

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Essen

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Wedau Kliniken  
Duisburg

Langzeitergebnisse nach  
semistereotaktischer, konventionell fraktionierter Strahlenbehandlung  
von Arteriovenösen Malformationen des Gehirns

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Essen

Vorgelegt von  
Marc Ernst Wilms  
aus Duisburg  
2002

Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. Grosse-Wilde  
1. Gutachter:            Professor Dr. med. Hassler  
2. Gutachter:            Universitätsprofessor Dr. med. Forsting

Tag der mündlichen Prüfung:   6.11.02

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Einordnung und Pathophysiologie der Arteriovenösen Malformationen des Gehirns	5
1.1.1	Arteriovenöse Malformationen	6
1.1.2	Cavernöse Angiome (Cavernome)	6
1.1.3	Kapilläre Angiome (Teleangiektasien)	7
1.1.4	Venöse Angiome	7
1.2	Klinische Symptomatologie	8
1.3	Therapieverfahren	12
1.3.1	Radiatio	12
1.3.1.1	Biologische Effekte der Strahlentherapie im Gewebe	12
1.3.1.2	Ziele der Strahlentherapie	14
1.3.1.3	Verfahren	14
1.3.2	Chirurgische Verfahren	21
1.3.3	Endovaskuläre Verfahren	25
1.3.4	Kombinierte Verfahren	27
2	Patienten und Methoden	28
2.1	Methode der Strahlenbehandlung Arteriovenöser Malformationen in Duisburg	28
2.1.1	Vorbemerkungen	28
2.1.2	Indikationen und Voraussetzungen	29
2.1.3	Bestrahlungstechnik	29
2.1.4	Methode der Kopffixierung	30
2.1.5	Somatisches Strahlenrisiko	30
2.1.6	Tabellarischer Überblick über den gesamten Therapieablauf	31
2.1.7	Auswertung der Langzeitergebnisse	31
2.2	Auswertung der Patientendaten	34
2.2.1	Vorbemerkungen	34
2.2.2	Allgemeine und klinische Aspekte	34
2.2.3	Erstmanifestation	35
2.2.4	Charakteristika der Arteriovenösen Malformationen vor der Radiatio	38
2.2.5	Radiatio	40
2.2.6	Kontrolle des Therapieergebnisses	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Allgemeine klinische Ergebnisse	42
3.2	Angiographische Ergebnisse	43
3.3	Einzelfalldarstellungen	45

3.4	Komplikationen der Radiatio	50
3.5	Einfluß der Radiatio auf das Blutungsrisiko	51
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	58
7	Anhang	64
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72

# 1 Einleitung

## 1.1 Einordnung und Pathophysiologie der Arteriovenösen Malformationen des Gehirns

In der vorliegenden Studie werden aus der Krankheitsgruppe der Angiome nur die Arteriovenösen Malformationen behandelt. Einleitend möchte ich jedoch zur besseren Übersicht und wegen der Existenz von Übergangsformen die Gruppe der Angiome insgesamt vorstellen:

Die Angiome des zentralen Nervensystem sind - trotz ihres Namens - keine Neoplasien. Vielmehr entspringen sie Fehlern der normalen Reifung der Gefäße in der Embryonalphase und sind somit angeboren. Von den eigentlichen Gefäßgeschwülsten, den Angioblastomen unterscheiden sie sich durch die fehlende oder doch nur geringe Wachstumstendenz. Ein scheinbares Wachstum ist eher einer Vasodilatation oder der Einbeziehung weiterer Gefäße zuzuschreiben [76] [77] .

Die hier behandelten Gefäßabnormalitäten sind - im Gegensatz zu solchen im Rahmen von Phakomatosen - nicht als Bestandteil eines Syndroms aufzufassen.

Es gibt vier verschiedene Hauptarten von Angiomen [76] [77]:

- Arteriovenöse Malformationen (AVM)
- Kapilläre Angiome (Teleangiektasien)
- Cavernöse Angiome (Cavernome)
- Venöse Angiome (Embryonale Rückbildungsstörung)

Diese Arten von Angiomen unterscheiden sich histologisch vor allem hinsichtlich ihrer Gefäßkomponenten und dem zwischen den Gefäßen befindlichen Gewebe.

Die Gesamtprävalenz aller cerebraler Angiome beträgt nach McCormick [77] etwa 4 bis 5%, wobei weitaus die meisten Angiome klein und asymptomatisch sind. Bei 6 % aller Angiompatienten fand McCormick mehr als eine Gefäßmißbildung. Hierbei können sowohl Angiome gleicher Art als auch verschiedene Arten miteinander kombiniert vorliegen.

### 1.1.1 Arteriovenöse Malformationen (AVM)

Die Arteriovenösen Malformationen bestehen aus Arterien, "arterialisierten Venen" [76] [77] und Venen. Ein normales zwischengeschaltetes Kapillarbett fehlt ihnen.

Die Venen imponieren als die Gefäße größeren Durchmessers und zeigen gelegentlich Amyloideinlagerungen in ihren Wänden. Von Intima überzogene Knötchen glatter Muskulatur stülpen sich in ihr Lumen vor. Ferner zeigen die betroffenen Venen häufig segmentale Dilatationen und Aussackungen.

Die pathologischen Gefäße sind nicht von normalem funktionstüchtigen Hirnparenchym, sondern von abnormalem gliotischen Material umgeben. Herde von Hämosiderin und Makrophagen zeugen von abgelaufenen intracerebralen Blutungen verschiedenen Ausmaßes, zu denen die brüchigen Gefäße der AVM mit ihren sklerotischen Wänden neigen.

In ca. 10% der Fälle findet man Verkalkungen der betroffenen Gefäße oder der umgebenden Glia.

Bei der Diagnose eines AVM und der Darstellung seiner Zu- (Feeder) und Abflüsse ist - neben Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) - die 1927 erstmals von Moniz angewandte cerebrale Angiographie von entscheidender Bedeutung [81].

Symptomatik und Prognose der AVM wird entscheidend durch ihre Blutungsneigung bestimmt.

Hämodynamisch kommt es recht häufig zu einem "Steal"-Effekt mit Ischämie angrenzender Hirnareale durch den Sog der AVM. Auch kann ein scheinbares Wachstum der AVM, z. B. durch Vasodilatation, zu einer Kompression angrenzenden Hirngewebes führen mit der Folge einer cerebralen Symptomatik.

Andererseits können AVM spontan thrombosieren, was dazu führen kann, daß sie in der cerebralen Angiographie nicht mehr dargestellt werden können [79].

Einige Autoren [76][19] berichten von einem gehäuften Vorkommen von arteriellen Aneurysmen im Bereich der AVM, die dann als zusätzliche Blutungsquelle den Patienten gefährden können. Auch in meiner Studie fanden sich bei etwa 7,5 % der Fälle arterielle Aneurysmen, auf die ich später noch eingehen will.

Zur besseren Anschaulichkeit der AVM-assoziierten Aneurysmen sei hier folgender eindrucksvoller Fall dargestellt, der der Literatur entnommen ist:



Abb. 1 und 2: Leptomeningeales arteriovenöses Angiom (A) des Temporallappens mit Ausbildung eines sekundären, terminal thrombosierten sackförmigen Aneurysmas (B); Die Angiographie wurde 8 Tage vor dem Tode durchgeführt. (aus: Ule,G.; Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. 24 (1968) 40)

### 1.1.2 Cavernöse Angiome (Cavernome)

Cavernome, die makroskopisch als relativ gut abgegrenzte blaurote, aus dicht liegenden Bluthohlräumen zusammengesetzte Knoten imponieren, bestehen aus Massen von Sinusoiden, die - im Gegensatz zu den AVM - kein zwischengelagertes Parenchym besitzen.

Auch hier finden sich häufig Hämosiderin und Makrophagen als mikroskopische Zeichen einer abgelaufenen Blutung. Insbesondere große Cavernome neigen auch zu Verkalkungen [77].

Cavernome können - wie AVM auch - in sehr verschiedener Lokalisation vorkommen: So fand Kondziolka in seiner Studie über 122 Cavernom-Patienten [53] 48 % der Cavernome in den Großhirnhemisphären, 35 % im Hirnstamm und 17 % in den Basalganglien.

Im Gegensatz zu den AVM sind Cavernome aufgrund des ihnen fehlenden direkten arteriellen Zustroms kaum angiographisch darstellbar. Allerdings lassen sich Cavernome gut mit Hilfe des MRT darstellen.

Klinisch ähneln sich AVM und Cavernome sehr. In Kondziolkas Studie erlitten 50 % der Patienten Blutungen, 23 % epileptische Anfälle; weitere 15 % klagten über Kopfschmerzen.

Die Prognose wird jedoch vor allem bestimmt durch cerebrale Blutungen. Retrospektiv fand Kondziolka ein jährliches Blutungsrisiko von 1,3 %. Prospektiv waren cerebrale Blutungen bei Patienten mit Blutungen in der Anamnese mit einem Risiko von 4,5 % pro Jahr signifikant häufiger als bei Patienten, die bisher noch keine Hirnblutung erlitten hatten (0,6 % pro Jahr).

### 1.1.3 Kapilläre Angiome (Teleangiektasien)

Die Teleangiektasien sind in aller Regel eher kleine Läsionen (bis zu einem Durchmesser von 1 cm [76] [77]) und bestehen nur aus kapillären Anteilen. Die Gefäße können zwar über das Maß normaler Kapillaren hinaus erweitert sein, jedoch bleiben die Gefäßwände eindeutig kapillären Typs. Die einzelnen Gefäße werden von mehr oder minder normalem Nervenparenchym umgeben. Eine Verkalkung der Teleangiektasie ist eher ungewöhnlich.

Übergangsformen sowohl zu den Cavernomen als auch zu den Venösen Angiomen kommen gelegentlich vor.

Nach McCormick [77] sind Teleangiektasien bevorzugt im Bereich des Pons und der Großhirnhemisphären zu finden. Sie sind jedoch an keine Lokalisation gebunden und können im ganzen Zentralen Nervensystem vorkommen.

Angiographisch stellen sich Teleangiektasien nicht dar, auch gehen von ihnen in der Regel keine klinisch bedeutsamen Blutungen aus.

### 1.1.4 Venöse Angiome

Der weitaus häufigste Typ der Angiome sind die Venösen Angiome [77]. Ihr Verlauf ist klinisch meist blande. Oft werden sie im Rahmen einer Autopsie als Zufallsbefund gefunden.

Sie bestehen aus Gruppen histologisch anormaler Venen mit verdickten, oft sklerotisch oder hyalin umgebauten Wänden. Diese sind von normalem Nervenparenchym umgeben. Eine Verkalkung ist in der Regel nicht zu finden. Pathophysiologisch handelt es sich hierbei um eine Rückbildungsstörung einer bis dahin normalen embryonalen Entwicklung des Gefäßsystems.

Hämodynamisch zeichnen sich Venöse Angiome durch eine verzögerte Drainage aus. Daher sind sie in der Angiographie am ehesten in der späten venösen Phase darstellbar.

## **1.2 Klinische Symptomatologie und unbehandelter Verlauf der Arteriovenösen Malformationen**

Entscheidend zur Beurteilung der Qualität einer jeden Therapie ist die genaue Kenntnis des unbehandelten Verlaufs der betreffenden Erkrankung.

Unglücklicherweise sind aber gerade genaue Daten zum natürlichen, unbehandelten Verlauf der Arteriovenösen Malformationen in der Literatur nicht verfügbar [65]. Dies hat verschiedene Gründe:

Zum einen wird ein großer Teil der klinisch inapparenten Arteriovenösen Malformationen nie diagnostiziert und kommt z.T. erst im Rahmen einer Autopsie als Zufallsbefund zu Tage [125] [65]. Die wirkliche Prävalenz dieser Gefäßmißbildungen kann nur geschätzt werden. So fanden sich AVM in Obduktionsreihen mit einer Häufigkeit von 1:1000 [10] [11]. Andere Schätzungen ziehen einen Vergleich zur Prävalenz von cerebralen Aneurysmen und kommen zu der Aussage, daß etwa 0,14% der Gesamtbevölkerung eine Arteriovenöse Malformation beherbergt [65] [78]. Hierbei ist es unklar, ob diese asymptomatischen AVM eine grundsätzlich andere Prognose haben als die klinisch apparenten, oder ob sie nur im Rahmen statistischer Zufälligkeit inapparent bleiben [125].

Zum anderen ist es - in Anbetracht der heutigen chirurgischen Möglichkeiten - schwierig, ein noch nicht chirurgisch vorselektiertes und für die Masse der AVM repräsentatives Patientengut zu finden. Es wäre mit Sicherheit ethisch auch nicht zu rechtfertigen, zur Beobachtung des natürlichen Verlaufs einem Patienten eine risikoarme chirurgische Heilung zu verweigern, um den natürlichen Verlauf dieser Angiome studieren zu können. Nach erstmals erfolgter Diagnose wird heutzutage eine AVM auch therapiert [124]. Daher beschäftigen sich viele Studien über den unbehandelten Verlauf lediglich mit inoperablen Fällen [35] [82] [43].

Letztlich gestaltet es sich auch sehr schwierig, prospektiv eine große Patientenzahl zu verfolgen und alle sich entwickelnden Symptome und Veränderungen bei jedem Patienten genau zu dokumentieren [124]. So finden sich hier meist nur retrospektive Studien, die darüber hinaus an vorselektierten Patienten vorgenommen worden sind [66] [117] [39].

Die trotz dieser Einschränkungen und Schwierigkeiten aus der Literatur verfügbaren Daten zum natürlichen Verlauf dieser Läsionen sollen im folgenden umrissen werden.

Alle Autoren stimmen darin überein, daß es sich bei den Arteriovenösen Malformationen um eine angeborene Erkrankung handelt [89]. Eine familiäre Prädisposition wurde hingegen nicht nachgewiesen [65].

Arteriovenöse Angiome kommen im gesamten Gehirn gleich häufig verteilt vor [82] [77]. Entsprechend den cerebralen Volumenverhältnissen liegen etwa 10% der Angiome infra-, der Rest supratentoriell mit gleicher Häufigkeit in beiden Hemisphären [65].

Während Luessenhop keinen Geschlechtsunterschied festgestellt hat [65], zeigen die meisten Studien einen leichten männlichen Überschuß bezüglich der Häufigkeit von AVM-Patienten [35] [124]. Mingrino fand bei der Aufarbeitung von 1294 Fällen aus der Literatur ein Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich von 1,4 zu 1 [80].

Die klinische Manifestation dieser Gefäßmißbildungen ist recht verschieden.



Treten die Symptome schon in der Kindheit bei den Patienten auf, so sind Herzinsuffizienz und obstruktiver Hydrocephalus führend [65]. Eine Herzinsuffizienz mit konsekutiver Kardiomegalie ist als Ausdruck einer extremen Volumenbelastung des Herzens infolge eines hohen arteriovenösen Shuntvolumens zu werten. Dem Hydrocephalus liegt pathophysiologisch i.d.R. eine Okklusion des Aquaeductus cerebri oder des III. Ventrikels durch das Gefäßknäuel zugrunde [65].

Die meisten Angiome werden hingegen erst im Erwachsenenalter apparent. Hier stehen Blutungen aus rupturierten AVM, epileptische Anfälle, neurologische Defizite und Kopfschmerzen im Vordergrund [65]. Darüber hinaus können in Abhängigkeit vom Shuntvolumen auch Strömungsgeräusche auftreten.

Die Hirnblutung als ernsteste Folge einer Arteriovenösen Malformation ist die bevorzugte Erstmanifestation von kleinen Angiomen [35] [122]. Zwar zeigen alle AVM im mittleren Lebensalter ein jährliches Risiko von etwa 2 bis 3% zur spontanen Blutung [33] [65]. Da ein kleines Angiom jedoch aufgrund seiner Größe weniger häufig andere Symptome auslöst, steht hier die Blutung als initiale Manifestation im Vordergrund [65] [77]. Einigen Autoren zufolge ergibt sich hieraus jedoch nicht unbedingt ein höheres Blutungsrisiko kleiner Läsionen [11]. Spetzler et al. fanden hingegen in ihren Untersuchungen durchaus Hinweise auf eine erhöhte Blutungsneigung kleiner Angiome [100]. Demnach ist der Blutdruck in den zuführenden Arterien kleiner AVM signifikant höher als in den "Feedern" größerer Mißbildungen. Diese Druckdifferenz erklärt sich aus den höheren Flußwiderstand kleinerer Angiome. Auch die Hämatomgröße nach einer Angiomblutung sei bei kleinen AVM größer als bei größeren [100]. Das Risiko einer Rezidivblutung sei hingegen unabhängig von der Größe der Gefäßmißbildung [33] [35].

Entscheidend für die Prognose sind die Konsequenzen, die sich aus solchen Blutungsereignissen ergeben. Die oben beschriebene Hirnblutung als Initialsymptom ist mit einer Letalität von ca. 10% verbunden [65]. Von den überlebenden Patienten erholen sich nur zwei Drittel wieder vollständig, d.h. 30% aller Patienten, die ein solches Ereignis erleiden, tragen ein irreversibles neurologisches Defizit davon [65]. Gleichzeitig ist das Risiko einer Rezidivblutung im ersten Jahr nach der initialen Blutung auf 6% erhöht [33]. Auch Fults und Kelly fanden in ihrer Studie ein initial erhöhtes Rezidivblutungsrisiko [30]. Erst danach pendelt sich das jährliche Blutungsrisiko wieder auf ca. 2% ein.

Die Folgen eines Blutungsrezidivs stellen sich gegenüber der Erstmanifestation noch ungünstiger dar. Hier wird eine Letalität von bis zu 25% angegeben [11]. Auch die Anzahl der irreversibel behinderten Patienten steigt mit jedem Rezidiv [65].

Eine besonders schlechte Prognose scheinen in der Fossa posterior gelegene Angiome zu haben [30]. Hier wird von einer Blutungsletalität von 66,7% berichtet.

Bei der Auslösung einer spontanen AVM-Blutung spielt bei dem jungen Patientengut - meist jünger als 40 Jahre - eine arterielle Hypertonie keine Rolle [6] [65]. Wider allen Erwartens ist auch eine Schwangerschaft nicht an ein höheres Blutungsrisiko gekoppelt [43] [124].

Bei einigen Patienten werden über die Arteriovenöse Malformation hinaus intrakranielle Aneurysmen gefunden. Zum einen können diese beiden Läsionen zufällig nebeneinander bestehen. McCormick [77] weist jedoch darauf hin, daß AVM und Aneurysmen überzufällig häufig nebeneinander angetroffen werden. Zur Erklärung dieser Tatsache sind im wesentlichen zwei Mechanismen denkbar [124] : Zum einen könnten beide Gefäßmißbildungen angeboren sein. Zum anderen könnte ein Aneurysma einer das Angiom versorgenden Arterie sekundär durch das übermäßig hohe Shuntvolumen entstanden sein. Da von dem Aneurysma ebenfalls ein beträchtliches Blutungsrisiko ausgeht, kann die Lokalisation der Blutungsquelle nach einer stattgehabten Hirnblutung Schwierigkeiten bereiten. Gamache et al. [31] gehen davon aus, daß etwa ein Drittel der Hirnblutungen auf die AVM, ein Drittel auf das Aneurysma und ein weiteres Drittel auf beide Strukturen zurückgeht.

Neben der Hirnblutung durch Spontanruptur der AVM ist auch das Auftreten epileptischer Anfälle eine häufige Folge von cerebralen Angiomen. Gerade größere Läsionen manifestieren sich gerne auf diese Weise [124] [82]. Nach Morello et al. soll die Größe der Gefäßmißbildungen auch mit der Schwere und Frequenz der beobachteten Anfälle korrelieren.

Pathophysiologisch kommen hier verschiedene epileptogene Mechanismen in Frage. So können Arteriovenöse Malformationen Nervengewebe durch direkte Kompression oder über eine Luxusperfusion des Angioms zuungunsten des normalen Hirngewebes im Sinne eines Steal-Phänomens schädigen. Sekundär kann ein Anfallsleiden auch nach einer Spontanblutung oder über einen erhöhten Hirndruck ausgelöst werden [65] [82].

Die Anfallsart wiederum ist in hohem Maße abhängig von der Lokalisation der Läsion. So fand Morello [82] eine Epilepsie fast nur bei Patienten, deren AVM den Kortex in Mitleidenschaft zogen. Unter seinen annähernd fünfzig Anfallspatienten lag nur ein Angiom in anderer Lokalisation. Besonders häufig scheinen parietale und frontale Gefäßmißbildungen mit einem Anfallsleiden vergesellschaftet zu sein. Bei okzipitaler Lokalisation besteht hingegen nur eine geringe Tendenz zu solcher Symptomatik [82]. Außerdem neigen temporale Läsionen eher zu psychomotorischen, parietale zu fokal sensorischen oder motorischen Anfallsformen [65].

Zusammenfassend läßt sich jedoch sagen, daß Epilepsiepatienten eine bessere Prognose haben als solche, die schon eine Angiomblutung erlitten haben [85] [30].

Viele Patienten zeigen ein progredientes neurologisches Defizit. Pathophysiologisch können hierfür die schon oben erwähnten Mechanismen der Hirnschädigung durch das Angiom verantwortlich gemacht werden [65]. Auf diese Weise erlitten in der Studie von Crawford 27% der Patienten innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren nach der Erstmanifestation ihres Angioms eine neurologisch bedingte Behinderung [11].

Als unspezifisches Symptom kommen bei AVM-Patienten auch alle möglichen Arten von Cephalgien vor [65]. Insbesondere wenn das Angiom im Zuflußgebiet der A. cerebri posterior gelegen ist, kann es schwierig sein, diese von einer Migräne abzugrenzen. I.d.R. bestehen diese Kopfschmerzen bis ins Alter fort. Sie werden dann aber für gewöhnlich weniger häufig und stark [70] [65].

Alle genannten Symptome, die sich typischerweise im Erwachsenenalter zeigen, manifestieren sich am häufigsten erstmals in der dritten bis vierten Lebensdekade [65]. Danach fällt das Risiko, solche Symptome zu entwickeln, wieder so stark ab, daß Luessenhop [66] in Anbetracht des Operationsrisikos eine Behandlung des Angioms nach Ablauf der fünften Lebensdekade nicht mehr für angebracht hielt. Eine Entscheidung hierzu muß heutzutage bei weiter fortgeschrittenen Methoden sicher vom Einzelfall abhängig gemacht werden.

Eine Arteriovenöse Malformation ist kein Tumor im eigentlichen Sinne und hat damit auch keine Wachstumstendenz durch Zellproliferation. Dennoch sind sowohl spontane Vergrößerungen wie auch Verkleinerungen dieser Läsionen beschrieben worden [65] [39] [66] [123] [16] [79].

Als Mechanismen, die zur Vergrößerung des Angioms führen, werden folgende diskutiert [42] [86] [16]: Zum einen wird angenommen, daß die von ihrer Textur her minderwertigen Gefäße der Läsion dem Blutdruck auf Dauer nicht standhalten können. Das könnte zu einer fortschreitenden Dilatation und damit zur Vergrößerung der Gefäßmißbildung führen.

Andererseits könnten mehrere z.T. auch klinisch inapparente Blutungen aus dem Angiom zu einem Untergang des die Läsion umgebenden Gewebes führen. Das Gefäßknäuel könnte sich dann in den so geschaffenen Freiraum ausdehnen.

Ein solcher Gewebeuntergang könnte auch das Einsprossen von Gefäßen begünstigen. Die auf diese Weise entstandenen Kollateralen könnten ihrerseits zu einer Vergrößerung der Arteriovenösen Malformation führen.

Gleichzeitig werden auch Angiome beobachtet, die eine Tendenz zur Verkleinerung bis hin zur Spontanheilung aufweisen [79] [66] [69] [58] [56] [54]. Hierbei wird als Mechanismus eine Thrombose der Gefäßmißbildung eventuell auch auf der Grundlage einer Arteriosklerose angenommen [79].

Waltimo [123] fand bei kleinen Arteriovenösen Malformationen eine Neigung zur Vergrößerung. Demgegenüber schienen sich sehr große Angiome eher zu verkleinern. Bei einem Volumen des Gefäßknäuels von etwa 30 Kubikzentimetern waren die AVM hinsichtlich ihrer Größe stabil.

Gleichzeitig ist die Größenänderung des Angioms auch vom Alter des Patienten abhängig:

In der Kindheit nimmt die AVM i.d.R. mit dem allgemeinen Hirnwachstum an Größe zu [65]. Unter Umständen könnte auf diese Weise eine primär operable Mißbildung so wachsen, daß sie neurochirurgisch nur noch schlecht zugänglich ist [79].

Andererseits scheinen Angiome nach dem 40. Lebensjahr sich eher zu verkleinern [79]. Dies korreliert mit der oben beschriebenen geringen Symptomatik im Alter.

Zusammenfassend läßt sich zur Prognose cerebraler Arteriovenöser Malformationen folgendes sagen:

Insbesondere in den mittleren Lebensjahren sterben 1 bis 2% der Patienten jährlich an den Folgen ihrer Gefäßmißbildung [65]. Als Todesursachen kommen hierbei sowohl Hirnblutungen, als auch Tod im Status epilepticus oder aufgrund einer AVM-assoziierten Verschlechterung des neurologischen und Allgemeinzustands in Frage [11].

Weitere 3,5% der Patienten erleiden in diesem Zeitraum jährlich ein irreversibles neurologisches Defizit [65].

Insgesamt ist die Lebenserwartung von Angiompatienten gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erniedrigt. Sie liegt nach Ondra et al. [85] im Mittel bei nur 51 Lebensjahren, wobei Patienten mit Angiombloodungen bei weitem die schlechteste Prognose haben. Sie wurden dieser Studie zu Folge im Mittel nur 44,4 Jahre alt. Zur gleichen Zeit betrug die mittlere Lebenserwartung der finnischen Bevölkerung, der zugehörigen Grundgesamtheit, 73 Jahre.

## 1.3 Therapieverfahren

### 1.3.1 Radiatio

Heutzutage zweifelt kein Autor mehr daran, daß die neurochirurgische Entfernung von Arteriovenösen Malformationen des Gehirns – evtl. kombiniert mit intravaskulären Verfahren - die Therapie der Wahl darstellt [84] [73] [48] [5]. Dennoch müssen - trotz großer Fortschritte der Mikrochirurgie und Embolisierungstechnik - immer wieder einzelne Gefäßmißbildungen als nicht operabel eingestuft werden.

#### 1.3.1.1 Biologische Effekte der Strahlentherapie im Gewebe

Im Unterschied zur Radiatio maligner, stark proliferierender Tumoren kann sich die Strahlentherapie bei cerebralen Angiomen nicht den Texturunterschied zwischen gesundem Hirngewebe und pathologischen Gefäßen zunutze machen. Beide Gewebe sind nicht proliferativ aktiv, und ein möglicher Unterschied der Strahlensensibilität ist von untergeordneter Bedeutung [73] [109] [55]. Folglich muß die Bestrahlung so erfolgen, daß bei hoher Herddosis das umgebende Gewebe durch einen steilen Dosisabfall möglichst geschont wird [84]. Diese Methode wird dann auch im Gegensatz zur herkömmlichen Strahlentherapie nach einem Vorschlag von Leksell [57] als Strahlenchirurgie bezeichnet.

Die nach der Radiatio in der AVM beobachteten feingeweblichen Veränderungen sind weitgehend unabhängig von der verwandten Strahlenart und werden am besten als "Endotheliitis" [129] [84] beschrieben.

Diese Entzündungsreaktion mit nachfolgender Schwellung der Wandung und Thrombose des Gefäßes wird am deutlichsten an den kleinlumigeren Anteilen des Angioms beobachtet [109]. Hinzu kommt, daß aufgrund des geringeren Lumens ein kleineres Blutgefäß eher zur Obliteration neigt als ein größeres. Daher können erste strahlenbedingte Veränderungen in kleinen Gefäßen schon Tage bis Wochen nach der Bestrahlung nachgewiesen werden [84].

Dieser ersten Phase mit strahlenbedingten Veränderungen an den kleineren Gefäßen der AVM folgen bald auch Stase und Thrombose in vor- und nachgeschalteten Abschnitten. Außerdem ist die fibroblastische Aktivität in solchen bestrahlten Regionen erhöht [109]. Auf diese Weise kann im Idealfalle eine fibrotische Obliteration des gesamten Angioms erzielt werden.

Die oben beschriebenen Mechanismen sind im wesentlichen unabhängig von der Art der verwandten energiereichen Strahlung [84].

Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß eine solche Radiatio auch mit unerwünschten Effekten und Komplikationen einhergehen kann. Die folgende Einteilung wurde Sheline et al. [95] entnommen:

Hier sind zunächst die akuten Komplikationen einer Strahlentherapie zu nennen, die im wesentlichen durch das Hirnödem bedingt sind. Als Symptome zeigen sich Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerz, Temperaturanstieg sowie in schweren Fällen neurologische Defizite als Folge einer cerebralen Herniation. In solchen Fällen kann häufig durch Gabe von Steroiden eine Verbesserung erzielt werden.

Im Rahmen von Wochen bis Monaten nach der Strahlentherapie können sich sogenannte frühe verzögerte Reaktionen einstellen. Hierunter sind zum einen Störungen der Myelinsynthese zu verstehen, die in der Regel mit reversiblen neurologischen Defiziten einhergehen. Zum anderen

können natürlich auch Gefäße, die nicht der Arteriovenösen Malformation angehören, über den o.g. Mechanismus geschädigt werden. Die Folge kann dann ein apoplektischer Insult sein.

Nach Ablauf von mehreren Monaten bis Jahren nach der Radiatio können sich noch Komplikationen einstellen, die unter dem Begriff späte verzögerte Reaktionen zusammengefaßt werden. Hierunter ist in der Regel ein irreversibles progressives neurologisches Defizit zu verstehen. Hypothesen über den zugrundeliegenden Mechanismus schuldigen hierfür Gefäßveränderungen, Schäden an Gliazellen oder immunologische Faktoren an.

Das Risiko des Auftretens solcher Komplikationen erhöht sich mit dem bestrahlten Hirnvolumen. Gerade nach Ganzhirnbestrahlungen bei Malignomtherapien im Rahmen einer konventionellen Radiatio sind solche Reaktionen besonders oft zu beobachten.

Demgegenüber sind die Volumina in der stereotaktischen Strahlenchirurgie eher gering. Hier besteht mehr das Risiko der Schädigung eines nicht angiomassoziierten Gefäßes mit konsekutivem ischämischen Insult.

Nach ihren Erfahrungen mit der Strahlentherapie cerebraler Arteriovenöser Malformationen mittels Heliumionen unter Ausnutzung des Bragg-Peak-Phänomens wählten Lo und Fabrikant eine andere Einteilung der Komplikationen nach einer solchen Radiatio [61]. Bei den auf diese Weise therapierten Patienten wurden vor allem unerwünschte Reaktionen vom verzögerten Typ beobachtet. Die hierbei vorgenommene Einteilung stützt sich auf die Schwere des eingetretenen Hirnschadens. Zur Beurteilung der Morphologie wurden die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie, zur Beurteilung des Metabolismus die Positronenemissionstomographie herangezogen.

An strahlenbedingten Schäden ist hierbei zunächst das chronische vasogene Hirnödem zu nennen, das sich meist klinisch inapparent bei fast 50% der mit höheren Dosen behandelten Patienten entwickelte. Es war in der Regel 12 bis 18 Monate nach der Bestrahlung nachweisbar und persistierte ca. ein bis zwei Jahre. Anschließend kam es zu einer vollständigen Remission. Auch eventuelle begleitende neurologische Defizite gingen parallel zum MRT-Befund zurück.

In anderen Fällen wurden insbesondere bei Patienten nach einem Hochdosisregime teilweise irreversible neurologische Schäden beobachtet. Hierbei war regelmäßig eine Minderbelegung in der Positronenemissionstomographie mit 18-Fluorodesoxyglucose nachweisbar. Dies entsprach einer zumindest vorübergehenden metabolischen Suppression der Substantia alba.

Bei einer dritten Gruppe von Patienten war neben einem irreversiblen neurologischen Defizit zusätzlich im MRT eine weitgehende Zerstörung der normalen Hirnarchitektur nachzuweisen. Es war zu einem regelrechten Parenchymschaden mit Gliose und zu fibröser Vernarbung gekommen. Von den Autoren wurde ein möglicher Progreß in Richtung einer zystischen Nekrose angenommen. Insgesamt ist die Ausbildung eines Strahlenschadens abhängig von Gesamtdosis, Fraktionierung, bestrahlter Region sowie - wie oben schon erwähnt - dem bestrahlten Hirnvolumen [61].

Auf zellulärer Ebene werden die Neurone selber von der Radiatio nur mittelbar beeinflusst [61]. Zu ihrer Zerstörung sind größenordnungsmäßig einige hundert bis tausend Gray erforderlich. Diese werden in einer Strahlentherapie nicht annähernd erreicht. Zielzellen einer Radiatio sind vielmehr Oligodendrozyten und Gefäßendothelien. Erstere reagieren mit einer teilweise reversiblen Demyelinisierung auf zu hohe Strahlendosen. Bei letzteren kann es - wie schon oben besprochen - zu einer Degeneration mit reaktiver Proliferation kommen. Das betreffende Gefäß thrombosiert und verschließt sich. Dieser Effekt ist in der Behandlung des Angioms erwünscht. Er kann jedoch auch als Komplikation einen ischämischen Hirninsult nach sich ziehen.

### 1.3.1.2 Ziele der Strahlentherapie

Nach erfolgter Strahlentherapie eines cerebralen Angioms werden bei allen neueren Studien in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um den Fortschritt der erzielten Veränderungen festzuhalten. An Untersuchungsverfahren finden hierbei insbesondere die Computertomographie und die cerebrale Angiographie Anwendung. Mit der zunehmend besseren Verfügbarkeit des Kernspintomographen wird auch hierauf gerne zurückgegriffen.

Fast alle in diesem Bereich tätigen Autoren streben als Ziel der Radiatio den vollständigen Verschluß der Gefäßmißbildung an [109] [8] [29] [5]. Auch aus der hier vorliegenden Studie geht hervor, daß selbst von Angiomresten nach einer Strahlentherapie noch Hirnblutungen ausgehen können.

Als zeitlicher Rahmen für die Obliteration der Arteriovenösen Malformation nach Strahlenchirurgie wurden schon von Steiner [109] in einer der ersten größeren und erfolgreichen Studien etwa zwei Jahre angegeben. Patienten dieser Studie, bei denen noch nach dieser Zeit ein Angiom nachweisbar war, wurden als Therapieversager angesehen und erhielten erneut eine Therapie. In späteren Studien wurden jedoch Hinweise darauf gefunden, daß in einzelnen Fällen noch weitaus später ein Verschluß der Gefäßmißbildung zu beobachten ist [8].

Demgegenüber vertritt Kjellberg [49] aus seiner Erfahrung mit Protonenbestrahlung die Meinung, der Patient sei auch ohne vollständigen Verschluß seiner AVM nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit nach der Radiatio vor einer Hirnblutung weitestgehend geschützt. Allein durch die Entzündungsreaktion käme es zur Fibrose und Verstärkung der Gefäßwände, die auch ohne angiographisch nachweisbare hämodynamische Veränderungen einen Schutz vor Einblutungen bieten soll. Als Beleg für seine Position führt er eine deutliche Reduktion der Todesfälle durch intracerebrale Blutungen nach Radiatio in seinem Patientengut an, obwohl die Rate an vollständig obliterierten Angiomen eher gering war.

Colombo [8] hingegen widerspricht Kjellberg in diesem Punkt. Er weist darauf hin, daß die Reduktion des Blutungsrisikos auch durch einen nicht mehr von den Kontrolluntersuchungen erfaßten, verspäteten Verschluß der Gefäßmißbildungen zustande gekommen sein könnte. Patienten mit in der Tat noch nicht vollständig verschlossenen Angiomen wären demnach auch nach der Radiatio von Hämorrhagien bedroht.

### 1.3.1.3 Verfahren

An Verfahren zur Bestrahlung Arteriovenöser Malformationen des Gehirns werden im wesentlichen die stereotaktische Einzeitbestrahlung (Strahlenchirurgie) und die konventionell fraktionierte Strahlentherapie unterschieden.

#### Konventionell fraktionierte Radiatio

Die konventionelle Strahlentherapie gleicht in vieler Hinsicht der Strahlentherapie von cerebralen Malignomen. Als Strahlenquellen kommen hierbei Kobaltquellen und Linearbeschleuniger zum Einsatz. Früher wurden auch Orthovoltgeräte verwandt [71] [44]. Die Dosis wird meist - im Gegensatz zur Strahlenchirurgie - in vielen Einzelfractionen über Wochen verabfolgt. Als weiterer Unterschied zur Einzeitbestrahlung können bei der konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung keine fest mit dem Schädel verbundenen Kopfhalterungen verwandt werden. Von daher müssen größere Lagerungstoleranzen in Kauf genommen werden. Andererseits können bei der fraktionierten Therapie wesentlich höhere Gesamtdosen appliziert werden.

Frühe Versuche zur Strahlentherapie Arteriovenöser Malformationen auf der Grundlage der konventionellen Radiatio waren bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts vorgenommen worden [84] [71] [13]. Das Ergebnis war jedoch schon damals ernüchternd.

Auch neuere Studien in dieser Richtung erbrachten ähnliche Resultate. Von 100 Patienten, die Johnson einer Röntgenstrahlentherapie unterzogen hatte, zeigten nur 9 einen vollständigen Verschluss der Gefäßmißbildung. Tognetti [115] führt als wesentlichen Vorteil der konventionellen gegenüber der stereotaktischen Therapie den geringeren technischen Aufwand an. Während stereotaktische Methoden nur an wenigen Zentren verfügbar sind, kann eine konventionelle Radiatio an allen größeren Kliniken durchgeführt werden. Doch auch Tognetti konnte als Erfolgsbilanz nur auf einen Fallbericht verweisen [115]. Laing [55] kommt in einer retrospektiven Studie zur konventionellen fraktionierten Therapie von Angiomen zu dem Schluß, daß das Blutungsrisiko so behandelter Patienten dem natürlichen unbehandelten Verlauf entspricht.

Aus den oben genannten Gründen ist die konventionelle Strahlentherapie cerebraler Angiome inzwischen von fast allen Autoren als erfolglos verlassen worden [23] [55]. Sie hat heutzutage nur noch historische Bedeutung.

### Stereotaktische Radiochirurgie

Bei der stereotaktische Technik spielt der Texturunterschied zwischen Angiom und gesundem Hirngewebe eine untergeordnete Rolle. Gewünscht ist einfach eine möglichst hohe Herddosis unter Schonung der Umgebung. Erreicht wird dies durch fokussierte Felder mit genau definierter Begrenzung. Der Kopf des Patienten wird hierbei in einem stereotaktischen Rahmen wie in einem Koordinatensystem fixiert. Der Grund zur Fraktionierung der Dosis, die Schonung mitbestrahlten gesunden Gewebes, entfällt meist. Die Einzeitbestrahlung ist die am meisten gewählte Form.

Als Strahlenquellen kommen auch bei der stereotaktischen Methode in erster Linie Kobaltquellen und Linearbeschleuniger zu Anwendung. Neue Impulse gehen aus von der Bestrahlung mit Protonen, Heliumionen oder den Ionen noch schwerer Elemente unter Ausnutzung des Bragg-Peak-Phänomens.

Von Nachteil ist bei der modernen Radiochirurgie der wesentlich gestiegene technische Aufwand. Eine Teilchenbestrahlung erfordert sogar die Verwendung eines Zyklotrons. Daher bleibt diese Therapie nur wenigen Zentren auf der Welt vorbehalten.

### Gamma-Knife

Leksell, der auch den Begriff "Strahlenchirurgie" prägte, war fasziniert von der Idee, durch eine im Krankheitsherd fokussierte Bestrahlung eine funktionelle Neurochirurgie betreiben zu können. Hierzu wurden - wie oben bereits angesprochen - stereotaktische Methoden entwickelt. Als Strahlenquelle dienten Kobaltstrahler.

Von seinem Mitarbeiter Steiner [109] wurde die neu entwickelte Technik am Karolinska Hospital in Stockholm erstmals auch zur Radiatio von Arteriovenösen Malformationen des Gehirns eingesetzt. Hierzu wurden 179 Kobaltquellen mit engen Strahlengängen im Herd fokussiert. Auf diese Weise konnten Volumina von bis zu 2,5cm Durchmesser mit optimaler Dosis bestrahlt werden.

In seiner Veröffentlichung von 1984 [109] publizierte Steiner die Ergebnisse von 300 mit dieser Methode bestrahlten AVM-Patienten. Je nach Größe der Gefäßmißbildung im Vergleich zum Strahlenfeld wurden die Fälle vier Gruppen zugeordnet:

Während bei Gruppe A sich das Angiom komplett von der optimalen Bestrahlungsdosis abdecken ließ, konnten in Gruppe B nur Teile der AVM einschließlich der "Feeder" in der 90%-Isodose untergebracht werden. In Gruppe C wurden die zuführenden Gefäße nur noch mit der 50%-Isodose erfaßt. Letztlich befanden sich in der Gruppe D nur noch Teile der zuführenden Arterien innerhalb der 50%-Isodose.

Ziel der Strahlentherapie war - wie schon oben beschrieben - eine vollständige Obliteration der Gefäßmißbildung. Als Latenzzeit wurden hierfür maximal zwei Jahre angenommen. Es zeigte sich, daß der Erfolg der Therapie stark mit der o.g. Gruppeneinteilung korrelierte. Die zahlenmäßig größte Gruppe mit über hundert über zwei Jahre hinweg beobachteten Patienten war Gruppe A. Hier fand sich ein Therapieerfolg in 86,5% der Fälle. Demgegenüber war in Gruppe B gar keine Totalobliteration zu verzeichnen. Auch in den Gruppen C und D konnte ein Therapieerfolg nur in Einzelfällen dokumentiert werden.

Die vorgestellte Studie war der erste erfolgreiche und an großen Fallzahlen durchgeführte Versuch einer stereotaktischen Strahlentherapie von Arteriovenösen Malformationen des Gehirns. Er zeigt sowohl die Möglichkeiten als auch die Grenzen dieser Methode auf. Zum einen hat der Therapieerfolg von 86.5% in der Gruppe der kleinen, optimal zugänglichen AVM einen Standard gesetzt, an dem sich auch neuere Ansätze messen lassen müssen. Zum anderen demonstriert diese Studie die Wichtigkeit einer homogenen Radiatio aller Teile der Gefäßmißbildung. Dies wurde auch durch spätere Veröffentlichungen bestätigt. In diesem Zusammenhang diskutiert Colombo [8] sogar eine Zunahme des Blutungsrisikos nach inhomogener Bestrahlung.

### Linearbeschleuniger

Durch entsprechende technische Modifikationen ist es inzwischen möglich geworden, auch mittels Linearbeschleuniger stereotaktische Strahlenchirurgie durchzuführen. Ebenso wie bei der Teilchenbestrahlung und der Gamma-Knife-Therapie finden hierbei den Kopf fixierende und mit einem Koordinatensystem versehene Gestelle Anwendung, in denen auch vorweg die Lokalisationsdiagnostik (Angiographie, Computertomographie) durchgeführt werden kann. Durch hoch präzise Einstellungsmöglichkeiten mit sehr geringen Toleranzen und ausreichend vielen räumlichen Freiheitsgraden kann so eine exakt lokalisierte stereotaktische Radiatio durchgeführt werden [68].

Darüber hinaus mußten weitere Modifikationen an den Bestrahlungsgeräten vorgenommen werden. So weisen die bei der konventionellen Strahlentherapie benutzten Kollimatoren weisen für die Strahlenchirurgie zu große Abstände zum Isozentrum (ca. 70 cm) auf. Kleine Abweichung in der Ziellokalisation würden nicht akzeptable Ungenauigkeiten in der stereotaktischen Bestrahlung ergeben. Ferner würden Halbschatten-Phänomene keinen ausreichend scharfen seitlichen Dosisabfall erlauben [68]. Lutz et al. entwickelten daher spezielle Kollimatoren, deren Abstand zum Isozentrum nur noch 23 cm beträgt. Je nach Kollimatordurchmesser erfolgt der seitliche Dosisabfall von 90% auf 20% in nur 3 bis 4 Millimetern [68]. Ähnliche Techniken finden auch bei anderen Gruppen Verwendung. Sturm et al. beziffern den seitlichen Dosisabfall bei ihrer Konstruktion auf 10 bis 15% je Millimeter Abweichung [112].



Bei der einfachsten Methode einer stereotaktischen Radiochirurgie mittels Linearbeschleunigers rotiert lediglich die Gantry bei nicht bewegter Patientenliege um das Zielvolumen. Hierbei kann zwar außerhalb der Bestrahlungsebene ein sehr guter Dosisabfall erzielt werden. Podgorsak et al. geben aus ihren Studien eine Abnahme der Dosis von 90% auf 10% innerhalb von 2mm an [87]. Innerhalb der Bestrahlungsebene jedoch kommt es zu parallelen opponierenden Strahlenverläufen. Im schlechtesten Fall fiel nach der Studie von Podgorsak die Dosis erst in 3cm von 90% auf 10% ab.

Der Einebenenbestrahlung steht die dynamische Strahlentherapie mit gleichzeitiger Bewegung von Gantry und Patientenliege gegenüber. Hierbei können die Felder so gewählt werden, daß es nie zu parallel opponierenden Feldern kommt [87]. In der hier zitierten Studie betrug der steilste Dosisabfall von 90% auf 10% bei dieser Bestrahlungsform 4mm, der flachste 15mm. Natürlich erfordert eine solche dynamische Bestrahlung eine komplexere Bestrahlungsplanung. Die meisten Autoren verwenden bei der Radiatio cerebraler Angiome mehrere nicht coplanare Strahlengänge [9] [8] [5] [62].

Zwar gelingt es unter der Verwendung mehrerer Bestrahlungsebenen, extrem flache Dosisabfälle zu vermeiden. Andererseits wird jedoch die steile Dosisverminderung der Einebenenbestrahlung bei Verlassen der Bestrahlungsebene nicht erreicht. Allgemein kann jedoch bei Verwendung der gleichen Strahlenquelle durch keine Änderung der Bestrahlungsmethode das Verhältnis zwischen der Zielvolumendosis und der insgesamt eingestrahlt Dosis weiter optimiert werden [87]. Die Verteilung des Dosisabfalls muß sich daher nach der geometrischen Form des Zielvolumens und seiner topographischen Nähe zu sensiblen Strukturen richten. Durch Überlagerung der Bestrahlungsfelder können auch unregelmäßig begrenzte, nicht sphärische Angiome stereotaktisch bestrahlt werden [7]. Von seiten der Zielgenauigkeit wie auch des Dosisabfalls außerhalb des Zielvolumens stehen modifizierte Linearbeschleuniger dem Gamma-Knife nicht nach [87].

Entsprechend den vorangegangenen physikalisch-technischen Betrachtungen sind auch die klinischen Ergebnisse der stereotaktischen Einzeitbestrahlung mittels Linearbeschleuniger der Gamma-Knife-Technik durchaus vergleichbar.

So applizierte z.B. eine Gruppe um Friedman [29] bei insgesamt 158 Patienten mit cerebralen Angiomen eine mittlere Dosis von 15,6 Gy (Spanne 10 - 25 Gy). Bei kleinen Gefäßmißbildungen zwischen 1 und 4 ml bzw. 4 und 10 ml Volumen konnten sehr gute Verschlußraten von 81% bzw. 89% erzielt werden. Deutlich schlechtere Erfolge zeigten sich bei AVM mit mehr als 10 ml Volumen. In dieser Gruppe obliterierten nur 69% der Läsionen. Zusätzlich zeigten größere Angiome ein signifikant höheres Blutungsrisiko. Trotzdem kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluß, daß auch Gefäßmißbildungen von mehr als 10 ml Volumen noch suffizient bestrahlt werden können.

Loeffler et al. [62] behandelten insgesamt 16 Patienten mit 17 arteriovenösen Malformationen mit Gesamtdosen von 15 bis 25 Gy. Der Durchmesser der Angiome lag jeweils unter 2,7 cm. In einem Zeitraum von zwei Jahren nach der Radiatio konnte immerhin eine Obliterationsrate von 72% beobachtet werden.

In einer recht großen Studie mit 180 Patienten gingen Columbo et al. [8] [9] der Frage nach, wie groß das Blutungsrisiko zu veranschlagen ist zwischen Bestrahlung und dem erreichten Endpunkt. Unter dem Endpunkt ist hier eine nachgewiesene Obliteration, eine erneute Behandlung bei Therapieversagern (nach Ablauf einer Latenzzeit von drei Jahren) oder im ungünstigsten Fall der Tod des Patienten zu verstehen. Bei der Auswertung der Therapieergebnisse fällt wiederum eine starke Abhängigkeit des Obliterationserfolgs von dem Durchmesser der AVM auf. So lag die Verschlußrate bei einem Durchmesser kleiner 15 mm bei 96,5%, zwischen 15 und 25 mm bei 73,9% und bei größer 25 mm nur noch bei 33,3%. Interessanterweise fanden sich jedoch zwei Gruppen mit unterschiedlichen Blutungsraten nach der Radiatio. Angiome, bei denen es gelungen war, alle Ränder mit der 70%- bis 90%-Isodose abzudecken, galten als komplett bestrahlt. Hier lag die Blutungsrate bei 4,8% in den ersten 6 Monaten nach der Radiatio um dann gegen null abzufallen. Demgegenüber zeigten partiell bestrahlte AVM, deren Ränder außerhalb der 70%-Isodose lagen, wesentlich schlechtere klinische Verläufe. Hier stieg das Blutungsrisiko im zweiten Halbjahr nach der Bestrahlung sogar noch an auf immerhin 12,5%. Erst nach Ablauf von zwei Jahren wurden keine Blutungsereignisse mehr beobachtet. Insgesamt zeigte

diese Gruppe also ein höheres und prolongiertes Blutungsrisiko. Darauf aufbauend stellt Colombo die Hypothese auf, eine partielle und damit inhomogene Strahlenbehandlung führe zunächst zu nur einigen Gefäßverschlüssen in der AVM. Hierdurch könnte der Perfusionsdruck in noch unverschlossenen Gefäßen ansteigen und hier zur Perforation mit entsprechendem Blutungsereignis führen. Ein ähnliches Phänomen war von Spetzler [100] bereits an nur partiell embolisierten Angiomen beobachtet worden. Entscheidendes Kriterium für eine homogene Bestrahlung der Gefäßmißbildung ist demnach ein möglichst geringer Unterschied zwischen der Dosis im Zentrum und der die Peripherie umschließenden Isodose.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Gruppe um Souhami [97]. Hier wurden insgesamt 33 Patienten mit inoperablen Angiomen sehr unterschiedlicher Größe (0,2 bis 42 ml) bestrahlt. Die Gesamtdosis wurde mit 50 bis 55 Gy recht hoch angesetzt. Es zeigten sich wesentlich bessere Erfolge, wenn die Ränder der AVM mit mindestens 25 Gy abgedeckt wurden. Hieraus wurden zwei Schlüsse gezogen: Einerseits konnte die Gesamtdosis deutlich erniedrigt werden, da offenbar 25 Gy zum Verschuß der pathologischen Gefäße ausreichten. Andererseits schien eine homogenere Dosisverteilung deutlich weitaus bessere Ergebnisse zu gewährleisten. Konkret wurde geplant, bei späteren Patienten die AVM mit einer 90%-Isodose in Höhe von 25 Gy zu umschließen.

Außer den bereits erwähnten Blutungsereignissen nach der Radiatio berichten alle Gruppen über einzelne Fälle neurologischer Ausfälle im Anschluß an die Strahlentherapie. So beobachtete Colombo [8] [9] in seiner großen Studie mit insgesamt 180 AVM-Patienten neun solcher Ereignisse von Radionekrosen. Diese traten zwischen 2 und 18 Monaten nach der Behandlung auf. Alle Patienten wurden mit Kortison behandelt. Hierunter erholten sich fünf Patienten wieder vollständig. Bei den weiteren vier konnte nur eine unvollständige Remission der Beschwerden erzielt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die stereotaktische Einzeitbestrahlung von Arteriovenösen Malformationen mittels Linearbeschleuniger zumindest bei kleinen Zielvolumina eine effektive Methode darstellt. Sie steht dem Gamma-knife und der Teilchenbestrahlung hinsichtlich ihrer Erfolge nicht nach. Gleichzeitig ist sie im Vergleich mit den anderen Methoden technisch weniger aufwendig und prinzipiell geeignete Geräte sind in großem Maße verfügbar [112].

### Radiochirurgie unter Ausnutzung des Bragg-Peak-Phänomens

Bei dieser Art von Strahlentherapie finden beschleunigte Ionen, in der Regel Protonen oder Heliumionen, Verwendung, die ein sog. Bragg-Peak-Phänomen aufweisen. Bei langsameren Geschwindigkeiten am Ende ihrer Flugbahn liegt ihr höchstes Ionisationspotential. Daher ist dort das Maximum der volumenbezogenen Energieabgabe. Durch geeignete Wahl der Beschleunigungsspannung und der Bestrahlungsgeometrie kann das Maximum der Energieabgabe in den Krankheitsherd appliziert werden. Auf diese Weise ist es möglich, bei hoher und homogener Herddosis durch steilen Dosisabfall angrenzende Gewebestrukturen weitgehend zu schonen. Insbesondere wird bei im Gegensatz zur Photonenbestrahlung fehlendem "Ausschuß" das in Strahlrichtung hinter dem Zielvolumen liegende Gewebe kaum belastet.

In der Literatur werden zwei Zentren [84] beschrieben, die sich mit der Bragg-Peak-Therapie von Arteriovenösen Malformationen beschäftigen haben. Dies ist zum einen eine Gruppe um Fabrikant, die am "Lawrence Berkeley Laboratory" in Kalifornien Heliumionen aus einem 230 MeV-Zyklotron benutzt. Demgegenüber fanden bei Kjellberg in Harvard Protonen Anwendung, die in einem 160 MeV-Zyklotron beschleunigt wurden.

Technischerseits erreicht Fabrikant mit Heliumionen [23] eine maximale Reichweite in Wasser von 14,7 cm mit scharfer lateraler und distaler Dosisbegrenzung. Nach distal fällt die Dosis innerhalb von 4 bis 6 mm auf ein Niveau von 10% der Herddosis ab, zu den Seiten des Strahls aufgrund der geringeren Streuneigung größerer geladener Teilchen sogar innerhalb von 2 bis 3 mm. Hierbei kann der Durchmesser des Strahls in den Grenzen von 6 bis 40 mm variiert werden. Die Herddosis beträgt infolge des Bragg-Peak-Phänomens ungefähr das Dreifache der Hautdosis. Beim unmodifizierten Strahl liegt die Tiefenausdehnung der Bragg-Peak-Zone bei 7 mm. Sie kann jedoch durch Zwischenschaltung eines rotierenden Absorbers unterschiedlicher Dicke auf 40 mm gestreckt werden.

Insgesamt wurden von der Gruppe um Fabrikant bei über 400 Patienten mit inoperablen Arteriovenösen Malformationen des Gehirns eine Heliumionen-Strahlentherapie durchgeführt. Obwohl nur ein Teil der Patienten konsequent nachkontrolliert werden konnte, scheint sich jedoch ein guter Therapieerfolg abzuzeichnen [104] [24] [59] [103] [84] [25]. Wie auch in anderen Studien haben insbesondere Patienten mit einer kleinen AVM von der Radiatio profitiert. Für Gefäßmißbildungen bis zu einer Größe von 14 ml betrug die Obliterationsrate nach drei Jahren Latenzzeit 90 bis 95%. Von den größeren AVM hatten sich nach dieser Zeit 60 bis 70% vollständig verschlossen. Diese Resultate übertreffen noch die Ergebnisse Steiners [109]. Außerdem konnten im Vergleich zu diesem noch größere AVM suffizient behandelt werden.

Es darf aber bei der Beurteilung dieser Ergebnisse nicht vergessen werden, daß Fabrikant bei der ersten behandelten Patientengruppe extrem hohe Herddosen im Bereich zwischen 30 und 45Gy einsetzte. Hierbei wurden zwar einerseits gute Obliterationsraten erzielt. Andererseits traten aber inakzeptabel viele strahlenbedingte Komplikationen auf [74] [61]. Hiervon waren vor allem Patienten mit größeren Herdvolumina betroffen. Schrittweise wurde daher die Herddosis in einen Bereich zwischen 15 und 25Gy erniedrigt. Innerhalb dieser Grenzen traten seitdem keine schweren Komplikationen mehr auf [24] [104]. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich bei niedrigerer Herddosis die Obliterationsrate reduziert oder die Latenzzeit verlängert.

Bereits seit 1965 beschäftigt sich eine Gruppe um Kjellberg in Harvard mit der Protonenbestrahlung cerebraler Arteriovenöser Malformationen. Vom Therapieerfolg her bleibt diese Studie jedoch weit hinter der beschriebenen Heliumionenbestrahlung zurück. Nur in ca. 20% der Gefäßmißbildungen kam es zu einer vollständigen und in weiteren 56% zu einer partiellen Obliteration. 13% der AVM blieben angiographisch unverändert [84], [51]. Hierbei muß beachtet werden, daß aufgrund einer zu hohen Komplikationsrate wie bei der Heliumionenbestrahlung eine Dosisreduktion erfolgen mußte, die wiederum mit einer weiter verminderten Obliterationsrate und einer verlängerten Latenzzeit einhergehen könnte.

Allerdings ging Kjellberg davon aus, daß nach einer Latenzzeit von ca. einem Jahr nach Protonenbestrahlung sich schrittweise über Vernarbungsprozesse ein Schutz vor weiteren Angiomblutungen ausbildet [48]. Davon sollten möglicherweise auch Patienten profitieren, bei denen keine vollständige Obliteration erzielt werden konnte. Dieser Standpunkt ist jedoch, wie schon oben erwähnt, nicht unwidersprochen. Und auch Kjellberg berichtet über eine tödliche Angiomblutung 4,6 Jahre nach der Strahlentherapie. Bei diesem Patienten hatte eine partielle Obliteration der AVM erreicht werden können [51].

Auch Ogilvy [84] beurteilt das Blutungsrisiko nach Protonenbestrahlung kritischer. Aufgrund statistischer Vergleiche mit dem erwarteten unbehandelten Verlauf zeigte sich erst acht Jahre nach der Radiatio bezüglich des Risikos einer Angiomblutung ein Vorteil auf seiten der bestrahlten Patienten.

Stolke und Seifert von der Universität Essen führten 68 ihrer AVM-Patienten, die als inoperabel eingestuft worden waren, in den Vereinigten Staaten einer Protonenbestrahlung zu. Von 63 Patienten liegen Auswertungen vor [111] [94]: Insgesamt konnte nur in zehn Fällen (15,9%) angiographisch eine Obliteration beschrieben werden. Hierbei handelte es sich durchgehend um sehr kleine Arteriovenöse Malformationen von weniger als drei Zentimetern im Durchmesser. Alle anderen 53 Patienten erfuhren angiographisch keine Veränderung ihrer Gefäßmißbildung. Enttäuschenderweise trat auch klinisch bei

mehr als der Hälfte der Patienten keine Verbesserung ein. In Einzelfällen entwickelte sich sogar eine Leukencephalopathie mit nachfolgender neurologischer Verschlechterung als Bestrahlungsfolge. Zusammenfassend sollte nach Stolke und Seifert die Protonenbestrahlung nur für kleine inoperable Angiome eingesetzt werden.

### 1.3.2 Chirurgische Verfahren

Die neurochirurgische Totalexstirpation cerebraler Arteriovenöser Malformationen wird unumstritten als Methode der Wahl bei der Angiombehandlung angestrebt [84] [73] [48] [5]. Einschränkungen bestehen nur, soweit eine Operation mit einem unverhältnismäßig hohen Risiko an Morbidität und Letalität verbunden ist. Dies ist insbesondere bei Eingriffen an besonders großen oder in eloquenten Hirnarealen gelegenen AVM der Fall.

Trotz stark verbesserter Operationstechniken (z.B. Mikrochirurgie, präoperative Embolisation) ist die Exstirpation eines Angioms eine der schwierigsten neurochirurgischen Prozeduren [113]. Unverzichtbar für eine erfolgreiche Operation ist daher eine präzise präoperative Beurteilung von Lokalisation und Hämodynamik der jeweiligen AVM. Heutzutage werden hierzu moderne bildgebende Verfahren, v.a. Magnetresonanztomographie und Angiographie herangezogen. Auch evtl. vorhandene zusätzliche Gefäßerkrankungen, wie z.B. arterielle Aneurysmen, müssen in die Planung mit einbezogen werden. Zusätzlich sollte der Patient bestmöglich medizinisch auf den Eingriff vorbereitet werden. So schlagen z.B. Samson und Batjer [92] nach stattgehabten Angiombildungen einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen bis zur Operation vor, in dem der Patient sich zunächst erholen kann. Sollte unmittelbar nach einer Hirnblutung wegen eines Hämatoms ein neurochirurgischer Eingriff notwendig werden, so sollte zunächst nur das Blutgerinnsel entfernt und die Gefäßmißbildung belassen werden. Zusätzlich sollten die Patienten präoperativ antikonvulsiv eingestellt werden und eine Hochdosis-Kortisontherapie erhalten.

Heutzutage wird bei der operativen Therapie Arteriovenöser Malformationen eine en-bloc-Totalexstirpation angestrebt [92]. Nach entsprechendem neurochirurgischen Zugang zu der Läsion wird diese sorgfältig von dem umgebenden gesunden Hirngewebe abgelöst. Die arteriellen Zuflüsse werden frei präpariert und unterbunden. Erst danach dürfen die abfließenden venösen Gefäße ligiert werden. Andernfalls kann es - bei weiterhin bestehendem Zufluß in die Gefäßmißbildung hinein, aber fehlendem Abstrom - zu Schwellung der AVM und Gefäßruptur mit nachfolgender lebensbedrohlicher Blutung kommen.

Dieses hier beschriebene Vorgehen ist prinzipiell für alle AVM-Operationen gleich. Was bei kleinen und oberflächlich gelegenen Läsionen noch relativ einfach bewerkstelligt werden kann, wird bei größeren und tiefer gelegenen weitaus komplizierter. Samson und Batjer [92] schlagen bei in den Großhirnlappen lokalisierten Angiomen ein schraubenartiges Procedere vor. Dabei muß der Operateur die Läsion zunächst in ihrem gesamten Umfang freilegen, bevor er sich weiter in die Tiefe wenden kann. Um gesundes Hirngewebe zu schonen, muß die Präparationsebene dicht entlang der Grenze der AVM liegen [41]. Gleichzeitig dürfen keine Angiomreste übersehen werden und in situ verbleiben. Auch die Blutstillung kann bei den z.T. sehr feinen und brüchigen Gefäßen mitunter große Probleme bereiten.

Tief im Parenchym gelegene Arteriovenöse Malformationen erfordern teilweise noch komplexere Eingriffe. Insbesondere muß die Lagebeziehung zu eloquenten Arealen zutreffend beurteilt werden. Zum Teil wird hierzu auf ein kortikales Mapping zurückgegriffen [32]. Entschließt man sich dann zu einem neurochirurgischen Eingriff, muß zunächst ein ausreichend großer Zugang gewählt werden. Mehrere Autoren weisen auf die Wichtigkeit einer eher großzügigen Kraniotomie bei der Freilegung des entsprechenden Hirnareals hin [41] [102]. Sonst besteht die Gefahr, durch evtl. notwendig werdende Retraktion von Gewebe Hirnsubstanz oder Gefäße zu schädigen. In einigen Fällen kann der Zugang zu der Gefäßmißbildung sogar die kalkulierte Resektion von Hirngewebe bedingen [41].

Bei den intra- und postoperativen Komplikationen stehen sicherlich die Blutungen im Vordergrund. Zur Kontrolle intraoperativer Blutungen bietet sich vor allem die medikamentöse Senkung des Blutdrucks an [113]. Hier wird bei fortlaufender Kontrolle der systolische Blutdruck intraoperativ unter Verwendung von Nitropräparaten oder Kalziumkanalblockern bei Werten um 85 bis 90 mmHg gehalten. Sollte die Lage es bei starker Blutung oder Hirnschwellung erfordern, kann der systolische Blutdruck kurzzeitig bis auf ca. 65 mmHg abgesenkt werden. Um die Blutstillung zu kontrollieren, kann bei Operationsende der Blutdruck wieder vorübergehend auf 100 mmHg angehoben werden. Auch postoperativ kann die induzierte Hypotension noch mehrere Tage fortgeführt werden [113].

Andere Autoren wiederum halten gerade eine intraoperative Blutdrucksenkung für eine gefährliche Fehlerquelle. Heros et al. [41] weisen darauf hin, daß auf diese Weise Angiomreste übersehen werden können, die postoperativ stark zu bluten beginnen und so eine lebensgefährliche Situation herbeiführen können. Statt dessen solle und könne auf eine Blutdrucksenkung in der Regel verzichtet werden. Ungenügende Blutstillung wird so eher erkannt. Zusätzlich bringt eine Hypotension das Risiko einer nicht ausreichenden Perfusion normalen Hirngewebes mit sich [92].

Ein Kompromiß dieser Standpunkte zeichnet sich bei Hassler und Gilsbach ab [37]. Sie sehen eine Indikation zur intra- und perioperativen induzierten Hypotension nur bei Angiomen vor, die aufgrund ihrer besonderen Perfusionsverhältnisse ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringen. Als präoperativ feststellbare Risikofaktoren gelten insbesondere angiographisch darstellbare "Steal"-Phänomene und hohe Perfusionsraten in der Transcraniellen Dopplersonographie. Hier wird sogar ein operatives Vorgehen in mehreren Stufen zur langsameren Anpassung an die geänderten Flußverhältnisse empfohlen.

Als Notreaktion, um in einer verzweifelten Lage eine nicht anders beherrschbare Blutung zum Stehen zu bringen, erwähnen Samson und Batjer [92] noch die schnelle en-bloc-Resektion einer AVM bei gleichzeitiger Blutabsaugung aus einer der größeren drainierenden Venen. In einigen Fällen kann sogar eine limitierte Lobektomie indiziert sein. Diese ist jedoch nicht immer möglich und führt in jedem Fall zu einer Resektion gesunden Hirngewebes mit der Gefahr eines bleibenden neurologischen Defizits. Sie sollte daher nur in nicht anders angehbaren Situationen erfolgen.

Das Verbleiben eines Angiomrests in situ mit anschließender postoperativer Blutung stellt eine der schwersten Operationskomplikationen dar [41]. Samson und Batjer [92] schlagen daher vor, noch in Narkose eine Angiographie unmittelbar postoperativ durchzuführen. Sollte hierbei noch ein Teil der Gefäßmißbildung nachgewiesen werden können, müßte sofort eine Reexploration vorgenommen werden.

Auch nach Entfernung der AVM und konsekutiver Wiederherstellung physiologischer Durchblutungsverhältnisse kann es zu Blutungen kommen. Erstmals wurde dieses Phänomen von Spetzler als "normal perfusion pressure breakthrough" beschrieben [98]. Hier berichtet er über den Fall einer Patientin, die nach sicher vollständiger Entfernung ihrer AVM multiple diffuse Blutungen der gesamten Hirnhemisphäre erlitt. Die Resektionshöhle blieb hingegen trocken. Gedeutet wurde dies als Folge einer Autoregulationsstörung nach plötzlicher Wiederherstellung physiologischer Perfusionsverhältnisse. Bis dahin waren die Gefäße des normalen Hirngewebes zur Kompensation des Steal-Effekts maximal dilatiert. Nach Angiom-Resektion lagen erhöhte Perfusionsdrücke vor. Bei nur inadäquater Vasokonstriktion der Arteriolen konnte es so zu einer Gefäßruptur im Kapillarbereich und einer nachfolgenden Hirnblutung kommen. Im Tiermodell fanden sich Hinweise, die diesen vermuteten Pathomechanismus unterstützten. Auch andere Autoren berichten über ähnlich gelagerte Fälle in ihrem Patientengut [126] [20].

Zur Vermeidung dieser Komplikation schlagen mehrere Autoren ein Vorgehen in mehreren Stufen vor, z.B. durch präoperative Embolisation [41] [98]. Ein solches Procedere sollte insbesondere bei großen "High-Flow"-Angiomen mit großen arteriellen Zuflüssen, nachgewiesenem Steal-Effekt, frühem venösen Abfluß und angiographisch deutlich verminderter Perfusion des angrenzenden normalen Hirngewebes besprochen werden [41] [37].

An wieder anderer Stelle wird jedoch die klinische Wichtigkeit des "normal perfusion pressure breakthrough" bestritten. So fand Yasargil in einer Serie von 414 Patienten keinen solchen Fall [128]. Andererseits führte Hassler [38] intraoperative Studien mit dopplersonographischen Untersuchungen durch. Vor Entfernung der AVM zeigten an der Blutversorgung der Läsion beteiligte Arterien in der Tat eine verminderte Autoregulation auf Änderungen des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks. Andere, nicht mit dem Angiom assoziierte Arterien zeigten ein völlig normales vasomotorisches Verhalten. Nach Entfernung der Gefäßmißbildung zeigten auch früher AVM-assoziierte Arterien eine deutliche, z.T. überschießende vasomotorische Reaktion. Eine nach Spetzler [98] im Rahmen der "normal perfusion pressure breakthrough"-Theorie postulierte vorübergehende Lähmung der Autoregulation ließ sich also nicht nachweisen.

Postoperativ auftretende Blutungen nach vollständiger AVM-Resektion und sicherer Blutstillung sind Hassler zufolge [37] [38] eher auf eine Ruptur von ehemaligen Angiom-"Feedern" zurückzuführen. Dort, wo ehemals eher niedrige Blutdrücke bei hohen Flußraten herrschten, entwickeln sich nach der Resektion durch erhöhten Widerstand hohe Drücke und niedrige Flußraten. So berichtet Hassler dort über einen um 53,5% erhöhten Blutdruck [38]. Angiographisch lassen sich sog. "stagnierende Arterien" nachweisen. Hierunter sind arterielle Gefäße zu verstehen, die über 10 Sekunden lang - also bis weit in die venöse Phase hinein - angiographisch sichtbar und mindestens 6 cm lang sind. Als dopplersonographisches Korrelat finden sich hier als Zeichen erhöhten Widerstands hohe Amplituden bei gleichzeitig niedrigen Flußraten [37]. Nach etwa 8 bis 10 Tagen sollten sich die Gefäße der geänderten Perfusionsverhältnissen angepaßt haben. Als Management wird in solchen Fällen eine postoperative induzierte Hypotension oder - sofern die schwierigen Perfusionsverhältnisse schon präoperativ bekannt sind - ein mehrstufiges Vorgehen empfohlen.

Um die chirurgischen Möglichkeiten und die hiermit verbundenen Komplikationen abschätzen zu können, sind verschiedene Versuche unternommen worden, die Angiome zu klassifizieren. So schufen Luessenhop et al. ein Klassifizierungssystem, das auf der Anzahl der arteriellen Zuflüsse fußte [64]. Gezählt wurden hierbei nur konstant vorkommende Äste der zerebralen Hauptarterien, für die es eine anatomische Nomenklatur gibt. Insgesamt wurden vier Grade vorgesehen, wobei in Grad IV auch alle Angiome mit mehr als vier "Feedern" zusammengefaßt werden. Diese erschienen zum damaligen Stand der Technik als ohnehin inoperabel. Allerdings betonen die Autoren, daß nach dieser Klassifikation nur eine Aussage bezüglich der erwarteten Operationsletalität möglich ist. Die eventuellen postoperativen neurologischen Defizite hängen hingegen im wesentlichen von der Lokalisation der AVM und der Eloquenz des betroffenen Hirnareals ab. Dies geht jedoch in die vorgeschlagene Klassifikation nicht ein.

In der Literatur durchgesetzt hat sich ein erstmals von Spetzler und Martin aufgrund retrospektiver Studien vorgeschlagenes Klassifizierungssystem [99]. Hier gehen die Größe der Gefäßmißbildung, die Eloquenz des betroffenen Hirnareals und die Art des venösen Abflusses (oberflächlich / tief) ein. Jeder AVM wird in einfach anzuwendender Weise eine Punktschuld zwischen eins und fünf zugeordnet (Schema: siehe Anhang), die ihrem Grad entspricht. Ursprünglich war noch ein Grad VI für prinzipiell inoperable Angiome vorgesehen.

Diese Gradeinteilung korreliert recht gut sowohl mit der operationsbedingten Letalität wie auch den postoperativ zu erwartenden neurologischen Ausfällen. Obschon die Autoren bemerken, daß das Klassifizierungssystem nicht ohne weiteres auf andere Verfahren wie Radiatio oder Embolisation angewendet werden kann, wird es dort dennoch gern verwendet, um den so erzielten Therapieerfolg mit den bei einer Operation erwarteten vergleichen zu können [111] [94]. Auch bei prospektiver Anwendung hat sich dieses Klassifizierungssystem bewährt [36].

Durch weiterentwickelte Methoden konnten in den letzten Jahren die chirurgischen Möglichkeiten wesentlich erweitert werden. Angiome des Thalamus, des Hirnstamms oder Läsionen, die periventriculär oder medial in den Hemisphären gelegen sind, galten früher häufig als inoperabel. Infolge verbesserter Mikrochirurgie und stereotaktische Verfahren können selbst solche Gefäßmißbildungen heutzutage größtenteils sicher und vollständig exstirpiert werden [96] [102]. Gelegentlich kann nach intracerebraler Angiomblyung auch in schwierigen Lokalisationen eine AVM-Resektion möglich werden, indem unter Verwendung von moderner Mikrochirurgie die Hämatomhöhle als operativer Zugang genutzt wird [91].

Zur Prognose des Operationserfolgs einer gegebenen AVM scheint insbesondere das bereits oben erwähnte Klassifikationssystem von Spetzler und Martin [99] [36] geeignet zu sein. Dem schließen sich auch Steinmeier et al. nach einer Analyse verschiedener Klassifikationssysteme an [110]. In einer größeren Studie von Heros et al. [40] konnten z.B. sehr gute Erfolge erzielt werden bei Angiomen der Grade I bis III. Demgegenüber wurden bei Arteriovenösen Malformationen der Grade IV und V nur in 61% bzw. 28,6% der Fälle befriedigende Resultate erreicht. Auch in der Langzeitprognose bezüglich Morbidität und Mortalität korrelierten die Ergebnisse gut mit der Spetzler-Klassifikation. Unbefriedigende Verläufe mußten in 12,2% der AVM IV° und sogar in 38,4% der AVM V° festgestellt werden.



### 1.3.3 Endovaskuläre Verfahren

Endovaskuläre Verfahren zur Behandlung Arteriovenöser Malformationen des Gehirns sind seit den sechziger Jahren bekannt [63] [67]. Zunächst wurden sie als Alternative zu der damals noch relativ komplikationsreichen Chirurgie eingesetzt. Die ersten Interventionen wurden mit Methacrylat-Partikeln unternommen. Diese wurden in der Arteria carotis communis freigesetzt und sollten flußgesteuert den Weg in das Angiom finden [63].

Später wurden im Durchmesser verkleinerte Katheter entwickelt, deren Spitze flußgesteuert dank eines aufblaßbaren Ballons weiter distal lokalisiert werden konnte [45] [46]. Auf diese Weise konnte die distale Arteria cerebri media erreicht werden. Darüber hinaus wurden auch nicht flußgesteuerte Kathetersysteme zur distalen Embolisation mit Erfolg eingesetzt [18]. Es entwickelte sich die sog. Superselektive Embolisation. Bei immer kleinumigeren Kathetern fiel nun die Wahl auf flüssige Embolisate.

Die heute verwendeten Embolisate können nach Verwendungszweck in zwei Klassen eingeteilt werden. Zum einen kann es - z.B. präoperativ - gewünscht sein, das Angiom proximal zu verschließen. Hierzu stehen als Substanzen relativ große Partikel, wie Platinwendeln (sog. "coils") oder führungsfähige Ballons zur Verfügung. Der Nachteil dieser Methode ist, daß sie nicht als alleinige Therapie angewandt werden kann [3]. Ohne weitere Behandlung käme es bald über eine Kollateralenbildung zur Rekanalisation der AVM. Allerdings bietet sich diese Methode zur präoperativen Embolisation an. Auf diese Weise kann durch Vorgehen in mehreren Stufen auch das Risiko eines "normal perfusion pressure breakthrough" bei Angiomen mit hohen Flußraten vermindert werden [41] [3]. Zusätzlich kann durch Reduktion der Anzahl der zuführenden Arterien und Ausschalten chirurgisch schlecht zugänglicher "Feeder" die Operation deutlich vereinfacht werden. Auch oberflächlich gelegene Angiome mit zuführenden Gefäßen aus der Dura, die sonst nicht ohne Blutungsgefahr eröffnet werden könnten, bieten sich für eine präoperative Intervention an.

Andererseits stehen Substanzen zur Verfügung, die den Nidus der Arteriovenösen Malformation selbst okkludieren. Hier werden flüssige Embolisate, v.a. Zyanoacrylate, oder kleine Partikel verwandt [3].

Flüssige Substanzen zur Embolisation sind in einem polymerisationsfähigen Zustand. Durch Zugabe von Essigsäure kann die Polymerisationszeit der Zyanoacrylate beeinflusst werden [101]. Auf diese Weise kann - entsprechend Flußgeschwindigkeit und Abstand zwischen Katheterspitze und AVM - eine Polymerisation in der Läsion erreicht werden. Die hauptsächlich verwandte Substanz ist das n-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA). Die hierdurch hervorgerufenen histopathologischen Veränderungen entsprechen einer Angionekrose. Gegenüber Partikeln haben flüssige Embolisate insbesondere den Vorteil, daß sie über weiche, durch den Blutfluß gesteuerte Katheter appliziert werden können. Die Gefahr einer Gefäßperforation ist auf diese Weise gering [3]. Allerdings besteht bei der Verwendung von Polymerisaten das Risiko, daß der Katheter selbst im Gefäß anklebt [93].

Diese Gefahr ist bei der Verwendung von Partikeln als Embolisat nicht gegeben. Bei dieser Methode wird auf v.a. auf Polyvinylalkohol-Partikel von 150 bis 1000µm zurückgegriffen [3]. Die verwandte Partikelgröße richtet sich nach dem geschätzten Durchmesser der Shuntgefäße. Die Okklusion sollte hierbei in den kleinen Gefäßen der Arteriovenösen Malformation selbst erfolgen und nicht schon proximal hiervon.

Arteriovenöse Fisteln innerhalb der Gefäßmißbildung können zuvor mit Seidenfäden verschlossen werden [22].

Die Durchführung der Embolisation muß streng überwacht werden. Hierzu bietet sich insbesondere die neurologische Untersuchung des während des Eingriffs wachen Patienten an [118]. Heutzutage können Barbiturate superselektiv vor der eigentlichen Intervention gespritzt werden, so daß drohende neurologische Ausfälle rechtzeitig entdeckt werden können [3]. Es muß hierbei beachtet werden, daß

sich die Perfusionsverhältnisse unter fortschreitender Embolisation ändern können. Eventuell zuvor angiographisch kaum darstellbare Gefäße, die normales Hirngewebe versorgen, können im Verlauf der Intervention wieder normal perfundiert werden. Eventuell hierhin gelangendes Embolisat könnte fatale Komplikationen hervorrufen.

Zusätzlich kann während des Eingriffs der Druckverlauf in den versorgenden Arterien der AVM gemessen werden. Mit zunehmender Okklusion des Angioms kommt es zu einer Druckerhöhung in den proximal gelegenen Gefäßen. Diese Druckerhöhung ist auch eine Entscheidungshilfe, wann die Intervention beendet werden sollte [3].

Die Therapieerfolge einer alleinigen Embolisation lassen sich natürlich nicht messen mit denen einer Operation. In größeren Serien wurden auf diese Weise Obliterationsraten von 6% bis 17,4% berichtet [4] [15] [17] [28] [114] [119]. In diesen Serien wurden Cyanoacrylate benutzt. Auch mit Polyvinylalkohol-Partikeln konnten vollständige Obliterationen erreicht werden, die auch in Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr noch nicht rekanalisiert worden waren [3].

Allerdings wird in verschiedenen Studien eine Besserung der mit dem Angiom assoziierten Symptomatik nach einer Embolisationsbehandlung berichtet. So ließen beispielsweise Cephalgien nach der Intervention deutlich nach in 50% bis 71% der Fälle [4] [28] [127].

Durch die intravasculäre Intervention kann es zu einer Verminderung des Blutflusses durch die AVM mit Reduktion von Steal-Effekten, Abfall des venösen Blutdrucks und geringerer mechanischer Verdrängung des normalen Hirngewebes kommen. Hierdurch kann eine Verbesserung des neurologischen Zustands erreicht werden [3]. In Studien ließ sich in 31% bis 59% der Fälle eine Besserung vorhandener neurologischer Störungen erreichen [127] [15] [4] [28] [2].

Das zentrale Ziel jeder Angiombehandlung ist natürlich die Prävention von Hirnblutungen. Einige Autoren konnten in dieser Hinsicht Erfolge berichten [127] [28] [17] [12]. Insbesondere scheint bei Arteriovenösen Malformationen, die mit Aneurysmen der zuführenden Arterien verbunden sind, eine Obliteration der betreffenden "Feeder", das Blutungsrisiko zu senken. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, daß durch eine Embolisation das Blutungsrisiko langfristig nachhaltig gesenkt werden kann [3].

Durch die Embolisationsbehandlung bedingte Komplikationen können nach Vinuela [118] in zwei Gruppen eingeteilt werden.

Zum einen können Komplikationen unter der intravaskulären Intervention sofort auftreten. Hierunter sind in erster Linie ungewollte Okklusionen normaler Gefäße zu verstehen. Auf diese Weise können vorübergehende neurologische Defizite, die sich spontan zurückbilden, oder auch Apoplexe mit bleibender neurologischer Verschlechterung entstehen [3]. Werden Partikel als Embolisat eingesetzt, können diese, sofern sie zu klein gewählt sind und das Angiom passieren können, auch Lungenembolien auslösen [90]. Zu den unmittelbar nach der Embolisation eintretenden Komplikationen gehören auch Blutungen, die durch die mechanische Manipulation ausgelöst worden sind. Aus Ursachen hierfür kommen eine Gefäßperforation durch den Katheter oder durch zu schnelle Injektion von Kontrastmittel oder Embolisat in Betracht [3]. Solche durch die Embolisation ausgelösten intracerebralen Blutungen können mit einer ausgesprochen hohen Letalität von über 30% einhergehen [3] [15] [17] [118].

Zum anderen können auch verzögert nach der intravaskulären Intervention Komplikationen auftreten. Die häufigste Komplikation dieser Art ist ein Hirnödem, das meist jedoch medikamentös gut beherrschbar ist [118]. Verzögert auftretende intracerebrale Blutungen können bei unvollständig verschlossener AVM einer natürlich vorkommenden Angiomblutung entsprechen. Andererseits könnten auch die geänderten Perfusionsverhältnisse eine spätere Blutung begünstigen [3].

### 1.3.4 Kombinierte Verfahren

Insbesondere bei der Behandlung großer und ungünstig gelegener Angiome werden Kombinationen der oben vorgestellten Verfahren verwandt. Hierunter sind in der Regel Operationen oder seltener auch Strahlenbehandlungen mit vorangegangener Embolisation zu verstehen.

Andrews und Wilson stellen in einer retrospektiven Studie [1] die Gründe dar, die ein mehrstufiges Vorgehen bei der operativen Behandlung eines Angioms indiziert erscheinen lassen. Dies ist insbesondere der Fall bei:

- Gefäßmißbildungen, die eine hohe Flußgeschwindigkeit aufweisen mit angiographisch stark erweiterten Gefäßen und "Steal"-Phänomen. Hier soll ein sogenanntes "normal perfusion breakthrough"-Phänomen vermieden werden.
- AVM mit multiplen und komplexen Zuflüssen.
- Beteiligung der Dura mater.
- Aneurysmen zuführender Arterien. Diese sollten vor der eigentlichen AVM-Exstirpation getrennt angegangen werden.

Hierbei bestand in oben genannter Studie das mehrstufige Vorgehen je nach genauer Lokalisation der AVM und nach den Perfusionsverhältnissen entweder aus einem mehrstufigen operativen Vorgehen oder aus einer Kombination von präoperativer Embolisation und Operation.

Gute Erfolge einer präoperativen Embolisation konnten auch Vinuela et al. [120] aus einem Patientengut berichten, in dem 60 von 101 Fällen den Graden IV und V nach Spetzler [99] zuzuordnen waren. Als Embolisate wurden hier insbesondere Isobutyl-2-Cyanoacrylat und Polyvinylalkohol verwandt. Im Durchschnitt wurden pro Angiombehandlung etwa fünf zuführende Arterien embolisiert. Die Operation wurde ca. fünf bis sieben Tage nach der letzten Embolisationsbehandlung durchgeführt. Hierbei wurde die Operation insbesondere erleichtert, wenn zuvor kaum chirurgisch zugängliche "Feeder" okkludiert werden konnten. Bis auf Einzelfälle konnten alle vorbehandelten Angiome vollständig entfernt werden. Die Rate an schweren Komplikationen lag bei AVM V° bei 4,8%.

Seltener wird in der Literatur über Kombinationen von endovaskulären und strahlentherapeutischen Verfahren berichtet. Dawson et al.[14] wandten ein solches kombiniertes Verfahren bei Patienten an, deren AVM zu große Ausmaße hatten, als daß eine primäre und alleinige Strahlenbehandlung mit der benutzten Gamma-knife-Einheit sicher möglich gewesen wäre. Vor der Radiatio wurde eine Embolisation mit Polyvinylalkohol-Partikeln oder Seide durchgeführt. Das Volumen der Gefäßmißbildungen konnte hierdurch im Mittel um 23,6% reduziert werden. Die stereotaktische Radiochirurgie schloß nur noch das nach der Embolisation verbliebene Restvolumen der AVM ein. Bereits bei der kleinen Zahl von sieben auf diese Weise behandelten Patienten konnte ein Resultat erzielt werden, das Anlaß zu weiteren Hoffnungen in die Methode gab. Laut einem späteren Bericht aus derselben Klinik konnten in diesem Patientengut Obliterationsraten (ca. 50%) erzielt werden, die denen entsprachen, die bei kleineren AVM mit alleiniger Radiotherapie erreicht wurden [75].

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 *Methoden der Strahlenbehandlung Arteriovenöser Malformationen in Duisburg*

#### 2.1.1 Vorbemerkungen

In der Zeit von August 1982 bis Januar 1993 wurden in der Abteilung für Strahlentherapie der Städtischen Kliniken Duisburg, Zu den Rehwiesen 9, 47055 Duisburg, insgesamt 94 Patienten mit cerebralen Gefäßmißbildungen behandelt. Hierzu wurde auf interdisziplinärer Basis speziell für diesen Zweck eine Methode erarbeitet.

Grundgedanke der neuen Bestrahlungstechnik war zum einen, sie in Anbetracht der zahlreichen Patienten mit inoperablen Arteriovenösen Malformationen durch Verwendung eines Linearbeschleunigers nahezu ubiquitär einsetzen zu können. Zwar waren an einigen Zentren mittels sehr komplizierter Aufbauten solche Patienten schon mit Erfolg therapiert worden. So benutzte z.B. Steiner in Stockholm ein Kobalt-Gerät mit 179 fokussierten Strahlenquellen [106] [107] [108] [105]. Kjellberg entschied sich für eine Protonenbestrahlung unter Ausnutzung der Bragg-Peak-Phänomens [47] [50] [48]. Fabrikant bestrahlte mit Heliumkernen [23]. Er bediente sich des Synchro-Zyklotrons in Berkley. Solch komplizierte Apparaturen stehen allerdings nur in hochspezialisierten Zentren zur Verfügung und kommen für die Vielzahl der betroffenen Patienten nicht in Frage.

Zum anderen fielen in die Gruppe der schlecht operativ angehbaren AVM gerade auch größere Angiome. Dies konnten die o.g. Verfahren nicht leisten. So duften die Herde bei Verwendung der Stockholmer Apparatur anfangs einen Durchmesser von 25 mm nicht überschreiten [108]. In Duisburg hoffte man jedoch mit einem Linearbeschleuniger bei entsprechender Berechnung noch Läsionen von 50 mm Durchmesser angehen zu können [129].

In unserer Patientenserie wurde mit dem Linearbeschleuniger Mevatron XII der Firma Siemens, der ultraharte Bremsstrahlung mit einer Grenzenergie von 10 MeV liefert, gearbeitet. Maßgeblich beteiligt an der Untersuchung der Patienten, der Feststellung der Indikation zur Radiatio, der Entwicklung der Bestrahlungsmethode und der Durchführung der anschließende Kontrolldiagnostik waren hier Herr Prof. Dr.med. Makoski, leitender Arzt der Strahlenklinik, Herr Prof. Dr.med. Bettag, damaliger leitender Arzt der Neurochirurgischen Klinik, Herr Prof. Dr.med. Leven, leitender Arzt der Neurologischen Klinik, Herr Prof. Dr.med. Fiebach und Herr Prof. Dr.med. Magnus, leitende Ärzte der Röntgendiagnostik und Neuroradiologie, Herr Dr.rer.nat. Nocken für die Berechnung der Bestrahlungstechnik und Herr Dr.med. Zeilstra, Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik.

Diese Duisburger Methode [72] [73] [129], deren Langzeitergebnisse erst jetzt vorliegen und Inhalt meiner Studie sind, soll im folgenden vorgestellt werden.

### 2.1.2 Indikationen und Voraussetzungen

Die Überlegenheit einer neurochirurgischen Operation gegenüber einer Radiatio wurde selbst von den Entwicklern der Duisburger Methode nie bestritten [72] [73] [129]. Folglich wurden nur solche Patienten in die Bestrahlungsgruppe aufgenommen, für die ein operatives Vorgehen aufgrund der ungünstigen Lokalisation des Angioms ein unverhältnismäßig hohes Risiko von neurologischen Ausfällen bedeutet hätte. Auch eine Embolisation oder eine Kombinationstherapie von Embolisation und Operation war bei diesen Patienten nach dem damaligen Stand der Embolisationstechnik nicht in Frage gekommen.

Eine weitere Gruppe von Patienten, bei denen prinzipiell mit guter Prognose eine Operation durchführbar gewesen wäre, wurde bestrahlt, da sie eine Hirnoperation ablehnten. I.d.R. waren dies Patienten, die bei relativer Symptomarmut ihrer AVM trotz Aufklärung über das Blutungsrisiko keine Compliance zur Operation aufbrachten.

### 2.1.3 Bestrahlungstechnik

Im Gegensatz zur Radiotherapie von malignen Tumoren profitiert die Radiochirurgie von Angiomen nicht von einem Texturunterschied zwischen umgebendem gesunden Hirngewebe und den Gefäßmißbildungen. Beide Gewebe sind nicht proliferativ aktiv, und ein möglicher Unterschied der Strahlensensibilität ist von untergeordneter Bedeutung [73]. Folglich muß die Bestrahlung so erfolgen, daß bei hoher Herddosis das umgebende Gewebe durch einen steilen Dosisabfall möglichst geschont wird [84]. Zur Reduktion von Lagerungstoleranzen wurde daher eine spezielle Lagerungstechnik mit Kopffixation entwickelt. Diese wird im folgenden noch ausführlich beschrieben.

Da bei insgesamt relativ großen AVM-Volumina eine Einzeitbestrahlung zu belastend erschien, bot sich eine Fraktionierung der Dosis analog zur Tumorthherapie an. Dies erlaubte die Gabe einer wesentlich höheren Gesamtdosis. Ursprünglich wurde eine Gesamtdosis von 50Gy in fünf 2Gy-Einzeldosen pro Woche über fünf Wochen verteilt. Später wurde der Bestrahlungsplan modifiziert und eine zweite größere Patientengruppe mit 20Gy Gesamtdosis in vier Fraktionen in sieben Tagen behandelt. Die Radiatio erfolgte über bis zu vier Stehfelder, Gegenfelder, Pendel- und Rotationstechnik. Die Feldgröße betrug minimal 9 cm<sup>2</sup> und maximal 63 cm<sup>2</sup>.

Hierbei war die Strahlenbelastung des Gehirns in beiden Therapiegruppen vergleichbar [73] [95]. Der Einschätzung der Strahlenbelastung lag die von Sheline et al. modifizierte Nominalstandarddosis-Formel zugrunde:

$$\text{NSD (in neuret)} = \text{Gesamtdosis (in rem)} * \text{Anzahl der Fraktionen}^{-0,44} * \text{Therapiedauer (in Tagen)}^{-0,06}$$

Nach dieser Formel erhält man für das 50Gy-Schema 980 neuret und für das 20Gy-Schema vergleichbare 967 neuret. Beide Werte liegen unter den von Sheline et al. angegebenen kritischen Grenzen für ein gehäuftes Auftreten von Radionekrosen und Komplikationen vom späten verzögerten Typ.

Einzelne Patienten wurden auch noch nach anderen modifizierten Schemata bestrahlt. Weitere Einzelheiten können hierzu dem Anhang II entnommen werden.

Da die Duisburger Methode Elemente sowohl der konventionellen Radiotherapie, wie z.B. das fraktionierte Therapieschema, als auch der stereotaktischen Radiochirurgie, wie die fokussierten Strahlengänge und die weiter unten noch ausführlicher dargestellte stereotaktische Kopfhalterung miteinander verbindet, wurde sie von ihren Entwicklern als semistereotaktisch bezeichnet.

### 2.1.4 Methode der Kopffixierung

Um einerseits die Arteriovenöse Malformation genau lokalisieren und andererseits sie später in reproduzierbaren Einstellungen bestrahlen zu können, mußte eine Methode der Kopffixierung entwickelt werden. Zum einen mußte der Kopf möglichst spielfrei sowie wiederhol- und reproduzierbar gelagert werden können. Zum anderen sollte die Methode für den Patienten wenig belastend sein [129] [34].

Bei Verwendung des 50Gy-Therapieschemas mußten neben den 25 Therapiesitzungen weitere drei Sitzungen zur Angiographie, zur Computertomographie und zur Bestrahlungsplanung unter Verwendung der Kopffixierung durchgeführt werden. Eine Fixationsmethode mit in den Schädel eingebrachten Schrauben, wie sie Kjellberg benutzt hat [48], liefert zwar eine große Genauigkeit in der Größenordnung von einem Millimeter, verbietet sich jedoch bei einer über fünf Wochen dauernden Therapie.

In Duisburg verwandte man daher ein Plexiglasgestell mit verstellbarem Bißstück zur Fixierung der Schädelbasis. Dieses Gestell war an den Geräten für Angiographie, Computertomographie, Bestrahlungssimulation und am Bestrahlungstisch selbst verwendbar. Der Kopf des Patienten wurde in eine eigens für den Patienten individuell angefertigte Art Helm aus Neofrakt, einem Polyurethanschaum, gebettet. Diese Konstruktion erlaubte eine reproduzierbare Kopflagerung mit einer Ungenauigkeit von weniger als drei Millimetern, wie Messungen nach Angiographie und Computertomographie ergeben haben[129].

### 2.1.5 Somatisches Strahlenrisiko

Da die behandelten Patienten vorwiegend jüngeren Alters waren, war eine Bewertung der somatischen Strahlenbelastung besonders wichtig. Strahlensensible Organe sind hierbei zum einen Knochenmark, Lunge, Schilddrüse und die weibliche Brust wegen des Risikos zur malignen Entartung. Zum anderen sind Hoden und Ovarien als genetisch bedeutsames Gewebe zu nennen.

Die Untersuchungen wurden von Nocken et al. [83] anhand eines Alderson-Rando-Phantoms durchgeführt, das in Analogie zu den Patientenbehandlungen bestrahlt wurde. Es wurde ein für die Radiatio der AVM-Patienten typisches kleines Zielvolumen gewählt. Es kam eine 360°-Rotationsbestrahlung mit einem Fokus-Isozentrum-Abstand von einem Meter und einer Feldgröße von  $4 \times 5 \text{ cm}^2$  zur Anwendung. Hochgerechnet auf eine Gesamtdosis von 50Gy fand sich einen somatische Strahlenbelastung, die größenordnungsmäßig gleich derer einer Koronarangiographie ist.

### 2.1.6 Tabellarischer Überblick über den gesamten Therapieablauf

Die folgende Tabelle über den gesamten geplanten Therapieablauf wurde der Dissertation von Zeilstra entnommen [129]. Sie soll der chronologischen Übersicht dienen und das Procedere, das jeder behandelte Patient durchlaufen hat, noch einmal zusammenfassen.

1. Indikationsstellung durch den Leiter der Neurochirurgischen Klinik und Überweisung an den Leiter der Strahlenklinik
2. Konsiliarabstimmung in Abhängigkeit von den vorhandenen Befunden (Neurologie, Neuroradiologie, evtl. Neuropathologie)
3. Anfertigen der Strahlentherapieakte einschließlich notwendiger Einverständniserklärungen
4. Fertigstellung der individuellen Lagerungshilfe
5. Cerebrale Angiographie in der Lagerungshilfe
6. Computertomographie in der Lagerungshilfe
7. Bestrahlungsplanung am Lokalisationsgerät
8. Computergestützte Bestrahlungsplanung zur optimalen Dosisverteilung
9. Feldeinstellung am Linearbeschleuniger
10. Strahlentherapie (siehe Anhang II)
11. Bei Abschluß der Therapie Computertomographie
12. Klinische Untersuchung in der Neurochirurgischen Klinik
13. Neurologische und computertomographische Kontrolle in halbjährlichen Abständen
14. Erste angiographische Kontrolle 12 bis 15 Monate nach der Strahlentherapie

### 2.1.7 Auswertung der Langzeitergebnisse

Ziel einer Strahlentherapie von Arteriovenösen Malformationen ist insbesondere die Beseitigung des Blutungsrisikos, die nur durch den vollständigen Verschluss des Angioms erreicht werden kann [8] [84] [109]. Bis zur vollständigen Obliteration der Gefäßmißbildung nach der Radiatio vergeht eine Latenzzeit, die nach Steiner [109] bis zu zwei Jahren dauern kann. Colombo [8] hat hingegen unter seinen Patienten Einzelfälle gefunden, die - schon als Therapieversager eingestuft - erst nach Ablauf von drei bis fünf Jahren nach der Therapie einen kompletten Verschluss ihrer AVM zeigten. Die Langzeitergebnisse einer

solchen Behandlung können also erst Jahre nach ihrem Abschluß zuverlässig erhoben werden. Diese sollen hier vorgestellt werden.

Bei der Datenzusammenstellung mußten unterschiedliche Wege beschritten werden. Bei einigen Patienten waren schon abschließende Kontrolluntersuchungen in unserer Klinik durchgeführt worden. Hier reichte die Durchsicht der archivierten Krankenakten.

Viele Patienten jedoch, die von weit her - z.T. aus Polen und den Niederlanden - zur Therapie nach Duisburg angereist waren, hatten sich an ihrem Heimatort Kontrolluntersuchungen unterzogen. Hier wurden die erfordernten Daten durch Kontaktierung der Patienten, ihrer Hausärzte sowie behandelnder Fachärzte erhoben.

Bei anderen Patienten wiederum waren aus verschiedenen Gründen noch keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt worden. Diese Patienten wurden - sofern fortgeschrittenes Alter oder deutlich reduzierter Allgemeinzustand nicht dagegen sprachen - auch in ihrem eigenen Interesse zu einer entsprechenden Diagnostik eingeladen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden bei der Datenerhebung allgemeiner und neurologischer Zustand wie folgt in Grade eingeteilt (siehe auch Anhang I):

#### Allgemeinzustand:

Grad I	sehr gut (arbeitsfähig)
Grad II	gut (eingeschränkt, aber unabhängig)
Grad III	schlecht (auf Hilfe angewiesen)

#### Neurologischer Zustand:

Grad I	normal
Grad II	geringgradiges Defizit (geringgradige sensorische oder motorische Beeinträchtigung, vollständig orientiert)
Grad III	mäßiges Defizit (mittelgradige Parese/Desorientiertheit)
Grad IV	hochgradiges Defizit (hochgradige Parese/Plegie, Verwirrtheit)

Zur Bewertung der Arteriovenösen Malformationen wurde die Gradierung nach Spetzler herangezogen (siehe auch Anhang I) [99] [36]:



Gradierung der AVM nach Spetzler (1986)

Kriterium	Bewertungspunkte				
Größe der AVM					
klein (< 3cm)			1		
mittel (3 - 6cm)			2		
groß (> 6cm)			3		
Betroffene Gehirnfunktion					
stumm			0		
eloquent			1		
Venöse Drainage					
oberflächlich			0		
tief			1		
Grad = Summe der Bewertungspunkte	1	2	3	4	5

## 2.2 Auswertung der Patientendaten

### 2.2.1 Vorbemerkungen

Von den insgesamt 94 nach der oben beschriebenen Methode an den Städtischen Kliniken Duisburg bestrahlten Patienten wurden zwei Patienten von der weiteren Datenauswertung ausgenommen:

Der eine Patient stellte sich im Alter von 61 Jahren mit epileptischen Anfällen vor. Hier wurde die Diagnose eines Aneurysmas der V. GALENI magna gestellt. Der Befund hat sich nach der Radiatio angiographisch nicht verändert. Da dieses Krankheitsbild hier nicht behandelt werden soll, konnte dieser Patient nicht in die Datenauswertung eingehen.

Bei dem anderen Fall handelt es sich um einen 1936 geborenen Patienten, bei dem 1959 aufgrund einer intracerebralen Blutung eine links parieto-occipital gelegene große AVM (V° nach Spetzler) festgestellt wurde, die sowohl Teile des Cerebellum als auch der Basalganglien mit einbezog. Damals, 1959, wurde der Haupt-“Feeder”, die A. cerebri posterior, teilweise verclippt. Als der Patient 1984 einen Hydrocephalus entwickelte, mußte ein ventrikulo-peritonealer Shunt angelegt werden.

1988 stellte der Patient sich in deutlich reduziertem Allgemein- und Neurozustand in Duisburg vor. Fremdanamnestic gaben Angehörige ca. 20 seit 1959 beobachtete Blutungsereignisse an. Es habe sich dabei im wesentlichen um rezidivierende Kopfschmerzattacken gehandelt. Eine medizinische Abklärung sei fast nie erfolgt. Durch seine schlechte Compliance und seine Tätigkeit im reisenden Schaustellergewerbe war eine kontinuierliche ärztliche Beobachtung des Befundes nie möglich gewesen. Der Patient wurde 1988 in den Städtischen Kliniken bestahlt und verstarb ohne sich wieder erholen zu haben noch im selben Jahr - ca. sechs Monate nach der Radiatio - an zentralem Kreislaufversagen in Verbindung mit einer Pneumonie. Angiographisch stellte sich der Befund kurz vor dem Tode noch unverändert dar. Eine intracerebrale Blutung ist nach der Therapie nicht mehr aufgetreten.

Dieser Patient wurde von der Datenauswertung ausgenommen, um nicht aufgrund einer zweifelhaften Anamnese und eines völlig atypischen Falles Verzerrungen in Kauf nehmen zu müssen.

### 2.2.2 Allgemeine und klinische Aspekte

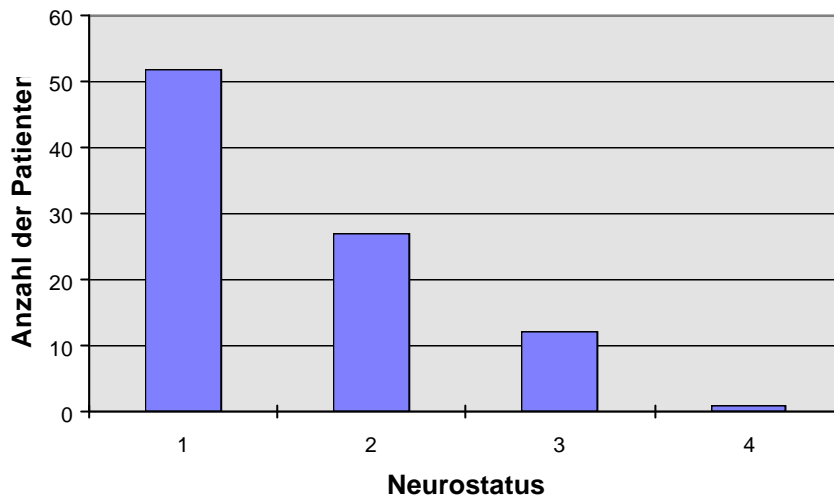
Unter den verbleibenden 92 Patienten waren 58 Männer und 34 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis zeigte - ähnlich wie in der Literatur beschrieben [80] - einen Männerüberschuß und betrug ca. 1,76 : 1 (männlich zu weiblich).

Wie schon im letzten Kapitel dargelegt, wurden alle Patienten klinisch hinsichtlich Allgemeinzustand und neurologischem Status in Kategorien eingeteilt.

Die überwiegende Zahl der Patienten befand sich vor der Radiatio in gutem Allgemeinzustand (68,5%), lediglich 23,9% (22 Patienten) entfielen auf die Kategorie zwei und nur 7 Patienten (7,6%) auf die Kategorie drei (Einteilung siehe oben).

Ähnlich gut fiel auch die Auswertung des neurologischen Zustandes. Die folgende Graphik soll dies veranschaulichen:

### Neurologischer Status vor der Radiatio



1: Normalbefund 2: minor deficit 3: moderate deficit 4: major deficit

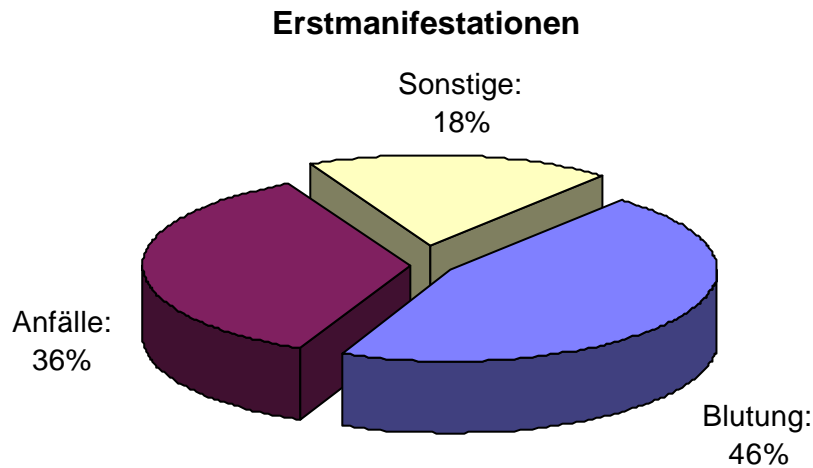
### 2.2.3 Erstmanifestation

Bezüglich der zur Diagnose führenden Erstmanifestation lassen sich die Patienten im wesentlichen in drei Gruppen einteilen:

- In der ersten Patientengruppe manifestierte sich die Erkrankung über eine Hirnblutung. Diese Gruppe umfaßte insgesamt 42 der 92 Patienten.  
 35 der genannten 42 Patienten (83,3%) zeigten bis zur Radiatio ein einmaliges klinisch apparentes und diagnostisch gesichertes Blutungsereignis. Bei 4 Patienten (9,6%) waren zwei, bei 3 Patienten (7,1%) sogar drei Blutungen in der Anamnese bekannt.  
 Bei zwei Patienten wurden alternativ zur AVM-Blutung Blutungen aus gleichzeitig bestehenden Feeder-Aneurysmen diskutiert, wobei die Differentialdiagnose hier naturgemäß sehr schwierig ist.
- Bei weiteren 33 Patienten führten epileptische Anfälle zur Diagnose ihrer Arteriovenösen Malformation. Der überwiegende Anteil (23 Patienten) wies Grand-mal-Epilepsien auf.
- Die dritte Gruppe, zu der 17 Patienten gehören, umfaßt alle sonstigen Fälle. Hierzu zählen durch Steal-Effekte erzeugte Paresen, Visusstörungen und Schwindelgefühle, als auch Kopfschmerzen und Migräne. Auch AVM, die nur durch Strömungsgeräusche oder als Zufallsbefunde, auffällig wurden, fallen in diese Gruppe.  
 Recht stark waren in dieser Gruppe Patienten vertreten, die Kopfschmerzen oder Migräne als einziges Symptom angaben.  
 Im Vergleich mit analogen Gruppen aus der Literatur fällt auf, daß in unserer Studie Patienten ohne Epilepsie und ohne Blutung überproportional häufiger vorkommen. So findet man z.B. bei Morello und Borghi [82] eine Häufigkeit von 9,1%, während bei mir der Wert mit 18,5% mehr als doppelt so hoch ist.

Als Ursache hierfür kommt m.E. in Betracht, daß das Patientengut als inoperabel vorselektiert worden ist. So wird man sicherlich bei nur geringer Symptomatik und gleichzeitig schwierigen Operationsverhältnissen die Indikation zu einem Eingriff sehr restriktiv stellen. Andererseits werden auch die Patienten - allen Hinweisen bezüglich des prospektiven Blutungsrisikos zum Trotz - bei relativer Symptomarmut mit ihrem Einverständnis zur chirurgischen Therapie eher zurückhaltend sein.

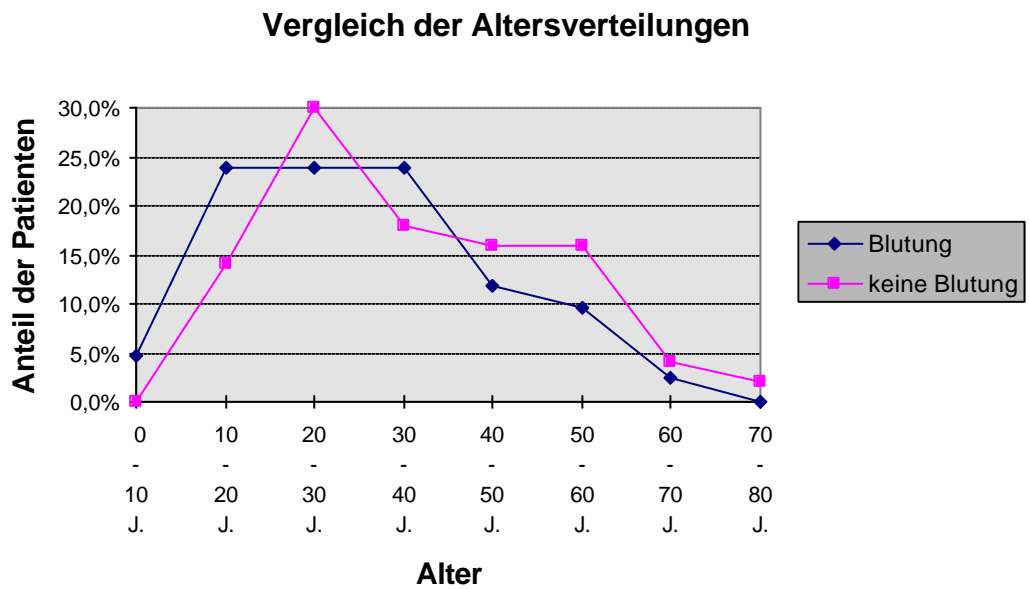
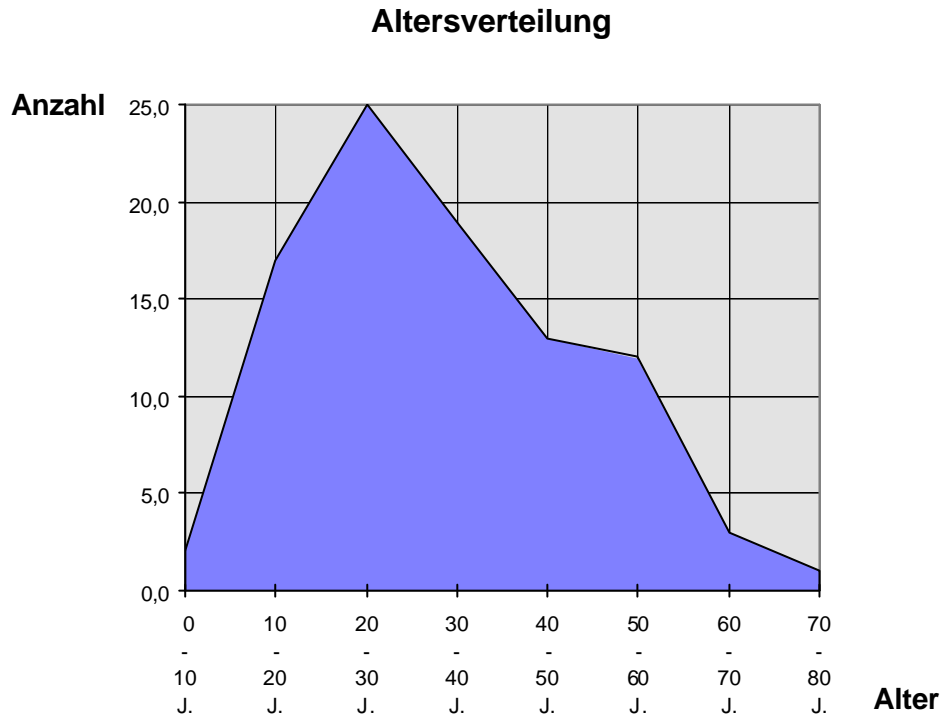
Die unterschiedlichen Erstmanifestationen können sehr anschaulich in folgendem Diagramm dargestellt werden:



Von großem Interesse ist auch das jeweilige Patientenalter, in dem die Arteriovenöse Malformationen klinisch apparent geworden sind.

Hier findet man ein mittleres Alter von 33,0 Jahren. Die Spannweite liegt bei 68,4 Jahren mit einem Minimum von 2,2 und einem Maximum von 70,6 Jahren. Dennoch liegt das Erstmanifestationsalter der einzelnen Patienten recht dicht zusammen. Die empirische Standardabweichung beträgt nur 15,4 Jahre. Die weitaus meisten AVM dieser Studie wurden also in der 3. bis 5. Lebensdekade symptomatisch. Diese Werte stehen in gutem Einklang mit vergleichbaren Aussagen aus der Literatur [27] [65].

Das folgende Diagramm veranschaulicht die Altersverteilung:



Im unteren Diagramm wird die Altersverteilung von AVM-Patienten verglichen, die eine Blutung als Erstmanifestation erlitten haben, mit denjenigen, die nicht geblutet haben. Das Durchschnittsalter von Patienten mit cerebraler Blutung liegt mit 30,2 Jahren ein wenig unter dem der anderen Gruppe (35,4 Jahre).

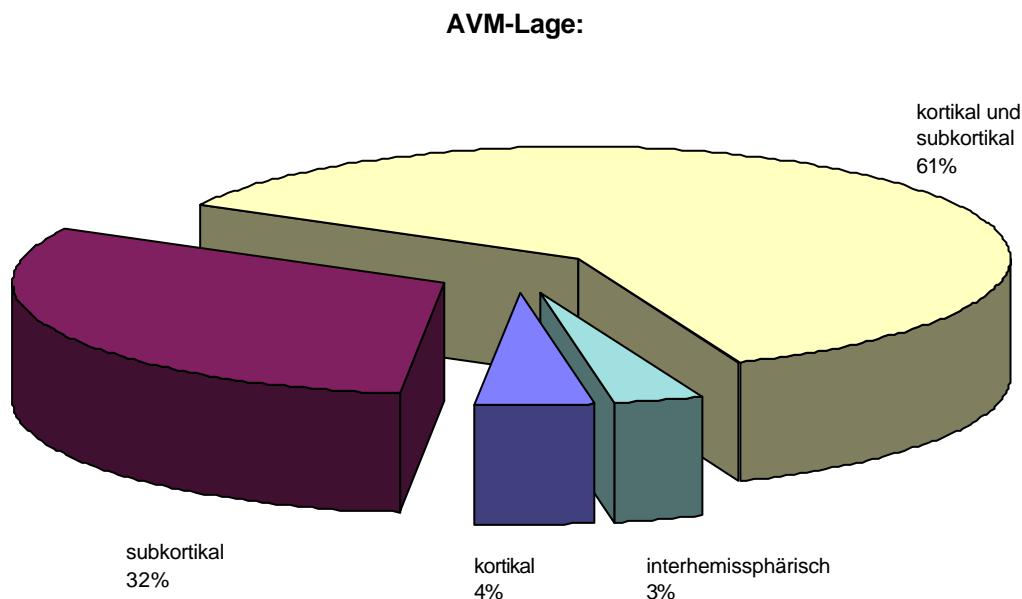
#### 2.2.4 Charakteristika der Arteriovenösen Malformationen vor der Radiatio

Von den insgesamt 92 hier behandelten Patienten litten alle bis auf einen an solitären AVM. Bei diesem Patienten lagen zwei kleine (Durchmesser kleiner als drei Zentimeter) Mißbildungen vor. Sieben weitere Patienten (7,6%) beherbergten außer ihrer AVM Aneurysmen der zuführenden Arterien, von denen ein weiteres Blutungsrisiko ausging.

In 53,3% der Fälle war die AVM in der rechten Hemisphäre lokalisiert, in 41,3% in der linken. Weitere 5,4% der AVM hatten Anteile bilateral.

Hierbei waren 56,6% der Angiome auf die Kortextregion beschränkt. Weitere 6,5% betrafen das Kleinhirn. Daß immerhin 30,4% der Arteriovenösen Malformationen die Basalganglien in Mitleidenschaft zogen, obwohl man AVM in allen Strukturen des Gehirns entsprechend ihrem Volumenanteil gleich häufig verteilt erwarten würde [82] , zeigt nochmals, daß es sich hier um ein nach dem Kriterium Inoperabilität vorselektiertes Patientengut handelt. Ein Rest von 6,5% verteilte sich auf sonstige Lokalisationen.

Will man beschreiben, in welchem Umfang Rinden- oder subkortikale Strukturen des Gehirns durch die hier behandelten Angiome beeinträchtigt wurden, so ergibt sich folgende Verteilungsgraphik:



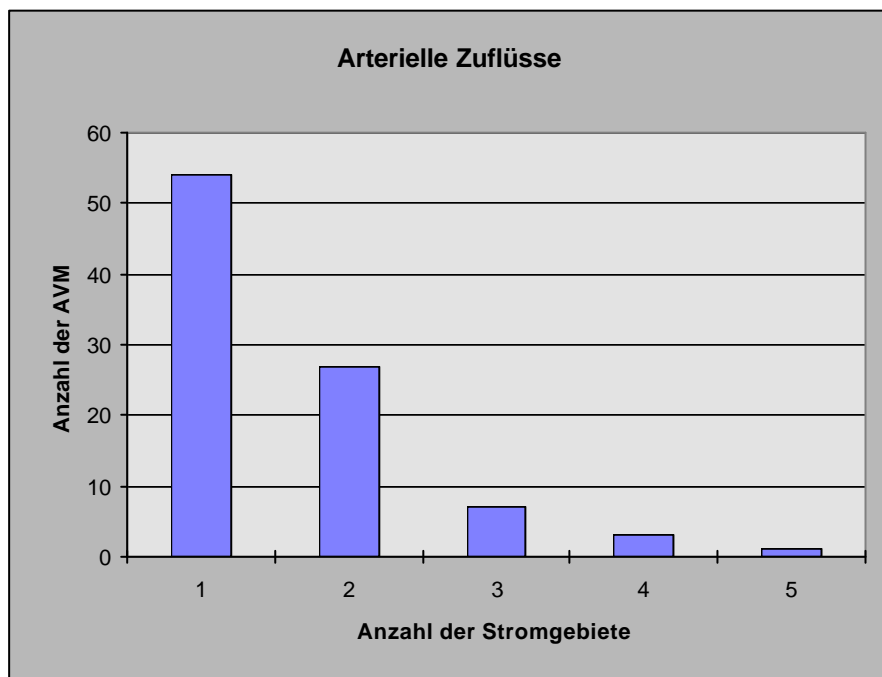
Wichtiger als die genaue Lokalisation der Arteriovenösen Malformation ist die funktionelle Wertigkeit der betroffenen Hirnregion. Benutzt man hierbei die auch in der schon oben vorgestellten SPETZLER-Klassifikation [99] verwandte Einteilung, so befanden sich 74 AVM (80,4%) in eloquenten Anteilen des

Gehirns und 18 (19,6%) in funktionell stummen. Daß weitaus die meisten AVM in eloquenten Regionen lagen, weist wiederum auf die hohen Risiken hin, die man bei einer chirurgischen Intervention bei diesem Patientengut hätte in Kauf nehmen müssen.

Die Einteilung der AVM-Größe habe ich ebenfalls der SPETZLER-Klassifikation entlehnt. Hierbei fanden sich die Angiome über alle drei Klassen recht gleichmäßig verteilt: Bei 32,6% betrug der maximale Durchmesser bis zu drei Zentimetern, bei 31,5% zwischen drei und sechs und bei 35,9% über sechs Zentimeter.

Bei der Betrachtung der Perfusionsverhältnisse will ich zunächst auf die arteriellen Zuflüsse eingehen. Hierbei fanden sich angiographisch insbesondere bei großen AVM multiple pathologische Arterien, die sich kaum konkret zuordnen ließen. Durch STEAL-Phänomene, die z.T. auch die kontralaterale Hemisphäre betrafen, wurden die Zuflußverhältnisse zusätzlich komplizierter. Daher habe ich mich entschlossen, die arteriellen Zuflüsse nach der Anzahl der involvierten Stromgebiete zu charakterisieren. Als eigenständige Stromgebiete habe ich hierbei die drei Hauptarterien des Gehirns, die Arteria cerebri anterior, media und posterior, angesehen. Erfolgte die Auffüllung eines nahe dem Plexus choroideus gelegenen Angioms über die Arteria choroidea anterior, so wurde dies dem Arteria cerebri media-Stromgebiet zugeschlagen. Gelangte der Zufluß hingegen über den Ramus choroideus posterior zur AVM, so habe ich dies dem Stromgebiet der A. cerebri posterior zugeordnet. Die Kleinhirnarterien und Äste aus der Arteria carotis externa habe ich als eigenständige Stromgebiete angesehen.

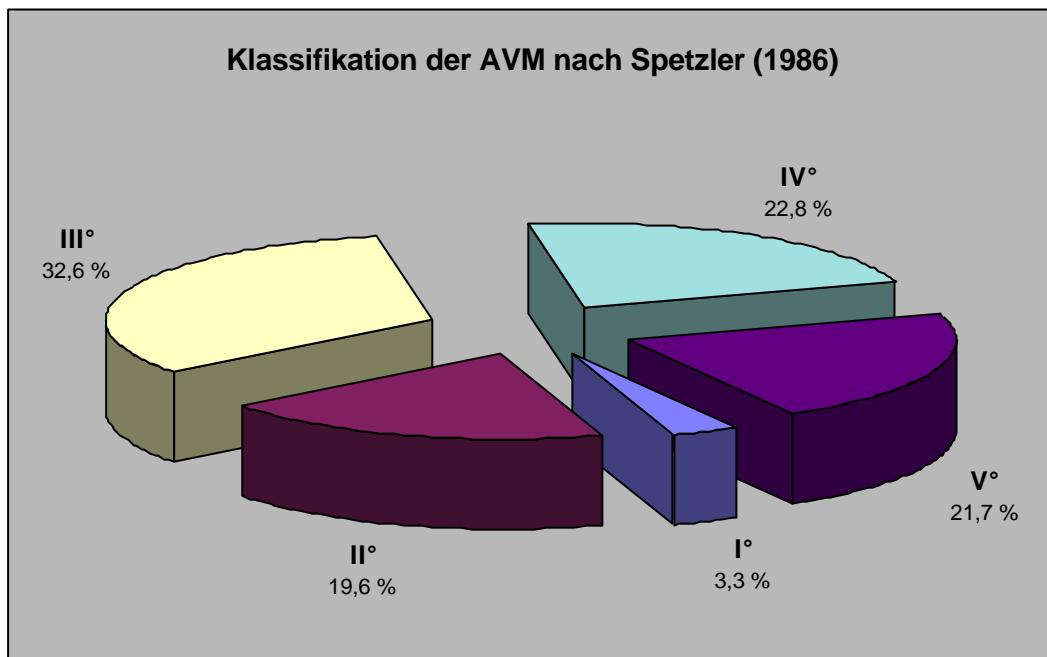
Die folgende Graphik gibt einen Überblick, wie viele Angiome von wie vielen Stromgebieten versorgt wurden:



Den venösen Abfluß habe ich ebenfalls in Analogie zur schon oben erwähnten Gradierung nach Spetzler [99] eingeteilt. Danach drainierten 38 AVM (41,3 %) in das oberflächliche und 25 (27,2 %) in das tiefe Venensystem. Die restlichen 29 Angiome der Studie (31,5 %) fanden Anschluß an beide Systeme.

Nach Spetzler läßt sich - wie oben schon erwähnt - das Operationsrisiko hinsichtlich Letalität und Morbidität anhand einer Gradierung einschätzen. Hier gehen Größe der Läsion, ihre venöse Drainage sowie die Eloquenz des sie umgebenden Hirngewebes ein.

Wendet man diese Einteilung auf die Patienten meiner Studie an, so ergibt sich die nachfolgende Graphik. Dabei fallen die meisten Angiome in höhere SPETZLER-Grade. Ermittelt man, da es sich um eine Ordinalskala handelt, den Median, so findet man ihn bei 3. Der Modalwert beträgt ebenfalls 3. Dies alles unterstreicht die schon oben angeführten Überlegungen, daß die hier behandelten Patienten in der überwiegenden Mehrzahl nur schlecht operativ angebar waren.



### 2.2.5 Radiatio

Die 92 in dieser Studie behandelten Patienten wurden in der Zeit von August 1982 bis Januar 1993 nach der im letzten Kapitel ausführlich beschriebenen Duisburger Methode therapiert.

Zum Zeitpunkt der Radiatio waren die Patienten im Mittel 35,4 Jahre alt. Die Spannweite reichte von 5,2 bis zu 71,2 Jahren. Die empirische Standardabweichung betrug 15,3 Jahre.

Teilweise erfolgte die Bestrahlung unmittelbar nach der Diagnose der AVM. In einem Fall lag die Erstmanifestation aber schon 25 Jahre zurück. Im Mittel vergingen 2,5 Jahre zwischen klinischer Manifestation und Radiatio der Gefäßmißbildung.



## 2.2.6 Kontrolle des Therapieergebnisses

Von den insgesamt 92 bestrahlten AVM-Patienten wurden nur 54 in den Städtischen Kliniken Duisburg nachuntersucht. Das ist darauf zurückzuführen, daß viele Patienten zur Radiatio von weit her nach Duisburg gekommen sind und die Ergebniskontrollen anschließend an ihrem Heimatort haben durchführen lassen.

In unserem Hause wurden zur Nachuntersuchung i.d.R. Computertomographie und cerebrale Angiographie kombiniert. Dabei ist der überwiegende Anteil der Patienten langjährig beobachtet worden. Durchschnittlich lagen 4,7 Jahre zwischen der Radiatio und der letzten Kontrolluntersuchung. Maximal waren es sogar 11 Jahre.

Nur bei zwei der in Duisburg kontrollierten Patienten verging zwischen Bestrahlung und letzter Kontrolle ein Zeitraum von weniger als einem Jahr. Der eine Patient war innerhalb des Jahres an einem malignen Tumor des Gastrointestinaltrakts verstorben. Der andere wies, nachdem sich ca. 9 Monate nach der Radiatio angiographisch keine Besserung des Angioms zeigte, keine Compliance mehr auf, sich nochmals einer Angiographie zu unterziehen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine klinische Ergebnisse

Nach den am Ende der für jeden Patienten individuellen Beobachtungszeit vorliegenden letzten Informationen wurden an Hand der schon oben angeführten Kriterien Neurostatus und Allgemeinzustand beurteilt.

Neun der 92 bestrahlten Patienten waren am Ende der Studie teils an den Komplikationen einer Hirnblutung (sechs Patienten) teils aus anderer Ursache (drei Patienten) verstorben. Von weiteren fünf Patienten konnten keine abschließenden Informationen gewonnen werden.

Die verbliebenen 78 Patienten waren - ähnlich dem Befund vor der Bestrahlung- vorwiegend in sehr gutem Allgemein- als auch Neurostatus.

Im einzelnen befanden sich 49 Patienten (62,8 %) in sehr gutem und 21 (26,9 %) in gutem Allgemeinzustand. Nur acht (10,3%) waren auf Hilfe angewiesen.

Vom Neurostatus her waren 41 Patienten (52,6 %) ohne pathologischen Befund. Bei 24 (30,8%) fand sich ein "minor deficit", bei weiteren 12 (15,4%) ein "moderate deficit".

Nur eine 28-jährige Patientin erlitt nach der Geburt eines Kindes zwei intracerebrale Blutungen mit persistierender sensomotorischer Aphasie und Hemiparese. Diese Frau fiel bezüglich ihres Neurostatus als einzige in die Kategorie "major deficit".

### 3.2 Angiographische Ergebnisse

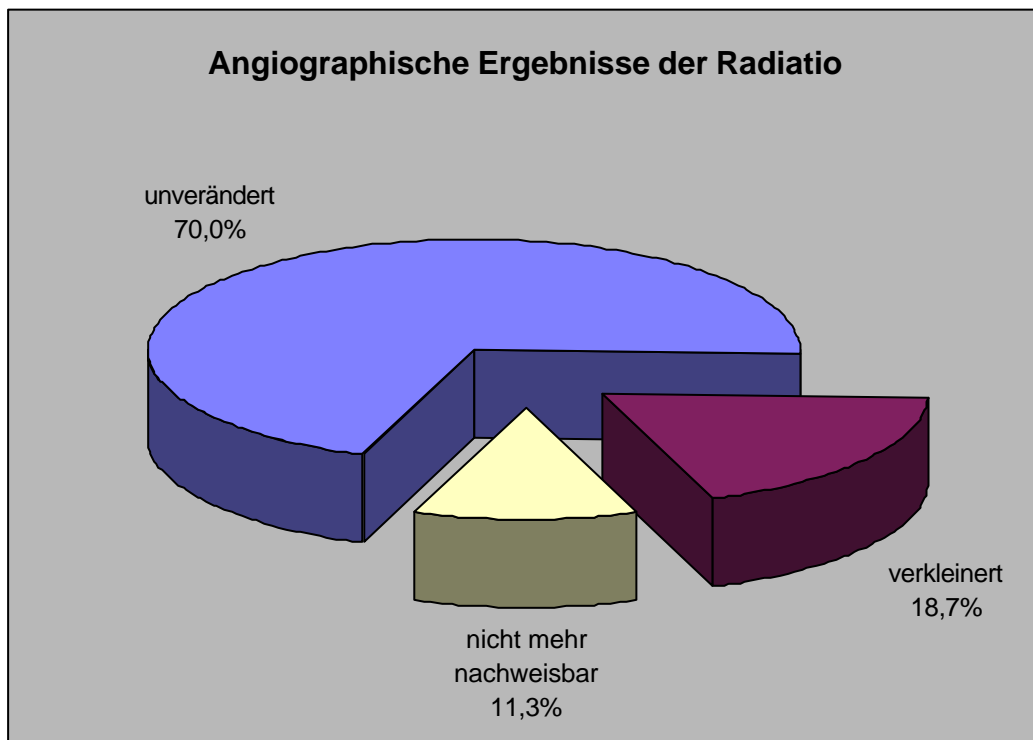
Bei zwölf der 92 bestrahlten Patienten konnte keine angiographische Ergebniskontrolle durchgeführt werden. Teils fehlte den Betroffenen die Compliance und Einsicht, trotz geringer Beschwerden oder bei Beschwerdefreiheit eine invasive Diagnostik über sich ergehen zu lassen. Teils wurden die Patienten wegen allgemeiner Gebrechlichkeit und fortgeschrittenem Alter nicht mehr zur Angiographie einbestellt.

Die übrigen 80 Patienten wurden teilweise mehrfach angiographiert. Durch dieses mehrzeitige Vorgehen konnte - wie unten noch ausführlich dargestellt - in einem Fall eine AVM-Obliteration schrittweise nachvollzogen werden.

Insgesamt fiel der Erfolg der Bestrahlungstherapie eher bescheiden aus:

Nur bei neun Patienten (11,3%) ließ sich das Angiom bei der letzten angiographischen Kontrolle nicht mehr darstellen. Demgegenüber zeigte sich bei 56 Patienten (70,0%) keine Änderung des Befundes. Bei den restlichen 18,7% stellte sich die Arteriovenöse Malformation verkleinert dar.

Die folgende Graphik soll die Verhältnisse noch einmal veranschaulichen:



Leider ging eine Verkleinerung der AVM klinisch nicht mit einer Heilung einher. Vielmehr haben 3 (20%) der 15 Patienten mit angiographischer Teilobliteration nach der Radiatio innerhalb der Beobachtungszeit im Rahmen dieser Studie noch eine Hirnblutung erlitten. Davon verlief ein Blutungsereignis akut tödlich.

Lediglich in der Gruppe mit angiographisch gesicherter Totalobliteration waren keine Angiomblutungen mehr zu beklagen.

In dieser Gruppe ist auffällig, daß fast nur kleine AVM - d.h. Angiome mit einem größten Durchmesser von drei Zentimetern - vollständig durch die Radiatio verschlossen werden konnten. Von den neun geheilten Patienten besaßen sieben (77,8%) Arteriovenöse Malformationen dieser Kategorie. Nur eine Gefäßmißbildung war mit einem Diameter von fünf Zentimetern deutlich größer. Der verbleibende neunte Patient paßt nicht in die herkömmliche Größenklassifikation. Hier fanden sich zwei kleine AVM, die vom selben arteriellen Stromgebiet versorgt wurden.

Damit beträgt der Heilungserfolg in der AVM-Größenkategorie I 29,2% (sieben von insgesamt 24 bestrahlten und angiographisch kontrollierten Patienten). Demgegenüber ist nur 1 der 26 mittelgroßen Angiome (3,8%) obliteriert.

Weiterhin ist auffällig, daß acht der neun bei angiographischer Kontrolle nicht mehr nachweisbaren Angiome Zuflüsse nur aus einem arteriellen Stromgebiet besaßen. Nur eine AVM wurde aus zwei Stromgebieten perfundiert.

Das Ergebnis, daß vor allem kleine und wenig komplex aufgebaute Gefäßmißbildungen auf eine Bestrahlung gut ansprechen, steht in gutem Einklang mit der vorhandenen Literatur [84] [109].

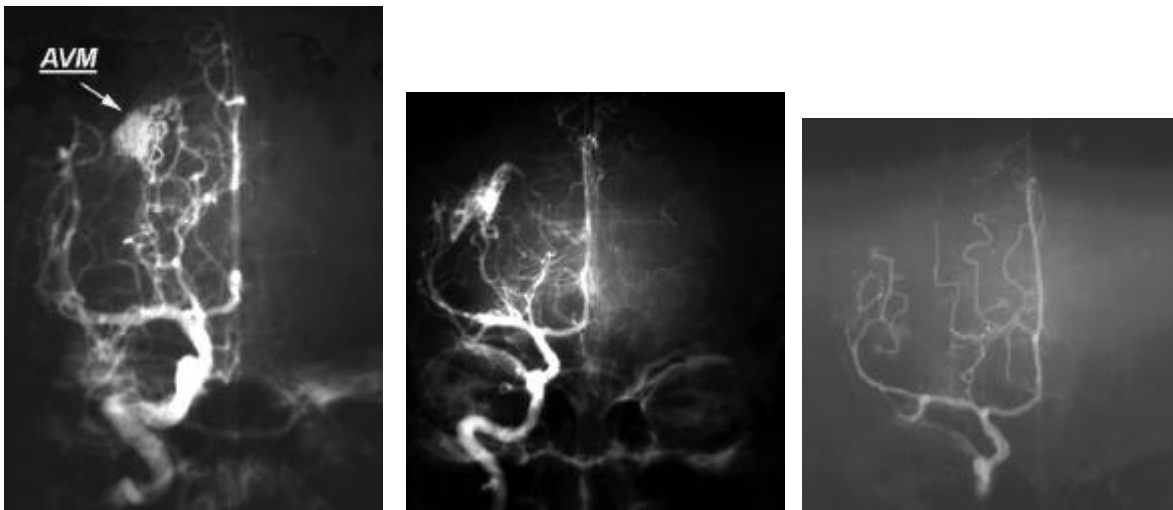
Wie schon in der Abhandlung der Methodik erwähnt, wurden verschiedene Bestrahlungsschemata verwandt. Diese scheinen sich aber in bezug auf den Erfolg der Therapie nicht zu unterscheiden. Eine Aufstellung der Therapieschemata und der mit ihnen erzielten Resultate findet sich in Anhang II.

### 3.3 Einzelfalldarstellungen

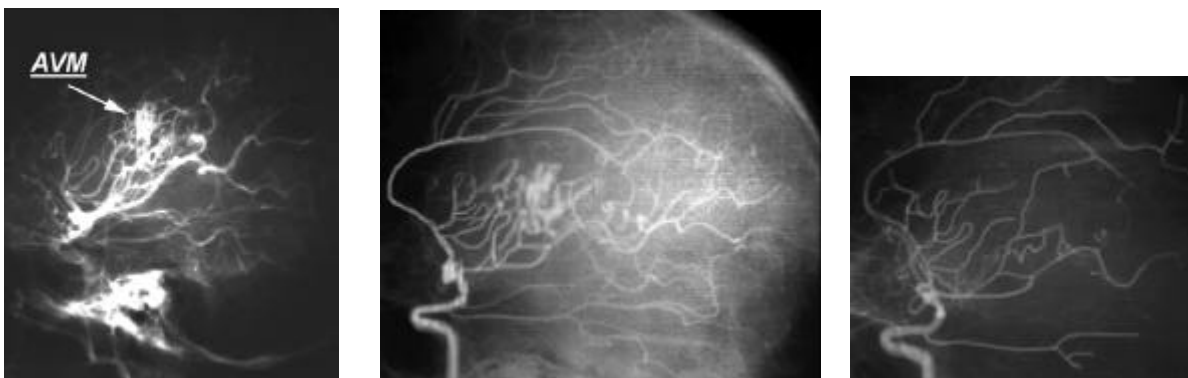
1.Fall:

In diesem Fall war es durch wiederholte angiographische Kontrolle gelungen, die schrittweise Obliteration einer AVM zu verfolgen.

AP-Projektion:



Seitliche Projektion:



#### Legende:

Die oben gezeigten Bilder stammen von einem Mädchen, das im Alter von elf Jahren zwei intracerebrale Blutungen aus einem in den Basalganglien gelegenen Angiom erlitt. Die Bilder links zeigen die Situation vor der Strahlentherapie.

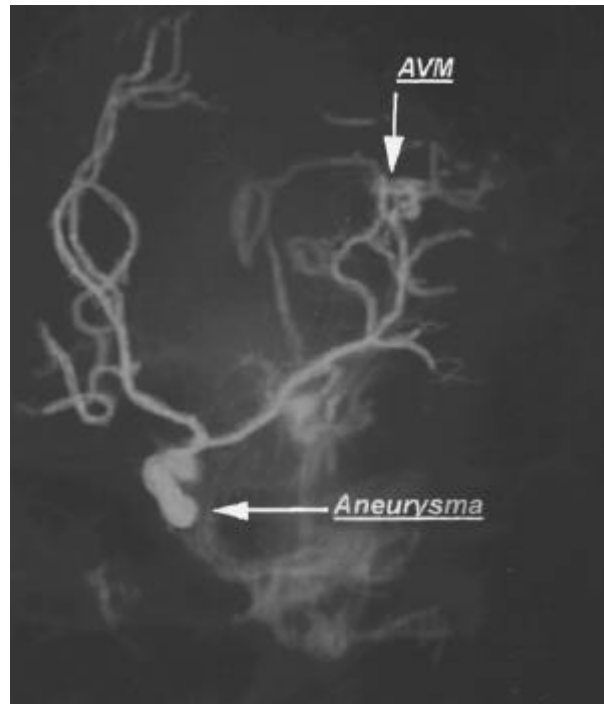
Die mittleren Bilder wurden ca. 15 Monate nach der Radiatio erstellt. Die Gefäßmißbildung ist zu diesem Zeitpunkt auf etwa 50 % ihrer Ursprungsgröße verkleinert.

Abschließend zeigen die zweieinhalb Jahre nach der Radiatio angefertigten Angiographien auf der rechten Seite eine vollständige Obliteration der AVM.

Klinisch leidet die Patientin vor allem an einer beidseitigen Amaurose, da infolge der Hirnblutungen eine Optikusatrophie eingetreten ist.

## 2. Fall:

In diesem Fall ist es in der Angiographie gelungen, eine kombinierte Gefäßmißbildung in Form einer AVM mit Aneurysma der Versorgungsarterie darzustellen.



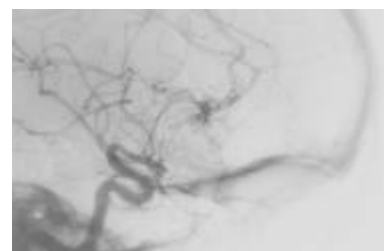
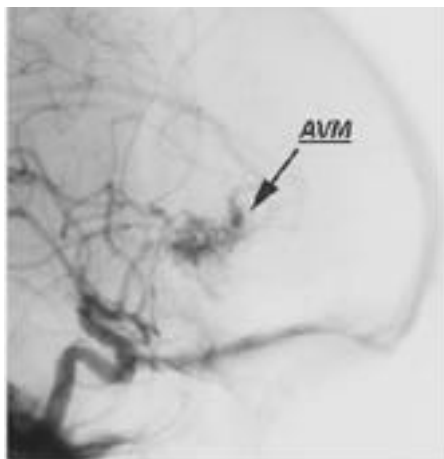
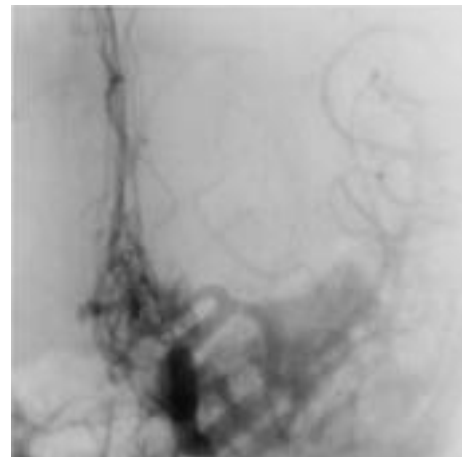
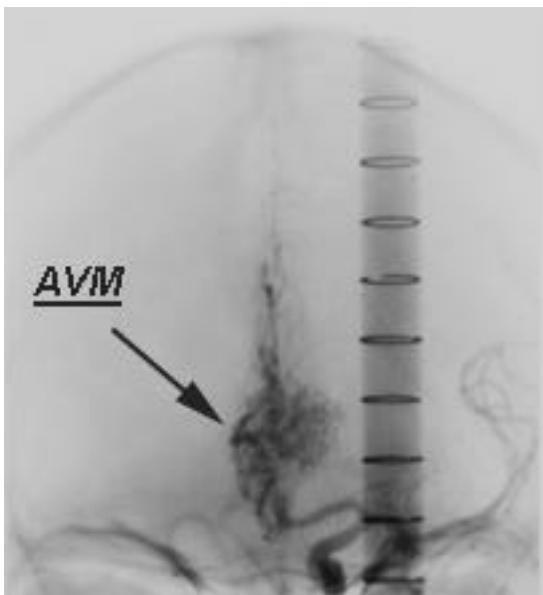
### Legende:

Obige Abbildung zeigt die linksseitige A. cerebri media-Angiographie einer zwanzigjährigen Patientin in seitlich schräger Projektion: Man erkennt eine kleine (Durchmesser ca. 1 cm), parieto-okzipital gelegene AVM. Gleichzeitig besteht an der Bifurkation der A. cerebri media ein "Feeder"-Aneurysma.

Klinisch fiel der Befund durch eine Blutung auf, die vermutlich von dem Aneurysma ihren Ursprung nahm. Zwar konnte das Aneurysma verklebt werden, die AVM erschien jedoch inoperabel. Daher wurde die junge Frau einer Radiatio zugeführt. Leider stellte sich die AVM auch bei der abschließenden Kontrolluntersuchung 5 Jahre nach der Radiatio immer noch unverändert dar.

## 3. Fall:

Im folgenden Fall konnte angiographisch eine erhebliche Verkleinerung des Angioms nach der Radiatio festgestellt werden. Im Gegensatz zu Fall 1 konnte jedoch hier keine totale Obliteration der Gefäßmißbildung erreicht werden.





Legende:

Die Angiographie-Bilder auf der linken Seite zeigen die Verhältnisse bei einer vierzigjährigen Patientin, die aufgrund einer Hirnblutung mit Einbruch in den rechten Seitenventrikel in den Städtischen Kliniken Duisburg vorgestellt wurde. Als Blutungsursache wurde die dargestellte kleine AVM ausgemacht, die interhemisphärisch frontal paramedian gelegen ist und über die rechte A. pericallosa perfundiert wird.

Die Bilder auf der rechten Seite zeigen vergleichend die Situation ca. 18 Monate nach der Radiatio: Zwar beträgt das Volumen der Gefäßmißbildung nur noch etwa 25 % der Ursprungsgröße, die angestrebte Obliteration konnte jedoch nicht erreicht werden. Klinisch klagte die Patientin weiterhin über Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen und Doppelbilder.

Leider erlitt die Patientin ca. 7 Jahre nach der Radiatio einen Verschuß der A. vertebralis rechts mit konsekutivem WALLEMBERG-Syndrom.

### 3.4 **Komplikationen der Radiatio**

Die Radiatio als solche haben alle Patienten gut toleriert. Sofortreaktionen [95] sind bei keinem Patienten aufgetreten. In keinem Fall mußte die Behandlung abgebrochen werden.

Jedoch zeigten sich nach Abschluß der Strahlentherapie - im Sinne einer verzögerten Reaktion [95] - in insgesamt drei Fällen ischämische Komplikationen in der behandelten Hirnregion. Da es sich weiterhin in allen Fällen um junge Patienten handelt, liegt ein kausaler Zusammenhang zwischen Radiatio und Ischämie auf der Hand. Als weitere mögliche Ätiologie käme natürlich auch eine Zunahme eines durch die AVM bedingten Steal-Phänomens in Betracht.

Im einzelnen zeigte sich bei einem 34-jährigen Patienten ca. einen Monat nach Abschluß der Radiatio ein PRIND.

Weiterhin erlitt eine 37-jährige Frau nach der Strahlentherapie eine Zunahme ihrer schon bestehenden Hemiparese. Eine Blutung konnte hier ausgeschlossen werden.

Ebenfalls konnte eine Blutung ausgeschlossen werden bei einem 20-jährigen Mann. Dieser erlitt ca. acht Monate nach Behandlungsende eine armbetonte Hemiparese. Bei ihm lag das bestrahlte Angiom kontralateral im Stromgebiet der A. cerebri media. Dieser letzte Fall läßt sich m.E. nur im Zusammenhang mit der Radiatio erklären, zumal der Patient bis zu diesem Zeitpunkt weder mit Blutungen noch durch Paresen auffällig geworden war. Außerdem konnte bei diesem Angiom in der Angiographie kein Steal-Effekt nachgewiesen werden.

Nicht so streng mit der Radiatio assoziiert erscheint die Zunahme der Häufigkeit epileptischer Anfälle, die bei zwei Patienten beobachtet werden konnte.

Der eine erlitt zwei Monate nach der Therapie eine Grand mal-Serie.

Die andere Patientin erkrankte im Rahmen eines Grand mal-Anfalls zwei Monate nach der Bestrahlung in der Badewanne. Eine forensische Untersuchung des Falls schloß eine Hirnblutung aus.

Abschließend ist noch zu erwähnen, daß ein Patient vier Wochen nach der Bestrahlung an einem Herpes zoster erkrankte.

Alle oben erwähnten Komplikationen traten bei einer Gesamtdosis von 50Gy auf (siehe hierzu auch Anhang II), dem in Duisburg am häufigsten verwandten Therapieschema.

### **3.5 Einfluß der Radiatio auf das Blutungsrisiko**

Zur Erfassung des Blutungsrisikos wurde für jeden Patienten das individuelle Blutungsrisiko vor und nach Radiatio ermittelt.

Die Berechnung des retrospektiv ermittelten Blutungsrisikos vor der Radiatio verlief hierbei analog zu Kondziolkas Studie an Kavernomen [53]. Hierbei wurde zugrunde gelegt, daß die Angiome seit der Geburt angelegt sind. Das durchschnittliche individuelle Blutungsrisiko vor der Bestrahlung errechnet sich bei diesen Vorgaben als Quotient der Anzahl der bis zur Therapie erlittenen Angiomblutungen durch das Alter bei Radiatio.

Entsprechend errechnet sich das durchschnittliche individuelle Blutungsrisiko nach der Radiatio als Quotient der Anzahl der nach der Bestrahlung stattgefundenen AVM-bedingten Hirnblutungen durch die zwischen Therapie und Ende der Patientenbeobachtung verstrichene Zeitspanne.

Als statistisches Testprinzip wurde auf die so gewonnenen Differenzen des individuellen Blutungsrisikos der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon angewandt. Die unteren Schranken der Prüfgröße T wurden der Literatur entnommen [60].

Zunächst wurde die Frage gestellt, ob - bezogen auf alle behandelten Patienten - mit der Radiatio eine signifikante Änderung des Blutungsrisikos einhergegangen ist. In diese Betrachtung gingen die Werte der 39 Patienten ein, bei denen alle geforderten Daten verfügbar und die Differenzen der Blutungsrisiken von null verschieden waren. Hierbei zeigte sich zwar eine Tendenz zu einem höheren Blutungsrisiko nach der Bestrahlung. Diese war allerdings nicht signifikant.

Da kleine Angiome - wie oben dargestellt - offenbar von der Bestrahlung mehr profitierten als große, wurde nun die Frage gestellt, ob sich nach der Therapie das Blutungsrisiko bei solchen Patienten signifikant verändert hatte. Hierbei zeigte sich - im Gegensatz zu der Untersuchung am gesamten Patientengut - eine Tendenz zur Verringerung des Blutungsrisikos. Diese war jedoch auch nicht signifikant.

Umgekehrt mußte nun die Frage geklärt werden, wie sich das Blutungsrisiko bei Angiomen von über drei Zentimetern Durchmesser verändert hatte. In diese Berechnung gingen 22 Patienten ein, die die oben genannten Bedingungen erfüllten. Hierbei war ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko nach der Radiatio festzustellen. Hierbei war das Ergebnis auf einem Niveau von  $p < 0,02$  (einseitiger Test) signifikant.

In früheren Veröffentlichungen zu der Duisburger Technik, zu einem Zeitpunkt als Langzeitergebnisse der bestrahlten Patienten noch nicht vorlagen, wurde die Hoffnung geäußert, durch die Radiatio eine Endotheliitis angefacht zu haben [129]. Diese sollte - auch bei angiographisch weiterhin nachweisbaren Mißbildungen - innerhalb von etwa einem Jahr zu einer Verstärkung der Gefäßwände führen und somit einen protektiven Effekt hinsichtlich einer erneuten Angiomblutung mit sich bringen. Man bezog sich hierbei auf ein von Kjellberg [48] an dessen Patienten beobachtetes Phänomen.

Um dieser Frage nachzugehen wurden von allen Patienten mit nach der Radiatio nicht vollständig obliterierter AVM die Blutungsrisiken vor und nach der Therapie miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich leider eine Zunahme des Blutungsrisikos, die auf der Basis  $p < 0,05$  (einseitiger Test) signifikant war. Weiterhin war festzustellen, daß die Radiatio bei elf von insgesamt 16 Patienten, die nach der Bestrahlung eine Hirnblutung erlitten, mindestens 12 Monate zurücklag. Bei vielen Patienten betrug die Zeitspanne sogar mehrere Jahre. Ein Patient blutet erst sieben Jahre nach der Therapie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß - entgegen allen Hoffnungen - das Blutungsrisiko nach der Radiatio bestenfalls gleich geblieben ist und sich in der Teilgruppe größerer Angiome (Durchmesser >3cm) sogar signifikant erhöht hat. Ein protektiver Effekt bei angiographisch weiterhin nachweisbarer Mißbildung ist nicht zu erkennen. Lediglich vollständig obliterierte AVM zeigten keine Blutungsneigung mehr.

Das in vielen Fällen erhöhte Blutungsrisiko muß jedoch nicht unbedingt kausal der Bestrahlung zuzuschreiben sein:

Zum einen sind die Patienten nach der Therapie sicherlich gründlicher beobachtet worden als zuvor. Dies gilt insbesondere, da ein Großteil der Angiome erst kurz vor der Therapie symptomatisch geworden und damit diagnostiziert worden waren.

Zum anderen ist es auch ein aus anderen Studien bekanntes Phänomen [33], daß zumindest im ersten Jahr nach einer Angiombutung das Risiko einer Rezidivblutung stark erhöht ist.

Andererseits fällt jedoch die deutlich nachweisbare Zunahme des Blutungsrisikos bei Gefäßmißbildungen mit einem Durchmesser von mehr als drei Zentimetern auf. Auch in der Literatur finden sich Hinweise auf eine unerwartet hohe Tendenz zu AVM-Blutungen nach einer Bestrahlungstherapie [9]. Colombo und Mitarbeiter stellten zur Erklärung dieses Phänomens die Hypothese auf, die radiogen induzierten Veränderungen an der Arteriovenösen Malformation seien ein homogener Prozeß. Abschnittsweise Obliterationen könnten so - analog zu den Verhältnissen bei partieller Embolisation [100] - den Perfusionsdruck in anderen Anteilen der AVM erhöhen und damit eine erhöhte Blutungsneigung verursachen. Daher müßte eine möglichst homogene Dosisverteilung in dem gesamten Angiom angestrebt werden, was naturgemäß bei größeren Gefäßmißbildungen nur schlechter gelingen wird.

Zusammenfassend ist das Ergebnis der AVM-Strahlentherapie nach der Duisburger Methode also sowohl hinsichtlich Heilungsrate als auch bezogen auf eine durch die Radiatio ausgelöste günstige Beeinflussung des Blutungsrisikos weit hinter den Erwartungen zurückgeblieben.

## 4 Diskussion

Um zu einer gerechten Bewertung der Duisburger Methode zur Bestrahlung cerebraler Arteriovenöser Malformationen zu gelangen, darf nicht vergessen werden, daß es sich hierbei von vornherein um ein vorselektiertes Patientengut handelt. Unumstritten - selbst bei den Entwicklern dieser Methode - ist, daß die Operation - so diese möglich ist - die einzige sichere und beste Therapie der AVM ist [129] [20] [66] [72] [73]. Da eine solche Operation jedoch bei allen Patienten nicht in Betracht kam, kann die Güte der Therapie nicht an den Erfolgen der Chirurgie gemessen werden. Statt dessen kann nur der Vergleich mit dem unbehandelten Verlauf erfolgen.

Dieser Vergleich sollte insbesondere anhand klinischer Kriterien durchgeführt werden, da nicht Angiographieergebnisse, sondern Patienten therapiert worden sind. Zwar haben die Patienten, bei denen in der Kontrolluntersuchung die AVM nicht mehr nachweisbar war, auch keine Hirnblutung mehr erlitten. Bei diesen Patienten entspricht das radiologische Ergebnis der Klinik. Andere Gefäßmißbildungen jedoch, die angiographisch als verkleinert eingestuft worden waren, zeigten weiterhin Spontanblutungen.

Als klinisches Kriterium kommt hier zum einen der Verlauf eines bestehenden Anfallsleidens in Betracht. Eine generelle Abnahme von Anfallsleiden wurde jedoch im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet. Diese Aussage deckt sich mit den schon zuvor veröffentlichten Zwischenergebnissen zur Duisburger Bestrahlungsmethode von Zeilstra [129].

Das wesentliche klinische Kriterium ist jedoch die Blutungstendenz der Gefäßmißbildungen, da diese die ernsteste Komplikation darstellt und maßgeblich die Lebenserwartung und Prognose bestimmt [85].

Hier ist bezogen auf das gesamte Kollektiv keine signifikante Änderung infolge der Radiatio eingetreten. In der Untergruppe der Angiome mit einem Durchmesser von mehr als drei Zentimetern hat sich das Blutungsrisiko sogar erhöht. Diese Zunahme der Blutungstendenz könnte zum einen dem Verlauf unbehandelter AVM entsprechen, die in den ersten Jahren nach einmal erfolgter Blutung ebenfalls eine erhöhte Neigung zur Rezidivblutung aufweisen [33]. Andererseits wurde von Colombo et al. [9] nach erfolgter Strahlentherapie ebenfalls eine überraschend hohe Rate an AVM-Blutungen festgestellt. Zur Erklärung wurde die Hypothese aufgestellt, die radiogen induzierte Obliteration verlaufe inhomogen ab. Der Verschluß eines Abschnitts könne sich hämodynamisch durch einen erhöhten Perfusionsdruck in einem Abschnitt der Gefäßmißbildung auswirken. So könne eine Gefäßruptur und mithin eine Hirnblutung entstehen. Vermieden werden könne ein solcher Effekt nur durch eine möglichst homogene Dosisverteilung im gesamten Angiom. Es liegt in der Natur der Sache, daß eine homogene Verteilung der Dosis in größeren Gefäßmißbildungen nur schlechter gelingt. Dies könnte begründen, warum in der Duisburger Studie gerade bei größeren AVM eine erhöhte Blutungsneigung nach der Radiatio gefunden wird.

Auch der erwartete protektive Effekt der Strahlentherapie [73] [129] bezüglich des Blutungsrisikos von angiographisch noch darstellbaren Angiomen ist ausgeblieben. Nur AVM, die radiologisch als vollkommen obliteriert eingestuft werden konnten, waren vor einer Spontanblutung gefeit. Ein solcher Totalverschluß eines Angioms nach der Bestrahlung ist mit Ausnahme eines Einzelfalls jedoch nur bei kleinen AVM beobachtet worden.

Aus dem Gesagten muß man leider zu dem Schluß kommen, daß zumindest Gefäßmißbildungen mit einem Diameter von mehr als drei Zentimetern in keinerlei Hinsicht von der Therapie profitiert haben.

Ein wenig besser sind die Resultate bei kleinen Arteriovenösen Malformationen. Hier ist im Gegensatz zu allen sonst betrachteten Gruppen eine leichte, wenn auch nicht statistisch signifikante Tendenz zur Reduktion des Blutungsrisikos erkennbar. Aber auch bei diesen Fällen ist die Obliterationsrate mit 29,2% weit hinter den Erwartungen zurückgeblieben.

Erstaunlicherweise sind diese Langzeitergebnisse der Duisburger Bestrahlungstechnik vergleichbar mit denen, die Seifert, Stolke und Mitarbeiter von der Universität Essen an 68 ebenfalls inoperablen AVM-Patienten erhoben haben [111] [94]. Diese waren zur Protonenbestrahlung an ein spezielles Zentrum in den Vereinigten Staaten überwiesen worden.

Auch in diesen Fällen war das Ergebnis der Strahlentherapie enttäuschend. Mehr als die Hälfte der behandelten Patienten, insbesondere solche mit Angiomen von mehr als drei Zentimeter Durchmesser, hatten von der Radiatio nicht profitieren können. Insbesondere konnte ein protektiver Effekt hinsichtlich des Blutungsrisikos bei nicht vollständig obliterierten Angiomen - wie früher postuliert [48] [129] - nicht nachgewiesen werden.

Zwar wurde die Obliterationsrate bei kleinen AVM mit 58,8% angegeben. Nach Behandlung mit der Duisburger Technik war in dieser Gruppe der Erfolg nur halb so groß. Größere Gefäßmißbildungen hatten sich jedoch ebenso wie in der Duisburger Studie weder klinisch noch angiographisch verbessert. Dieses Ergebnis ist um so überraschender, wenn man sich vergegenwärtigt, wieviel größer der technische Aufwand der Protonenbestrahlung gegenüber der Duisburger Technik ist. Außerdem sollte die Strahlentherapie mit Protonen - schon vom theoretischen Ansatz her - durch die stereotaktische Einzeitbestrahlung und die Ausnutzung des Bragg-Peak-Phänomens der semistereotaktischen fraktionierten Radiatio mit Linearbeschleuniger weit überlegen sein.

In neueren Studien, in denen cerebrale Angiome mit einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung - in der Regel unter Verwendung eines Linearbeschleunigers oder eines Gamma-knife - behandelt wurden, wird der Einfluß des Volumens der Läsion unterschiedlich beurteilt. Nach Flickinger et al. [26] korreliert lediglich die minimal applizierte Dosis, nicht jedoch das AVM-Volumen, als unabhängige Variable mit dem Therapieerfolg. Beachtet werden muß hierbei, daß in diesem Patientengut nur kleine AVM vorkamen (mittleres Volumen ca. 4 ml). Flickinger führt die häufig schlechteren Therapieerfolge bei größeren AVM im wesentlichen auf zwei sekundäre Aspekte zurück:

Zum einen nehmen mit der Größe der AVM auch die Schwierigkeiten der Zielvolumenbestimmung zu. Daraus ergibt sich das Risiko, daß Teile der Läsion keine suffiziente Dosis erhalten.

Andererseits besteht in vielen Studien die Tendenz, aus Furcht vor Komplikationen nur geringere Gesamtdosen bei größeren Zielvolumina zuzulassen. Diese Überlegungen gehen auf Berechnungen Kjellbergs [52] zurück zur Häufigkeit einer Nekrose des umliegenden Hirngewebes nach Protonenbestrahlung. Allerdings bringt ein solches Vorgehen die Gefahr einer Unterdosierung der Gefäßmalformation mit sich.

Neue hoffnungsvolle Ansätze zur Lösung dieser Probleme ergeben sich derzeit durch Verfeinerung der Lokalisationsdiagnostik und der Bestrahlungsplanung. So könnte eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung zu einer Verbesserung der Dosisverteilung im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des normalen Hirngewebes führen [121] [116] [21] [26]. Nach Engenhardt et al. sind derzeit AVM-Volumina bis 33,5ml sicher behandelbar [21].

Statt einer klaren Volumengrenze scheint bei der stereotaktischen Einzeitbestrahlung Arteriovenöser Malformationen vielmehr eine Schwellendosis über den Therapieerfolg zu entscheiden. So verglich Flickinger [26] in einem Diagramm die Obliterationsrate im therapierten Volumen mit der dorthin applizierten Minimaldosis. Es zeigte sich ein sigmoidaler Kurvenverlauf mit einem Wendepunkt bei einer Dosis von ca. 15Gy. In dieser Studie kam es bei Applikation von 15Gy zu einer Obliterationsrate von 64% im bestrahlten Volumen, bei Gabe von 22Gy sogar zu einer Verschußrate von 95%. Ähnliche Beobachtungen machten auch Engenhardt et al. [21] in ihrem Patientengut: Hier schien eine Schwellendosis von 15Gy (als 80%-Isodose, die AVM umschließend) vorzuliegen. Unter Steigerung der minimal applizierten Dosis (80%-Isodose) auf 20Gy konnten Obliterationsraten von mehr als 80% erreicht werden.

Von einer minimalen Schwellendosis von ca. 15Gy sprechen auch die Autoren einer französischen Studie [116]. Interessanterweise konnte hier schon mit 15Gy eine 5-Jahres-Obliterationsrate von 85% erreicht werden. Eine Dosissteigerung bis 25Gy führte nicht zu einer Steigerung der Obliterationsrate,

sondern bewirkte lediglich eine frühere Obliteration. Einschränkend muß angemerkt werden, daß in dieser Studie vorwiegend Patienten mit kleinen AVM behandelt wurden (mittleres Volumen 4,1ml, Spannweite 0,6 bis 18ml).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die stereotaktische Einzeitbestrahlung in der Gruppe der kleinen Angiome beachtliche Obliterationsraten erzielen kann. Inwieweit neue Methoden der Zielvolumenerfassung und Bestrahlungsplanung auch eine erfolgreiche Therapie großer AVM möglich machen, ist Gegenstand gegenwärtiger Forschung.

Demgegenüber liegen nur wenige Studien mit eher geringeren Fallzahlen vor zur konventionell fraktionierten Therapie. Johnson et al. [44] behandelten 100 Patienten auf diese Weise. Jedoch wurden nur 20 Patienten angiographisch nachuntersucht. Lediglich in 9 Fällen konnte eine Obliteration erzielt werden. Eine weitere Studie umfaßt insgesamt sechs Patienten, von denen nur einer geheilt werden konnte [88].

In der Duisburger Studie ist versucht worden, z.T. sehr große AVM-Volumina wegen der besseren Normalgewebsverträglichkeit fraktioniert zu behandeln. Hierbei konnten im Vergleich zur Einzeittherapie relativ hohe Dosen appliziert werden. Im Nachhinein betrachtet blieben die Resultate insbesondere bei großen Angiomen weit hinter den Erwartungen zurück.

Insgesamt scheint die konventionell fraktionierte Radiatio in der Therapie der Arteriovenösen Malformationen keinen Stellenwert mehr zu besitzen.

Bei der Bewertung der Strahlentherapie cerebraler Arteriovenöser Malformationen darf außerdem nicht verkannt werden, daß es sich hierbei nicht um eine risikofreie Therapie handelt. Diese Aussage ist um so wichtiger, als sowohl in der Duisburger als auch in der Essen Gruppe Patienten waren, die in Hoffnung auf eine Therapie ohne Komplikationen bei einem prinzipiell operablen Angiom der Radiatio gegenüber der Operation den Vorzug gaben.

In der Duisburger Studie wurden vor allem ischämische Komplikationen der Bestrahlung beobachtet. Bei vier Patienten der Essener Gruppe wurden zudem Leukencephalopathien festgestellt. Außerdem zeigten in beiden Gruppen einzelne Patienten nach der Behandlung eine höhere Rate an Hirnblutungen oder epileptischen Anfällen. Es ist jedoch nicht klar, ob letzteres der Strahlentherapie angelastet werden kann.

Auch die stereotaktische Einzeitbestrahlung geht nicht selten mit Komplikationen einher. Voges et al. fanden in ihrem Patientengut eine Gesamtkomplikationsrate von 27,2% [121]. Hier wurden vor allem ödematöse Veränderungen des umliegenden normalen Hirngewebes beschrieben, die teilweise nur in der Schnittbilddiagnostik darstellbar waren, teilweise jedoch auch symptomatisch wurden. Binnen zwei Jahren nach Therapie entwickelten 32,1% der Fälle zumindest radiologisch nachweisbare Veränderungen. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten gingen diese radiologisch dargestellten Veränderungen auch mit einer klinischen Verschlechterung einher. Interessanterweise korrelierte das Auftreten von Komplikationen mit dem Volumen, das mit einer Dosis von mindestens 10Gy belastet wurde. Ab einer Grenze von 10ml traten zunehmend solche Veränderungen auf. Unterhalb von 10ml wurden diese nicht gefunden.

Ein erstes Modell zur Häufigkeit einer Radionekrose von Hirngewebe nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung wurde 1979 von Kjellberg vorgestellt [52]. In der Folgezeit wurde häufig dieses Modell der Dosisplanung zugrunde gelegt. In den letzten Jahren wurden jedoch vermehrt Stimmen laut, daß die wirklich beobachteten Komplikationsraten erheblich über den nach dem Modell errechneten lagen [74] [121].

Ein neues, generell akzeptiertes Modell, das die wirklich beobachteten Komplikationsraten korrekt beschreibt, gibt es derzeit noch nicht. Zusammenfassend kann man jedoch feststellen, daß auch die stereotaktische Einzeitbestrahlung von Arteriovenösen Malformationen z.T. mit erheblichen Komplikationen einhergeht und damit keine "risikofreie" Alternative zur Operation darstellt, wie dies von einigen Patienten geglaubt wird. Es besteht jedoch die Hoffnung, daß durch Übergang auf eine 3D-konformale Bestrahlungsplanung die Komplikationsrate am umliegenden Hirngewebe deutlich gesenkt werden kann [74] [121].

Glücklicherweise haben sich jedoch seit Beginn der Duisburger Studie die operativen Möglichkeiten stark verbessert. Häufig können auch zunächst inoperable Angiome durch präoperative Embolisation in einen neurochirurgisch angehbaren Zustand gebracht werden. Durch diese verbesserten Methoden konnten immerhin zehn Therapieversager der Duisburger Gruppe inzwischen von ihrer AVM geheilt werden. Auch hinsichtlich der Strahlenbehandlung sind deutliche Fortschritte erzielt worden. Die stereotaktische Einzeittherapie hat sich hier als Standard durchgesetzt. Neue Methoden der Zielvolumenerfassung und der Bestrahlungsplanung setzen hoffnungsvolle Zeichen für die Zukunft. Dennoch wird insbesondere das Procedere bei höhergradigen Arteriovenösen Malformationen auch in Zukunft sorgfältige Einzelfallentscheidungen erfordern.



## 5 Zusammenfassung

In den Jahren 1982 bis 1993 wurden insgesamt 94 Patienten, deren Gefäßmißbildung entweder als inoperabel eingestuft worden war oder die eine Operation abgelehnt hatten, in den Städtischen Kliniken Duisburg mit einer Strahlentherapie behandelt. Unter 92 auswertbaren Fällen befanden sich 58 Männer und 34 Frauen. Bei 42 der 92 Patienten wurde das AVM im Rahmen einer Hirnblutung, bei 33 Patienten durch epileptische Anfälle klinisch apparent. In den restlichen 17 Fällen führten verschiedenste neurologische Defizite, Cephalgien oder Strömungsgeräusche zur Diagnose einer cerebralen Arteriovenösen Malformation. Zum Zeitpunkt der Behandlung waren die Patienten im Mittel 35,4 Jahre alt.

Es wurden Angiome in allen Teilen des Gehirns behandelt. Bei dem als inoperabel vorselektierten Patientengut war in 93% der Fälle die Läsion nicht auf den Kortex beschränkt. In 80,4% der AVM waren funktionell eloquente Hirnareale betroffen. Bei 32,6% der Läsionen betrug der maximale Durchmesser bis zu drei Zentimeter, bei 31,5% zwischen drei und sechs und bei 35,9% über sechs Zentimeter. Die meisten Angiome wurden von ein oder zwei arteriellen Zuflüssen gespeist. In Einzelfällen wurden jedoch bis zu fünf zuführende Arterien gefunden. 38 AVM drainierten in das oberflächliche, 25 in das tiefe Venensystem. In 29 Fällen fanden die Läsionen Anschluß an beide Systeme. Nach der SPETZLER-Klassifikation fielen 3,3% der Angiome in Grad I, 19,6% in Grad II, 32,6% in Grad III, 22,8% in Grad IV und 21,7% in Grad V.

Die Radiatio erfolgte mit leichten Modifikationen in 4 bzw. 25 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 20Gy bzw. 50Gy in konventioneller Fraktionierung. Beide Behandlungsregime waren hinsichtlich ihrer Strahlenbelastung für das Gehirn vergleichbar. Hierbei kam ein Linearbeschleuniger mit einer Grenzenergie von 10MeV ultraharter Bremsstrahlung zur Anwendung. Damit sowohl Diagnostik als auch die fraktionierte Bestrahlung immer unter den selben Bedingungen durchgeführt werden konnte, wurde extra für diesen Zweck eine stereotaktische Kopfhalterung entwickelt.

Beide Behandlungsschemata brachten nach den nun vorliegenden Langzeitergebnissen vergleichbare Resultate. Insgesamt blieb die weit überwiegende Anzahl der Gefäßmißbildungen radiologisch unverändert (70,0%). Nur bei 11,3% der Patienten wurde das eigentliche Behandlungsziel erreicht, indem das Angiom in der Kontrolluntersuchung nicht mehr dargestellt werden konnte. Bei diesen Therapieerfolgen handelte es sich mit einer Ausnahme um kleine AVM mit einem maximalen Durchmesser von drei Zentimetern. In den restlichen 18,7% der Fälle führte die Behandlung zu einer deutlichen Verkleinerung des Gefäßknäuels. Betrachtet man nur die Angiome mit einem maximalen Durchmesser von bis zu drei Zentimetern, so ergibt sich hier eine Obliterationsrate von 29,2%.

Bei der Betrachtung des klinischen Verlaufs zeigte sich, daß angiographisches Ergebnis und Klinik nicht in jedem Falle übereinstimmten. Nur Patienten mit vollständig obliterierter Arteriovenöser Malformation waren vor einer Hirnblutung gefeit. Verkleinerte Angiome zeigten jedoch nach wie vor ein hohes Blutungsrisiko. Gleiches galt für solche Gefäßmißbildungen, die nach angiographischen Gesichtspunkten nicht auf die Therapie angesprochen hatten.

Hoffnungen, nach der Radiatio käme es über eine Endotheliitis zu einer zunehmender Fibrosierung und Stärkung der pathologischen Gefäßwände mit konsekutiver Verringerung des Blutungsrisikos, wurden enttäuscht. Ein protektiver Effekt durch die Strahlentherapie konnte außer im Falle einer kompletten Regression der Gefäßmißbildung nicht nachgewiesen werden.

Um abzuschätzen inwieweit die Strahlenbehandlung das Blutungsrisiko beeinflusst hat, wurde als statistisches Testprinzip der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon angewandt. Hierbei fand sich im gesamten Patientengut und in der Untergruppe der Angiome mit einem Durchmesser von bis zu drei Zentimetern keine statistisch signifikante Veränderung. Paradoxerweise hatte die Blutungsneigung der AVM mit einem Durchmesser von über drei Zentimeter statistisch signifikant zugenommen ( $p < 0,02$ ). Auch eine positive Beeinflussung bestehender Anfallsleiden fand sich nicht.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Andrews,B.T.,Wilson,C.B.(1987): Staged treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery* 21,314-323.
2. Bank,W.O.,Kerber C.W.,Cromwell,L.D.(1981): Treatment of intracranial arteriovenous malformations with isobutyl-2-cyanoacrylate: initial clinical experience. *Radiology* 139,609.
3. Barnwell,S.L.,Dowd,C.F.,Higashida,R.T.,Halbach,V.V.,Hieshima,G.B.(1993): Endovascular therapy for cerebral arteriovenous malformations. In: Apuzzo,M.L.J. (Ed.): Brain surgery complication avoidance and management. Vol. 2.;S.1225-1250. New York: Churchill Livingstone.
4. Berthelsen,B.,Lofgren,J.,Svendson,P.(1990): Embolization of cerebral arteriovenous malformations with bucrylate. Experience in a first series of 29 patients. *Acta Radiol.* 31,13.
5. Betti,O.,Munari,C.,Rosler,R.(1989): Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: Treatment of arteriovenous malformations.*Neurosurgery* 24,311-321.
6. Brown,R.D.,Wiebers,D.O.,Forbes,G.,O Fallon,W.M.,Piepgras,D.G.,Marsh,W.R.,Maciunas,R.J. (1988):The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations.*JNeurosurgery* 68,352-357.
7. Colombo,F.,Benedetti,A.,Pozza,F.,Marchetti,C.,Chierogo,G.,Zanardo,A.(1990): Linear accelerator radiosurgery of three-dimensional irregular targets. *Stereotact Funct Neurosurg* 54+55,541-546.
8. Colombo,F.,Pozza,F.,Chierogo,G.,Casentini,L.,DeLuca,G.,Francescon,P.(1994): Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery* 34,14-20.
9. Colombo,F.,Pozza,F.,Chierogo,G.,Francescon,P.,Casentini,L.,De Luca,G.(1994): Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Current status. *Acta Neurochirurgica* 62,5-9.
10. Courville,C.B.(1945): Pathology of the nervous system. 2. Aufl.. Mountain View, California: Pacific Press Publ. Ass..
11. Crawford,P.M.,West,C.R.,Chadwick,D.W.,Shaw,M.D.M.(1986): Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 49, 1-10.
12. Cromwell,L.D.,Harris,A.B.(1983): Treatment of cerebral arteriovenous malformations: combined neurosurgical and neuroradiologic approach. *AJNR* 4,366.
13. Cushing,H.,Bailey,P.(1928): Tumors arising from the blood vessels of the brain. Baltimore: Charles C. Thomas.
14. Dawson,R.C.,Tarr,R.W.,Hecht,S.T.,Jungreis,C.A.,Lunsford,L.D.,Coffey,R.,Horton,J.A.(1990): Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: Results after 1 and 2 years.*AJNR* 11,857-864.
15. Debrun,G.,Vinuela,F.V.,Fox,A.J.,Drake,C.G.(1982): Embolization of cerebral arteriovenous malformations with bucrylate. Experience in 46 cases. *JNeurosurg* 56,615-627.
16. Delitala,A.,Delfini,R.,Vagnozzi,R.,Esposito,S.(1982): Increase in size of cerebral angiomas. Case report. *JNeurosurg* 57,556-558.
17. Deruty,R.,Lapras,C.,Patet,J.D.(1986): Intraoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations by means of isobutylcyanoacrylate (experience in 20 cases). *Neurol. Res.* 8,109.
18. Djindjian,R.,Cophignon,J.,Theron,J.(1973): Embolization by superselective arteriography from the femoral route in neuroradiology. Review of 60 cases. *Neuroradiology* 6,20.
19. Doerr,W.(1974): Organpathologie.1. Aufl..Stuttgart: Gerorg Thieme Verlag.
20. Drake,C.G.(1979): Cerebral arteriovenous malformations. Considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin.Neurosurg.* 26,145-208.

21. Engenhardt,R.,Wowra,B.,Debus,J.,Kimmig,B.N.,Höver,K.-H.,Lorenz,W.,Wannenmacher,M.(1994): The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 30,521-529.
22. Eskridge J.M.,Harling R.P.(1989): Preoperative embolization of brain AVMs using surgical silk and polyvinyl alcohol, abstracted. *AJNR* 10:882.
23. Fabrikant,J.I.,Lyman,J.T.,Hosobuchi,Y.(1984): Stereotactic heavy-ion Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders: method for treatment of deep arteriovenous malformations. *Brit. J. Radiol.* 57,479-490.
24. Fabrikant,J.I.,Levy,R.P.,Steinberg,G.K.,Silverberg,G.D.,Frankel,K.A.,Phillips,M.H.,Lyman,J.T. (1991): Heavy-Charged-Particle Radiosurgery for Intracranial Arteriovenous Malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 57,50-63.
25. Fabrikant,J.I., Levy,R.P., Steinberg,G.K., Phillips,M.H., Frankel,K.A., Lyman,J.T., Marks,M.P., Silverberg,G.D.(1992): Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *NeurosurgClinNam* 3,99-139.
26. Flickinger,J.C.,Pollock,B.E.,Kondziolka,D.,Lunsford,L.D.(1996): A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 36,873-879.
27. Forster,D.M.C.,Steiner,L.,Hakanson,S.(1972): Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *JNeurosurg* 37,562-570.
28. Fournier,D., Terbrugge,K.G., Willinsky,R., Lasjaunias,P., Montanera,W. (1991): Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: Experience in 49 cases. *JNeurosurg* 75,228-233.
29. Friedman,W.A.,Bova,F.J.,Mendenhall,W.M.(1995): Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: The relationship of size to outcome. *JNeurosurg* 82,180-189.
30. Fults,D.,Kelly,D.L.(1984): Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical Study, *Neurosurgery* 15, 658-662.
31. Gamache,F.W.,Drake,C.G.,Peerless,S.J.,Girvin,J.P.(1981): Arteriovenous malformations associated with intracranial aneurysm. *In*: 50th anniversary meeting of the american association of neurological surgeons. Boston, Massachusetts.
32. Girvin,J.P., Fox,A.J., Vinuela,F., Drake,C.G. (1983): Intraoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations in the awake patient. *Clin Neurosurg* 31,188.
33. Graf,C.J.,Perret,G.E.,Torner,J.C.(1983): Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *JNeurosurg.* 58, 331-337.
34. Greitz,T.,Bergström,M.,Boethius,J.,Kingsley,D.,Ribbe,T.(1980): Head fixation system for integration of radiodiagnostic and therapeutic procedures. *Neuroradiol.* 19,1-6.
35. Guidetti,B.,Delitala,A.(1980): Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. *JNeurosurg* 53,149-152.
36. Hamilton,M.G.,Spetzler,R.F.(1994): The prospective application of a grading system of arteriovenous malformations. *Neurosurg* 34, 2-7.
37. Hassler,W.,Gilsbach,J.(1984): Intra- and perioperative aspects of the hemodynamics of supratentorial AV-malformation. *Acta Neurochirurgica* 73,35-44.
38. Hassler,W.(1986): Hemodynamic aspects of cerebral angiomas. *Acta Neurochirurgica Supp.* 37,109-127.
39. Heros,R.C.,Tu,Y.-K.(1987): Is surgical therapy needed for unruptured arteriovenous malformations? *Neurology* 37, 279-286.
40. Heros,R.C.,Korosue,K.,Diebold,P.M.(1990): Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: Late results. *Neurosurg* 26,570-578.
41. Heros,R.C.,Korosue,K.(1993): Deep parenchymatous lesions. *In*: Apuzzo,M.L.J. (editor): Brain surgery complication avoidance and management. Vol. 2.. S.1175-1193. New York: Churchill Livingstone.
42. Höök,O.,Johanson,C.(1958): Intracranial arteriovenous aneurysms. A follow-up study with particular attention to their growth. *Arch. Neurol. Psychiat.* 80, 39 - 54.

43. Itoyama, Y., Uemura, S., Ushio, Y., Kuratsu, J.I., Nonaka, N., Wada, H., Sano, Y., Fukumura, A., Yoshida, K., Yano, T. (1989) : Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: Study of 50 cases. *JNeurosurg* 71, 805-809.
44. Johnson, R.T. (1975): Radiotherapy of cerebral angiomas with a note on some problems in diagnosis. In: Pia, H.W.; Gleave, J.R.W.; Grok, E.; Zierski, J. (eds): *Cerebral angiomas: Advances in diagnosis and therapy*. S. 256-259. Berlin: Springer-Verlag.
45. Kerber, C.W., Bank, W.O., Cromwell, L.D. (1979): Calibrated leak balloon catheter. A device for arterial exploration and occlusive therapy. *AJR* 132, 207.
46. Kerber, C.W. (1980): Flow-controlled therapeutic embolization: A physiologic and safe technique. *AJNR* 1, 77.
47. Kjellberg, R.N. (1979): Bragg-peak proton radiosurgical technique and dosimetry. INSERM Symposium on stereotactic Irradiation, Paris.
48. Kjellberg, R.N., Hanamura, T., Davis, K.R., Lyons, S.L., Adams, R.D. (1983): Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N.Engl.J.Med.* 309, 269-274.
49. Kjellberg, R.N., Davis, K.R., Lyons, S., Butler, W., Adams, R.D. (1984): Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformation of the brain. *Clin Neurosurg* 31, 248-290.
50. Kjellberg, R.N., Kliman, B., Adams, R.D. (1979): Bragg-peak proton radiosurgery of pituitary adenomas, arteriovenous malformations and other benign and malignant tumors. INSERM Symposium on stereotactic Irradiation, Paris.
51. Kjellberg, R.N., Davis, K.R., Lyons, S., Butler, W., Adams, R.D. (1983): Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformation of the brain. In: *Clinical neurosurgery. Proceedings of the congress of neurological surgeons, Chicago, Illinois*. S. 248-266. Baltimore, London: Williams & Wilkins.
52. Kjellberg, R.N. (1979): Isoeffective dose parameters for brain necrosis in relation to proton radiosurgical dosimetry. In: Szikla, G. (ed): *Stereotactic cerebral irradiation (INSERM Symposium no. 12)*. S. 157-166. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press.
53. Kondziolka, D., Lunsford, L.D., Kestle, J.R.W. (1995): The natural history of cerebral cavernous malformations. *JNeurosurg* 83, 820-824.
54. Kuschner, J., Alexander, E. (1970): Partial spontaneous regressive arteriovenous malformation. *JNeurosurg* 32, 360-366.
55. Laing, R.W., Childs, J., Brada, M. (1992): Failure of conventionally fractionated radiotherapy to decrease the risk of hemorrhage in inoperable arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 30, 872-876.
56. Lakke, J.P.W.F. (1970): Regression of an arteriovenous malformation of the brain. *Journal of the neurological sciences* 11, 489 - 496.
57. Leksell, L. (1951): The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102, 316-319.
58. Levine, J., Misko, J.C., Seres, J.L., Snodgrass, R.G. (1973): Spontaneous angiographic disappearance of a cerebral arteriovenous malformation: Third reported case. *Arch Neurol* 28, 195 - 196.
59. Levy, R.P., Fabrikant, J.I., Frankel, K.A., Phillips, M.H., Lyman, J.T. (1989): Stereotactic heavy-charged-particle Bragg peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Neurosurg* 24, 841-852.
60. Lienert, G.A. (1975): *Verteilungsfreie Methoden in der Statistik – Tafelband*. Meisenheim am Glan: Verlag Anton Hain KG.
61. Lo, E.H., Fabrikant J.I. (1991): Delayed biologic reactions to stereotactic charged-particle radiosurgery in the human brain. *Stereotact Funct Neurosurg* 56, 197-212.
62. Loeffler, J.S., Alexander III, E., Siddon, R.L., Saunders, W.M., Coleman, C.N., Winston, K.R. (1989): Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 17, 673-677.
63. Luessenhop A.J., Spence W.T. (1960): Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. *JAMA* 172, 1153.
64. Luessenhop, A.J., Gennarelli, T.A. (1977): Anatomical grading of supratentorial arteriovenous malformations for determining operability. *Neurosurg* 1, 30-35.

65. Luessenhop, A.J. (1984): Natural history of cerebral arteriovenous malformations. *In*: Wilson, C.B.; Stein, B.M. (Eds.): *Intracranial Arteriovenous Malformations*. S. 12-23. Baltimore: Williams & Wilkins.
66. Luessenhop, A.J., Rosa, L. (1984): Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *JNeurosurg* 60, 14-22.
67. Luessenhop, A.J. (1990): Interventional neuroradiology: A neurosurgeon's perspective. *AJNR* 11, 625.
68. Lutz, W., Winston, K.R., Maleki, N. (1988): A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 14, 373-381.
69. Mabe, H., Furuse, M. (1977): Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation in infancy. Case report. *JNeurosurg* 46, 811 - 815.
70. MacKenzie, I. (1953): The clinical presentation of cerebral angioma: a review of 50 cases. *Brain* 76, 184-214.
71. Magnus, V. (1921): *Bidag Ttil Hjernechirurgiens Klinik og Resultater*. Kristiania, Merkur.
72. Makoski, H.-Br., Nocken, U., Fiebach, B.J.O., Zeilstra, D. (1984): Die Radiotherapie Arteriovenöser Malformationen des Hirnes. *Strahlentherapie* 160, 159-165 (Nr.3).
73. Makoski, H.-Br., Zeilstra, D.J., Bettag, W. (1989): Die Strahlenbehandlung intrakranieller arteriovascularer Malformationen - Erfahrungen mit semi-stereotaktischer Technik. *Radiobiol.Radiother.* 30, 213-220.
74. Marks, L.B., Spencer, D.P. (1991): The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery. *JNeurosurg* 75, 177-180.
75. Mathis, J.A., Barr, J.D., Horton, J.A., Jungreis, C.A., Lunsford, L.D., Kondziolka, D.S., Vincent, D., Pentheny, S. (1995): The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *AJNR* 16, 299-306.
76. McCormick, W.F. (1966): The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *JNeurosurg* 24, 807-816.
77. McCormick, W.F. (1984): The pathology of angiomas. *In*: Fein, J.M., Flamm, E.S. (Eds.): *Cerebrovascular surgery*. Vol. 4; S. 1073-1095. New York: Springer-Verlag.
78. Michelsen, W.J. (1979): Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin.Neurosurg.* 26, 307-313.
79. Minakawa, T., Tanaka, R., Koike, T., Takeuchi, S., Sasaki, O. (1989): Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurg* 24, 68-74.
80. Mingrino, S. (1978): Supratentorial arteriovenous malformations of the brain. *Adv. Technical Standards. Neurosurg.* 5, 93-123.
81. Moniz, E. (1927): L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. *Rev.neurol.* 2, 72-90.
82. Morello, G., Borghi, G.P. (1973): Cerebral angiomas. A report of 154 personal cases and a comparison between the results of surgical excision and conservative management. *Acta Neurochirurgica* 28, 135-155.
83. Nocken, U., Ewen, K., Makoski, H.-Br. (1983): Somatisches Strahlenrisiko bei Hirnbestrahlungen. *Strahlentherapie* 159, 548-550.
84. Ogilvy, C.S. (1990): Radiation therapy for arteriovenous malformations: A review. *Neurosurg* 26, 725-735.
85. Ondra, S.L., Troupp, H., George, E.D., Schwab, K. (1990): The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *JNeurosurg* 73, 387-391.
86. Paterson, J.H., McKissock, W. (1956): A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment. A report of 110 cases. *Brain* 79, 233 - 266.
87. Podgorsak, E.B., Olivier, A., Pla, M., Lefebvre, P.-Y., Hazel, J. (1988): Dynamic stereotactic radiosurgery. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 14, 115-126.
88. Poulson, M.G. (1987): Arteriovenous malformations - a summary of 6 cases treated with radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 13, 1553-1557.
89. Pschyrembel, W. (1994): *Klinisches Wörterbuch*, 257. Aufl.. Berlin, New York: de Gruyter-Verlag.

90. Repa, I., Moradian, G.P., Dehner, L.P., Tadavarthi, S.M., Hunter, D.W., Castaneda-Zuniga, W.R., Wright, G.B., Katkov, H., Johnson, P., Chrenka, B. (1989): Mortalities associated with use of a commercial suspension of polyvinyl alcohol. *Radiology* 170, 395-399.
91. Rutka, J.T., Tucker, W.S. (1984): Successful removal of an arteriovenous malformation in the basal ganglia. *Neurosurg* 14, 472-474.
92. Samson, D.S., Batjer, H.H. (1993): Arteriovenous malformations: Surface lesions: Lobar arteriovenous malformations. *In*: Apuzzo, M.L.J. (Ed.): *Brain Surgery Complication Avoidance and Management*. Vol. 2.; S. 1142-1175. New York: Churchill Livingstone.
93. Scialfa, G., Scotti, G. (1985): Superselective injection of polyvinyl alcohol microemboli for the treatment of cerebral arteriovenous malformations. *AJNR* 6, 957.
94. Seifert, V., Stolke, D., Mehdorn, H.M., Hoffmann, B. (1994): Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. *JNeurosurg* 81, 683 - 689.
95. Sheline, G.E., Wara, W.M., Smith, V. (1980): Therapeutic irradiation and brain injury. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 6, 1215-1228
96. Sisti, M.B., Kader, A., Stein, B.M. (1993): Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg* 79, 653-660.
97. Souhami, L., Olivier, A., Podgorsak, E.B., Pla, M., Pike, G.B. (1990): Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with dynamic stereotactic irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 19, 775-782.
98. Spetzler, R.F., Wilson, C.B., Weinstein, P., Mehdorn, M., Townsend, J., Telles, D. (1978): Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin. Neurosurg.* 25, 651-672.
99. Spetzler, R.F., Martin, N.A. (1986): A proposed grading system for arteriovenous malformations. *JNeurosurg* 65, 476-483.
100. Spetzler, R.F., Hargraves, R.W., McCormick, P.W., Zabramski, J.M., Flom, R.A., Zimmerman, R.S. (1992): Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *JNeurosurg* 76, 918-923.
101. Spiegel, S.M., Vinuela, F., Goldwasser, M.J. (1986): Adjusting polymerization time of isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR* 7, 109.
102. Stein, B.M. (1984): Arteriovenous malformations of the medial cerebral hemisphere and the limbic system. *JNeurosurg* 60, 23-31.
103. Steinberg, G.K., Fabrikant, J.I., Marks, M.P., Levy, R.P., Frankel, K.A., Phillips, M.H., Shuer, L.M., Silverberg, G.D. (1990): Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations, *N.Engl.J.Med.* 323, 96-101.
104. Steinberg, G.K., Fabrikant, J.I., Marks, M.P., Levy, R.P., Frankel, K.A., Phillips, M.H., Shuer, L.M., Silverberg, G.D. (1991): Stereotactic helium ion Bragg peak radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations, *Stereotact Funct Neurosurg* 57, 36-49.
105. Steiner, L., Backlund, E.O., Greitz, T., Leksell, L., Norlen, G., Rahn, T. (1979): Radiosurgery in the treatment of inoperable arteriovenous malformations of the brain. *INSERM symposium on stereotactic irradiation*, Paris.
106. Steiner, L., Leksell, L., Greitz, T., Forster, D.M.C., Backlund, E.O. (1972) : Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *ActaChir.Scand.* 138, 459-464.
107. Steiner, L., Leksell, L., Forster, D.M.C., Greitz, T., Backlund, E.O. (1974): Stereotactic radiosurgery in intracranial arteriovenous malformations. *Acta Neurochirurgica* 21, 195-209.
108. Steiner, L., Backlund, E.O., Greitz, T., Leksell, L., Norlen, G., Rahn, T. (1977): Radiosurgery in intracranial arteriovenous malformations. II.A follow-up study. *Proc. 6th and 7th Congress of Neurological Surgery. Excerpta Medica Int Congress Series* 433, 168-180.
109. Steiner, L. (1984): Radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations. *In*: Fein, J.M.; Flamm E.S. (Eds.): *Cerebrovascular surgery*. Vol. 4; S. 1161-1215, New York: Springer-Verlag.
110. Steinmeier, R., Schramm, J., Müller, H.-G., Fahlbusch, R. (1989): Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg* 24, 193-200.

111. Stolke, D., Seifert, V., Mehdorn, H.M., Hoffmann, B. (1994): Results of proton beam radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations. *Advances in Neurosurgery* 22, 223 - 229.
112. Sturm, V., Kober, B., Höver, K.-H., Schlegel, W., Boesecke, R., Pastyr, O., Hartmann, G.H., Schabbert, S., zum Winkel, K., Kunze, S., Lorenz, W.J. (1987): Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 13, 279-282.
113. Sugita, K., Takayasu, M.: Arteriovenous Malformations: General Considerations. *In*: Apuzzo, M.L.J. (Ed.): *Brain Surgery Complication Avoidance and Management*. Vol. 2; S. 1113-1117. New York: Churchill Livingstone.
114. Terbrugge, K.G., Lasjaunias, P., Chiu, M.C. (1987): Surgical neuroangiography of intracranial vascular malformations. *Can. J. Neurol. Sci.* 14, 70.
115. Tognetti, F., Andreoli, A., Cuscini, A., Testa, C. (1985): Successful management of an intracranial arteriovenous malformation by conventional irradiation. *JNeurosurg* 63, 193-195.
116. Touboul, E., AlHalabi, A., Buffat, L., Merienne, L., Huart, J., Schlienger, M., Lefkopoulos, D., Mammari, H., Missir, O., Meder, J.-F., Laurent, A., Housset, M. (1998): Single-fraction stereotactic radiotherapy: A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 41, 855-861.
117. Troupp, H., Martilla, I., Halonen, V. (1970): Arteriovenous malformations of the brain. Prognosis without operation. *Acta Neurochirurgica* 22, 125-128.
118. Vinuela, F.V., Debrun, G.M., Fox, A.J., Girvin, J.P., Peerless, S.J. (1983): Dominant-hemisphere arteriovenous malformations: Therapeutic embolization with isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR* 4, 959-966.
119. Vinuela, F.V., Fox, A.J., Debrun G. (1984): Preembolization superselective angiography: Role in the treatment of brain arteriovenous malformations with isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR* 5, 765.
120. Vinuela, F., Dion, J.E., Duckwiler, G., Martin, N.A., Lalyk, P., Fox, A., Pelz, D., Drake, C.G., Girvin, J.J., Debrun, G. (1991): Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *JNeurosurg* 75, 856-864.
121. Voges, J., Treuer, H., Lehrke, R., Kocher, M., Staar, S., Müller, R.-P., Sturm, V. (1997): Risk analysis of LINAC radiosurgery in patients with arteriovenous malformation (AVM). *Acta Neurochirurgica (Suppl)* 68, 118-123.
122. Waltimo, O. (1973): The relationship of size, density and localization of intracranial arteriovenous malformations to the type of initial symptom. *Journal of the neurological Sciences* 19, 13-19.
123. Waltimo, O. (1973): The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *Journal of the neurological Sciences* 19, 21-27.
124. Wilkins, R.H. (1985): Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurg* 16, 421-430.
125. Wilkins, R.H. (1991): Natural history of arteriovenous malformations of the brain. *In*: Barrow, D.L. (Ed.): *Intracranial vascular malformations*. 2.Aufl.. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, Illinois.
126. Wilson, C.B., U, H.S., Domingue, J. (1979): Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. *JNeurosurg* 51, 446-454.
127. Wolpert, S.M., Barnett, F.J., Prager, R.J. (1981): Benefits of embolization without surgery for cerebral arteriovenous malformations. *AJNR* 2, 535.
128. Yasargil, M.G. (1987): *Microneurosurgery III B*. New York: Thieme Medical Publishers.
129. Zeilstra, D.J. (1987): Semi-stereotaktische Bestrahlung inoperabler arteriovenöser Mißbildungen des Hirns. *Med.Diss.; Universität zu Köln*.

## 7 Anhang

### Anhang I

#### Fragebogen zur Erfassung bestrahlter AVM-Patienten

##### 1. Personendaten

- Name
- Adresse
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Händigkeit: rechts links unbekannt

##### 1. AVM-Diagnose

- Datum der AVM-Erstdiagnose
- Symptome, die zur AVM-Diagnose führten

Hirnblutung (intracerebral, subarachnoidal, intraventrikulär)  
 Anfälle  
 Paresen  
 Hydrocephalus  
 Sprachstörungen  
 Visusbeeinträchtigungen  
 Ipsilaterale Migräne/Kopfschmerzen  
 Unspezifische Migräne/Kopfschmerzen  
 Sensorische Störungen  
 Intellektuelle Beeinträchtigungen  
 Hirnstamm-/Kleinhirnausfälle  
 Herzinsuffizienz

- Anfälle

Art

generalisiert (Grand mal)  
 fokal sensorisch oder motorisch  
 fokal mit sekundärer Generalisierung  
 Temporallappenanfälle  
 andere

Häufigkeit

Antikonvulsiva



- Schwangerschaft einer AVM-Patientin
- Familiäres Vorkommen von AVM

### 1. Zustand vor der Radiatio

- Weitere wichtige Grunderkrankungen
- Blutungen vor der Radiatio

nachgewiesen im CT:

SAB	IVB	ICB
kein CT durchgeführt		
keine nachweisbare Blutung im CT		
Blutung nicht durch CT nachgewiesen		

Anzahl der Blutungen vor der Radiatio

- Neurostatus vor der Radiatio

normal

geringgradiges Defizit (geringgradige sensorische oder motorische Beeinträchtigung, vollständig orientiert)

mäßiges Defizit (mittelgradige Parese/Desorientiertheit)

hochgradiges Defizit (hochgradige Parese/Plegie, Verwirrtheit)

- Allgemeinzustand vor der Radiatio

sehr gut (arbeitsfähig)

gut (eingeschränkt, aber unabhängig)

schlecht (auf Hilfe angewiesen)

- Beschreibung der AVM vor der Radiatio

AVM-Lage

tief, subkortikal

oberflächlich, kortikal

subkortikal und kortikal

interhemisphärisch

AVM-Größe

klein (<3 cm)

mittel (3-6 cm)

groß (>6 cm)

## Betroffene Seite

links                      rechts                      bilateral

## Vorrangige Lokalisation

anterior frontal    posterior frontal                      parietal  
 anterior temporal              posterior temporal              temporo-parietal  
 parieto-okzipitalokzipital                      Sylvische Fissur  
 Hirnstamm                      Kleinhirn                      Seitenventrikel  
 III. Ventrikel    IV. Ventrikel                      Corpus callosum  
 Basalganglien

## Betroffene Gehirnfunktion

eloquent (sensomotorisch, primär visuell, Sprache(Broca/Wernicke), Hypothalamus, Thalamus, Capsula interna, Hirnstamm, Pedunculi cerebelli, Kleinhirnkerne)  
 stumm (anteriorer Anteil von Frontal-/Temporallappen, Kleinhirnkortex)

## Zuführende Arterien (Feeder)

A. carotis externa    A. cerebri anterior              A. cerebri media              A. cerebri posterior  
 Aa. perforantes              Kleinhirnarterien              andere

## Drainierende Venen

Oberflächliches System  
 Tiefes System  
 Beide Systeme

Weitere Gefäßveränderungen/-mißbildungen

keine                      Feeder-Aneurysma                      multiple AVM

AVM-unabhängige intrakranielle Aneurysmen    AV-Fistel

Venöses Aneurysma

nein

ja, Beschreibung:

Gradierung der AVM nach Spetzler (1986)

Kriterium	Bewertungspunkte
<b>Größe der AVM</b>	
klein (< 3cm)	1
mittel (3 - 6cm)	2
groß (> 6cm)	3
<b>Betroffene Gehirnfunktion</b>	
stumm	0
eloquent	1
<b>Venöse Drainage</b>	
oberflächlich	0
tief	1
<b>Grad = Summe der Bewertungspunkte</b>	1      2      3      4      5

- AVM-Behandlung vor der Radiatio

nein

ja, Beschreibung:

#### 4. Radiatio

- Datum
- Behandlungsmodus
- Gesamtdosis
- Einzeldosis
- Sitzungsfrequenz
- Gesamtdauer der Bestrahlung
- Komplikationen

nein

ja, Beschreibung:

#### 5. Langzeitergebnisse der Bestrahlung

- Datum der AVM-Kontrolle
- Ort der Kontrolle
- Durchgeführtes Verfahren
 

MRT	CT	cerebrale Angiographie	transkranieller Doppler
-----	----	------------------------	-------------------------
- Zustand der AVM bei der Kontrolle
 

unverändert
verkleinert, jetzige Beschaffenheit
nicht mehr nachweisbar

## 6. Zustand des Patienten nach letzter Information

- Ende des Beobachtungszeitraums
- Neurostatus

normal

geringgradiges Defizit (geringgradige sensorische oder motorische Beeinträchtigung, vollständig orientiert)

mäßiges Defizit (mittelgradige Parese/Desorientiertheit)

hochgradiges Defizit (hochgradige Parese/Plegie, Verwirrtheit)

- Allgemeinzustand

sehr gut (arbeitsfähig)

gut (eingeschränkt, aber unabhängig)

schlecht (auf Hilfe angewiesen)

- Weitere Grunderkrankungen
- Weitere Behandlung der AVM nach der Radiatio
- Tod des Patienten

Datum

Todesursache

## Anhang II

Der Bestrahlungsmodus wurde im Laufe der Jahre mehrfach verändert. Obwohl alle Ergebnisse darauf hindeuten, daß die einzelnen Verfahren einander gleichwertig sind, sollen sie der Vollständigkeit halber im folgenden detailliert aufgeführt werden.

### 1. Gesamtdosis 20Gy

Hier wurde innerhalb einer Woche in vier Fraktionen zu 5Gy eine Gesamtdosis von 20 Gy appliziert. Von den 23 so behandelten Patienten liegen von 17 vollständige Kontrollergebnisse vor:

Anzahl der Patienten	Prozentsatz	Ergebnis
13	76,4%	unverändert
2	11,8%	verkleinert
2	11,8%	nicht mehr nachweisbar

### 2. Gesamtdosis 48Gy

Bei zwei Patienten wurde innerhalb von 5 Wochen mit je zwei Behandlungen pro Woche zu 4Gy eine Gesamtdosis von 48Gy erreicht. Bei dem einen dieser Patienten stellte sich das Angiom bei der Kontrolluntersuchung verkleinert, bei dem anderen Patienten unverändert dar.

Ein weiterer Patient erhielt eine Gesamtdosis von 48Gy in fünf Wochen mit jeweils vier Fraktionen à zwei Gray. Auch bei diesem Patienten ließ sich in der Kontrolluntersuchung keine Befundbesserung nachweisen.

### 3. Gesamtdosis 50Gy

Insgesamt 65 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 50Gy bestrahlt. Die Behandlung erstreckte sich über fünf Wochen mit jeweils fünf Fraktionen zu 2Gy pro Woche. Dieses Therapieverfahren war das ursprünglich verwandte, das später modifiziert wurde.

Aus dieser Gruppe sind von 59 Patienten die Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen bekannt:

Anzahl der Patienten	Prozentsatz	Ergebnis
41	69,5%	unverändert
12	20,3%	verkleinert
6	10,2%	nicht mehr nachweisbar

### 4. Gesamtdosis 51Gy

Bei einem Patienten wurde eine Gesamtdosis von 51Gy in jeweils drei Fraktionen zu drei Gray pro Woche gewählt. Hier war das Angiom in der Kontrolluntersuchung nicht mehr nachweisbar.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich recht herzlich Herrn Professor Dr. med. Hassler für die Vergabe des Themas und die nachfolgende gute und konsequente Betreuung danken.

Darüber hinaus bin ich Herrn Dr. med. Sebastian Brandner, Assistenzarzt der Klinik für Neurochirurgie, Wedau Kliniken, für die vielen praktischen Hinweise zur elektronischen Datenverarbeitung und Gestaltung zu großem Dank verpflichtet.

Meinen Eltern, Gerda und Ernst Wilms, danke ich für die viele Geduld und die stetigen Ermunterungen.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Wilms
Vorname	Marc Ernst
geboren/in	20.4.69, Duisburg
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch

### Schulbildung

1975 - 1979	Grundschule
1979 - 1988	Reinhard-und-Max-Mannesmann-Gymnasium, Duisburg

### Berufsausbildung

1988 - 1989	Wehrdienst
1989 - 1997	Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Praktisches Jahr: Krankenhaus Bethesda zu Duisburg
1998 - 1999	Arzt im Praktikum: Klinik für Urologie, Hospital zum Heiligen Geist Kempen
Seit 1999	Assistenzarzt: Klinik für Strahlentherapie, Medizinische Einrichtungen der Universität zu Köln