

Sebastian Swiderski
Dr. med.

Strahlentherapeutische Klassifikation der arterio-venösen Malformationen des Gehirnes

Geboren am 18.10.1969 in Warschau / Polen
Reifeprüfung am 12.05.1988 in Warschau / Polen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1994.
Diplom am 24.06.1994 an der Universität Warschau, Medizinische Akademie / Polen.

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Dr. J. Debus

Die AVM des Gehirnes werden in ca. 0.14-0.52 % der Population gefunden. Sie bilden 0.5% aller Gehirntumoren. Man stellt Angiome in jedem Alter fest, das Durchschnittsalter beim ersten Auftreten der Erkrankung beträgt 30 – 34 Jahre .

Ein kritischer Punkt der AVM besteht im plötzlichen Auftreten der klinischen Symptomatik, besonders als Folgen einer Angiomblutung. Obwohl das jährliche Blutungsrisiko im natürlichen Verlauf der nicht behandelten AVM 2 - 4% beträgt, sind bei 10-29% der ersten Blutung die Folgen tödlich. Die Mortalität nimmt zu in Abhängigkeit von der Lage des Angioms im eloquenten Areal, sowie mit jeder folgenden Blutung. Anhaltende, neurologische Defizite resultieren bei bis zu 50% der Blutungen.

Seit Mitte der 90er Jahre hat die stereotaktische Einzeithochdosisbestrahlung in Multifeld- und Konvergenztechnik als Therapiemethode der AVM an Bedeutung gewonnen. Mit dieser Modalität wird eine präzise Einfassung des Nidus und eine günstige Dosisverteilung ermöglicht, auch einer Behandlung der Angiome verschiedener Art, Lage und Größe.

Die Ergebnisse der stereotaktischen Einzeitbestrahlung der arterio-venösen Malformationen am DKFZ Heidelberg in den Jahren 1984-1997 sollten ausgewertet werden. Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen dieser Auswertung eine Klassifikation zu entwerfen, die folgende Punkte berücksichtigt:

- Reaktion der Angiome auf Bestrahlung und komplette Obliterationsrate verschiedener anatomischer, radiologischer und klinischer Eigenschaften der Angiome,
- Vergleich der Bedeutung verschiedener Parameter für Neurochirurgie und Bestrahlung
- entsprechende Dosierung der Bestrahlung, bei gleichzeitiger Einfachheit und Verwendbarkeit in der klinischen Routine.

354 Patienten mit arterio-venösen Malformationen wurden in Zeitraum 1984 – 1997 behandelt. Von dieser Gruppe wurden 196 konsekutive Patienten, deren komplette klinische und radiologische Dokumentation vorlag, in unserer Studie eingeschlossen. Um die Gesamtergebnisse der strahlentherapeutischen Kooperationseinheit des DKFZ darzustellen, wurden 311 Patienten ausgewertet. Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 bis 15 Jahre (median 8.5 Jahre).

In der gesamten Gruppe von 311 Patienten kam es zu einer Reaktion auf die Bestrahlung in 83.6% (260) des Angioms. Ein kompletter Verschluss des Angioms wurde in 47.6% (148) der Fälle und eine partielle Obliteration in 36% (112) erreicht. Bei 16.4% (51) der Nidi konnte keine Reaktion auf die Bestrahlung nachgewiesen werden. Es konnte ein eindeutiger Einfluß der Bestrahlungstechnik auf das Ergebnis gefunden werden. Es konnte gezeigt werden, daß der einzige patientspezifische Parameter, der statistisch wesentlich für die Reaktion auf die Bestrahlung war, der unauffällige *Neurostatus* des Patienten zur Zeit der Bestrahlung ist ($p=0.043$). Ein *arterielles Versorgungsmuster* aus nur einem arteriellen Gebiet war statistisch wesentlich bezüglich einer kompletten Obliteration des Nidus ($p=0.07$). Die *Zahl der arteriellen Zuflüsse* (eng. Feeders), kleiner als 3, war statistisch signifikant, sowohl für die

komplette Obliteration ($p=0.011$), als auch für die Reaktion auf die Bestrahlung ($p=0.006$). Das *Volumen* des Angioms unter 10 ccm ist statistisch signifikant, sowohl für die komplette Obliteration ($p=0.018$), als auch für die Reaktion auf die Bestrahlung ($p=0.042$). Eine deutliche Korrelation wurde zwischen der kompletten Obliteration und *den längsten Durchmesser* des Nidus kürzer als 3 cm nach Spetzler-Martin-Gradierung beobachtet ($p=0.011$). In unserer Studie, wurde eine Shunt-Zeit bei 126 Patienten mit vorhandene Daten gemessen. In dieser Untergruppe, wurden *Zahl der Zuflüsse*, die *Shunt-Zeit* und *venösen Drainagen* zusammen ausgewertet („günstige“ Faktoren: ≤ 3 Zuflüsse, ≤ 0.5 s Shunt-Zeit, nicht rein zentral Drainage). Es konnte gezeigt werden, daß die Zusammensetzung aller 3 Parameter statistisch wesentlich, sowohl für die partielle ($p=0.004$) als auch für die komplette Obliteration ($p=0.034$), war. Es wurde die Zeit bis zum *ersten radiologischen Nachweis der beginnende Obliteration* bei 245 Patienten mit ansprechbaren Nidi ausgewertet. Die statistische Signifikanz für eine komplette Obliteration gegenüber einer partielle Obliteration war vorhanden und betrug $p=0.001$. Gleiche statistische Signifikanz von $p=0.001$ wurde auch bei dem radiologischen *Status der Obliteration zur Zeit 3 Jahre* nach Bestrahlung gefunden. Eine deutliche Korrelation wurde zwischen Obliteration ($p=0.005$), Reaktion auf die Bestrahlung ($p=0.002$) und dem *Neurostatus des Patienten nach der Bestrahlung* nachgewiesen. In unserer Studie war eine *Blutung nach Bestrahlung* einzige statistisch signifikante, krankheitsbedingte Komplikation ($p=0.037$). Bei Patienten mit einer oder mehreren Blutungen nach der Bestrahlung, kam es nur in 27.3% (6/23) der Nidi zu einer kompletten Obliteration.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit der vorhandenen Literatur. Es wurde eine inhomogene Patientengruppe untersucht, die nach verwendeter Planungsmethode (DSA oder/und CTA) und Therapiemethode (Borloch- oder Multi-Leaf Kollimator) unterteilt werden konnte. In dieser Studie wurden erstmalig acht neue patienten- oder angiombedingte Parameter und ihr Einfluß auf die Bestrahlungsantwort oder eine komplette Obliteration für die strahlentherapeutische Behandlung von AVM bei ausgewertet.

Wir konnten eine radiologisch-strahlentherapeutische Klassifikation etablieren, die auf dem Muster der allgemein anerkannten durch verschiedenen Therapiegruppen Spetzler-Martin-Klassifikation und weiteren statistisch signifikanten Parametern basiert, und darüber hinaus einfach ist und durch strahlentherapeutischen Kollektiv verwendet werden kann. Die in der unseren Studie gefundenen Daten zeigen, daß für die Ergebnisse der strahlentherapeutischen Behandlung der AVM, andere Faktoren als für neurochirurgische Ergebnisse wichtig waren. Des weiteren ist eine prädiktive Einteilung entstanden, die voraussichtlich auch in der klinischen Routine verwendet werden kann. Beide Klassifikationen bedürfen einer weiteren klinischen Studie, um ihre Verwendbarkeit zu prüfen.