Stellenwert der stereotaktisch-radiochirurgischen Behandlung in der multimodalen Therapie von zerebralen arteriovenösen Malformationen – eigene Erfahrungen und Literaturübersicht

Zusammenfassung: Arteriovenöse Malformationen (AVM) sind seltene, wegen ihrer Blutungsgefahr und der dadurch bedingten Morbidität und Letalität jedoch behandlungsbedürftige Gefäßmißbildungen. Bezüglich ihrer Therapie besteht Dissens. Drei therapeutische Modalitäten (Mikrochirurgie, Radiochirurgie, Embolisation) stehen mit prinzipiell kurativem Ansatz zur Verfügung.

Die vorliegende Arbeit beschreibt Technik, Indikationen und Ergebnisse der stereotaktischen Radiochirurgie am eigenen Krankengut und stellt anhand der Literatur die drei Therapieverfahren in ihrer Wertigkeit im Rahmen eines therapeutischen Algorithmus dar.

16 Patienten mit arteriovenösen Malformationen (AVM) wurden von November 1993 bis Februar 1998 stereotaktisch-radiochirurgisch an einem Linearbeschleuniger (LINAC) behandelt. 5 Patienten wurden zuvor embolisiert, 4 Patienten mikrochirurgisch inkomplett reseziert. Eine AVM wurde bei 1 Jahr nach radiochirurgischer Behandlung neu aufgetretener Durafistel embolisiert. Nach der Einteilung von Spetzler und Martin entsprachen $n = 4$ AVM Grad I, $n = 3$ Grad II und $n = 10$ Grad III (1 Patient mit zwei AVM Grad III). Die Behandlung erfolgte mit einer nidusumschließenden 80% Isodose von 20 Gy (Median). 15 Behandlungen wurden mit einem Isozentrum und je 1 Behandlung mit 2 und 3 Isozentren durchgeführt. Bis auf eine AVM waren alle < 20 mm im Durchmesser. Ein Verschuß zeigte sich angiographisch bei 5 von 11 Patienten nach 1 Jahr, bei 2 von 3 Patienten nach 2 Jahren und bei 1 Patient nach 3 Jahren. Als Komplikationen traten 2 Blutungen auf. Eine Blutung 5 Monate nach Behandlung verlief letal. Eine Blutung wurde durch einen Krampfanfall ohne neurologisches Defizit symptomatisch. Ein Patient mit einer AVM des Thalamus entwickelte 3 Monate nach dem Nachweis der kompletten Obliteration eine leichte Hemiparese, Hemihypästhesie und Störung der Tiefensensibilität.

Ranking of Stereotactic Radiosurgery in the Multimodal Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations – Own Experiences and Review of Literature: Cerebral arteriovenous malformations are relatively rare. Early treatment is important to avoid the risk of hemorrhage. Each hemorrhagic episode carries a risk of death and the risk of long-term morbidity. As far as the treatment of AVMs is concerned, no definitive conclusion has been reached. In essence, three therapeutic options (microsurgery, radiosurgery, embolisation) are available all of which are performed with curative intention.

A. Berlis¹, P. C. Warnke¹, K. Henne², M. von Boltenstern¹, C. B. Ostertag¹

¹ Abt. Stereotaktische Neurochirurgie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. C. B. Ostertag)

² Abt. Strahlentherapie der Radiologischen Universitätsklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Frommhold)

This paper describes the technique, indication and results of stereotactic radiosurgery in our own patient cohort. Three therapeutic modalities are also described with regard to their validity; a therapeutic algorithm is derived on the basis of the literature.

16 patients underwent stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations (AVM) between November 1993 and February 1998 with a linear accelerator (LINAC). In 5 of 16 patients stereotactic radiosurgery took place after embolisation and in four patients after incomplete resection. One patient with a newly developed dural arteriovenous fistula was treated with embolisation one year after stereotactic radiosurgery. According to the Spetzler and Martin scale, four AVM were grade I, three grade II and ten grade III (one patient with two angiomas grade III). The 80% marginal nidus median dose was 20 Gy. For the treatment of 15 AVM we used one isocenter and two or three isocenters for the remaining two angiomas. The nidi were small in 15 AVM (< 20 mm). In follow-up angiographies, after one year complete obliteration was detected in 5 of 11 patients, after two years in two of three patients, and after three years in one patient. Four patients were not followed up by angiography after one year. Rebleeding from the nidus occurred in two cases with a fatal outcome in one patient 5 months after treatment, and in another patient with a seizure and no neurological deficit 9 months after treatment. One patient with AVM of the thalamus and complete obliteration one year after treatment, developed a slight hemiparesis with hemihypaesthesia and disturbance of proprioception 15 months after treatment.

Einleitung

Intrazerebrale Gefäßmißbildungen werden in arteriovenöse Malformationen (AVM), Kavernome, kapilläre Teleangiektasien und venöse Angiome unterteilt. Etwa 25% dieser seltenen Gefäßmißbildungen sind AVM [69]. Große Autopsieserien zeigen eine Inzidenz von 0,04% und 0,52% [49,59]. Nach Steiger (1985) werden in den USA jährlich etwa 10 zerebrale AVM pro 1 Million Einwohner diagnostiziert. AVM zeichnen sich durch einen Gefäßnidus, den Nidus versorgende arterielle Feeder (zuführende Gefäße) und drainierende Venen aus. Der Nidus ist durch arteriovenöse Kurzschlußverbindungen mit hoher Durchflußrate gekennzeichnet. Je nach Lokalisation spricht man von oberflächlichen, sulkal oder gyral gelegenen, und tiefen AVM. Die sulkalen AVM erhalten ihre arteriellen Zuflüsse meist aus terminalen, d.h. ausschließlich den Nidus versorgenden Gefäßen, während die gyralen und tiefen AVM häufig von Transitgefäßen gespeist

Tab. 1 Graduierung der AVM nach Spetzler und Martin (1986).

Nidusgröße	< 3 cm	= 1 Punkt
	3–6 cm	= 2 Punkte
	> 6 cm	= 3 Punkte
Venendrainage	oberflächlich	= 0 Punkte
	tief	= 1 Punkt
Eloquenz	nicht eloquente Lage	= 0 Punkte
	eloquente Lage	= 1 Punkt

daraus resultiert eine Graduierung von I–V

werden, die sowohl den Nidus als auch umliegendes intaktes Hirngewebe versorgen. Nach der Flußgeschwindigkeit werden die AVM in high-, medium- und low-flow-AVM eingeteilt. Bei der Lokalisation ist der Bezug zu eloquenten Hirnarealen wie z.B. Sprachzentrum, Basalganglien, Pyramidenbahn oder Hirnstamm zu berücksichtigen. Wichtige Kriterien der Gefäßarchitektur stellen die Nidusgröße, die Anzahl der drainierenden Venen sowie der Drainageweg in das oberflächliche oder das tiefe Hirnvenensystem dar. Die international anerkannte Klassifikation nach Spetzler u. Martin (1986) unterteilt nach den Kriterien Nidusgröße, Lokalisation und Drainageweg AVM in Grad I–V (Tab. 1). Das Blutungsrisiko einer AVM beträgt 2–4% pro Jahr [40,57] bei einer Morbidität von 25–30% pro Blutung und einer Mortalität von 10–30% pro Blutung [55]. Das Blutungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter (ca. 10% bei 60–70jährigen Patienten) [40]. Für das Jahr nach einer Blutung steigt das Risiko für eine erneute Blutung zeitweilig auf 6–18% an und sinkt in den Folgejahren wieder auf das jährliche Risiko von 2–4% [11,19,24,28,38,55]. Pollock et al. (1996) klassifizieren 4 Risikogruppen in Abhängigkeit von vorangegangener Blutung, Vorhandensein einer einzelnen drainierenden Vene und diffusen AVM-Morphologie, die entsprechend ein jährliches Blutungsrisiko zwischen 0,99 und 8,94% aufweisen. Das kumulative Risiko nach 10 bzw. 40 Jahren beträgt 10 und 61% bzw. 33 und 98% für die low- und high-risk-Gruppe. Bei tiefen AVM liegt das jährliche Blutungsrisiko bei 13% und das kumulative Risiko nach 10 Jahren bei 86,7% [70]. 64% der AVM werden bei Patienten, die jünger als 40 Jahre alt sind, diagnostiziert [27]. 46–68% der AVM werden durch eine Blutung symptomatisch [23,69]. Bei tiefen AVM berichtet Sasaki et al. (1998), der 101 AVM des Thalamus und der Basalganglien untersuchte, über 91,1% Blutungen als Initialsymptom. Weitere Initialsymptome sind zerebrale Krampfanfälle mit 43–47% [3,85], neurologische Defizite und Kopfschmerzen. Immer häufiger werden inzidentelle AVM im Rahmen von MR-Untersuchungen entdeckt.

Die Kenntnis der Gefäßarchitektur, die Lokalisation und die Einschätzung des Blutungsrisikos sind Voraussetzungen für eine optimale Behandlung. Die heute zur Verfügung stehenden Methoden sind die mikrochirurgische Resektion, die stereotaktisch-radiochirurgische Behandlung sowie die Embolisation. Während die alleinige Mikrochirurgie häufig die Therapie der Wahl ist, stehen derzeit Radiochirurgie und Embolisation teilweise als konkurrierende, teilweise als ergänzende Verfahren zur Verfügung. Im folgenden werden die eigenen Ergebnisse der radiochirurgischen AVM-Behandlung vorgestellt und anhand eines Literaturüberblicks die Indikationen für die unterschiedlichen Therapiemodalitäten herausgearbeitet.

Patienten und Methodik

Von November 1993 bis Februar 1998 wurden insgesamt 16 Patienten (Tab. 2), 6 Männer, Altersmittel 37,6 Jahre (28–46) und 10 Frauen, Altersmittel 41,4 Jahre (18–66), stereotaktisch-radiochirurgisch behandelt. Fünf von 16 Patienten wurden vor der radiochirurgischen Behandlung embolisiert. Bei 4 Patienten wurde die AVM mikrochirurgisch inkomplett reseziert. 9 Patienten wurden allein radiochirurgisch behandelt. Initialsymptome waren bei 8 Patienten Blutungen, bei 4 Patienten Krampfanfälle. Bei 4 Patienten ohne vorbestehendes neurologisches Defizit wurde die AVM MR-tomographisch im Rahmen einer Kopfschmerzabklärung diagnostiziert. Die radiochirurgische Behandlung wurde stationär vorgenommen und von den meisten Patienten problemlos toleriert. Der stationäre Aufenthalt betrug im Schnitt 4,5 Tage. Die Nachkontrollen wurden in halbjährlichem Abstand ambulant mit MR und MR-A sowie CT durchgeführt. Für die jährlichen Kontrollen nach 1 und 2 Jahren sowie gegebenenfalls nach 3 Jahren wurden die Patienten zur Angiographie in DSA-Technik für einen Tag stationär aufgenommen. Die Nachbeobachtungszeit reicht bis Mai 1998. Ein Patient (SH) ist unbekannt verzogen und konnte nicht nachkontrolliert werden.

Entsprechend der in Tab. 1 dargestellten Graduierung nach Spetzler und Martin (1986) wurden die AVM in n=4 AVM Grad I, n=3 Grad II und n=10 Grad III (ein Patient mit zwei AVM Grad III) eingeteilt.

Die Bestrahlung wurde in Lokalanästhesie nach vorheriger Sedierung durchgeführt. Nach Anlage eines stereotaktischen Grundrings folgten eine stereotaktische Angiographie in DSA-Technik (Fa. Siemens) und ein CT-Schädel (Fa. Siemens HiQ). Die Angiographiedaten wurden an einer Magic View (Fa. Siemens) nachverarbeitet, die x-, y- und z-Koordinaten ermittelt und auf den CT-Datensatz übertragen. Die Bestrahlungsberechnung und die Koordinatenkontrolle anhand der DSA-Bilder erfolgte an einem radiotherapeutischen Planungsrechner (Fa. Howmedica, Leibinger).

Von November 1993 bis Oktober 1996 wurden 6 der 16 Patienten zur Bestrahlungsplanung konventionell in DSA-Technik angiographiert. Im Oktober 1996 begannen wir mit der stereotaktischen Angiographie in DSA-Technik (Abb. 1, 2), wobei eine orthogonale biplanare digitale Röntgeneinrichtung mit fixierter Röntgenröhre und fixiertem Bildverstärker in einem Abstand von 3,80 m gegenüber der konventionellen DSA eine annähernd verzerrungsfreie Abbildung mit geringer Verzeichnung, geringer geometrischer Unschärfe und einem Vergrößerungsfaktor von annähernd 1 ermöglichte.

Die Behandlung erfolgte mit einer 80% nidusumschließenden Isodose von 18 Gy (n=2), 20 Gy (n=14) und 25 Gy (n=1). 15 Behandlungen wurden mit einem Isozentrum und je 1 Behandlung mit 2 bzw. 3 Isozentren durchgeführt (Tab. 2). Die Bestrahlungsdauer betrug ca. 25 min pro Isozentrum. Bestrahlt wurde mit einem 8-MeV-Linearbeschleuniger (Clinac).

Ergebnisse

Angiographiekontrollen wurden bei 11 Patienten nach 1 Jahr, bei 3 Patienten nach 2 Jahren und bei 1 Patienten nach 3 Jahren durchgeführt. Ein Verschuß der AVM zeigte sich bei 5

Tab. 2 Übersicht über die radiochirurgisch behandelten Patienten (LINAC).

Nr	Patient	AVM-Grad	Embolisation	Operation	Dosis (Gy)	Isozentrum	Obliteration	Komplikationen
1	BA	III	–	–	20	1	–	Blutung; nach 5 Monaten verstorben
2	BK	II	–	–	20	1	1 J: 100 %	–
3	GH	II	Red. 60 %	–	20	1	2 J: subtotal 3 J: 100 %	–
4	GD	I	–	–	25	1	1 J: 100 %	Gefäßunregelmäßigkeiten der A. pericallosa
5	GS	I	–	vor 11 J.	20	1	1 J. 100 %	Krampfanfall + Blutung nach 9 Monaten
6	KA	III	–	–	18	1	1 J. subtotal 2 J. 100 %	–
7	KS	II	1 x	–	18	1	1 J. Red. 40 % 2 J. 5/98	–
8	KC	III	–	–	20	1	1 J.: Nidusverschluß im Bestrahlungsfeld.	zusätzliche Gefäßfeeder aus A. cerebri post und tentorielle Durafistel. Deshalb Embolisation Klin: Tinnitus und Hemihypästhesie
9	LK	III	2 x	1 x	20	3	5/981 J. Angiokontrolle erst nach 2 J. wegen Gefäßstatus	GM-Anfälle vermehrt
10	LE	III	4 x	–	20	1	1 J. konst. 11/982 J.	–
11	NG	III	–	–	20	1	1 J. 100 %	sensomotorische Hemi, KM-Enhancement MR: re. Thalamus nach 12 + 18 Monaten
12	OG	I	3 x	1 x	20	1	1 J. 100 %	–
13	SH	III	–	–	20	1	11/971 J. ?	–
14	SN	III	–	1 x	20	2	1 J. subtotal 2 J. 100 %	–
15	BW	2 x III	–	–	2 x 20	2 x 1	1 J. 12/98	–
16	SJ	I	–	–	20	1	1 J. 2/99	–

von 11 Patienten nach 1 Jahr, bei 2 von 3 Patienten nach 2 Jahren und bei 1 von 1 Patienten nach 3 Jahren (Tab. 2, Abb. 4). 5 Patienten wurden nach 1 Jahr nicht kontrolliert, da bei 2 Patienten die Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht ist, bei einer Patientin ein erhöhtes Angiographierisiko besteht, eine Patientin 5 Monate nach Behandlung an einer Hirnmassenblutung verstarb, und ein Patient unbekannt verzog. Insgesamt traten zwei Blutungen auf. Die Patientin BA verstarb 5 Monate nach der Bestrahlung an einer Hirnmassenblutung. Bei dem Patienten GS ereignete sich nach 9 Monaten ein Grand-mal-Anfall mit Blutung, ohne daß der Patient ein neurologisches Defizit aufwies. Bei der Patientin LK traten bei bereits vorbestehender Anfallsanamnese vermehrt Krampfanfälle auf, ohne daß kernspintomographisch in den halbjährlich durchgeführten Kontrollaufnahmen strahlenbedingte Veränderungen nachzuweisen waren. Auf die Angiographiekontrolle nach 1 Jahr wurde bei zu hohem Angiographierisiko aufgrund ausgeprägter arteriosklerotischer Veränderungen verzichtet. Die Patientin KC wies eine AVM in der Pinealisloge auf. Angiographisch zeigte sich nach 1 Jahr ein vorher nicht nachzuweisender Feeder sowie eine neu aufgetretene tentorielle Durafistel, die embolisiert wurde.

Bei dem Patienten NG lag eine AVM des Thalamus vor, die nach 1 Jahr vollständig verschlossen war. Klinisch zeigte der Patient nach 15 Monaten eine leichte Hemiparese links, eine Hemihypästhesie und eine Störung der Tiefensensibilität. Im MR und CT konnten nach 12 und 18 Monaten eine zunehmende Kontrastmittelaufnahme im Bereich des bestrahlten Nidus nachgewiesen werden.

Durch die Einführung der stereotaktischen Angiographie in DSA-Technik war eine annähernd verzerrungsfreie Angiographie möglich, die mit den Vorteilen der Nachverarbeitung und exakteren Niduslokalisation eine direkte Koordinatenbestimmung ermöglichte (Abb. 1–3). Durch die Übertragung der angiographisch ermittelten Koordinaten auf das ebenfalls im stereotaktischen Ring durchgeführte CT lassen sich nach Definition des Zielvolumens an einem Rechner zur Bestrahlungsplanung die Risikostrukturen im Randbereich des Nidus ermitteln (Abb. 3).

Abb. 1 Patient BA: Stereotaktische Angiographie im seitlichen Strahlengang mit eingezeichnetem AVM-Nidus. Low-flow-Angiom im Verlauf der Pyramidenbahn mit intraventrikulärem Varixknoten (Grad III nach Spetzler u. Martin).

Abb. 2 Patient BA: Stereotaktische Angiographie im anterioposterioren Strahlengang mit eingezeichnetem AVM-Nidus wie in Abb. 1.

Abb. 3 Patient BA: CT im stereotaktischen Ring mit auf das CT übertragenen Bestrahlungsdaten. Der 15 mm große AVM-Nidus wird von einer 20 Gy nidusumschließenden 80%-Isodose umschlossen. Die Bestrahlung erfolgt über 1 Isozentrum. Der im Ventrikel gelegene Varixknoten ist nicht Bestandteil des Nidus!

Diskussion

Die Diagnose einer AVM wird angiographisch gestellt. Da als Initialsymptom häufig eine zerebrale Blutung oder ein epileptischer Anfall auftritt, wird die Verdachtsdiagnose oft bei der computertomographischen (CT) und kernspintomographischen (MR) Abklärung geäußert. Immer häufiger werden inzidentelle AVM vor allem im MR gesehen. Die konventionelle transkraniale Dopplersonographie (TCD) zeigt charakteristische Strömungsphänomene eines hyperperfundierten Gefäßes mit verminderter Pulsatilität, die schon bei der Untersuchung der Halsgefäße nachgewiesen werden kann. Die transkraniale Farbduplexsonographie bietet durch die Farbkodierung hämodynamische Informationen und kann Gefäßkonvolute darstellen. Eine exakte Messung der Strömungsgeschwindigkeiten im Nidus ist allerdings selten möglich [3]. Die Sensitivität liegt bei ca. 77,5% [4]. Der momentane Stellenwert besteht demnach mehr in Verlaufsbeobachtungen [42, 60] und nicht in der Primärdiagnostik [16].

Spontane Rückbildungen sind extrem selten, in der Literatur finden sich 5 Fälle [10, 14, 26, 33, 68]. Im folgenden sollen die drei Behandlungsmöglichkeiten Mikrochirurgie, Embolisation und stereotaktische Radiochirurgie anhand eines Literaturüberblicks diskutiert werden.

Mikrochirurgie

Bis vor wenigen Jahren war die alleinige neurochirurgische Operation die Therapie der Wahl. Seit der Einführung des Operationsmikroskopes, der Computer- und Kernspintomographie sind Morbidität und Letalität erheblich gesunken. In Tab. 3 sind die aktuellen mikrochirurgischen Ergebnisse aufgelistet, wobei eine Unterteilung zwischen AVM < 3 cm oder Grad I–III, AVM > 3 cm oder Grad IV–V und AVM der Basalganglien vorgenommen wurde. In der Gruppe der AVM < 3 cm oder Grad I–III wurden exzellente Ergebnisse erzielt. Eine vollständige AVM-Resektion konnte bei 94–100% der Patienten erreicht werden. Die Nachblutungshäufigkeit liegt bei 0–2%, die Morbidität und Letalität zwischen 1,5–17% und 0–7,3%. Bei dem Patientenkollektiv von Vinuela et al. (1991) handelt es sich um präoperativ embolisierte Patienten. Morbidität und Letalität beziehen sich lediglich auf den mikrochirurgischen Eingriff. Die Letalität von 7,3% erscheint im

Abb. 4 Patient SN: Laterale und a.p. Angiographie eines Angioms des Balkens Grad III nach Spetzler und Martin mit tiefer Drainage vor und 2 Jahre nach stereotaktischer Radiochirurgie. Komplette Obliteration.

Vergleich zu den anderen Studien mit 0% sehr hoch. Die unmittelbare OP-bedingte Letalität beträgt 2,4%. Zwei Patienten starben auf der Intensivstation nach pulmonalen Komplikationen (4,9%). Die Morbiditätsangaben beziehen sich auf ein permanentes, neu aufgetretenes neurologisches Defizit. Die unmittelbar postoperative Morbidität ist allerdings wesentlich höher, z.B. 27,4% in der Veröffentlichung von Schaller et al. (1996) gegenüber 3,2% mit permanenten, neu aufgetretenen Ausfällen bei Entlassung. Über die perioperative Morbidität beispielsweise durch postoperative Immobilisation mit Komplikationen wie pulmonaler Infektion, Thrombose und Lungenembolie sowie über die Dauer des stationären Aufenthaltes gibt es nur wenige Mitteilungen.

Die mikrochirurgischen Ergebnisse der AVM > 3 cm, Grad IV–V oder nach inkompletter radiochirurgischer Behandlung, bei denen es sich in der Veröffentlichung von Steinberg et al. (1996) überwiegend (20 von 33 Patienten) um Grad IV und V AVM handelt, zeigen eine vollständige Resektion zwischen 85 und 100%. Nachblutungen traten bei 6% der radiochirurgisch vorbehandelten Patienten auf, jedoch bei keinem der Patienten in dem Kollektiv von Pikus (1998). Die Morbidität steigt im Vergleich zu den AVM < 3 cm bzw. AVM Grad I–III allerdings erheblich an und beträgt zwischen 10 und 38%. Heros et al. (1990) beziffert die Morbidität bei 62 komplett

resezierten AVM Grad IV mit 12,2% und Grad V mit 38,4%. Die Letalität beträgt bei der in Tab. 3b aufgeführten Patientengruppe 0–6%.

Die Entwicklung der nichtinvasiven bildgebenden Verfahren ermöglicht eine differenzierte präoperative Diagnostik. Verfeinerte mikrochirurgische Techniken sowie neue Zugangswege erlauben mittlerweile auch die Operation in eloquenten Arealen wie den Basalganglien. Die in Tab. 3c aufgeführten Arbeiten berichten über eine komplette Resektion von 62,5–97% bei AVM der Basalganglien. Nachblutungen traten in 5,5–9% auf. Die Morbidität liegt zwischen 11 und 20% bei einer Letalität von 0–5,5%. De Oliveira et al. (1997) beschreiben die unterschiedlichen Operationszugangswege zu den AVM der Basalganglien. Durch die präzise neuroradiologische Lokalisation und die Kenntnis der Neuroanatomie lassen sich auch kleine AVM, die in enger Nachbarschaft zu kritischen eloquenten Strukturen liegen, allerdings mit nicht unerheblicher Morbidität von 11% vollständig reseziieren. Lawton et al. (1995) berichten über die multimodale Therapie von 32 AVM aller Größen, die im Thalamus, in den Basalganglien und im Hirnstamm lokalisiert waren. 10 AVM der Basalganglien waren mikrochirurgisch nicht zugänglich und wurden endovaskulär und radiochirurgisch behandelt. 22 AVM wurden mikrochirurgisch operiert, 11 nach vorangegangener Emboli-

Tab. 3a Mikrochirurgische Ergebnisse bei AVM < 3 cm oder Grad I–III.

	Patienten	vollständige Resektion (%)	Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Sundt et al. 1989	84	100	0	2,2	0
Heros et al. 1990 (Grad I–III)	91	100		1,3	
Vinuela et al. 1991 (Grad I–III)	41	96 (97 v. 101 Pat. Grad I–V)		17	7,3
Sisti et al. 1993	67	94	0	1,5	0
Schaller u. Schramm 1997	62	98	2	3,2	0
Pikus et al. 1998 (Grad I–III)	54	100	0	1,9	0

Tab. 3b Mikrochirurgische Ergebnisse bei AVM > 3 cm, Grad IV–V oder nach Radiochirurgie (RC).

	Patienten	vollständige Resektion (%)	Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Heros et al. 1990 (Grad IV + V)	62	100		12,2 Grad IV 38,4 Grad V	
Vinuela et al. 1991 (Grad IV + V)	60	96 (97 von 101 Pat. Grad I–V)		26,6	1,6
Schaller et Schramm 1996 (3–6 cm)	58	100		10,3	1,7
Schaller et Schramm 1996 (> 6 cm)	6	100		33,3	0
Steinberg et al. 1996 1–11 Jahre nach RC (Grad IV + V 20 Pat.)	33	85	6	12	6
Pikus 1998 (Grad IV + V)	18	89	0	28	0

Tab. 3c Mikrochirurgische Ergebnisse bei AVM der Basalganglien.

	Patienten	vollständige Resektion (%)	Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Tew et al. 1995	39	97	9	13	2
de Oliveira et al. 1997	18	83	5,5	11	5,5
Sasaki et al. 1998	24	62,5	–	20	0

Tab. 4 Ergebnisse der Embolisation.

	Patienten	vollständige Okklusion (%)	Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Vinuela et al. 1989	213	0		12	3
Vinuela et al. 1991	101	0		12,8	0,9
Fournier et al. 1991	49	14	4,1	4,1	2
Valavanis et al. 1991		70 (kleine sulcale AVM)			
Valavanis et al. 1994		10–15 (gyrale AVM)			
Pasqualin et al. 1991	49	0		4	0
Benati 1992	136	0	18	7	1,4
Fronhöfer 1993	40	5	2,5	10	2,5
Grzyska et al. 1993	56	0		0	0
Nakstad et al. 1994	48	4		6	0
Marks et al. 1995	26	11,5	19,2	23	11,5
ApSimon et al. 1995	104	10,6 (6,7 nach 3 Jahren)	4,8	1,9	3,8
Perini et al. 1995	108	3,7	4,6	15	1,9
Gobin et al. 1996	125	11,2		12,8	1,6
Campos 1997		15–20		2	0,9

Zusammenfassend ist die Operation in der Regel die Methode der Wahl bei oberflächlichen AVM, AVM < 3 cm oder Grad I–III nach Spetzler-Martin, wenn diese in einem ausgewiesenen Zentrum mit einer geringen Morbidität und Letalität ausgeführt werden kann. Bei tiefen AVM und bei großen AVM > 3 cm oder Grad IV–V ist eine multimodale Behandlung angezeigt [13,27,45,70,80,89,91].

Embolisation

Die Embolisation erfolgt über einen transfemorale arteriell eingeführten Mikrokatheter mit superselektiver Sondierung der AVM-versorgenden Arterien (Feeder). Dabei wird versucht, mit verschiedenen Substanzen, meist flüssigen Gewebeklebern (Histoacryl, Ethibloc) oder Mikrosphären (PVA-Partikel) den AVM-Nidus zu verschließen. Für die Embolisation sind Spiralen häufig ungeeignet, da einerseits eine Vielzahl zuführender Gefäßfeeder vorliegt [69] und andererseits das gewünschte Ziel, und zwar der Nidus mit den Spiralen nicht erreicht wird. Deshalb werden Spiralen zum Beispiel in Kombination mit Mikrosphären eingesetzt [53].

Eine vollständige Okklusion kann in 4–15% erreicht werden (Tab. 4). Bei kleinen sulcalen AVM ist dies sogar in bis zu 70% möglich [86]. Die Morbidität beträgt zwischen 0 und 23%, die Blutungsgefahr 4–19% und die Letalität 0–11,5% (Tab. 4). Frizzel u. Fisher (1995), die 1246 AVM-Embolisationen der Literatur aufgearbeitet haben, geben eine vollständige Okklusion bei 5% mit einer Morbidität von 8% und einer Letalität von 1% an. Die Komplikationen der Embolisation sind Thromboembolien, Gefäßspasmen, aberrante Embolisation z.B. von Transitgefäßen, venöse Embolisation sowie Embolisation der Gefäßfeeder und nicht des Nidus, was zu einem massiven Druckanstieg und zur Blutung führen kann [22,51,74]. Der Therapieerfolg der Embolisation ist abhängig von den verwendeten Mikrokathetertechniken und Embolisationsmate-

sation. 5 der 22 operierten AVM konnten nicht vollständig reseziert werden, so daß eine radiochirurgische Behandlung angeschlossen wurde. Insgesamt betrug die Letalität 0% bei einer behandlungsbedingten Morbidität von 9% bei multimodalem Vorgehen.

rialien. Während Histoacryl und Ethibloc zu einem suffizienten Verschuß führen, konnten Germano et al. (1992) bei 66 histologisch untersuchten AVM nach PVA-Embolisation eine Rekanalisation in 18% der Fälle nachweisen, die meist nach 4 Wochen auftrat. Bei Histoacryl und Ethibloc zeigen sich histopathologisch ausgeprägte entzündliche Reaktionen mit Gefäßwandnekrosen, während bei PVA geringere Entzündungsreaktionen und nur selten Nekrosen nachzuweisen sind [23,25,75]. Die Auswirkungen einer Rekanalisation sind insbesondere dann wichtig, wenn eine radiochirurgische Behandlung nachfolgt. Pollock et al. (1996) berichten retrospektiv über 7% von 45 radiochirurgisch inkomplett verschlossenen AVM, die durch „falsche“ Nidusdefinition bei der Bestrahlungsplanung aufgrund einer Rekanalisation bedingt war. Mathis et al. (1995) berichten über Rekanalisationen bei 12% (3 von 24 Patienten) nach partieller Embolisation vor der radiochirurgischen Behandlung.

Die Morbidität kann weiter gesenkt werden durch superselektive Amytaltestung, die hilfreich bei der Beurteilung sein kann, ob es sich um Transitgefäße handelt, die funktionell wichtiges Hirnparenchym versorgen und deren Embolisation ein neurologisches Defizit verursachen würde [66]. Einschränkung muß allerdings erwähnt werden, daß die superselektive Amytaltestung lediglich im positiven Fall verwertet werden kann. Da falsch-negative Testungen nicht selten sind und damit die Ergebnisse unzuverlässig sind, wird die superselektive Amytaltestung zunehmend seltener durchgeführt.

Guo et al. (1993) berichtet über 46 embolisierte Patienten mit AVM Grad III-V bei 35 Patienten. Bei 28 Patienten konnte durch die Embolisation der Grad um mindestens eine Stufe gesenkt werden.

Die Indikation zur Embolisation muß im Verbund mit der Mikrochirurgie und Radiochirurgie gesehen werden. Zielsetzung ist nicht ein vollständiger Verschuß, sondern vielmehr eine Größenreduktion mit Verbesserung der Spetzler-Martin-Graduierung bei möglichst geringer Morbidität und Letalität, um je nach Lokalisation eine mikrochirurgische oder radiochirurgische Behandlung anzuschließen. Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre befürworten diese multimodale Behandlungsstrategie [13,27,45,70,80,89,91].

Stereotaktische Radiochirurgie

Das Konzept der Radiochirurgie wurde 1951 durch den schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelt und zielt auf die präzise und komplette Ausschaltung eines genau definierten Gewebavolumens durch fokussierte Einzeitbestrahlung mit externen Strahlenquellen [56]. Verfügbar sind derzeit die Gamma-Einheit nach Leksell, der Linearbeschleuniger (LINAC) sowie Protonenquellen. Die radiochirurgische Behandlung von AVM wird an der Gammaeinheit seit 1970 und am Linearbeschleuniger seit 1982 durchgeführt. Bezüglich der Genauigkeit der Applikation, der Steilheit des Dosisabfalls im gesunden Hirngewebe und der radiobiologischen Charakteristika sind LINAC und Gamma-Einheit praktisch identisch. Häufig angeführte Unterschiede im Sub-Millimeter-Bereich bei der Zielgenauigkeit sind irrelevant, da sie unterhalb der Auflösung der bildgebenden Verfahren liegen, die zur Angiomalokalisation benutzt werden. Histologisch konnten Chang et al. (1997) nach einer radiochirurgischen Gamma-

Knife-Behandlung Endothelproliferationen mit Hyalinosen und Calcinosen sowie Gefäßnekrosen und Thrombosierungen nachweisen. Histologische Untersuchungen bei konventionell fraktioniert bestrahlten Patienten zeigten lediglich eine segmentale Hyalinisierung sowohl der bestrahlten als auch der nicht bestrahlten Gefäße [15]. Die fraktionierte Bestrahlung mit 20–50 Gy Gesamtdosis ist ineffektiv und führt lediglich bei 20% der Patienten zu einer vollständigen Obliteration [67]. Die effektive Dosis auf den Nidusrand ist bei der Einzeitbestrahlung sowohl für den AVM-Verschuß als auch hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen entscheidend. Besonders geeignet sind kleine kugelförmige Zielvolumina, die mit einem Isozentrum, einer homogenen Dosisverteilung und einem steilen Dosisabfall am Rand bestrahlt werden können (Abb. 3). Bei großen polyzyklischen Bestrahlungsfeldern muß man auf mehrere Isozentren zurückgreifen, die eine Dosiserhöhung im Bestrahlungszentrum und einen geringeren Dosisabfall im Randbereich bedeuten. Es sollte eine Dosis von 20 Gy auf den Nidusrand angestrebt werden. Yamamoto et al. (1995) empfehlen 20 Gy Randdosis bei kleinen, 18 Gy bei mittleren und 16 Gy bei großen AVM. Die bislang veröffentlichten radiochirurgischen Ergebnisse in Tab. 5 u. 6 sind inhomogen bezüglich der Dosisapplikation auf den Rand und der Maximaldosis. Ebenso sind die Größenunterteilungen sehr unterschiedlich, so daß die Ergebnisse nicht unmittelbar verglichen werden können. Betrachtet man alle bestrahlten AVM, so kann eine vollständige Obliteration in 75–80% der Fälle nach 2 Jahren erzielt werden. Die Ergebnisse zeigen einen eindeutigen Vorteil bei der Bestrahlung kleiner AVM mit bis zu 96%iger Obliteration nach 2 Jahren bei einem AVM-Durchmesser < 15 mm gegenüber 33% bei einem Durchmesser > 25 mm (9). Aoki et al. (1996) berichtet über eine deutliche Zunahme der vollständig obliterierten AVM von 68,9% nach 2 Jahren zu 86,6% nach 3 Jahren. Yamamoto et al. (1995) fanden bei der Differenzierung zwischen AVM < und > 10 ccm mit 75% Verschuß nach 1–3 Jahren keine Unterschied. Die Ergebnisse von Heffez et al. (1998) mit Verschußraten von 37% nach 2 Jahren, 73% nach 3 Jahren und 84% nach 4 Jahren bei 82 Patienten sind die bislang schlechtesten. Tanaka et al. (1995), Wara et al. (1995) und Nicolato (1997) berichten über die ersten radiochirurgischen Ergebnisse von AVM bei 14, 23 und 6 Kindern. Von insgesamt 290 mit Gamma Knife bestrahlten AVM wurden von Tanaka et al. (1995) 76 Erwachsene und 23 Kinder mit einem Nidusvolumen von 4,2 und 4,8 ml (70% Grad III) nachuntersucht. Die Verschußrate betrug nach 1 Jahr 45 und 74%, nach 2 Jahren 81 und 96%. Komplikationen traten lediglich bei den Erwachsenen mit 2 Nachblutungen, einer Strahlennekrose und einem Ödem auf. Die radiochirurgischen Ergebnisse von Gamma Knife und LINAC aus Tab. 5 u. 6 zeigen vergleichbare Ergebnisse mit einer Nachblutungsrate von 0–7,7% bei Gamma Knife und 0–12,5% bei LINAC, einer Morbidität von 2–6,8% und 0–11% und einer Letalität von 0–3,8% und 0–5%. Blutungshäufigkeit, Morbidität und Letalität entsprechen in etwa dem Spontanverlauf einer unbehandelten AVM. Solange der Nachweis des kompletten Verschlusses aussteht, ist die radiochirurgisch behandelte AVM als unbehandelte AVM in bezug auf Blutungsrisiko, Morbidität und Letalität einzustufen.

Die Gründe für eine inkomplette Obliteration untersuchten Pollock et al. (1996) bei 45 Patienten, die ein zweites Mal radiochirurgisch behandelt wurden. In 57% der Fälle lag eine

Tab. 5 Radiochirurgische Ergebnisse – LINAC.

	Patienten (2-Jahres-Kontrolle)	vollständige Obliteration (%) nach 2 Jahren		Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Betti et al. 1989	66 (40)	81,3 46,4 12,5 96	< 12 mm 12 – 25 mm 25 – 60 mm bei nidusumschließender 75% Isodose (25 v. 27 Pat.) gesamt: 67,5	12,5	5	5
Merienne et al. 1991	46 (38)	34,2		4,3		4,3
Colombo et al. 1994	180 (99)	96,5 73,9 33,3 gesamt: 80	< 15 mm 15 – 25 mm > 25 mm	8	5	2,8
Friedmann et al. 1995	158 (60)	81 89 69 gesamt: 81	1 – 4 ccm 4 – 10 ccm > 10 ccm	4	0	0,6
Schlienger et al. 1995	84 (84)	82 68 89 gesamt: 78	< 4,2 ccm > 4,2 ccm 1 Isozentrum	2,4	2,4	0
Zakhary et al. 1995	48 (48)	76		11	11	
Gobin et al. 1996 (62 Pat LINAC)	96	79 gesamt: 65	< 2 cm	0	0	0

Tab. 6 Radiochirurgische Ergebnisse – Gamma Knife.

	Patienten (2-Jahres-Kontrolle)	vollständige Obliteration (%) nach 2 Jahren		Blutung (%)	Morbidität (%)	Letalität (%)
Lunsford et al. 1991	227 (46)	88 58 gesamt: 80	< 4 ccm > 4 ccm			
Sutcliffe et al. 1992	160 (160)	76,25		3,75	3,75	0
Kondziolka et al. 1993	402 (112)	71,4		5,2	3,1	0
Pollock et al. 1994	65 (32)	84	< 3 cm	7,7	2	3,1
Steiner et al. 1994	880 (503)	80		2,3	3,1	0
Zakhary et al. 1995	32 (32)	71		16	13	
Tanaka et al. 1995	99 76 Erwachsene 23 Kinder	81 95		2,6 0		0 0
Yamamoto et al. 1995	121/1 – 3 Jahre	74,4 75 gesamt: 74,5	< 10 ccm > 10 ccm	4,1	5	1,6
Yamamoto et al. 1998	53/3 – 10 Jahre	60,4	(1 – 4 Jahre)		9,4	3,8
Aoki et al. 1996	236	68,9 86,6	(2 Jahre) (3 Jahre)		6,8	
Kobayashi et al. 1996	324 71/324 in BG u. TH (39)	76 92		1,5		
Flickinger et al. 1996	197/3 Jahre	72				
Karlsson et al. 1997	273 (273)	80 (mind. 25 Gy) 85 (> 2 Jahre)				
Sasaki et al. 1998 Basalganglien	66 (66)	85,7		4,5	6,7	0

inkomplette angiographische Nidusbestimmung vor. Bei 3 Patienten (7%) kam es zu einer Rekanalisation im Bereich der vorausgegangenen Embolisation und bei 4 Patienten (9%) war eine inkomplette Nidusbestimmung durch ein begleitendes Ödem oder eine Blutung ursächlich. In 38% lag eine „radiobiologische Resistenz“ vor. Die Autoren schließen daraus, daß durch den heutigen technischen Fortschritt mit Einbeziehen von nicht selektiver, selektiver und gegebenenfalls superselektiver Angiographie, MR und MR-Angiographie zur Bestrahlungsplanung die Verschlußrate ansteigt. Der Stellenwert der MR und MR-A liegt vor allem in den Verlaufsuntersuchungen nach radiochirurgischen Behandlungen [30,32,52,62]. Pollock et al. (1996) untersuchten 164 Angiographien von 140 Patienten nach Bestrahlung und verglichen diese mit den entsprechenden MR-Untersuchungen. Die Sensitivität des MR betrug 80% und die Spezifität lag bei 100%. Bei einem unserer eigenen Patienten ließ sich 6 Monate nach Bestrahlung kernspintomographisch keine AVM mehr nachweisen, 3 Monate später trat jedoch eine Blutung auf, so daß eine Rest-AVM anzunehmen war. Eine konventionelle Angiographie als Verlaufskontrolle sollte in jährlichen Abständen stattfinden oder spätestens, wenn im MR der Verdacht auf einen Verschluß besteht. Die MR stellt als additive Untersuchung bei der Bestrahlungsplanung ein wichtiges Instrument zur Risikominimierung dar, da die Isodosenverteilung in funktionell wichtigen, der AVM benachbarten Strukturen besser beurteilt werden kann. Eine exakte Nidusbestimmung ist nur angiographisch möglich und für den Therapieerfolg, d. h. den kompletten Verschluß des Nidus bei geringer Morbidität, maßgeblich. Wir begannen deshalb im Oktober 1996 die Bestrahlungsplanung mit der stereotaktischen orthogonalen biplanaren Angiographie, die bei einem fixierten Abstand von 3,80 m zwischen Röntgenröhre und Bildverstärker eine annähernd verzerrungsfreie Abbildung bei einem Vergrößerungsfaktor von 1 mit geringer geometrischer Unschärfe und geringer Verzeichnung gewährleistet. Die Nachverarbeitungsmöglichkeit an einer Workstation erlaubt die Koordinatenbestimmung, Graustufenveränderung, Subtraktion und die Bildausschnittsvergrößerung zur besseren Abgrenzung des Nidus. Durch Übertragen der überprüften Koordinaten auf ein im stereotaktischen Ring angefertigtes CT lassen sich die umliegenden Hirnstrukturen beurteilen und bei der Dosisapplikation entsprechend berücksichtigen.

Neuere Arbeiten berichten über radiochirurgisch bedingte Spätfolgen. Über spät auftretende Zysten bei 2 Patienten nach 78 und 111 Monaten, die bei einem Patienten eine Hemianopsie verursachte, berichtet Hara et al. [34]. Yamamoto et al. (1998) beschreiben 5 strahlenbedingte symptomatische Nebenwirkungen, 3 mit Hemi-Parkinson-Syndrom, Hemiparese und Gesichtsfeldeinschränkung, die durch Zystenbildung nach 5,5 Jahren in einem Fall und nach 7 Jahren in den beiden anderen Fällen auftraten. 5 weitere strahlenbedingte, symptomlose Nebenwirkungen mit Stenose der A. cerebri media traten nach 3 Jahren, 2 Zysten nach 5 und 10 Jahren und eine kleiner Defekt nach 9 Jahren auf. Flickinger et al. [17] berichten von 307 Patienten, die zwischen 1987 und 1993 bestrahlt wurden, über symptomlose Veränderungen in den Verlaufs MR-Untersuchungen bei 30,5% der Patienten, die bei 10,7% der Patienten nach 7 Jahren Symptome hervorriefen. Eine statistische Analyse zeigt bei den Patienten mit Symptomen einen signifikanten Zusammenhang mit der 12 Gy Isodose und der AVM-Lokalisation. Karlsson et al. [39,40]

finden eine höhere Komplikationsrate bei tiefen AVM und bei sehr früh in den Anfangszeiten der radiochirurgischen AVM-Behandlung bestrahlten Patienten. Die Risikoanalyse bezieht sich auf 1128 mit Gamma Knife bestrahlte Patienten im Zeitraum von 1970–1993. Voges et al. (1997) können bei 81 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 9–65,7 Monaten im CT oder MR Gewebeveränderungen bei 27,2% nach 6,3–33,8 Monaten nachweisen. Das Risiko nach 2 Jahren beträgt 32,1% und 20,1% für symptomatische Veränderungen. Kihlstrom et al. (1997) berichtet über asymptotische MR-Veränderungen bei 18 vollständig obliterierten Angiomen 4–17 Jahre nach Gamma-Knife-Bestrahlung.

Unsere eigenen vorläufigen Daten sind bezüglich der vollständigen Obliterationsraten erfolgversprechend (Tab. 2). Als Komplikation trat bei einer Patientin eine fatale Blutung 5 Monate nach der Bestrahlung auf. Eine Embolisation wurde wegen Transitgefäßen, eine Operation wegen der Lage im Verlauf der Pyramidenbahn und der Gefahr einer Hemiplegie zugunsten einer radiochirurgischen Behandlung interdisziplinär abgelehnt, obwohl es sich um eine high-risk-Patientin mit kleiner AVM, wenigen Feedern und tiefer Venendrainage handelte (Abb. 1–3). Eine zweite Blutungskomplikation trat bei einem Patienten 9 Monate nach radiochirurgischer Behandlung auf. Ein neurologisches Defizit fand sich nicht. Der Patient wurde durch einen Grand-mal-Anfall symptomatisch. In der 3 Monate später durchgeführten 1-Jahres-Kontrolle zeigte sich ein vollständiger Verschluß. Eine Operation wurde zum Zeitpunkt der radiochirurgischen Behandlung wegen des erhöhten Risikos nach einer 11 Jahre zurückliegenden Operation abgelehnt. Ein Patient mit einer AVM des Thalamus zeigte nach 1 Jahr einen vollständigen Verschluß. 3 Monate später entwickelte er eine leichte Hemiparese links, eine Hemihypästhesie und Störung der Tiefensensibilität. MR-tomographisch sah man eine zunehmende Kontrastmittelaufnahme in Lokalisation des mit einer 80% Isodose von 20 Gy bestrahlten Nidus. Eine weitere Patientin mit nach einem Jahr vollständig obliterierten AVM zeigte eine am ehesten strahleninduzierte Wandunregelmäßigkeit der A. pericallosa. Bei einer weiteren Patientin wurden in der 1-Jahres-Kontrolle ein neuer Feeder und eine Durafistel entdeckt. Yamamoto et al. (1998) beschreiben einen Fall mit Durafistel 7 Jahre nach radiochirurgischer Behandlung. Die AVM unserer Patientin war in der Pinealisloge lokalisiert, so daß eine strahlenbedingte Sinusthrombose als Ursache denkbar erscheint. Die Durafistel wurde embolisiert. Bei einer anderen Patientin traten gehäuft Grand-mal-Anfälle nach Bestrahlung auf.

Vergleich der Therapiemodalitäten

Vergleicht man die radiochirurgischen Ergebnisse kleiner, prinzipiell operabler AVM < 3 cm oder Grad I–III mit den mikrochirurgischen Ergebnissen, so stellt sich ein eindeutiger Vorteil der Mikrochirurgie dar. Nach Tab. 3a gelingt eine vollständige Resektion in 94–100% der Fälle bei einer geringen Morbidität (0–3,2%) und Letalität (0–7,3%). Pollock et al. (1994) berichten über 65 Patienten, die eine mögliche Operation ablehnten (AVM Grad I–II). Eine komplette AVM-Obliteration erfolgt bei 84% nach 2 Jahren, das Nachblutungsrisiko liegt bei 3,7% und die Letalität bei 3%. Die Daten der Tab. 5 u. 6 zeigen für kleine AVM < 12 mm bzw. < 15 mm vollständige Verschlußraten von 81–96%. Ein vollständiger Verschluß ist demnach eher mikrochirurgisch zu erreichen. Ein zusätzlicher

Vorteil ist, daß bei vollständiger Resektion kein weiteres Blutungsrisiko besteht. Betrachtet man hingegen die mikrochirurgischen Ergebnisse tiefer, in den Basalganglien gelegener AVM, so zeigt sich, daß bei vorselektionierten, primär als operabel eingeschätzten AVM eine vollständige Resektion nur noch in 62,5–97% erreicht werden kann. Das Nachblutungsrisiko, die Morbidität und Letalität steigen deutlich an und betragen 5,5–9%, 11–20% und 2–5,5%. Die von Sasaki et al. [70] veröffentlichten Ergebnisse bei 66 Patienten mit AVM der Basalganglien weisen eine mit den mikrochirurgischen Ergebnissen vergleichbare vollständige Obliteration in 85,7% nach 2 Jahren auf, wobei es sich hierbei um Patienten handelt, die wegen der Lokalisation nicht operiert wurden. Die in derselben Studie veröffentlichten Daten über operierte Patienten zeigen eine vollständige Resektion bei 62,5% der insgesamt 24 Patienten. Bezüglich des Nachblutungsrisikos, der Morbidität und der Letalität sind die radiochirurgischen Ergebnisse geringfügig besser (4,5% vs. 5,5–9%; 6,7% vs. 11–20%; 0 vs. 0–5,5%; Tab. 3, 5–6). Bei vergleichbaren Ergebnissen sollten jedoch operationsbedingt längere stationäre Aufenthalte, Intensivpflege, Anästhesie, perioperative Morbidität und eventuelle Anschlußheilbehandlungen sowie bei inkomplettem Verschluß eine anschließende, meist radiochirurgische Behandlung nicht unerwähnt bleiben, sind sie doch mit erheblichen Kosten verbunden.

Die AVM > 3 cm oder Grad IV und V können mikrochirurgisch in spezialisierten Zentren (Tab. 3b) in 85–100% bei einer allerdings nicht zu vernachlässigen Morbidität von 10–38% vollständig reseziert werden. Die radiochirurgischen Ergebnisse zeigen trotz inhomogener Daten bei großen AVM eine erheblich geringere Obliterationsrate (Tab. 5 u. 6). Ziel sollte es deshalb sein, durch Embolisation den Nidus zu verkleinern und dann nach Risikoabwägung entweder eine operative Entfernung und/oder radiochirurgische Behandlung anzustreben. Insbesondere bei den großen AVM wird eine multimodale Behandlung von vielen Autoren favorisiert [13,27,31,45,47,53,70,80,89,91].

Schlußfolgerung

Im wesentlichen ergeben sich folgende Überlegungen zur Indikation, die eine multidisziplinäre Diskussion zwischen Neurochirurgen, Neuroradiologen und Radiochirurgen voraussetzt.

- Eine multimodale Behandlung, d.h. eine Kombination aus Embolisation, Mikrochirurgie und radiochirurgischer Behandlung, ist für große AVM > 3 cm oder Grad IV–V zu diskutieren.
- Kleine oberflächlich gelegene AVM < 3 cm oder Grad I–III in nicht eloquenten Bereichen sind eine Domäne der Mikrochirurgie. Endovaskuläre und radiochirurgische Maßnahmen spielen in der Primärtherapie allenfalls eine adjuvante Rolle.
- Tiefe AVM der Basalganglien sind AVM, die vornehmlich stereotaktisch-radiochirurgisch behandelt werden sollten. Ausnahmen stellen die AVM dar, die operativ mit einem geringen Risiko zugänglich sind. Die Embolisation kann bei großen AVM zu einer Größenreduktion führen.

In der abschließenden Tab. 7 stellen wir anhand der Literatur einen therapeutischen Algorithmus der AVM in Abhängigkeit von der Nidusgröße vor.

Tab. 7 Therapeutischer Algorithmus der AVM in Abhängigkeit von der Nidusgröße.

Literatur

- Aoki, Y., K. Nakagawa, M. Tago et al.: Clinical evaluation of gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Radiat. Med.* 14 (1996) 256–268
- ApSimon, T., M. Khangure, J. Ives et al.: Cyanoacrylate embolization in the management of brain arteriovenous malformations in 104 patients. In: Takahashi M., Y. Korogi, I. Mooseley (Hrsg.): *Proceedings of the XV Symposium Neuroradiologicum*, Kuamoto 1994. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1995) 497–499
- Bartels, E.: Intrakranielle Gefäßmalformationen. In: Bogdahn, U., G. Becker, F. Schlachetzki (Hrsg.): *Echosignalverstärkte und transkranielle Farbduplexsonographie*. Blackwell, Berlin, Wien (1998) 276–297
- Bartels, E., S. O. Rodiek, C. Lumenta et al.: Evaluation of arteriovenous malformations with transcranial color-coded duplex ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* in press
- Benati, A.: Interventional neuroradiology for the treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir.* 118 (1992) 76–79
- Betti, O. O., C. Munari, R. Rosler: Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 24 (1989) 833–840
- Campos, J. G.: The endovascular treatment of cerebral arteriovenous aneurysms and malformations. *Acta Med. Port.* 10 (1997) 589–596
- Chang, S. D., D. L. Shuster, G. K. Steinberg et al.: Stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: pathologic changes in resected tissue. *Clin. Neuropathol.* 16 (1997) 111–116
- Colombo, F., F. Pozza, G. Chiarego et al.: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery* 34 (1994) 14–21
- Conforti, P.: Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. *J. Neurosurg.* 34 (1971) 432–434
- Crawford, P. M., C. R. West, D. W. Chadwick et al.: Arteriovenous malformations of the brain natural history in unoperated patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49 (1986) 1–10
- De Oliveira, E., H. Tedeschi, M. G. Siqueira et al.: Arteriovenous malformations of the basal ganglia region: Rationale for surgical management. *Acta Neurochir.* 139 (1997) 487–506
- Deruty, R., I. Pelissou-Guyotat, C. Mottolese et al.: The combined management of cerebral arteriovenous malformations. *Expe-*

- rience with 100 cases and review of the literature. *Acta Neurochir.* 123 (1993) 101–112
- ¹⁴ Dyck, P.: Spontaneous thrombosis of an arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1 (1977) 287–290
 - ¹⁵ Elisevich, K., G. Redekop, D. Munoz et al.: Neuropathology of intracranial arteriovenous malformations following conventional radiation therapy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 63 (1994) 250–254
 - ¹⁶ El-Saden, S. M., E. G. Grant, J. Sayre et al.: Transcranial color doppler imaging of brain arteriovenous malformations in adults. *J. Ultrasound Med.* 16 (1997) 327–334
 - ¹⁷ Flickinger, J. C., D. Kondziolka, B. E. Pollock et al.: Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (1997) 485–490
 - ¹⁸ Flickinger, J. C., B. E. Pollock, D. Kondziolka et al.: A dose response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36 (1996) 873–879
 - ¹⁹ Forster, D. M. C., L. Steiner, S. Hakanson: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J. Neurosurg.* 37 (1992) 562–570
 - ²⁰ Fournier, D., K. G. Terbrugge, R. Willinsky et al.: Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 49 cases. *J. Neurosurg.* 75 (1991) 228–233
 - ²¹ Friedmann, W. A., F. J. Bova, W. M. Mendenhall: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size and outcome. *J. Neurosurg.* 82 (1995) 180–189
 - ²² Frizel, R. T., W. S. Fisher: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery* 37 (1995) 1031–1040
 - ²³ Fronhöfer, G.: Bedeutung der Angioarchitektur von zerebralen arteriovenösen Malformationen für Blutungsneigung, Therapie und Prognose. Inaugural-Dissertation, Freiburg i. Br. (1993)
 - ²⁴ Fuhs, D., D. L. Kelly: Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 15 (1984) 658–662
 - ²⁵ Germano, J. M., R. L. Davis, C. B. Wilson: Histopathological follow-up study of 66 cerebral malformations after therapeutic embolization with polyvinyl alcohol. *J. Neurosurg.* 76 (1992) 607–614
 - ²⁶ Gibb, P. A., R. W. Gullan, N. Sandhu: Spontaneous angiographic disappearance of a intracranial arteriovenous malformation. *Brit. J. Neurosurg.* 2 (1988) 529–533
 - ²⁷ Gobin, Y.P., A. Laurent, L. Merienne et al.: Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J. Neurosurg.* 85 (1996) 19–28
 - ²⁸ Graf, C. J., G. E. Perret, J. C. Torner: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J. Neurosurg.* 58 (1983) 331–337
 - ²⁹ Grzyska, U., M. Westphal, F. Zanella et al.: A joint protocol for the neurosurgical and neuroradiologic treatment of cerebral arteriovenous malformations: Indications, technique, and results in 76 cases. *Surg. Neurol.* 40 (1993) 476–484
 - ³⁰ Guo, W. Y.: Application of MR in stereotactic radiosurgery. *J. Magn. Reson. Imaging* 8 (1998) 415–420
 - ³¹ Guo, W. Y., G. Wikholm, B. Karlsson et al.: Combined embolization and gamma knife radiosurgery for cerebral AVM. *Acta Radiol.* 34 (1993) 600–606
 - ³² Guo, W. Y., H. C. Pan, W. Y. Chung et al.: Do we need conventional angiography? The role of magnetic resonance imaging in verifying obliteration of arteriovenous malformations after gamma knife surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 66, Suppl. 1 (1996) 71–84
 - ³³ Hamada, J., Y. Yonekawa: Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation. Case report. *Neurosurgery* 34 (1994) 171–173
 - ³⁴ Hara, M., M. Nakamura, Y. Shiokawa et al.: Delayed cyst formation after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation: two case reports. *Minim. Invasive Neurosurg.* 41 (1998) 40–45
 - ³⁵ Heffez, D. S., R. J. Osterdock, L. Alderete et al.: The effect of incomplete patient follow-up on the reported results of AVM radiosurgery. *Surg. Neurol.* 49 (1998) 373–381
 - ³⁶ Heros, R. C., K. Korosue, P. M. Diebold: Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 26 (1990) 570–578
 - ³⁷ Huber, P.: *Cerebral Angiography*. 2 ed. Thieme, Stuttgart, New York (1982) 369–382
 - ³⁸ Itoyama, Y., S. Uemura, Y. Ushio: Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. *J. Neurosurg.* 71 (1989) 805–809
 - ³⁹ Karlsson, B., I. Lax, Södermann: Factors influencing the risk for complications following gamma knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother. Oncol.* 43 (1997) 275–280
 - ⁴⁰ Karlsson, B., C. Lindquist, A. Johannsen et al.: Annual risk for the first hemorrhage from untreated cerebral arteriovenous malformations. *Minim. Invasive Neurosurg.* 40 (1997) 40–46
 - ⁴¹ Kihlstrom, L., W. Y. Guo, B. Karlsson et al.: Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. *J. Neurosurg.* 86 (1997) 589–593
 - ⁴² Klötzsch, C., H. Henkes, H. C. Nahser et al.: Transcranial color-coded duplex sonography in cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 26 (1995) 2298–2301
 - ⁴³ Kobayashi, T., T. Tanaka, K. Kida et al.: Gamma knife treatment of AVM of the basal ganglia and thalamus. *No To Shinkei.* 48 (1996) 351–356
 - ⁴⁴ Kondziolka, D., L. D. Lunsford, J. Flickinger: Gamma knife radiosurgery for cerebral vascular malformations. In: Alexander, E., L. D. Lunsford (eds.): *Stereotactic Radiosurgery*. McGraw-Hill, New York (1993) 136–146
 - ⁴⁵ Lawton, M. T., M. G. Hamilton, R. F. Spetzler: Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brain stem. *Neurosurgery* 37 (1995) 29–35
 - ⁴⁶ Lunsford, L. D., D. Kondziolka, J. C. Flickinger et al.: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J. Neurosurg.* 75 (1991) 512–524
 - ⁴⁷ Marks, M. P., A. M. Norbash, G. K. Steinberg et al.: Endovascular therapy of basal ganglion, thalamic and brainstem arteriovenous malformations. In: Takahashi, M., Y. Korogi, I. Mooseley (eds.): *Proceedings of the XV Symposium Neuroradiologicum*, Kuamoto 1994. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1995) 506–507
 - ⁴⁸ Mathis, J. A., J. D. Barr, J. A. Horton et al.: The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for the treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *AJNR* 16 (1995) 299–306
 - ⁴⁹ McCormick, W. B.: Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson, C. B., B. M. Stein (eds.): *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Williams & Wilkins, Baltimore (1984) 44–63
 - ⁵⁰ Merienne, L., A. Laurent, J. F. Meder et al.: Stereotactic irradiation of 46 cerebral angiomatous. Analysis of the angiographic results 2 and a half years after treatment. *Neurochirurgie* 37 (1991) 185–195
 - ⁵¹ Merland, J. J., D. Rufenacht, A. Laurent et al.: Endovascular treatment with isobutyl cyano acrylate in patients with arteriovenous malformation of the brain. Indications, results and complications. *Acta Radiol. Suppl.* 369 (1986) 621–622
 - ⁵² Morikawa, M., Y. Numaguchi, D. Rigamonti et al.: Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: assesment of early phase magnetic resonance imaging and significance of gadoli-

- nium-DTPA enhancement. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34 (1996) 663–675
- ⁵³ Nakstad, P. H., H. Nornes: Superselective angiography, embolisation and surgery in treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neuroradiology* 36 (1994) 410–413
 - ⁵⁴ Nicolato, A., M. Gerosa, P. Ferraresi et al.: Stereotactic radiosurgery for the treatment of arteriovenous malformations in childhood. *J. Neurosurg. Sci.* 41 (1997) 359–371
 - ⁵⁵ Nussbaum, E. S., R. C. Heros, P. J. Camarata: Surgical treatment of intracranial arteriovenous malformations with an analysis of cost-effectiveness. *Clin. Neurosurg.* 42 (1995) 348–369
 - ⁵⁶ Ostertag, C. B.: Stereotaktische Radiochirurgie. *Nervenzarzt* 36 (1994) 410–413
 - ⁵⁷ Pasqualin, A., R. Scienza, F. Cioffi et al.: Treatment of cerebral arteriovenous malformations with a combination of preoperative embolization and surgery. *Neurosurgery* 29 (1991) 358–368
 - ⁵⁸ Perini, S., A. Pasqualin, L. Rosta et al.: Technical options for endovascular treatment of different types of arteriovenous malformations. In: Takahashi, M., Y. Korogi, I. Mooseley (eds.): *Proceedings of the XV Symposium Neuroradiologicum*, Kuamoto 1994. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1995) 495–496
 - ⁵⁹ Perret, G., H. Nishoka: Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J. Neurosurg.* 25 (1966) 467–490
 - ⁶⁰ Petty, G. W., A. R. Massaro, T. K. Tatemichi et al.: Transcranial doppler ultrasonographic changes after treatment for arteriovenous malformations. *Stroke* 21 (1990) 260–266
 - ⁶¹ Pikus, H. J., M. L. Beach, R. E. Harbaugh: Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 88 (1998) 641–646
 - ⁶² Pollock, B. E., D. Kondziolka, J. C. Flickinger et al.: Magnetic resonance imaging: an accurate method to evaluate arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 85 (1996) 1044–1049
 - ⁶³ Pollock, B. E., J. C. Flickinger, L. D. Lunsford et al.: Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 27 (1996) 1–6
 - ⁶⁴ Pollock, B. E., D. Kondziolka, L. D. Lunsford et al.: Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery* 38 (1996) 318–324
 - ⁶⁵ Pollock, B. E., L. D. Lunsford, D. Kondziolka et al.: Patients outcome after stereotactic radiosurgery for „operable“ arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 35 (1994) 1–7
 - ⁶⁶ Rauch, R. A., F. Vinuela, J. Dion et al.: Preembolization functional evaluation in brain arteriovenous malformations: the ability of superselective Amytal test to predict neurologic dysfunction before embolization. *AJNR* 13 (1992) 309–314
 - ⁶⁷ Redekop, G. J., K. V. Elisevich, L. E. Gaspar et al.: Conventional radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations: long-term results. *J. Neurosurg.* 78 (1993) 413–422
 - ⁶⁸ Reul, J., A. Thron, M. Mull et al.: Spontane Rückbildung eines bilateralen arteriovenösen Thalamusangioms mit begleitender asymptomatischer Thrombose der inneren Hirnvenen. *Klinische Neuroradiologie* 5 (1995) 46–51
 - ⁶⁹ Reul, J.: Neurointerventionelle Behandlung cerebraler Gefäßmalformationen. *Akt. Radiol.* 8 (1998) 47–57
 - ⁷⁰ Sasaki, T., H. Kurita, I. Saito et al.: Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *J. Neurosurg.* 88 (1998) 285–292
 - ⁷¹ Schaller, C., C. Pavlidis, J. Schramm: Die Differentialtherapie zerebraler arteriovenöser Mißbildungen. *Nervenzarzt.* 67 (1996) 860–869
 - ⁷² Schaller, C., J. Schramm: Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. *Neurosurgery* 40 (1997) 664–674
 - ⁷³ Schlienger, M., L. Merienne, D. Lefkopoulos: Radiosurgery by linear accelerators in the treatment of 84 arteriovenous malformations. *Bull. Cancer* 82, Suppl. 5 (1995) 581–585
 - ⁷⁴ Schumacher, M., J. A. Horton: Treatment of cerebral arteriovenous malformations with PVA. *Neuroradiology* 33 (1991) 101–105
 - ⁷⁵ Schweitzer, J. S., B. S. Chang, P. Madsen et al.: The pathology of arteriovenous malformations of the brain treated by embolotherapy: II. Results of embolization with multiple agents. *Neuroradiology* 35 (1993) 468–474
 - ⁷⁶ Sisti, M. B., A. Kader, B. M. Stein: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J. Neurosurg.* 79 (1993) 653–660
 - ⁷⁷ Spetzler, R. F., N. A. A. Martin: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 65 (1986) 476–483
 - ⁷⁸ Steiger, H. J.: Diagnose und Therapie zerebraler Angiome. *Schweiz Med. Wochenschr.* 115 (1985) 1874–1880
 - ⁷⁹ Steiner, L., D. Prasad, C. Lindquist et al.: Gamma knife surgery in vascular malformations and tumors. In: Schmidek, W., W. Sweet (eds.): *Operative Neurosurgery*. Saunders, New York (1994)
 - ⁸⁰ Steinberg, G. K., S. D. Chang, R. P. Levy et al.: Surgical resection of large incompletely treated intracranial malformations following stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 84 (1996) 920–928
 - ⁸¹ Sundt, T. M., D. G. Piepgras, L. N. Stevens: Surgery for supratentorial arteriovenous malformations in clinical neurosurgery. *Proceedings of the congress of neurological surgeons*, Atlanta, Georgia 1989. Williams & Wilkins (1991) 49–115
 - ⁸² Sutcliffe, J. C., D. M. C. Forster, L. Walton et al.: Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Br. J. Neurosurg.* 6 (1992) 177–185
 - ⁸³ Tanaka, T., T. Kobayashi, Y. Kida et al.: The comparison between adult and pediatric AVMs treated by gamma knife radiosurgery. *No Shinkei Geka* 23 (1995) 773–777
 - ⁸⁴ Tew, J. M., A. I. Lewis, K. W. Reichert: Management strategies and surgical techniques for deep-seated supratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 37 (1995) 1065–1072
 - ⁸⁵ Turjman, F., T. F. Massoud, F. Vinuela: Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR* 16 (1995) 345–350
 - ⁸⁶ Valavanis, A., W. Müller-Forell: Diagnostic and interventional neuroradiology of brain arteriovenous malformations: implications for embolization. In: Bock, W., C. Lumenta, M. Brock et al. (eds.): *Advances in Neurosurgery* 19, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1991) 35–40
 - ⁸⁷ Valavanis, A.: Embolization of cortical AVMs. Vortrag 3rd Workshop of Interventional Neuroradiology. Zürich (1995)
 - ⁸⁸ Vinuela, F., J. E. Dion, P. Lylyk et al.: Update on interventional neuroradiology. *AJR* 153 (1989) 23–33
 - ⁸⁹ Vinuela, F., J. E. Dion, G. Duckwiler et al.: Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J. Neurosurg.* 75 (1991) 856–864
 - ⁹⁰ Voges, J., H. Treuer, R. Lehrke et al.: Risk analysis of LINAC radiosurgery in patients with arteriovenous malformation (AVM). *Acta Neurochir.* 68, Suppl. (1997) 118–123
 - ⁹¹ Wallace, R. C., E. C. Bourekas: Brain arteriovenous malformations. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 8 (1998) 383–399
 - ⁹² Wara, W., G. Baumann, P. Gutin et al.: Stereotactic radiosurgery in children. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 64, Suppl. 1 (1995) 118–125
 - ⁹³ Yamamoto, Y., R. J. Coffey, D. A. Nichols et al.: Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. The influence of size, dose, time, and technical factors on obliteration rate. *J. Neurosurg.* 83 (1995) 832–837
 - ⁹⁴ Yamamoto, M., M. Hara, M. Ide et al.: Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radio-

surgery for cerebral arteriovenous malformations. Surg. Neurol. 49 (1998) 385–397

- ⁹⁵ Zakhary, R., J. Williams, D. Rigamonti et al.: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations: Linac vs gamma knife. J. Neurosurg. 82 (1995) 361

Dr. med. Ansgar Berlis

Radiologische Universitätsklinik Bonn
Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
E-mail: Schmid-Berlis.Bonn@t-online.de