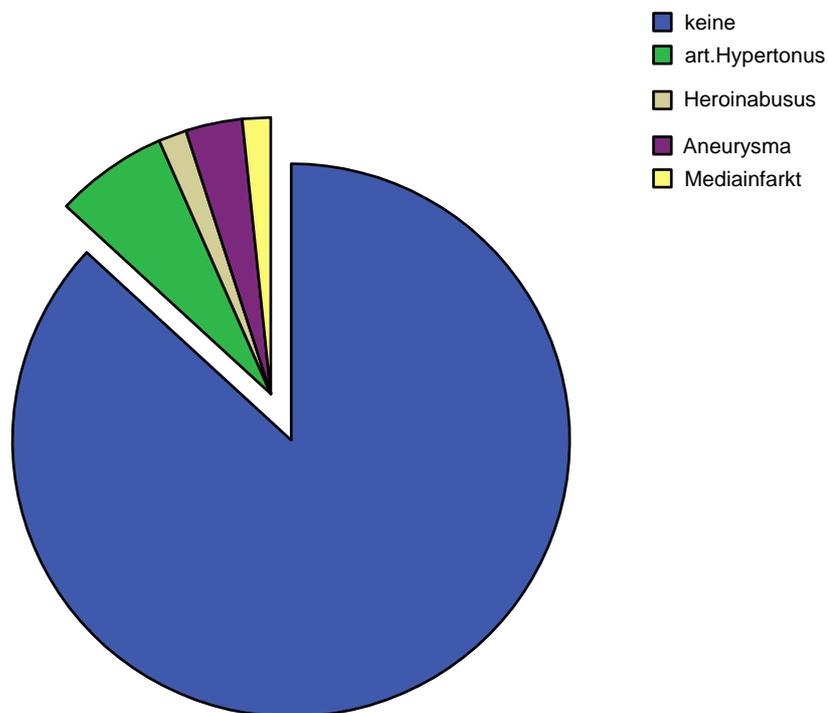


*Abbildung 12: Behandlungsmaßnahmen vor Radiochirurgie*

#### 4.8. Komorbidität

Bei den hier untersuchten Patienten bestanden an Begleiterkrankungen in 6,6% (n=4) eine arterielle Hypertonie, in 3,3% (n=2) ein assoziiertes Aneurysma, in 1,6% (n=1) ein Heroinabusus und in einem Fall (1,6%) ein Zustand nach Mediainfarkt. 86,9% der Patienten wiesen keine Komorbidität auf.

In der *Abbildung 13* ist die Häufigkeitsverteilung der Befunde abgebildet.



*Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen*

#### 4.9. Applizierte Dosen

Die applizierte therapeutische Dosis, entspricht der Strahlendosis am Rand des behandelten Volumens - diese wird auch als therapeutische Dosis bezeichnet - lag im Minimum bei 9,0 Gy und im Maximum 24,0 Gy, bei einem Mittelwert von  $15,7 \pm 3,8$  Gy.

Die innerhalb des Bestrahlungsfeldes verabreichte Maximaldosis erstreckte sich von 12,4 Gy bis 30 Gy. Der Median der Maximaldosen betrug  $20,0 \text{ Gy} \pm 4,9$ . Die verabreichte Isodose lag im Mittelwert bei 77,5% und im Median bei 80% der Maximaldosis (Intervall: Standardabweichung beträgt 6,5%).

Der Mittelwert des perinidalen gesunden und mit 10 Gy bestrahlten Hirnvolumens (VOI 10) betrug  $7 \text{ ml} \pm 3,12$  bei einem minimalen und maximalen Wert von 1,2 ml bzw. 11,5 ml.

#### 4.10. Nachuntersuchungszeitraum des klinischen Verlaufs

Alle 61 Patienten wurden in die klinische Nachuntersuchung einbezogen. Die Zeit der klinischen Nachbeobachtung reicht von 4,24 bis 56,35 Monaten, der Mittelwert beträgt  $27,3 \pm 12,9$  Monate. Ein Patient weist eine Nachuntersuchungszeit von 4,24 Monaten auf. Dieser Patient ist 4,24 Monate nach der Behandlung verstorben.

#### 4.11. Neu aufgetretene Symptome nach der MMLC Radiochirurgie

Die *Tabelle 9* zeigt die Symptome, die nach der radiochirurgischen Behandlung aufgetreten sind.

	Gesamt	Temporär	Permanent	Progredient
Krampfanfälle	3	2	1	0
neuro. Defizit	3	3	0	0
unspezifische Symptome	2	1	0	1
Gesamt	8	6	1	1

*Tabelle 9: Neue oder progrediente Symptomatik nach der Radiochirurgie*

Insgesamt traten bei drei Patienten (4,9%) nach der Radiochirurgie intrakranielle Blutungen auf. Einer der Patienten erlitt eine Rezidivblutung und die anderen 2 Patienten entwickelten neue AVM-Blutungen. Ein Patient dieser Gruppe wies anamnestisch einen arteriellen Hypertonus auf und verstarb an der neu aufgetretenen AVM-Blutung. Alle Blutungen ereigneten sich innerhalb der ersten 10 Monate nach der Therapie.

#### **4.12. Radiologische Nachuntersuchung**

Von 61 Patienten erfüllten 40 die Kriterien für den Einschluss in die radiologische nachuntersuchte Gruppe. Eingeschlossen sind auch die Patienten, die eine radiologisch dokumentierte i.a. DSA Okklusion schon nach weniger als 3 Jahren aufwiesen. Die restlichen 21 Patienten wurden aus der radiologischen Auswertung aufgrund der folgenden Kriterien ausgeschlossen:

- 1 Patient lehnte die bildgebende Nachuntersuchung ab
- 1 Patient war nach der ersten MRT nicht mehr erreichbar („lost of follow-up“)
- bei einem Patienten war die MRT nicht beurteilbar (die Angiographie steht bevor).
- 1 Patient ist an den Folgen einer Hirnblutung verstorben
- 17 von 21 Patienten, wiesen ein radiologisches „follow-up“ von weniger als 3 Jahre auf. Von den 17 Patienten hatten drei ein AVM- Volumen > 25 ml.

#### **4.13. Radiologischer Nachuntersuchungszeitraum**

Der Mittelwert der letzten radiologischen Nachbeobachtung liegt bei  $32 \pm 11$  Monaten.

Die Zeit der letzten radiologischen Nachbeobachtung reicht von 12,4 Monaten bis 56,2 Monaten. Der Medianwert liegt bei  $32,2 \pm 11,0$  Monaten.

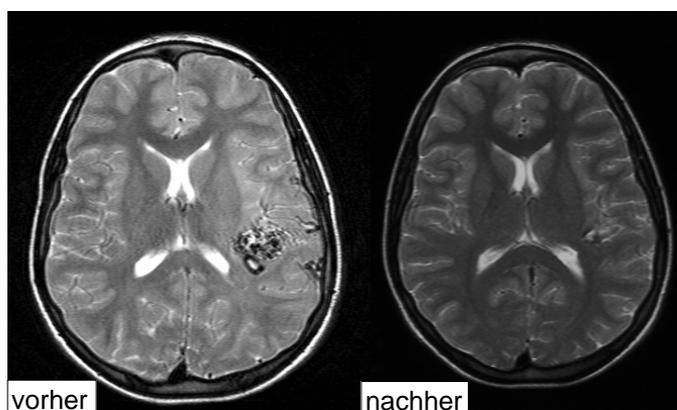
**4.14. Okklusion und Zeitintervall bis zum AVM Verschluss**

Bei 52,5% (n=21) der Patienten zeigte sich eine angiographisch nachgewiesene Okklusion. Bei 5% (n=2) lag eine Teilokklusion und 5% (n=2) eine persistierende venöse Drainage vor. 16 Patienten wurden bisher nur kernspintomographisch nachuntersucht und zeigten in 25% (n=10) der Fälle eine Okklusion. Bei 10 % (n=4) lag ein Teilnidus und 2,5% (n=1) eine persistierende venöse Drainage vor. Der Patientengruppe (n=10) 25% mit der kernspintomographisch nachgewiesenen Okklusion steht die digitale Subtraktionsangiographie noch bevor. Die Gesamtokklusionsrate (DSA + MRT) liegt bei 77,5%. Die Ergebnisse sind in der *Tabelle 10* dargestellt.

	DSA	MRT	Gesamt
Okklusion	21 (52,5%)	10 (25%)	31 (77,5%)
Teilokklusion	2 (5%)	4 (10%)	6 (15%)
Venöse Drainage	2 (5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
Keine Änderung	0	0	0

*Tabelle 10: Verschlussverhalten unterteilt zwischen DSA und MRT*

*Abbildung 14* ist ein repräsentatives Beispiel für eine kernspintomographische Okklusion.



*Abbildung 14: T2- gewichtete MRT einer 20 Jahre alten Patientin mit einer links parietalen AVM (links vor, rechts nach der Radiochirurgie)*

Vor der radiochirurgischen Behandlung unterzog sich ein Patient einer Teilembolisation. Nach der Bestrahlung zeigte sich eine Rekanalisation des Embolisats. Aufgrund der Gesamtgröße (18,82 ml und max. Durchmesser von 5,0 cm) und der unmittelbaren Nähe zum optischen System konnte keine Indikation zu einer erneuten radiochirurgischen Behandlung gestellt werden.

Volumen	Angiographie		MRT		Gesamt- okklusion in %
	Okklusion	Keine Okklusion	Okklusion	Keine Okklusion	
<1 ml (n=4)	2	0	2	0	100%
1-4 ml (n=16)	11	0	4	1	94%
4-10 ml (n=10)	5	2	2	1	70%
10-25 ml (n=10)	3	2	2	3	50%
Gesamt (n=40)	21	4	10	5	77,5%

*Tabelle 11: Verschlussverhalten eingeteilt in Volumengruppen*

Die Okklusion bzw. fehlende Okklusion ist in Volumenklassen in der Tabelle 11 aufgeführt. Bei AVM, die ein Volumen kleiner als 1 ml haben, beträgt die Verschlussrate 100%. In der Gruppe der AVM, deren Volumen 1-4 ml beträgt, ist die Okklusionsrate 94%. In der Volumenklasse der 4-10ml AVM ist eine Okklusionsrate von 70% zu verzeichnen. 50% Okklusionsrate liegen in der Klasse der 10-25ml AVM vor. Durchschnittlich ergibt sich eine Gesamtokklusionsrate von 77,5%.

Ein Beispiel für eine angiographisch nachgewiesene Okklusion ist in der Abbildung 15 dargestellt.

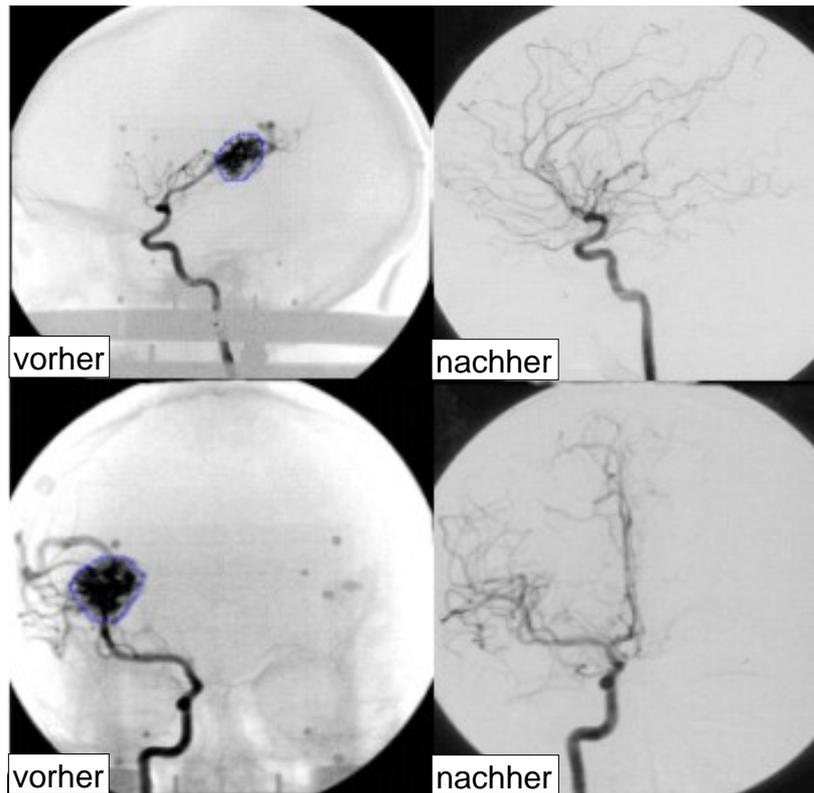


Abbildung 15: Beispiel für eine DSA vor und nach der Radiochirurgie. Die Aufnahmen zeigen das Stromgebiet der Arteria carotis interna dextra frontal (unten) und lateral (oben).

Die KAPLAN-MEIER-Kurve zeigt in *Abbildung 16* die Okklusionskurve. Die zensierten Fälle sind die Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch keine Okklusion zeigten. Die ersten Verschlüsse wurden nach circa 10 Monaten festgestellt. Wie aus der Kurve ersichtlich, trat die Okklusion in der Hälfte der Fälle erst nach 36 Monaten ein.

**Zeit bis zur Okklusion der arteriovenösen Malformation**

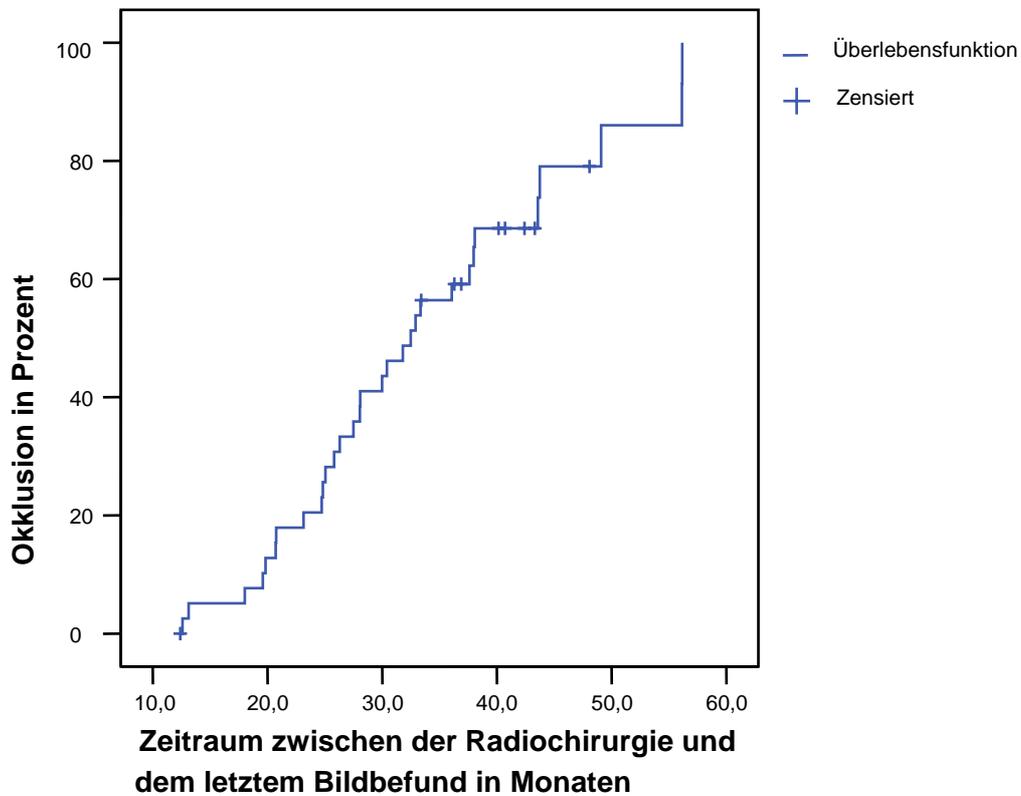


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des zeitlichen Zusammenhangs bis zur AVM-Okklusion

In der *Tabelle 12* werden die AVM-Verschlussraten in die von DE OLIVEIRA ET AL. (10) modifizierte SPETZLER UND MARTIN (84) Klassifikation eingeteilt.

	Grade I	Grade II	Grade IIIA	Grade IIIB	Grade IV	Gesamt
AVM-Verschluss	2	6	2	11	10	31
Teilnidus	0	0	0	1	5	6
Drainage	0	0	1	0	2	3
Gesamt	2	6	3	12	17	40

*Tabelle 12* :Kreuztabelle der Verschlussraten eingeteilt in die von DE OLIVEIRA ET AL. (10) modifizierte SPETZLER UND MARTIN (84) Klassifikation

## ERGEBNISSE

Für den Erfolg einer radiochirurgischen Behandlung von arteriovenösen Malformationen erstellten POLLOCK und FLICKINGER (65) eine prognostische Formel für die Wahrscheinlichkeit, ein exzellentes Ergebnis („Excellent outcome“) zu erreichen. „Excellent outcome“ heißt kompletter AVM- Verschluss und keine neuen oder progredienten neurologischen Defizite. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 13 dargestellt. Insgesamt haben 24 Patienten das exzellente Ergebnis erfüllt. Bei 16 Patienten wurde entweder der Nidus nicht verschlossen oder es traten neue neurologische Defizite auf, wenn auch nur temporär.

	Okklusion		keine Okklusion		Gesamt:
	n	%	n	%	
<=1 („excellent outcome“ >95%)	5	83,33	1	16,67	6
<=1,25 (>80%)	5	71,43	2	28,57	7
<=1,5 (>70%)	4	66,67	2	33,33	6
<=1,75 (>60%)	2	66,67	1	33,33	3
<=2 (>50%)	2	100	0	0	2
>2 (<40%)	6	37,5	10	62,5	16
Gesamt:	24	60	16	40	40

Tabelle 13: Einteilung der eigenen Ergebnisse nach dem Vorhersagesystem von POLLOCK und FLICKINGER (65)

### 4.15. Strahleninduzierte bildmorphologische Veränderungen

13 von 40 Patienten zeigten in der Kernspintomographie bildmorphologische Veränderungen nach der MMLC LINAC Radiochirurgie. *Tabelle 14* fasst die Bildveränderungen zusammen. Von den 13 Patienten entwickelten 3 Patienten 6-13 Monate nach der MMLC Radiochirurgie temporäre Beschwerden (ein Patient eine Fazialisparese, ein anderer eine Hemiparese und ein weiterer einen einmaligen fokalen Krampfanfall).

	Häufigkeit
Keine Veränderungen	27
symptomatisches Ödem	1
asymptomatisches Ödem	2
KM- Enhancement ohne Ödem (asymptomatisch)	4
asymptomatisches KM- Enhancement mit Ödem	4
symptomatisches KM- Enhancement mit Ödem	2

*Tabelle 14: Häufigkeiten der bildmorphologischen Veränderungen nach der MMLC LINAC Radiochirurgie*

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der radiochirurgischen Therapie von arteriovenösen Malformationen mittels Mikro-Multi-Kollimatortechnik.

Die Daten aus den Untersuchungen zur radiochirurgischen Behandlung von cerebralen arteriovenösen Malformationen von FLICKINGER ET AL. (14), FRIEDMANN ET AL. (16), KÖLNER ARBEITSGRUPPE 2004 (102), ROSS ET AL. (72), ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) und der eigenen Untersuchung werden verglichen bzw. diskutiert.

Die Ergebnisse aus dem Jahre 2004 der KLINIK FÜR STEREOTAXIE UND FUNKTIONELLE NEUROCHIRURGIE DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN (102) (n= 135 Patienten) wurden ausgewählt, weil diese in gleicher Institution wie die eigene Untersuchung stattfanden und die LINAC Radiochirurgie mittels Rundkollimatoren untersuchten.

ROSS ET AL. (72) (n= 36 Patienten und 37 behandelten AVM) waren bis zu diesem Zeitpunkt die erste und einzige Gruppe, die ihre Daten über Radiochirurgie unter Anwendung von Multileafkollimatoren bei arteriovenösen Malformationen publiziert haben.

Ein weiterer Vergleich zur LINAC Radiochirurgie stellt die Studie von FRIEDMAN ET AL. (16) dar. Diese Arbeitsgruppe hat bereits 1995 anhand einer großen Serie (n=158 Patienten) ihre Daten zur radiochirurgischen Behandlung von cerebralen AVM mittels LINAC Radiochirurgie präsentiert. Die Untersuchung von FLICKINGER ET AL. (14) stellt einen Vergleich mit der Gamma Knife Technik dar.

Die 5. Studie von ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) (n= 48 Patienten) untersuchte die Behandlung von großen AVM mittels Radiochirurgie und hypofraktionierter Bestrahlung. ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) trennten in der Auswertung die Patienten (n= 33), die sich einer radiochirurgischen Behandlung unterziehen, von den Patienten (n= 15), die hypofraktioniert behandelt wurden. Im

nachfolgenden Vergleich werden die hypofraktionierten Behandlungen nicht aufgeführt.

### **5.1. Vergleich der Patientendaten vor der Radiochirurgie**

Wie aus der *Tabelle 15* auf der Seite 44 ersichtlich, zeigten die Patienten vor der radiochirurgischen Behandlung in Bezug auf das Durchschnittsalter und die Geschlechtsverteilung keinen wesentlichen Unterschied.

Bis auf die Arbeit von FRIEDMAN ET AL. (16) war die häufigste Ursache, die zur Diagnosestellung einer arteriovenösen Malformation führte, die intrakranielle Blutung.

In der Studie von FRIEDMAN ET AL. (16) hatten die Blutungen (38,6%) und Krampfanfälle (39,8%) annähernd die gleichen Anteile an der Gesamtzahl der untersuchten Fälle (n=158) wie aus der *Tabelle 15* ersichtlich.

Bei den eigenen untersuchten Patienten lagen die weiteren Symptome wie Krampfanfall, neurologisches Defizit, unspezifische Symptomatik, im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte (28,95).

Ein hoher Anteil von 26,2% der Patienten hatte sich bei der eigenen Untersuchung bereits vor der stereotaktischen MMLC Radiochirurgie einer Embolisationsbehandlung unterzogen.

	FLICKINGER ET AL. (14)	FRIEDMANN ET AL. (16)	KÖLNER ARBEITS- GRUPPE 2004(102)	ROSS ET AL.(72)	ZABEL – DU BOIS ET AL.(104)*	Eigene Untersuchung
	Gamma Knife	LINA C	LINAC	LINAC (MLC)	LINAC	LINAC (MMLC)
AVM (n)	351	158	135	36 (37 AVM)	33	61
Alter	34	39	34,5	35	36	36,6
Geschlecht M/W	165/ 186	80 / 78	55,5% /44,5%	k. A.	16/17	30 / 31
Blutung	41,8%	38,6 %	71%	36,1%	27,2%	47,5%
Krampfanfall	k.A.	39,8 %	11,3%	2,7%	21,2%	14,8%
Neurolog. Defizit	k.A.	2,5%	10,5%	11,1%	66,6%	21,3%
unspez. Symptomatik <sup>1</sup>	k.A.	18,9 %	7,3%	44,4%	33,3%	16,4%
Embolisation	13,6%	8,8%	16,1%	keine	24,2%	26,2%
Exstirpation	10,8%	13,9 %	6,4%	k.A.	3%	1,6%
Embo. Und Exstirpation	k.A.	k.A.	3,2%	k.A.	k.A.	1,6%

\* nur die radiochirurgisch behandelten Patienten sind evaluiert

<sup>1</sup> bei ROSS ET AL. (72) sind die Patienten mit Kopfschmerzen (11 Patienten), unspezifischen Symptomen (4 Patienten) und der Patient mit Protrusio bulbi zusammengefasst. Auch in der Studie von ZABEL- DU BOIS ET AL. (104) sind die in der Studie einzeln aufgeführten Untergruppen zusammengefasst. Eine eindeutige Zuordnung ist nicht immer möglich.

**Tabelle 15 :Vergleich von Anzahl der Patienten, Alter, Geschlecht und Symptome bei Erstmanifestation und Vorbehandlungen**

## 5.2. Vergleich der Obliterationsraten

Die eigene Mikro-Multileaf-Kollimator Studie erreichte bei 77,5% der Fälle eine Okklusion. Bei den anderen Studien sind die Okklusionsraten (75% - 80%) gut vergleichbar. Die LINAC Multileaf-Technik Studie von ROSS ET AL. (72) betrug die Verschlussrate 90,4%.

Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sind nachstehend erläutert. Das Volumen der AVM hat einen entscheidenden Einfluss auf die Obliteration (65,66,78,105).

Die Effektivität der radiochirurgischen Behandlung kleiner cerebraler AVM ist in zahlreichen Publikationen dokumentiert. (5,8,14,16,30,67,69,102,104). Auch die eigene Untersuchung zeigte in der Gruppe der AVM  $\leq$  4ml Volumen (n=20) eine Okklusionsrate von 95%.

Bei FLICKINGER ET AL. (14), FRIEDMANN ET AL. (16), ZABEL – DU BOIS ET AL. (104) und der eigenen aufgeführten Studie war das mediane Volumen der AVM annähernd gleich. Bei der Studie der Kölner Arbeitsgruppe von 2004 (102) betrug das mediane Volumen 2,5 ml und ist damit geringer. Bei ROSS ET AL. (72) beträgt das mittlere Volumen 13,6 ml. Es lag damit deutlich höher als bei den anderen Studien. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Mittelwert angegeben wurde. Die Standardabweichung war mit 15,4 extrem groß. Somit ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

Bei den Okklusionsraten lagen die Ergebnisse von FLICKINGER ET AL. (14) um 3,2% niedriger als bei der eigenen Untersuchung. Zu bemerken ist dabei, dass bei FLICKINGER ET AL. (14) der Nachsorgezeitraum 51 Monate betrug gegenüber der eigenen Untersuchung mit 32 Monaten und damit um 59,4 % länger war. Bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) war die Okklusionsrate um 1,94% höher. Auch wiesen FRIEDMANN ET AL. (16) mit 3,2%, ebenso die Kölner Arbeitsgruppe (102) mit 1,16%, ROSS ET AL. (72) mit 16,6% gegenüber der eigenen Untersuchung mit 77,5% eine höhere Okklusionsrate auf.

## DISKUSSION

---

Wie sich die Okklusionsraten auf die einzelnen Kategorien der Einteilung nach SPETZLER und MARTIN (84) verteilen, ist in den zu vergleichenden Studien nicht angegeben worden. Ein Ergebnisvergleich für die einzelnen Kategorien wäre aufschlussreich gewesen und hätte die einzelnen Methoden für die Behandlung von AVM hinsichtlich ihrer Wirksamkeit deutlich gegeneinander abgrenzen lassen.

So kann nur mittelbar - wie im Nachfolgenden dargelegt - geschlossen werden.

Die höhere Okklusionsrate von 90,4% bei ROSS ET AL. (72) muss insofern relativiert werden, da dieser wesentlich höhere Anteile der untersuchten Fälle in den SPETZLER und MARTIN (84) Kategorien I (9,6%) und II (35,4%) behandelt hat als in der eigenen Untersuchung (I mit 3,3 % und II mit 13,1%).

Im Vergleich zu den übrigen Untersuchungen liegt der Anteil der Fälle an Grad IV AVM nach SPETZLER und MARTIN in der eigenen Studie deutlich höher. Der Anteil der Grad IV Fälle beträgt in der eigenen Untersuchung 45,9%.

Bei FLICKINGER ET AL. (14) sind es 8,9%, bei FRIEDMANN ET AL. (16) 12%, bei der Kölner Arbeitsgruppe (102) 20%, bei ROSS ET AL. (72) 21,6% und bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) 27,2% der Fälle in dieser Kategorie.

In der Kategorie V der SPETZLER und MARTIN (84) Klassifikation sind bei FLICKINGER ET AL. (14) 14%, bei FRIEDMANN ET AL. (16) 0%, der Kölner Arbeitsgruppe (102) 0,7%, bei ROSS ET AL. (72) 9,6% und bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) 3% der Gesamtfälle zugeordnet im Vergleich zu 1,6% bei den eigenen Untersuchung. Das sind bei Flickinger et al. das Achtfache, bei der Kölner Arbeitsgruppe (102) die Hälfte, bei ROSS ET AL. (72) das Sechsfache, bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) das Doppelte der eigenen Ergebnisse.

Werden die Kategorien IV und V als die schwieriger zu behandelnden Fälle zusammen betrachtet, ergaben sich in Relation zur Gesamtzahl der Fälle bei FLICKINGER ET AL. (14) 22,8%, bei FRIEDMANN ET AL. (16) 12 %, der Kölner Arbeitsgruppe (102) 20,7%, bei ROSS ET AL. (72) 31,2 %, bei ZABEL-DU BOIS ET

AL. (104) 30,2% im Vergleich zu 47,5 % der Fälle bei der eigenen Untersuchung.

Die Abweichungen der Ergebnisse der eigenen Untersuchung zu den Ergebnissen der o.g. Untersuchungen war mit Ausnahme von ROSS ET AL. (72) gering. Der Anteil der schwierigen Fälle ist jedoch bei der eigenen Untersuchung in der Kategorie IV nach SPETZLER und MARTIN (84) wesentlich höher, im Einzelfall zu FLICKINGER ET AL. (14) um ein Fünffaches, gegenüber ROSS ET AL. (72) noch um das 1,7 -fache (59%).

Bei der Addition der Kategorien IV und V hatten FLICKINGER ET AL. (14) weniger als die Hälfte der Fälle, FRIEDMANN ET AL. (16) ein Viertel, die Kölner Arbeitsgruppe (102) weniger als die Hälfte, ROSS ET AL. (72) und ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) etwa zwei Drittel im Vergleich zur eigenen Untersuchung erfasst.

	FLICKINGER ET AL. (14)	FRIEDMANN ET AL. (16)	KÖLNER ARBEITS- GRUPPE 2004(102)	ROSS ET AL.(72)	ZABEL – DU BOIS ET AL.(104)	Eigene Untersuchung
	Gamma Knife	LINAC	LINAC	LINAC (MLC)	LINAC	LINAC (MMLC)
Volumen Median	5,7 ml	7,1ml	2,5 ml	13,6 ± 15,4ml MW	7 ml	6,1 ml
S.-M. I	3,4%	6,9 %	4,3%	8,1%	0 %	3,3 %
S.-M. II	28,5%	39,8%	16,4%	29,7%	24,2%	13,1 %
S.-M. III	45,3%	41,1 %	58,6%	32,4%	45,4%	36,1 %
S.-M. IV	8,9%	12,0 %	20,0 %	21,6%	27,2%	45,9 %
S.-M. V	13,9%	-	0,7 %	8,1%	3,0%	1,6 %
Dosis	20 Gy	15,6 Gy	18,27 Gy MW	14,4+2,9 Gy	17 Gy	15,6 Gy MW
Nachsorge- zeitraum	51 Monate	33 Monate	33 Monate	25 Monate Mittelwert	31,2 Monate	32 Monate
Blutung	k.A.	4%	6,5%	0%	21 %	4,9%
Krampfanfall	k.A.	4,6%	5,6 %	0%	0 %	4,9%
Neur. Defizit	k.A.	1,3%	6,5%	2,7%	6 %*	4,9%
Unspez. Symp.	k.A.	2%	3,2%	8,1%	6%	3,2%
Verstorben	k.A.	0,6%	2,4%	0%	0 %	1,6%
Okklusions- rate gesamt	75%	80 %	78,4 %	90,4 %	79%	77,5 %

\* Bei Zabel – Du Bois et al. (104) wurden die visuellen Verschlechterungen als neurologisches Defizit gewertet.

Tabelle 16: Fortsetzung des Vergleichs mit Volumen Spetzler-Martin (S.-M.) (84) Klassifikation, Dosis, Nachsorgezeitraum, Symptome nach Radiochirurgie und Okklusion

Eine vorausgegangene Embolisation erschwert die Abgrenzung der AVM bei der radiochirurgischen Planung, weil das Embolisat sowohl angiographisch als auch computer- und kernspintomographisch durch Artefakte überlagert zur Darstellung kommt (14). Der Anteil an embolisierten Patienten (n=16) betrug in der eigenen Studie 26,2%. Von allen sechs Studien wies die eigene Untersuchung im Vergleich den größten Anteil an embolisierten Patienten auf. Ein Patient in der eigenen Untersuchung hatte sich vor der Mikro-Multileaf-Radiochirurgie einer Teilembolisation unterzogen. Nach der radiochirurgischen Behandlung wies der Patient eine Rekanalisation des Teilembolisats der AVM auf. Das Phänomen der Rekanalisation wurde auch in mehreren anderen Studien belegt (15,33,66,102).

Bei ROSS ET AL. (72) kamen keine präradiochirurgischen Embolisationsbehandlungen vor.

Eine Erklärung für das Nichtansprechen auf die radiochirurgische Behandlung könnte eine radiobiologische Resistenz sein, die derzeit angenommen und diskutiert wird (67).

### **5.3. Klinische Daten nach radiochirurgischer Behandlung im Vergleich**

#### **5.3.1. Blutung**

Nach der radiochirurgischen Behandlung besteht weiterhin das Risiko einer Hirnblutung bis zum Verschluss der AVM d.h. bis zum völligen Verschluss der Nidusgefäße.

Die Obliterationszeit für AVM beträgt im Durchschnitt 18 Monate (1).

Da große AVM mehr Zeit bis zur Obliteration benötigen, wie in der KAPLAN-MEIER-KURVE in den Ergebnissen der *Abbildung 16* auf Seite 39 dargestellt, ist somit das kumulative Risiko für eine Blutung höher.

Bei nicht behandelten AVM bleibt das kumulative Blutungsrisiko zeitlebens bestehen. Das jährliche Blutungsrisiko für eine nicht behandelte AVM beträgt 2-4 % und die Mortalitätsrate 1 % pro Jahr. Ein erhöhtes Risiko von 9,8 %

besteht, wenn das Angiom in einer tiefen Hirnregion lokalisiert ist. Hat sich bereits eine Blutung ereignet, erhöht sich das Risiko der Blutungsrate innerhalb des ersten Jahres auf 6-6,9% (6,8,11,39,50,61,70,87).

Die Blutungsrate nach erfolgter Radiochirurgie beträgt bei einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von  $27,3 \pm 12,9$  Monaten in den eigenen Ergebnissen 4,9%. Dies entspricht einer jährlichen Blutungsrate von 2,1%.

Die Ergebnisse der Blutungsraten nach der radiochirurgischen Behandlung wichen in der eigenen Untersuchung mit 4,9 % der insgesamt untersuchten Fälle gegenüber FRIEDMANN ET AL. (16) mit 4% und der Kölner Arbeitsgruppe (102) mit 6,5% nur unwesentlich voneinander ab.

Bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) betrug die Blutungsrate jedoch mehr als ein Fünffaches der eigenen Ergebnisse (21% zu 4,9%).

### **5.3.2. Neu aufgetretene Beschwerden**

Insgesamt geben in der eigenen Untersuchung von den 61 nachuntersuchten Patienten acht neue Beschwerden an. Bei einem Patienten bestand bis zum Ende der Studie ein neu aufgetretenes Anfallsleiden fort. Bei den verbleibenden sieben Patienten wies einer eine Progredienz der unspezifischen Symptomatik in Form von Kopfschmerzen auf. Temporäre Beschwerden wie epileptische Anfälle (zwei Patienten), neurologisches Defizit (drei Patienten), unspezifische Symptome (ein Patient) traten auf.

Die nach der radiochirurgischen Behandlung neu aufgetretenen Beschwerden - siehe Tabelle 16 auf Seite 48 – unterscheiden sich in den aufgeführten Studien nicht signifikant. FLICKINGER ET AL. (14) machen zu den aufgeführten Beschwerdekategorien bzw. zu Todesfällen keine Angaben.

Hinsichtlich der epileptischen Anfälle waren die Abweichungen gegenüber FRIEDMANN ET AL. (16) (4,6% versus 4,9%) und der Kölner Arbeitsgruppe (102)

(5,6% versus 4,9%) gering. ROSS ET AL. (72) und ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) machten keine Angaben bezüglich der epileptischen Anfälle.

Neurologische Defizite traten bei den Untersuchungen von FRIEDMANN ET AL. (16) (1,3%) und ROSS ET AL. (72) (2,7%) in geringerem Umfang, bei der Kölner Arbeitsgruppe (102) (6,5%) und der Untersuchung von ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) (6%) mit höherem Anteil an der Gesamtzahl der untersuchten Fälle als bei der eigenen Untersuchung (4,9%) auf.

Unspezifische Beschwerdesymptome wurden bei FRIEDMANN ET AL. (16) mit 2%, bei ROSS ET AL. (72) mit 8,3%, bei ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) mit 6% der behandelten Fälle angegeben. Bei FRIEDMANN ET AL. (16) war damit die Rate der neuen Beschwerden um 40% niedriger, bei ROSS ET AL. (72) um 153% und ZABEL-DU BOIS ET AL. (104) um 87,5% höher im Vergleich zur eigenen Untersuchung.

Während der Nachbeobachtungszeit verstarben bei FRIEDMANN ET AL. (16) 0,6%, bei der Kölner Arbeitsgruppe (102) 2,4%. In den übrigen Studien verstarb entweder keiner, bzw. es lagen keine Angaben vor. In der eigenen Untersuchung betrug die Sterblichkeit 1,6%.

Die Anzahl der AVM nach der SPETZLER UND MARTIN (84) Klassifikation ist bei der eigenen Untersuchung als hoch einzustufen. So sind 45,9% der AVM dem Grad IV zuzuordnen. Diese Klasse gilt als einer mikrochirurgischen Exstirpation nicht zugänglich (24,85). Bei 91,8% der Patienten lag die AVM in einer eloquenten Hirnregion und bei 39,3% in tiefen Hirnregionen. Bei diesen Patienten könnte auf eine hohe Komplikationsrate geschlossen werden. Durch die MMLC Technik bestand die Möglichkeit - wie aufgezeigt - die Bestrahlung so gewebeschonend vorzunehmen, dass das perinidale Gewebe nur minimal belastet wird. Die 10 Gy - Risikoanalyse verdeutlicht, dass bei der eigenen Untersuchung, selbst dann noch AVM erfolgreich behandelt werden konnten, wenn diese zum Teil große Volumen aufwiesen und in eloquenten und tiefen Hirnregionen lagen. Der Mittelwert des Volumens des perinidalen Gewebes, welches einer Strahlendosis von 10 Gy ausgesetzt wurde, lag bei 7ml  $\pm$  3,1.

Bei drei Patienten mit Symptomen hatte sich in der bildgebenden Diagnostik ein Ödem mit oder ohne KM- Enhancement entwickelt. Bei weiteren zehn Patienten zeigten sich bildmorphologische Veränderungen in den Nachuntersuchungen, die aber den Patienten keine Beschwerden bereiteten. Die Veränderungen der Bildmorphologie können als Strahlenreaktion gewertet werden. Bei radiochirurgischen Behandlungen von AVM wurde in den Rundkollimatorstudien von Radionekrosen berichtet (16,47,102). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums der Multileaf- Kollimator Studie von ROSS ET AL. (72) und der eigenen Untersuchung entwickelten sich keine Radionekrosen. Ob bei der Multileaf- Kollimator Radiochirurgie Radionekrosen entstehen könnten, müsste in weiteren Studien evaluiert werden. Eine Erklärung dafür, dass keine Radionekrosen entstehen, könnte die homogenere Bestrahlung, die relativ niedrigere Maximaldosis und die optimierte Schonung des perinidalen Hirngewebes sein.

## 6. Zusammenfassung

In der Zeit zwischen März 2001 und Juni 2006 unterzogen sich 61 Patienten mit arteriovenösen Malformationen in der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln einer radiochirurgischen Behandlung mit dem computergesteuerten Mikro-Multileaf-Kollimator. In der vorliegenden Studie wurde retrospektiv der klinische und radiologische Verlauf untersucht.

Das mediane Volumen der arteriovenösen Malformationen betrug 6,1ml. Die Einteilung der behandelten AVM erfolgte unter Anwendung der SPETZLER UND MARTIN Klassifikation Grad I (3,3%), Grad II (13,1%), Grad III (36,1%), IV (45,9%) und Grad V (1,6%). Die mittlere applizierte therapeutische Dosis lag bei  $15,7 \pm 3,8$  Gy. Die erreichte Maximaldosis erstreckte sich von 12,4 Gy bis 30 Gy. Die Okklusionsrate betrug 77,5 % bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von  $32 \pm 11$  Monaten.

Nach der Behandlung traten Blutungen bei 4,9% der Patienten auf. Ein Patient (1,6%) verstarb an den Folgen der Hirnblutung. Bei 4,9% der Patienten trat nach der Behandlung temporär ein neurologisches Defizit und bei 4,9% ein epileptisches Anfallsleiden auf, davon bei 1,6% permanent und bei 3,2% temporär.

Eine mögliche Begründung für die niedrige Komplikationsrate bei einem hohen Anteil von Fällen mit SPETZLER UND MARTIN klassifizierten Grad IV, könnte die homogenere und konformere Bestrahlung und die daraus folgende Schonung des perinidalen gesunden Hirngewebes sein.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften Arbeitsgesellschaft Prof. Dr. H. Zeumer Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart
2. Berenstein, A., Hartman, J.: Dreidimensionale Arteriographie *eletromedica* 68; 27-30 (2000).
3. Berman, M.F., Sciacca, R.R., Pile-Spellman, J., Stapf, C., Connolly, E.S., Mohr, J.P., Young, W.L.: The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*; 47, 389-397 (2000).
4. Bien, S., Wakat, J.-P., Shiratori, K.: Interventionelle Therapie zerebraler arteriovenöser Malforamtionen. In Hopf Neurologie in Praxis und Klinik Thieme Stuttgart 3 Auflage (1999).
5. Bollet, M.A., Anxionnat, R., Buchheit, I., Bey, P., Cordebar, A., Jay, N., Desandes, E., Marchal, C., Lapeyre, M., Aletti, P., Picard, L.: Efficacy and morbidity of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58, 1353-1363 (2004).
6. Brown, R.D. Jr., Wiebers, D.O., Forbes, G., O'Fallon, W.M., Piepgras, D.G., Marsh, W.R., Maciunas, R.J.: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 68, 352-371 (1988).
7. Colombo, F., Benedetti, A., Pozza, F., Avanzo, R.C., Marchetti, C., Chiarego, G., Zanardo, A.: External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 16, 154-160 (1985).

8. Colombo, F., Pozza, F., Chiarego, G., Casentini, L., De Luca, G., Francescon, P.: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery* 34, 14-20 (1994).
9. Crawford, P.M., West, C.R., Chadwick, D.W., Shaw, M.D.: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 1-10 (1986).
10. de Oliveira, E., Tedeschi, H., Raso, J.: Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res.* 20, 673-83. (1998).
11. Fleetwood, I.G., Marcellus, M.L., Levy, R.P., Marks, M.P., Steinberg, G.K.: Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. *J Neurosurg.* 98, 747-50 (2003).
12. Fleetwood, I.G., Steinberg, G.K.: Arteriovenous malformations. *Lancet* 359, 863-873 (2002).
13. Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Lunsford, L.D., Pollock, B.E., Yamamoto, M., Gorman, D.A., Schomberg, P.J., Sneed, P., Larson, D., Smith, V., McDermott, M.W., Miyawaki, L., Chilton, J., Morantz, R.A., Young, B., Jokura, H., Liscak, R.: A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 44, 67-74 (1999).
14. Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Maitz, A.H., Lunsford, L.D.: An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother.Oncol.* 63, 347-354 (2002).
15. Friedman WA: AVM embolization with estrogen. *Neurosurgery*, 31, 1107 (1992)

16. Friedman, W.A., Bova, F.J., Mendenhall, W.M.: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 82, 180-189 (1995).
17. Frizzel, R.T., Fisher, W.S.: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery* 37, 1031-1039 (1995).
18. Gabriel, E.M., Sampson, J.H., Wilkins, R.H.: Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. Case report. *J Neurosurg*. 84, 879-882 (1996).
19. Gault, J., Sarin, H., Awadallah, N.A., Shenkar, R., Awad, I.A.: Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery*. 55 1-16 (2004)
20. Gauthier, J.Y., Oppenheim, C., Nataf, F., Naggara, O., Trystram, D., Munier, T., Fredy, D., Pruvo, J.P., Roux, F.X., Leclerc, X., Meder, J.F.: Three-dimensional dynamic magnetic resonance angiography for the evaluation of radiosurgically treated cerebral arteriovenous malformations. *Eur Radiol*. 16, 583-591 (2006).
21. Gobin, Y.P., Laurent, A., Merienne, L., Schlienger, M., Aymard, A., Houdart, E., Casasco, A., Lefkopoulos, D., George, B., Merland, J.J.: Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 85, 19–28 (1996).
22. Griffiths, P.D., Hoggard, N., Warren, D.J., Wilkinson, I.D., Anderson, B., Romanowski, C.A.: Brain arteriovenous malformations: assessment with dynamic MR digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol*. 21, 1892-1899 (2000).

23. Haitjema, T., Westermann, C.J., Overtoom, T.T., Timmer, R., Disch, F., Mauser, H., Lammers, J.W.: Hereditary hemorrhagic teleangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 156, 714–719 (1996)
24. Hamilton, M.G., Spetzler, R.F.: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34, 2-6 (1994).
25. Hartmann, A., Stapf, C., Hofmeister, C., Mohr, J.P., Sciacca, R.R., Stein, B.M., Faulstich, A.Mast, H.: Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31, 2361-2364 (2000).
26. Hartmann, G.H., Schlegel, W., Sturm, V., Kober, B., Pastyr, O.Lorenz, W.J.: Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11, 1185-1192 (1985).
27. Haw, C.S., TerBrugge, K., Willinsky, R., Tomlinson, G.: Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 104, 226-232 (2006).
28. Hofmeister, C., Stapf, C., Hartmann, A., Sciacca, R.R., Mansmann, U., TerBrugge, K., Lasjaunias, P., Mohr, J.P., Mast, H.Meisel, J.: Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31, 1307-1310 (2000).
29. Hofmeister, C.: Zuweisungsbias und Datenbankstandards als Einflussfaktoren auf die klinische Erforschung von zerebralen arteriovenösen Malformationen (AVMs). Ein Vergleich demographischer, morphologischer und klinischer Charakteristika von 1289 AVM-Patienten aus drei unabhängigen Datenbanken. Dissertation 2003 .

30. Heffez, D.S., Osterdock, R.J., Alderete, L., Grutsch, J.: The effect of incomplete patient follow-up on the reported results of AVM radiosurgery. *Surg Neurol.* 49, 373-381 (1998).
31. Heros, R.C., Korosue, K. Diebold, P.M.: Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 26, 570-577 (1990).
32. Hesselink, J.R.: Intracerebral hemorrhage and AV Malformations. <http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-740.htm> , 02.03.2000 letzte Aktualisierung 12.12.2005.
33. Hurst, R.W., Berenstein, A., Kupersmith, M.J., Madrid, M., Flamm, E.S.: Deep central arteriovenous malformations of the brain: The role of endovascular treatment. *J Neurosurg* 82, 190–195 (1995).
34. Jessurun, G.A., Kamphuis, D.J., van der Zande, F.H., Nossent, J.C.: Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 95, 193-198 (1993).
35. Kader, A., Young, W.L.: The effects of intracranial arteriovenous malformations on cerebral hemodynamics. *Neurosurg Clin N Am.* 7, 767-781 (1996).
36. Kim, E.J., Halim, A.X., Dowd, C.F., Lawton, M.T., Singh, V., Bennett, J., Young, W.L.: The relationship of coexisting extracranial aneurysms to intracranial hemorrhage in patients harboring brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 54, 1349-1357 (2004).
37. Klötsch, C., Mäurer, M., Seidel, G., Sliwka, U.: Stellenwert der transkraniellen Farbduplexsonographie. *Dt Ärztebl.* 98, 686-690 (2001).

38. Kocher, M., Wilms, M., Makoski, H.B., Hassler, W., Maarouf, M., Treuer, H., Voges, J., Sturm, V., Müller, R.P.: Alpha/beta ratio for arteriovenous malformations estimated from obliteration rates after fractionated and single-dose irradiation. *Radiother Oncol.* 71, 109-114 (2004)
39. Kondziolka, D., McLaughlin, M.R., Kestle, J.R.: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 37, 851-855 (1995).
40. Krejza, J., Baumgartner, R.W.: Clinical applications of transcranial color-coded duplex sonography. *J Neuroimaging.* 14, 215-225 (2004).
41. Kurita, H., Kawamoto, S., Suzuki, I., Sasaki, T., Tago, M., Terahara, A., Kirino, T.: Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 65, 648-655 (1998).
42. Kush, M.L., Weiner, C.P., Harman, C.R., Baschat, A.A.: Lethal progression of a fetal intracranial arteriovenous malformation. *J Ultrasound Med.* 22, 645-648 (2003).
43. Lawton, M.T., Du, R., Tran, M.N., Achrol, A.S., McCulloch, C.E., Johnston, S.C., Quinnine, N.J., Young, W.L.: Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 56, 485-493 (2005).
44. Lee, S.K., Vilela, P., Willinsky, R., TerBrugge, K.G.: Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformations: clinical and angiographic analysis with review of the literature. *Neuroradiology* 44, 11-16 (2002).
45. Leksell, L.: *The Stereotactic Method and Radiosurgery of the Brain.* Acta Chir Scand 16-319 (1951).

46. Leksell, L.: Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46, 797-803 (1983).
47. Lunsford, L.D., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Bissonette, D.J., Jungreis, C.A., Maitz, A.H., Horton, J.A., Coffey, R.J.: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 75, 512-524 (1991).
48. Maarouf, M., Runge, M., Kocher, M., Zahringer, M., Treuer, H., Sturm, V.: Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology*. 63, 367-369 (2004).
49. Maarouf, M., Treuer, H., Kocher, M., Voges, J., Gierich, A., Sturm V.: Radiation exposure of extracranial organs at risk during stereotactic linac radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 181, 463-467 (2005).
50. Mast, H., Young, W.L., Koennecke, H.C., Sciacca, R.R., Osipov, A., Pile-Spellman, J., Hacin-Bey, L., Duong, H., Stein, B.M., Mohr, J.P.: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 350, 1065-1068 (1997).
51. Mast, H., Mohr, J.P., Thompson, J.L., Osipov, A., Trocio, S.H., Mayer, S., Young, W.L.: Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 26, 1024-1027 (1995).
52. Masuhr, K.F., Neumann, M. : *Neurologie*, 5., Auflage Thieme, Stuttgart , 2004.
53. Matsumoto, M., Kodama, N., Endo, Y., Sakuma, J., Suzuki, K., Sasaki, T., Murakami, K., Suzuki, K., Katakura, T., Shishido, F.: Dynamic 3D-CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28, 299-304 (2007)

54. McCormick, W.F.: Classification, pathology, and natural history of angiomas of the central nervous system. Weekly update: neurology and neurosurgery 14, 2-7 (1978)
55. Miyamoto, S., Hashimoto, N., Nagata, I., Nozaki, K., Morimoto, M., Taki, W., Kikuchi, H.: Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 46, 589-594 (2000).
56. Morgan, M.K., Johnston, I.H., Hallinan, J.M., Weber, N.C.: Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. J Neurosurg. 78,176-182. (1993).
57. Mullan, S., Mojtahedi, S., Johnson, D.L., Macdonald, R.L., Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. J Neurosurg. 85, 1-8. (1996).
58. Marx aus Nickel , Berzewski, Neurologische und psychiatrische Notfälle Urban und Fischer Verlag 2002.
59. Oppenheim, C., Meder, J.F., Trystram, D., Nataf, F., Godon-Hardy, S., Blustajn, J., Merienne, L., Schlienger, M., Fredy, D.: Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: is an early angiogram needed? Am J Neuroradiol. 20, 475-81 (1999).
60. Ogilvy, C.S., Stieg, P.E., Awad, I., Brown, R.D.J., Kondziolka, D., Rosenwasser, R., Young, W.L.Hademenos, G.: AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 32, 1458-1471 (2001).
61. Ondra, S.L., Troupp, H., George, E.D.Schwab, K.: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. J Neurosurg 73, 387-391 (1990).

62. Pastyr, O., Hartmann, G.H., Schlegel, W., Schabbert, S., Treuer, H., Lorenz, W.J., Sturm, V.: Stereotactically guided convergent beam irradiation with a linear accelerator: localization technique. *Acta Neurochir (Wien)* 99, 61-64 (1989).
63. Perret, G., Nishioka, H.: Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg* 25, 467-490 (1966).
64. Poeck, K., Hacke, W., *Neurologie* 11. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2001.
65. Pollock, B.E., Flickinger, J.C.: A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 96, 79-85 (2002).
66. Pollock, B.E., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., Maitz, A., Kondziolka, D.: Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 42, 1239-1244 (1998).
67. Pollock, B.E., Gorman, D.A., Coffey, R.J.: Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery.* 52, 1291-1296 (2003).
68. Pollock, B.E., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Patel, A.K., Bissonette, D.J., Lunsford, L.D.: Magnetic resonance imaging: an accurate method to evaluate arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 85, 1044-1049 (1996).
69. Pollock, B.E., Lunsford, L.D., Kondziolka, D., Maitz, A., Flickinger, J.C.: Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 35, 1-8 (1994)

70. Radiosurgery Practice Guideline Initiative: Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM)  
<http://www.irsa.org/AVM%20Guideline.pdf> (2003).
71. Rohde S, Bockenheimer S: Intraventrikuläre arteriovenöse Malformationen. *Klinische Neuroradiologie* 12, 18-28 (2002)
72. Ross, D.A., Sandler, H.M., Balter, J.M., Hayman, J.A., Deveikis, J., Auer, D.L.: Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with a multileaf collimator and a single isocenter. *Neurosurgery* 47, 123-130 (2000).
73. Sarwar, M., McCormick, W.F.: Intracerebral venous angioma. Case report and review. *Arch Neurol.* 35, 323-325 (1978).
74. Schaller, C., Pavlidis, C., Schramm, J.: Die Differentialtherapie zerebraler arteriovenöser Mißbildungen Eine Analyse unter Berücksichtigung eigener mikrochirurgischer Erfahrungen Eine Analyse unter Berücksichtigung eigener mikrochirurgischer Erfahrungen. *Der Nervenarzt* 67, 860 – 869 (1996).
75. Schaller, C., Schramm, J., Haun, D.: Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 65, 547-554 (1998).
76. Schneider, B.F., Eberhard, D.A., Steiner, L.E.: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 87, 352-357 (1997).
77. Schramm, J., Zentner, J.: *Neurologie in Praxis und Klinik* Thieme Verlag Stuttgart 1999.

78. Sirin, S., Kondziolka, D., Niranjan, A., Flickinger, J.C., Maitz, A.H., Lunsford, L.D.: Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery* 58, 17-27 (2006).
79. Sisti, M.B., Kader, A., Stein, B.M.: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg* 79, 653-660 (1993).
80. Smith, J.L., Garg, B.: Treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2, 44-49 (2002).
81. Smith, K.A., Shetter, A., Speiser, B., Spetzler, R.F.: Angiographic follow-up in 37 patients after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations as part of a multimodality treatment approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 69, 136-142 (1997).
82. Smith, H.J., Strother, C.M., Kikuchi, Y., Duff, T., Ramirez, L., Merless, A., Toutant, S.: MR imaging in the management of supratentorial intracranial AVMs. *AJR Am J Roentgenol.* 150, 1143-53 (1988).
83. Spranger, M., Klingelhöfer, J.: *Klinikleitfaden Neurologie Psychiatrie* Gustav Fischer Verlag 1997.
84. Spetzler, R.F., Martin, N.A.: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 65, 476-83 (1986).
85. Spetzler, R.F., Zabramski, J.M.: Surgical management of large AVMs. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 42, 93-7 (1988).
86. Stapf, C., Khaw, A.V., Sciacca, R.R., Hofmeister, C., Schumacher, H.C., Pile-Spellman, J., Mast, H., Mohr, J.P., Hartmann, A.: Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 34, 2664-2669 (2003).

87. Stapf, C., Mohr, J.P.: New concepts in adult brain arteriovenous malformations. *Curr Opin Neurol.* 13, 63-7 (2000).
88. Steiner, L., Lindquist, C., Adler, J.R., Torner, J.C., Alves, W., Steiner, M.: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J.Neurosurg.* 77, 1-8 (1992).
89. Sturm, V., Kober, B., Hover, K.H., Schlegel, W., Boesecke, R., Pastyr, O., Hartmann, G.H., Schabbert, S., zum Winkel K., Kunze, S.: Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13, 279-282 (1987).
90. Sturm, V., Müller, R.P.: Strahlenchirurgie in der Behandlung von inoperablen Tumoren und Gefäßmißbildungen. *Deutsches Ärzteblatt, Sonderdruck* (1997).
91. Sturm, V., Pastyr, O., Schlegel, W., Scharfenberg, H., Zabel, H.J., Netzeband, G., Schabbert, S., Berberich, W.: Stereotactic computer tomography with a modified Riechert-Mundinger device as the basis for integrated stereotactic neuroradiological investigations. *Acta Neurochir (Wien)* 68, 11-17 (1983).
92. Sturm, V., Schlegel, W., Pastyr, O., Treuer, H., Voges, J., Müller, R.P., Lorenz, W.J.: Linacaccelerator- radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58, 89-91 (1993).
93. Szeifert, G.T., Major, O., Kemeny, A.A.: Ultrastructural changes in arteriovenous malformations after gamma knife surgery: an electron microscopic study. *J Neurosurg.* 102, 289-92 (2005).
94. Takano, K., Utsunomiya, H., Ono, H., Okazaki, M., Tanaka, A.: Dynamic contrast-enhanced subtraction MR angiography in intracranial vascular abnormalities. *Eur Radiol.* 9, 1909-1912 (1999).

95. The Arteriovenous Malformation Study Group: Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med.* 340, 1812-1818 (1999).
96. Treuer, H., Hoevels, M., Luyken, K., Hunsche, S., Kocher, M., Muller, R.-P., Sturm, V.: Geometrical and dosimetric characterization of the photon source using a micro-multileaf collimator for stereotactic radiosurgery. *Phys Med Biol.* 48, 2307-2319 (2003).
97. Tu, J., Stoodley, M.A., Morgan, M.K., Storer, K.P.: Ultrastructure of perinidal capillaries in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 58, 961-970 (2006).
98. Voges, J., Treuer, H., Lehrke, R., Kocher, M., Staar, S., Muller, R.P., Sturm, V.: Risk analysis of LINAC radiosurgery in patients with arteriovenous malformation (AVM). *Acta Neurochir Suppl.* 68, 118-123 (1997).
99. Voges, J., Treuer, H., Sturm, V., Buchner, C., Lehrke, R., Kocher, M., Staar, S., Kuchta, J., Muller, R.P.: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1055-1063 (1996).
100. Wanke, I., Forsting, M.: Interventionelle Therapie zerebraler vaskulärer Malformationen in Brandt, T., Dichgans, J., Diener, H.-C., Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 4. Auflage, Kohlhammer Verlag Stuttgart, 2003.
101. Warren, D.J., Hoggard, N., Walton, L., Radatz, M.W., Kemeny, A.A., Forster, D.M., Wilkinson, I.D., Griffiths, P.D.: Cerebral arteriovenous malformations: comparison of novel magnetic resonance angiographic techniques and conventional catheter angiography. *Neurosurgery.* 48, 973-982 (2001).

102. Wojtecki, L.: Stereotaktische LINAC-Radiochirurgie zur Behandlung zerebraler arteriovenöser Malformationen Der Andere Verlag. Tönning, Lübeck, Marburg 2005.
103. Yasargil, M.G.: AVM of the Brain. History Embryologie, Pathological Considerations, Hemodynamics, Diagnostic Studies, Microsurgical Anatomy . Thieme Stuttgart 1987.
104. Zabel-du Bois, A., Milker-Zabel, S., Huber, P., Schlegel, W., Debus, J.: Linac-based radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64, 1049-54 (2006).
105. Zabel. A., Milker-Zabel. S., Huber, P., Schulz-Ertner, D., Schlegel, W., Debus, J.: Treatment outcome after linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: retrospective analysis of factors affecting obliteration. Radiother Oncol. 77, 105-110 (2005).

## 8. Anhang

### 8.1. Fragebogen

#### Fragebogen

Klinik für Stereotaxie und Funktionelle  
Neurochirurgie  
Kliniken der Universität zu Köln



Name : \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Adressen der Sie behandelnden Ärzte :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

Sind nach unserer Behandlung (Strahlenchirurgie) neue Beschwerden aufgetreten?

Nein      ja Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Beschwerden aufgetreten sind:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

Ist nach unserer Behandlung bei Ihnen eine Gehirnblutung aufgetreten?

Nein      ja Wenn ja, bitte geben Sie das Datum an. \_\_\_\_\_

---

Waren Sie nach unserer Behandlung wieder in ärztlicher Therapie wegen Ihres AV-Angioms oder anderer Erkrankungen?

Nein      ja Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Behandlung durchgeführt wurde.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

Wie schätzen Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand nach der Strahlenchirurgie ein?

besser       schlechter       unverändert

---

Sind bildgebende Verfahren (CT/MRT/Angiographie) nach unserer Behandlung bei Ihnen durchgeführt worden?

Nein      ja Wenn ja, welche und wann? **Bitte senden Sie uns die Unterlagen zu.**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**8.2. Lebenslauf**

Name: Christian Helmut Peter Kühn

Geburtsdatum: 24. April 1979

Geburtsort: Bergisch Gladbach

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Familie: Vater Helmut O. Kühn, Dipl. Hdl., Studiendirektor a. D.  
Mutter Barbara M. Kühn, geb. Klausnitzer, Hausfrau  
Bruder Dr. med. dent. Peter Kühn, Zahnarzt

Schulbildung: 1985- 1989 Gemeinschaftsgrundschule Herkenrath  
1989- 1998 Gymnasium Herkenrath  
Juni 1998 Abitur

Zivildienst: 1998 als Rettungssanitäter bei der Johanniter Unfall  
Hilfe Bergisch Gladbach

Ausbildung: 1999 zum Rettungsassistenten in Köln an der  
Deutschen Angestellten Akademie

Medizinstudium: 2000 - 2006 Studium der Humanmedizin an der  
Universität zu Köln

Approbation: November 2006

Zahnmedizinstudium: seit Oktober 2007