

Stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie)

Methodik, Indikationen, Ergebnisse

Jürgen Debus, Andrea Pirzkall, Wolfgang Schlegel, Michael Wannenmacher¹

Hintergrund: Die stereotaktische Methode bezeichnet ein Verfahren, bei dem ein Punkt mit Hilfe eines Koordinatensystems beschrieben werden kann. Bei der Radiochirurgie wird diese Methode benutzt, um sehr präzise eine hohe Einzeldosis zu applizieren. Ziel der Radiochirurgie ist die Zerstörung des Gewebes im Zielvolumen und die Schonung des umliegenden Hirngewebes durch einen steilen Dosisgradienten.

Methoden: Es gibt drei verschiedene Techniken der perkutanen Radiochirurgie: mit Teilchenstrahlen an einem Zyklotron, mit einer schalenförmigen Anordnung von Kobalt-60-Quellen, dem sogenannten Gamma-Knife, und unter Verwendung eines modifizierten Linearbeschleunigers. Aufgrund der weitreichenden Verfügbarkeit und der guten klinischen Erfahrungen wurde die Radiochirurgie am Linearbeschleuniger in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit angewendet. Eine darauf aufbauende Weiterentwicklung ist die fraktionierte stereotaktische Präzisionsbestrahlung, bei der der Vorteil der physikalischen Präzision mit dem biologischen Vorteil der Fraktionierung verknüpft wird.

Ergebnisse: Es sind nur wenige Indikationen für die stereotaktische Einzeitbestrahlung durch statistisch valide Studien gesichert. Zu diesen zählen die arteriovenösen Malformationen, bei denen über Obliterationsraten von 80% bis 100% berichtet wird bei nur geringer Toxizität. Bei sehr großen Angiomen sinkt allerdings die Obliterationswahrscheinlichkeit deutlich ab. Die Ergebnisse der Radiochirurgie bei der Behandlung von Hirnmetastasen sind bezüglich der lokalen Kontrolle von etwa 90% der mikrochirurgischen Exstirpation, gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung, gleichwertig. Inwieweit Patienten von einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Radiochirurgie profitieren, wird derzeit in einer laufenden EORTC-Studie untersucht. Das Überleben der Patienten ist im wesentlichen durch eine extrazerebrale Tumorprogression limitiert. Der Stellenwert der stereotaktischen Einzeitbestrahlung von benignen tumorösen Raumforderungen wird derzeit in wissenschaftlichen Studien bei Patienten mit vestibulären Schwannomen, Meningeomen, Chordomen und Chondrosarkomen sowie Hypophysenadenomen untersucht. Für diese Anwendungen kommen in der Regel allerdings nur kleine Tumoren in Betracht. Die Grenzen der radiochirurgischen Technik werden bei diesen Tumoren durch das Nekrosierisiko der angrenzenden Hirnstrukturen bestimmt, welches durch eine steile Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehung gekennzeichnet ist. Neuere Entwicklungen der stereotaktischen Bestrahlung zielen auf die Anwendung von Minimultifokalkollimatoren, den Einsatz intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken auf Basis inverser BPL-Programme sowie klinische Studien zur extrakraniellen Anwendung stereotaktischer Techniken.

Schlussfolgerungen: Die stereotaktische Einzeitbestrahlung ist ein klinisch etabliertes Behandlungsverfahren von tief liegenden intrakraniellen Tumoren und arteriovenösen Malformationen. Es stehen heute Methoden zur Verfügung, die eine Optimierung der Dosisanpassung an kompliziert geformte Tumoren sowie fraktionierte stereotaktische Bestrahlungen mit Linearbeschleunigern ermöglichen. Dies hat das therapeutische Potential dieser Technik erheblich erweitert und die Möglichkeit eröffnet, neue Indikationen und auch die extrazerebrale Anwendung in kontrollierten klinischen Studien zu untersuchen.

Schlüsselwörter: Radiochirurgie · Stereotaktische Strahlentherapie · Übersicht

Stereotactic Radiotherapy (Radiosurgery). Methods, Indications, Results

Background: Stereotaxy is a method to determine a point in the patient's body by an external coordinate system which is attached to the patient. Radiosurgery uses this method for precise delivery of a high single radiation dose to the patient. The aim is to destroy the tissue in the target and to spare surrounding unaffected normal tissue by a steep dose gradient.

Methods: Three techniques of percutaneous radiosurgery are available: radiosurgery with ion beams with a cyclotron, spherical arrangement of cobalt-60 sources, the so-called Gamma-knife, and an adapted linear accelerator. The availability and the good clinical experience lead to a wide spread use of linear accelerator for radiosurgery in recent years. A subsequent development is fractionated stereotactic radiotherapy which combines the precision of radiosurgery with the radiobiological advantage of fractionation.

¹Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), Abteilung für Medizinphysik, Klinische Kooperationsseinheit Strahlentherapeutische Onkologie, Radiologische Klinik des Universitätsklinikums der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg.

Eingang des Manuskripts: 30. 10. 1998

Annahme des Manuskripts: 30. 11. 1998.

Results: Only a few indications for radiosurgery are proven by statistically valid studies. One of these is the treatment of small arteriovenous malformation, where obliteration rates of 80% to 100% are reported with only minor toxicity. However, the obliteration rate is reduced significantly in large arteriovenous malformations. A local control rate of 90% is obtained after radiosurgery of brain metastases which is comparable to the results of microsurgical resection followed by adjuvant whole brain radiotherapy. An ongoing EORTC study evaluates the role of adjuvant whole brain radiotherapy after radiosurgery. The survival of the patients with brain metastases is limited by the existence of progressive extracerebral disease. The role of radiosurgery in the treatment of benign tumors is currently evaluated in clinical studies which include: vestibular schwannomas, meningiomas, chordomas and chondrosarcomas and pituitary adenomas. Most of the published studies include only small tumors because radiosurgery is limited by the risk of radionecrosis of adjacent normal tissue, which shows a steep dose volume response relationship. Recent developments of stereotactic radiotherapy include the use of mini-multileaf-collimators and clinical studies on stereotactic radiotherapy of extracranial targets.

Conclusions: Stereotactic irradiation is a well established treatment technique for intracranial tumors and arteriovenous malformations. Methods are available that allow optimization of dose distributions to irregularly shaped tumors for single dose as well as fractionated stereotactic irradiations by linear accelerator. Therefore the therapeutic potential of this technique has increased and enables also the extracerebral application in controlled clinical studies.

Key Words: Radiosurgery · Stereotactic radiotherapy · Review

Begriffsbestimmung

Unter dem Begriff Radiochirurgie werden Behandlungsmethoden und -techniken zusammengefaßt, bei denen mit Submillimeterpräzision eine Strahlendosis im Zielvolumen appliziert wird unter gleichzeitiger Schonung angrenzender Strukturen [35].

Die notwendige Präzision wird durch reproduzierbare Patientenpositionierung erreicht und durch die Verwendung sogenannter stereotaktischer Koordinatensysteme. Diese beiden Methoden erlauben es, einen Punkt im Körper des Patienten mit einer Genauigkeit von unter einem Millimeter aufzufinden.

Der Begriff stereotaktische Bestrahlung wird in diesem Zusammenhang für alle Bestrahlungsverfahren benutzt, bei denen präzise Koordinatensysteme zur Zielpunktdefinition verwendet werden. Wird die gesamte Dosis der Bestrahlung in einer Sitzung appliziert mit dem Ziel der Störung des gesamten Gewebes im Zielvolumen und Schonung des umgebenden Gewebes, spricht man nach Leksell [35] von Radiochirurgie.

Man unterscheidet hierbei interstitielle stereotaktische Bestrahlungsverfahren und perkutane stereotaktische Bestrahlungsverfahren. Die vorliegende Arbeit befaßt sich ausschließlich mit den perkutanen Methoden.

In der Vergangenheit wurden perkutane stereotaktische Bestrahlungen auf verschiedene Weise durchgeführt: Bragg-Peak-Radiochirurgie mit Protonenstrahlung [31], Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife [35], einer dedizierten radiochirurgischen Einheit mit schalenförmig angeordneten Kobalt-60-Quellen, und speziell ausgerüsteten Linearbeschleunigern [9, 29, 54].

Die stereotaktische Bestrahlung am Linearbeschleuniger wird stereotaktische Konvergenzbestrahlung genannt. Hierbei wird durch Rotationsbestrahlungen oder Stehfeldbestrahlungen aus verschiedenen Raumrichtungen eine Dosiskonzentration im Zielvolumen erreicht [29]. Diese Technik

hat aufgrund der weiten Verfügbarkeit der Linearbeschleuniger und der guten klinischen Erfahrungen in den letzten Jahren eine weite Verbreitung gefunden.

Ein wesentlicher Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung ist die dreidimensionale Anpassung der Dosis an das Zielvolumen. Die räumliche Anpassung des Behandlungsvolumens an das Zielvolumen nennt man Konformationsbestrahlung. Die Verbesserung reproduzierbarer Lagerungstechniken für Patienten ermöglichte die Entwicklung der fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie. Hierbei wird der Vorteil der Präzision der Stereotaxie kombiniert mit dem biologischen Vorteil einer fraktionierten Behandlung.

Historische Entwicklung

Die stereotaktische Einzeitbestrahlung mit Protonenstrahlen wurde ursprünglich von Leksell 1951 eingesetzt, um nichtinvasiv extrapyramidale Bewegungsstörungen zu behandeln. Hierbei wurden gezielt kleine Nekrosen im Hirngewebe erzeugt, so daß sich der Begriff Radiochirurgie prägte. Diese Arbeiten wurden an den Teilchenbeschleunigeranlagen in Boston und Berkeley aufgegriffen [21, 39] und weiterentwickelt [21, 31]. Da diese Anlagen für die Protonenbestrahlung technisch aufwendig sind, wurde ein einfach aufgebautes Instrument, das sogenannte Gamma-Knife, 1968 entwickelt [36]. Dieses besteht aus 201 Kobalt-60-Quellen, welche schalenförmig angeordnet und zum Zentrum hin kollimiert sind. Die patientenspezifische Kollimierung erfolgt durch einen an der Patientenliege befestigten inneren Helm, für den vier verschiedene Kollimatorgrößen zur Verfügung stehen. Die Anpassung des Bestrahlungsvolumens an das Zielvolumen wird mittels unterschiedlicher Dosisgewichtung und durch die Wahl der geeigneten Isodose am Targetrand erreicht.

Das Prinzip der stereotaktischen Bestrahlung kann nach einer entsprechenden Umrüstung an einem Linearbeschleuniger realisiert werden. Diese Entwicklungen begannen am DKFZ Heidelberg 1982. Die technischen Voraussetzungen und Charakteristika wurden bereits in mehreren Arbeiten beschrieben.

Bestrahlungstechnik

Unter der klassischen Konvergenzbestrahlung versteht man eine Bogenbestrahlung über mehrere nichtkoplanare Ebenen. In der Heidelberger Technik wird nach jeder Bogenbestrahlung von 140° der Bestrahlungstisch jeweils isozentrisch gedreht und in eine neue Position gebracht. Die individuelle Feldformung erfolgt durch zylindrische Wolfram-Kollimatoren. Es werden hierzu Feldgrößen von 7 mm bis zu 50 mm in Abstufungen von 2 mm im Isozentrum eingesetzt. Durch eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird sichergestellt, daß die resultierende Dosisverteilung das Zielvolumen sicher umfaßt und durch einen steilen Dosisgradienten das angrenzende Normalgewebe geschont werden kann [10, 19]. Die Dosisgradienten liegen typischerweise bei 7% bis 15% pro mm. Die Konvergenztechnik ist in Abbildung 1 mit der typischen resultierenden sphärischen Dosisverteilung skizziert. Die Dosisverteilung einer Konvergenzbestrahlung ist derjenigen einer Gamma-Knife-Einheit äquivalent [10, 29, 59]. Die Anpassung des Behandlungsvolumens an das Zielvolumen erfolgt durch die Auswahl eines von vier Kollimatoren und durch die Auswahl einer geeigneten Referenzisodose (50% bis 80%) im Falle des Gamma-Knives [35]. Demgegenüber wird bei der Linearbeschleunigertechnik in der Regel durch die Wahl der Kollimatorgröße eine optimale Dosisanpassung an das Zielvolumen erreicht. Hierbei wird traditionell auf die umschließende Isodose, in der Regel die 80%-Isodose, dosiert. Dabei muß beachtet werden, daß einige Programme zur Bestrahlungsplanung nach dem Konzept der Absolutdosierung arbeiten.

Entsprechend den Anforderungen muß die Genauigkeit des Gesamtsystems nach sorgfältiger Justierung unter einem Millimeter liegen und damit unter der echten räumlichen Auflösung der bildgebenden Verfahren.

Eine neuere Entwicklung ist der Einsatz von Mikromulti-leafkollimatoren zur Feldformung [12]. Diese Kollimatoren werden mit stereotaktischer Genauigkeit justiert [33, 56] und erlauben eine ideale Anpassung von kleinsten Bestrahlungsfeldern an die Geometrie des Zielvolumens. Dadurch wird die homogene Bestrahlung irregulär geformter Zielvolumina nach dreidimensionaler Bestrahlungsplanung ermöglicht. Eine Darstellung dieser Technik findet sich in Abbildung 2. Der Vorteil dieser Methode besteht in der besseren Anpassung des Behandlungsvolumens an das Zielvolumen für sehr unregelmäßig geformte Zielvolumina. Ein weiterer Vorteil ist die schnellere Planung und auch Bestrahlung komplex geformter Zielvolumina. Ein Nachteil ist der höhere Aufwand dieser Methode, da für jeden Patienten individuelle Feldformen hergestellt werden müssen (zur Formung des irregulären Bestrahlungsfeldes) und der Gesamt Ablauf durch qualitätssichernde Schritte enger überwacht werden muß.

Zielvolumenbestimmung und Bestrahlungsplanung

Ziel der stereotaktischen Bestrahlung ist die genaue Lokalisation des Zielvolumens in der Bildgebung [27] und die anschließende exakte Übertragung der berechneten Koordinaten auf den Patienten [13]. Stereotaktische Lokalisationssysteme definieren bei der BPL ein eng mit der Patienten-anatomie verbundenes Koordinatensystem.

Die Planung der stereotaktischen Bestrahlung erfolgt auf der Grundlage von CT, MRT [48] oder Angiographie. Magnetresonanztomographische Bilder erfordern eine eingehende Qualitätskontrolle und gegebenenfalls eine Korrektur systemimmanenter geometrischer Verzeichnungen [49]. Für die Immobilisierung des Patienten stehen entsprechend den jeweiligen Genauigkeitsanforderungen zwei Methoden zur Verfügung [50]. Die größte Präzision läßt sich mit einer invasiven Fixierung des Schädels des Patienten erreichen [42]. Hierzu wird die Schädelkalotte des Patienten in einem stereotaktischen Grundring fest verschraubt, so daß eine Reproduzierbarkeit unter einem Millimeter erreicht wird. Eine etwas geringere Präzision wird bei der Immobilisierung mittels individueller Kopfmaske erreicht. Die Genauigkeit eines solchen Systems liegt bei ± 2 mm [26]. Ähnliche Genauigkeiten werden mit Systemen berichtet, bei denen zusätzlich eine Fixierung über ein Gebißstück („biteblock“) erreicht wird [64]. Der Vorteil einer nichtinvasiven Fixierung liegt insbesondere darin, den Patienten wiederholt reproduzierbar zu immobilisieren und zu positionieren. Dadurch muß die Bestrahlung nicht am Tag der Bestrahlungsplanungsuntersuchung erfolgen, sondern kann nach Optimierung der Dosisverteilung elektiv durchgeführt werden. Darüber hinaus kann diese Technik für fraktionierte Bestrahlungen eingesetzt werden [26]. Auf Technik und Anwendung einer fraktionierten stereotaktischen Strahlenbehandlung kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen werden.

Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt interaktiv [3]. Bei der Zielvolumendefinition entsprechend des radiochirurgischen Konzeptes entspricht das klinische Zielvolumen dem sichtbaren Tumorzivolumen. Das klinische Zielvolumen wird mit einem Sicherheitssaum von 1 mm als Planungszielvolumen definiert.

Für die Bestrahlungsplanung von arteriovenösen Angiomen wurden früher vorwiegend biplanare Angiographien herangezogen. Diese bieten den Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung und sind damit der Goldstandard bei der Definition des Angiomnidus. Der Nachteil ist jedoch, daß damit die komplexe dreidimensionale Struktur nicht abgebildet werden kann [20]. Deshalb sollte die Zielvolumendefinition komplex geformter Angiome mittels multimodaler Bildgebung erfolgen. Es konnte gezeigt werden, daß durch die Integration der Kernspina Angiographie und der CT-Angiographie eine deutliche Reduktion des bestrahlten Volumens von normalem Hirngewebe erreicht werden kann.

Je nach Geometrie der Läsion erfolgt die Bestrahlung über feste zylindrische Kollimatoren oder über individuell geformte Bestrahlungsfelder mit der Absicht, eine möglichst zielvolumenkonforme Einzeittherapie durchzuführen.

Therapiebedingte Morbidität und Radionekrosen

Es wurde schon früh erkannt, daß Radionekrosen die wichtigste und schwerwiegendste Komplikation radiochirurgischer Verfahren darstellen. Über die Definition der Radionekrose nach Radiochirurgie herrscht keine eindeutige Meinung. Die Induktion einer Tumornekrose ist das therapeutische Ziel entsprechend der Definition von Leksell [35]. Daher kann nicht jede Nekrose als Komplikation aufgefaßt werden, sondern stellt eine Therapiefolge dar. Entscheidend

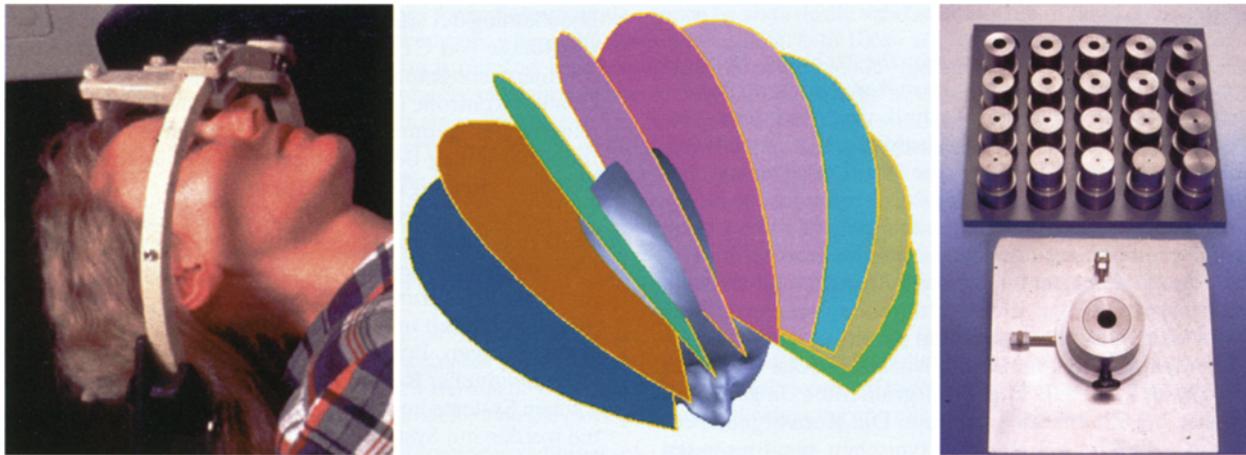


Abbildung 1. Prinzip der klassischen radiochirurgischen Technik mit mehreren konvergenten Rotationsbestrahlungen mit Rundkollimatoren.
Figure 1. Principle of the typical radiosurgical technique with multiple convergent beam technique and circular collimators.

ist die Frage, ob in den Gewebeuntergang Hirngewebe außerhalb des Zielvolumens einbezogen ist [21]. Der Zusammenhang zwischen bestrahltem Volumen und dem Nekrose-risiko wurde bereits sehr früh von Kjellberg erkannt und in Form einer doppelt logarithmischen Auftragung zu beschreiben versucht. Von Voges et al. [62] wurde das Volumen des Normalgewebes, welches mit mehr als 10 Gy Einzeldosis bestrahlt wird, als Prädiktor der Nekrosebildung herausgearbeitet. Eine mehr analytische Beschreibung des Nekrosesrisikos wurde von Flickinger et al. [25], basierend auf einer logistischen Formel, aufgestellt.

Die radiologische Differenzierung zwischen Strahlennekrosen und dem Rezidiv maligner Tumoren ist außerordentlich schwierig [15]. Strahlennekrosen induzieren ein perifokales Ödem und zeigen häufig ein zunächst homogenes, später girlandenförmiges Anreicherungsverhalten. Neuere bildgebende Verfahren wie PET mit Tracern für Proliferation oder Aminosäurestoffwechsel zeigen vielversprechende Ergebnisse [15]. Auch Verfahren der MRT mit MR-Spektroskopie scheinen in einigen Fällen in der Lage zu sein, eine Radionekrose von einem Tumorrezidiv zu diskriminieren. Häufig kann allerdings erst aus dem zeitlichen Verlauf der Klinik, in Zusammenschau mit der Dosisverteilung und dem Verlauf in den bildgebenden Verfahren, die Diagnose einer Radionekrose gestellt werden [22].

Da überwiegend Patienten mit Läsionen in inoperablen Lokalisationen behandelt werden, ist in der Regel die Ausbildung einer solchen Radionekrose mit einer substantiellen Morbidität assoziiert. Es ist daher von besonderer Wichtigkeit, das Risiko der Ausbildung einer klinisch signifikanten Radionekrose zu minimieren. Deshalb sollte sowohl bei der Indikationsstellung als auch der Behandlung ein Team mit entsprechender weitläufiger Erfahrung tätig werden. Wichtig ist festzustellen, daß das Risiko klinisch signifikanter Nekrosen von der Art der behandelten Läsion und der Lokalisation innerhalb des Hirngewebes stark abhängt. Hierbei bestehen auch heute noch erhebliche Defizite in der Kenntnis der Dosis-Effekt-Beziehungen. Von Linksey et al. [37] wurde anhand mehrerer Regressionsanalysen versucht, die Hirnnerventoleranz nach der Bestrahlung von Akustikus-

neurinomen zu bestimmen. Es konnte dabei klar gezeigt werden, daß die Länge der Hirnnerven, die innerhalb des Behandlungsvolumens liegen, mit dem Auftreten von radio-gener Neurotoxizität korreliert. Erst in jüngster Zeit ist es gelungen, die relevanten Hirnnervenstrukturen in der Bildgebung zu visualisieren, so daß eine exakte Dosis-Wirkungs-Beziehung berechnet werden kann [14, 27]. Die Toleranz des Sehnervs und des Chiasma opticum wurden in jüngerer Zeit von einer Einzeldosis von 10 Gy auf eine Einzeldosis von 8 Gy reduziert, nachdem nach 10 Gy bereits Erblindungen beobachtet worden waren [34].

Indikationen

Die Indikation zur radiochirurgischen Behandlung sollte in interdisziplinärer Absprache mit Radiotherapeuten, Neuro-radiologen und Neurochirurgen erfolgen.

Zerebrale arteriovenöse Malformationen

Unbehandelte arteriovenöse Malformationen stellen eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung der Hirngefäße dar. Ursache ist eine Persistenz embryonaler arteriovenöser Shunts, die zu einer gestörten Hämodynamik mit resultierender venöser Dilatation führen. Die Behandlungsindikation ergibt sich aus dem Risiko einer intrazerebralen Blutung, welches bei etwa 4% pro Jahr liegt. Darüber hinaus können Angiome zu einer Unterversorgung nachgeschalteter Hirnabschnitte führen und damit zu einer Einschränkung zerebraler Teilleistungen. Die Ursache der mit den Angiomen assoziierten Anfälle ist multifaktoriell und scheint zum überwiegenden Teil hämodynamisch bedingt zu sein. Therapeutisches Ziel ist die Ausschaltung des Angiommnidus, das heißt dem fehlentwickelten Gefäßknäuel.

Patienten mit arteriovenöser Malformation können durch einen kompletten Verschuß des Angioms oder durch eine totale mikrochirurgische Exstirpation geheilt werden [45]. Therapieziel ist die Ausschaltung des Blutungsrisikos und die Verbesserung der neurologischen Symptomatik.

Die Exstirpation des Angioms ist das Standardverfahren, da bei kompletter Angiombeseitigung ein sofortiger Blutungs-

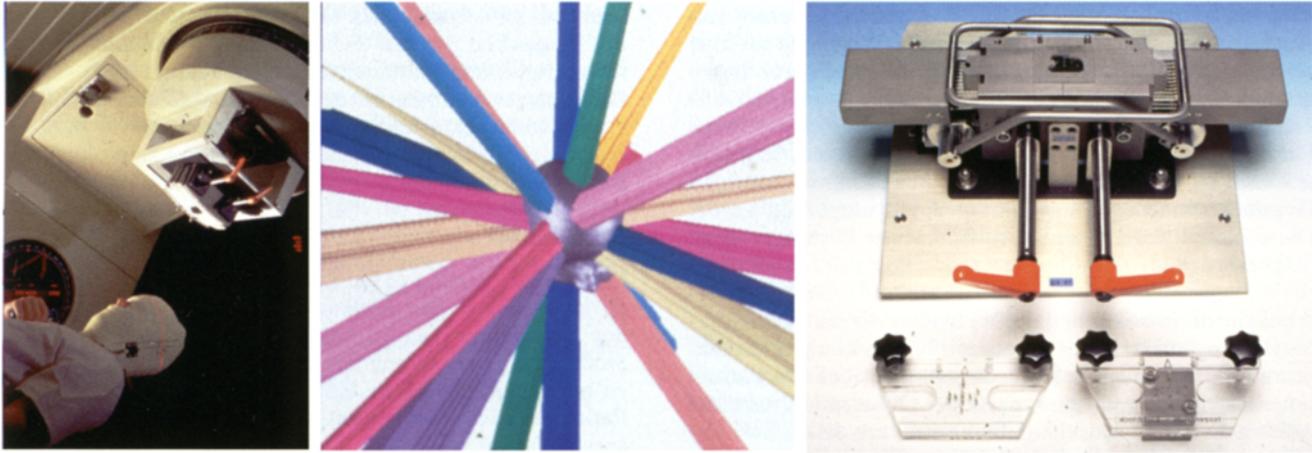


Abbildung 2. Konformierende radiochirurgische Technik mit Mikromultileafkollimatoren für irregulär geformte Zielvolumina.

Figure 2. Conformal radiosurgery with multileaf collimators for irregularly shaped target volumes.

schutz erreicht wird. Die Angiome werden üblicherweise mit der von Spetzler et al. [52] entwickelten neurochirurgischen Klassifikation eingeteilt je nach Lokalisation, Größe und venösem Drainagetypp. Die Nebenwirkungsrate der operativen Verfahren hängt sehr vom Spetzler-Grad ab.

Für inoperable Angiome mit hohem Blutungsrisiko und geeigneter Gefäßarchitektur kann die endovaskuläre Embolisationsbehandlung eine Therapiemöglichkeit darstellen. Die hierbei erreichten Raten der kompletten Obliteration liegen bei 10% bis 22%. Oft können der Nidus verkleinert und die Hämodynamik günstig beeinflusst werden. Dadurch können günstigere Ausgangssituationen für den operativen Eingriff geschaffen werden. Die Frage, inwieweit eine Embolisation der Angiome zu einer günstigeren Ausgangssituation für einen nachfolgenden radiochirurgischen Eingriff führt oder ob durch die Kombination der Therapien das Risiko einer Nekrosebildung ansteigt, wird gegensätzlich diskutiert.

Die Indikation für die Radiochirurgie besteht bei kleinen inoperablen, nicht komplett embolisierbaren Angiomen [53] sowie bei allen Restangiomen, sofern ein arteriovenöser Kurzschluß nach anderweitiger Therapie besteht. Die radiogene Obliteration von Angiomen kann typischerweise zwischen sechs Monaten und drei Jahren nach Bestrahlung beobachtet werden [19, 53]. Seltener werden späte radiogene

Obliterationen nach mehr als drei Jahren festgestellt. Die Dynamik entspricht dem typischen Verlauf einer Strahlenspätreaktion des Gefäßbindegewebes. Hierbei kommt es nach einer aseptischen Endotheliitis zu Hyalin- und Amyloidniederschlägen im Endothel sowie zu einer Endothelproliferation mit konsekutiver Obliteration des Lumens.

Die Radiochirurgie bei arteriovenöser Malformation wurde weltweit mittlerweile bei etwa 5 000 Patienten angewendet. Steiner et al. [53] berichten über komplette angiographische Verschlußraten nach zwei Jahren von 87%. Hierbei muß hervorgehoben werden, daß es sich bei diesem Kollektiv in der Mehrzahl um Patienten mit arteriovenöser Malformation < 2 cm Durchmesser handelt. Bereits in diesem Bericht von Steiner wurde auf die Bedeutung der Bestrahlung des gesamten Nidus hingewiesen. Betti et al. bestätigten dies durch eine Analyse, in der sie aufzeigten, daß die komplette Obliteration bei den Patienten, bei denen der gesamte Nidus bestrahlt worden war, mit 93% signifikant besser war als bei den partiell behandelten Nidus. Die Bedeutung des Volumens der arteriovenösen Malformation für die Obliteration wurde zuerst von Fabrikant et al. [21] bei Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung mit Heliumionen herausgearbeitet. Dies entspricht ebenfalls unseren Erfahrungen mit mittlerweile über 400 Patienten mit arteriovenöser Malformation nach Radiochirurgie. Wir fanden eine Obliterationsrate von

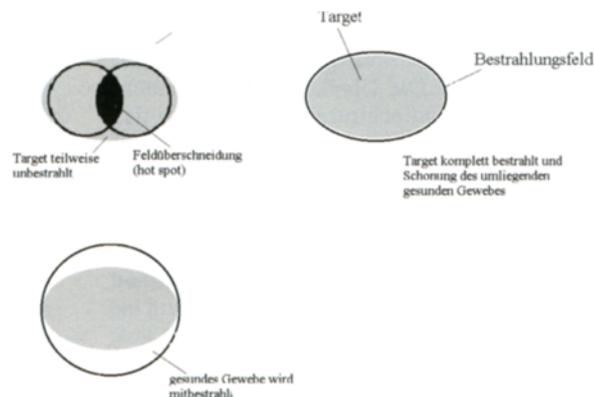


Abbildung 3. Der Vorteil der radiochirurgischen Technik mit irregulären Feldern (rechts) besteht in homogener konformierender Bestrahlung und der Vermeidung von Dosisspitzen.

Figure 3. Radiosurgical techniques with irregularly shaped fields (right) result in homogenous conformal dose distributions and avoid hot spots within the target volume.

83% nach drei Jahren in einem Patientenkollektiv mit Angiomen sehr unterschiedlicher Größe. Wir konnten dabei zeigen, daß große Angiome ein deutlich schlechteres angiographisches Ansprechen zeigen.

Für die Radiochirurgie von Angiomen besteht eine sehr steile Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer ED50 von etwa 15 Gy, wie erstmals von Engenhart et al. [18] aufgezeigt wurde. Diese Daten wurden im wesentlichen von Flickinger et al. [24] bestätigt.

Ähnlich wie Fabrikant et al. [21] fanden wir ein vermindertes Blutungsrisiko in der Latenzzeit bis zur kompletten Obliteration. Die Frage des Blutungsschutzes bei den Patienten, bei denen nur eine partielle Obliteration erreicht werden konnte, wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Colombo et al. [8] fanden ein erhöhtes Blutungsrisiko nach Radiochirurgie am Linac insbesondere in den Fällen, in denen nicht der komplette Nidus erfaßt worden war. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Chapman et al. [7] bei der Langzeitbeobachtung der von Kjellberg et al. [31] behandelten Patienten. Bei dieser Analyse ist jedoch zu beachten, daß hauptsächlich große Angiome mit einem mittleren Durchmesser von 4,3 cm behandelt worden waren. In diesem mit Protonen behandelten Patientenkollektiv fand sich allerdings nur eine Obliterationsrate von 22% nach zwei Jahren [7].

Wir konnten anhand der Analyse unseres Patientenkollektives zeigen, daß das angiographische Ansprechen der Angiome mit einer Verbesserung der neurologischen Symptomatik assoziiert war. Diese Verbesserung betrifft insbesondere auch die signifikante Reduktion von Anfallshäufigkeit und -frequenz [18].

Die optimale Behandlung großer arteriovenöser Malformationen ist eine der offenen Fragen in der Radiochirurgie. Die Indikation hierzu muß von einem kompetenten interdisziplinären Team gestellt werden. Von strahlentherapeutischer Seite wird hierbei die Frage nach dem Stellenwert einer fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung von großen arteriovenösen Malformationen immer wieder diskutiert.

Nebenwirkungen der Radiochirurgie von arteriovenösen Malformationen

Typischerweise werden nach der Radiochirurgie von arteriovenösen Angiomen nur geringe Nebenwirkungen beobachtet. Fast regelmäßig klagten die Patienten über Kopfschmerzen während und direkt nach der Behandlung aufgrund der invasiven Fixierung. Zum Teil sind diese Kopfschmerzen von einer Übelkeit begleitet. Die Übelkeit kann besonders ausgeprägt sein, wenn die Radiochirurgie in der Nähe des Hirnstammes erfolgt. Wir empfehlen, die Patienten nach der Radiochirurgie für eine Nacht stationär zu überwachen, um auf etwaige akute Ereignisse, wie zum Beispiel das Auftreten von Anfällen, ausgelöst durch eine Umgebungsreaktion, adäquat reagieren zu können. Diese Anfälle können besonders bei Patienten mit bereits bekannter symptomatischer Epilepsie auftreten.

Das Risiko radiogener Späteffekte mit permanentem neurologischem Defizit liegt in der Literatur je nach Patientenkol-

lektiv bei 2,8% bis 5% [22]. Eine eingehende Abwägung zum neurologischen Verlauf radiochirurgisch behandelter arteriovenöser Malformationen findet sich bei Pollock et al. [47]. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß eine komplette Obliteration der arteriovenösen Malformation in 80% erreicht werden kann, ohne daß ein weiteres neurologisches Defizit auftritt.

Hirnmetastasen

Eine weitere gesicherte Indikation ist die Radiochirurgie von Hirnmetastasen. Der Stellenwert der Strahlentherapie bei der Behandlung von Hirnmetastasen ist durch zahlreiche Studien belegt. Insbesondere ist durch randomisierte Studien belegt, daß die lokale Kontrolle und das Überleben der Patienten nach neurochirurgischer Resektion durch eine anschließende adjuvante Ganzhirnbestrahlung verbessert werden [43]. Die Hirnmetastasen stellen durch ihre biologischen und physikalischen Eigenschaften – radiologisch gut abgrenzbar, häufig kugelförmig und klein – ein ideales Zielvolumen für die Radiochirurgie dar. Die möglichen Vorteile der Radiochirurgie gegenüber der konventionellen Radiotherapie sind besonders die bessere lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Reduktion der Morbidität und eine etwaige Kostenreduktion. Diese mögliche Kostenreduktion hängt allerdings stark von der jeweiligen Struktur ab, in der die Radiochirurgie durchgeführt wird.

Applizierte Dosis

Die lokale Kontrollrate nach Radiochirurgie liegt zwischen 73% und 98% bei einem mittleren Follow-up von fünf bis 26 Monaten [61]. Engenhart et al. [16] berichten über 69 Patienten mit Langzeit-Follow-up und einer lokalen Kontrollrate von 95%. Flickinger et al. [23] berichten über eine multiinstitutionelle Studie mit 116 Patienten, bei denen eine lokale Tumorkontrolle von 85% erreicht worden war, und bestätigten diese Zahlen in einer neuerlichen Analyse [24]. Die applizierte Dosis lag bei 17,5 Gy. Die aktuarisch berechnete Zwei-Jahres-Tumorkontrolle lag für die gesamte Patientengruppe allerdings nur bei 67% ± 8%. In einer multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, daß eine bessere lokale Kontrolle bei Patienten erzielt worden war, die zusätzlich Ganzhirnbestrahlung erhielten. Des Weiteren wurde eine bessere Tumorkontrolle bei Patienten mit wenig strahlenempfindlichen histologischen Charakteristika wie bei Melanom- und Hypernephrommetastasen nachgewiesen. Alexander et al. [2] konnten diesen Unterschied der verschiedenen Histologien bei 421 behandelten Läsionen von 248 Patienten nicht finden. Diese Analyse berichtet über eine aktuarische lokale Kontrollrate von 85% nach einem Jahr und 65% nach zwei und drei Jahren. Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 9,4 Monaten. In einer multivariaten Analyse wurden folgende prognostisch günstige Faktoren benannt: die Abwesenheit weiterer metastatischer Läsionen ($p = 0,001$), ein Alter unter 60 Jahren ($p = 0,002$). Wir konnten in unserem Patientenkollektiv von 307 Patienten mit 406 Hirnmetastasen einen Vorteil der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung nur bei jenen Patienten finden, bei denen keine weiteren extrazerebralen Tumormanifestationen zum Zeitpunkt der Therapie nachgewiesen werden konnten [46]. Diese Patienten entwickelten nach Ganzhirnbestrahlung signifikant weniger weitere Hirnmetastasen, wobei allerdings die lokale Tumorkontrolle zwischen den beiden

Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich war. Insofern muß diskutiert werden, ob in der Arbeit von Flickinger et al. [23] die Ursache der schlechteren Tumorkontrollrate ohne zusätzliche Ganzhirnbestrahlung auf eine zu geringe Dosis oder auf Feldrandrezidive zurückgeführt werden kann.

Die Nebenwirkungen nach radiochirurgischer Behandlung sind als gering einzustufen. Bei 18% der therapierten Patienten konnte ein perifokales Ödem zwei bis vier Monate nach Radiochirurgie mit Steroiden gut therapiert werden. In fünf Fällen muß eine Radionekrose entsprechend der bildgebenden Kontrolle und klinischen Symptomatik diskutiert werden [46]. Bei zwei Patienten erfolgte die histologische Sicherung nach operativer Exstirpation.

Alternative Verfahren

Der Stellenwert der Radiochirurgie gegenüber der chirurgischen Exstirpation wurde immer wieder gegensätzlich diskutiert. Insgesamt werden nach neurochirurgischer Resektion und postoperativer Bestrahlung dieselben Tumorkontrollraten berichtet wie nach radiochirurgischer Behandlung [41, 43]. Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der Ergebnisse nach Resektion gegenüber Radiochirurgie mußten wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen werden. Die Untersuchungen von Bindal et al. [4] zeigen in einer retrospektiv vergleichenden Studie einen Vorteil der neurochirurgischen Resektion, was die lokale Kontrolle anbelangt [4]. Hierzu muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß in dieser Untersuchung die radiochirurgisch behandelten Patienten eine wesentlich geringere Tumorkontrolle aufweisen, als dies in der Literatur beschrieben ist.

Vestibularisschwannome (Akustikusneurinome)

Vestibularisschwannome sind die häufigsten Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels. Aufgrund der besseren Kenntnis des Entstehungsortes und der Ursprungszelle fand eine Umbenennung der früheren Akustikusneurinome statt. Charakteristisch klagen die Patienten über eine Hörverschlechterung und Schwindel. Mehr als die Hälfte aller Patienten klagen über eine zusätzliche Einschränkung der Funktion weiterer Hirnnerven wie Fazialisparese, Störung des Geschmackempfindens und Trigeminydysästhesien bzw. -neuralgien. Die Tumoren werden häufig nicht biopsiert, so daß differentialdiagnostisch Meningeome, Cholesteatome und Metastasen des Kleinhirnbrückenwinkels in Erwägung gezogen werden müssen. Bei jüngeren Patienten sollte zur Komplettierung eine Diagnostik auf Neurofibromatose erfolgen, unter Umständen inklusive Genanalyse. Die mikrochirurgische Exstirpation galt vor der radiochirurgischen Ära als Therapie der Wahl. Indikationen für eine primäre Strahlentherapie sind hohes Alter, bilateraler Befall oder ein Akustikusneurinom bei Anakusis auf der Gegenseite [40]. Die Wirksamkeit der Strahlentherapie konnte von Wallner et al. [63] anhand der signifikanten Verminderung der Lokalrezidive von 46% auf 6% nach postoperativer Bestrahlung nachgewiesen werden. Das wesentliche Ziel der Radiochirurgie ist die Wachstumskontrolle des Tumors unter möglichst optimalem Erhalt des Hörvermögens und ohne Beeinträchtigung der angrenzenden Hirnnerven. Die Wirksamkeit der Einzeitbestrahlung konnten Noren et al. an 325 Patienten belegen. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten zeigten 70% der Patienten ein ra-

diologisches Ansprechen. Als radiologisches Ansprechen wird häufig eine Verminderung der zentralen Kontrastmittelaufnahme bezeichnet. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß dies nicht der Tumorkontrolle gleichgesetzt werden kann, sondern vielmehr als ein allgemeines Kriterium des Ansprechens gewertet werden muß. Die in der Literatur berichteten Langzeit-Tumorkontrollraten liegen bei 85% bis 90%. Besonders interessant ist ein Vergleich der Behandlungsergebnisse von Mikrochirurgie und Radiochirurgie der Universität Pittsburgh. Hier wurde für Patienten mit Tumoren unter 3 cm Durchmesser eine signifikant geringere Neuropathie und ein besserer Hörerhalt nach Radiochirurgie gefunden [38]. Insgesamt zeigten 16% der Patienten eine Fazialisschwäche. Die bei dieser Studie berichteten Dosen lagen bei 20 Gy bis 30 Gy. Die Autoren berichten, daß bei einer Reduktion der Dosis auf 15 Gy bis 20 Gy die Wahrscheinlichkeit der radiogenen Fazialisschwäche auf unter 5% sank [37]. Eine neuerliche Analyse zeigt jedoch, daß zum Zeitpunkt dieser Analyse eine systematische Abweichung bei der Dosimetrie der kleinen Felder vorlag. Linksey et al. [37] konnten zeigen, daß die Länge des Nervs, der in das Behandlungsvolumen eingeschlossen ist, der wichtigste Prädiktor für das Auftreten der radiogenen Neuropathie ist. Die Autoren haben aus diesen Daten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für verschiedene bestrahlte Längen der Hirnnerven bestimmt. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung der konformierenden Bestrahlungstechniken bei dieser Erkrankung. Bei diesem Patientenkollektiv wird eine lokale Tumorkontrollrate nach vier Jahren von 89% berichtet. Einige Daten deuten darauf hin, daß die lokale Kontrollrate bei Patienten mit Neurofibromatose Typ II schlechter ist als bei Patienten mit sporadischen unilateralen Akustikusneurinomen.

Die Frage der optimalen Dosis für die Radiochirurgie von Akustikusneurinomen wird weiterhin diskutiert. Aufgrund der zunehmenden Inzidenz der radiogenen Neuropathien im Rahmen längerer Nachbeobachtung mußte im Laufe der letzten Jahre die Dosisempfehlung sukzessive reduziert werden. Die heutige Empfehlung liegt bei einer Dosis von 9 Gy bis 15 Gy. Aufgrund des Risikos der kranialen Neuropathie und der zum Teil unbefriedigenden Daten bezüglich des Hörerhaltes [30] werden derzeit viele Studien zur fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie durchgeführt [30, 58]. Der Vorteil der fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie liegt in einer besseren Schonung der angrenzenden und im Zielvolumen befindlichen Normalgewebe, so daß auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Hörerhalt bestehen dürfte. Die fraktionierte Behandlung erscheint besonders bei großen Akustikusneurinomen geeignet, die häufig mit einer Hirnstammkompression einhergehen. Langzeitdaten liegen hierzu in der Literatur noch nicht vor.

Meningeom

Die ersten Berichte der Radiochirurgie von Meningeomen waren sehr vielversprechend. Engenhardt et al. [17] verwiesen als erste auf die hohe Tumorkontrollrate dieses Verfahrens bei einem Patientenkollektiv mit Tumoren mittlerer Größe. Im Langzeitverlauf zeigten diese Patienten eine unakzeptabel hohe Inzidenz von Spät komplikationen mit 42%. Hakim et al. [28] kommen zu einem ähnlichen Ergebnis an 113 Patienten mit Meningeomen. Das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren betrug 96%. Dabei erlitten allerdings 14

Patienten schwere Komplikationen mit Neuropathien, Ausbildung von unberechenbaren Ödemen und Nekrosebildung. Beide Arbeiten kommen zum Schluß, daß die Radiochirurgie allenfalls für kleine Meningeome ein geeignetes Verfahren darstellt. Valentino et al. [57] analysierten den Verlauf von 72 Patienten. Diese Arbeitsgruppe fand keine signifikante Toxizität bei Dosen zwischen 15 Gy und 45 Gy und empfiehlt daher die Radiochirurgie als Alternative zur mikrochirurgischen Exstirpation bzw. bei Patienten mit unakzeptabel hohem Risiko für einen chirurgischen Eingriff. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Pittsburgher Arbeitsgruppe [55].

Hypophysenadenome

Die neurochirurgische Resektion ist das Standardverfahren bei der Behandlung von Hypophysenadenomen. Die konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung ist ein wohl etabliertes Verfahren bei der Behandlung von Makroadenomen. Es konnte von Zierhut et al. [66] eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden werden, die die Effizienz des Verfahrens dokumentiert. Kleine streng intra- oder parasellär gelegene Hypophysenadenome wurden lange Zeit als ein klassisches Target für die Radiochirurgie mit Protonen erachtet. Normalerweise lassen sich diese Adenome sehr gut in der Magnetresonanztomographie abgrenzen. Kleine Hypophysenadenome sind üblicherweise nur direkt von Knochen oder Liquor umgeben. Die kritischen Normalgewebestrukturen wie das Chiasma lassen sich in den bildgebenden Verfahren sehr gut visualisieren.

Die größten Erfahrungen der Radiochirurgie von Hypophysenadenomen liegen in den Zentren in Boston und Stockholm vor. Die aus diesen Untersuchungen hervorgegangenen Ergebnisse sind sehr gut mit den Resultaten der mikrochirurgischen Resektion vergleichbar. Der Stellenwert der Einzeittherapie von Hypophysenadenomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert [60], da aufgrund der räumlichen Nähe zu wichtigen Strukturen des Sehapparates eine Gefahr der radiogenen Schädigung besteht. Die Toleranzdosis des Chiasma opticum liegt bei 8 Gy. Es finden sich verschiedentliche Berichte, die eine schnellere Normalisierung der Hormonspiegel bei aktiven Adenomen nach Radiochirurgie beschreiben im Vergleich zu einer längeren Latenzzeit nach konventioneller Strahlentherapie. Bei operablen hormonaktiven Tumoren stellt die Einzeitbestrahlung keine Alternative zur mikrochirurgischen Resektion dar, da diese mit geringerem Risiko und gleichzeitig schnellerer Normalisierung der Hormonspiegel einhergeht [65].

Ein weiteres Problem der Einzeitbestrahlung von Hypophysenadenomen ist die häufig eintretende Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, diese tritt in den retrospektiven Analysen signifikant häufiger auf als bei der konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung. Witt et al. berichten über einen Erhalt der Hypophysenfunktion in einer Serie von 58 Patienten nach sorgfältiger MR-gestützter Bestrahlungsplanung. Hierbei muß jedoch auch der Langzeitverlauf noch abgewartet werden.

Gliome

Es gibt derzeit keine gesicherten Daten, die die Rolle der Radiochirurgie bei der Primärtherapie maligner Gliome

zweifelsfrei belegen [5]. Mehrere Rezidivanalysen haben gezeigt, daß 80% der Rezidive in der näheren Umgebung des Primärtumors wachsen. Von Albert et al. [1] konnte gezeigt werden, daß kernspintomographisch nachgewiesene Kontrastmittelanreicherungen, die in den ersten postoperativen Tagen nachzuweisen sind, der Ausgangsort für das weitere Rezidivwachstum sind.

Die Behandlung von Patienten mit rezidivierten malignen Gliomen kann aus einer ausschließlichen symptomatisch supportiven Therapie bestehen oder aus Reoperation, Chemotherapie oder fokaler Rebestrahlung. Die Entscheidung zu einer weiteren Therapie eines Patienten hängt üblicherweise vom Willen des Patienten, dem neurologischen Status und dem Allgemeinzustand ab und darüber hinaus von tumorspezifischen Faktoren wie Größe und Lokalisation im Hirn, Ausbreitungsmuster und Multifokalität. Aufgrund dieser großen Zahl von Einflußgrößen entsteht ein sehr starker Selektionsbias in retrospektiven Analysen. Es konnte gezeigt werden, daß eine Reoperation unter akzeptabler Morbidität das Überleben signifikant verlängert. Black [5] fand, daß das mittlere Überleben unter hoher Lebensqualität (Karnofski-Performance > 70) für Patienten mit rezidivierten anaplastischen Astrozytomen zehn Wochen, für Glioblastome 36 Wochen betrug. Fokale Rebestrahlung von malignen Gliomen mittels interstitieller Brachytherapie wurde in zahlreichen Studien untersucht [11]. Die Rolle der Radiochirurgie bei der Behandlung rezidivierter maligner Gliome wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Shrieve et al. [51] berichten über ein mittleres Überleben von 10,2 Monaten bei 86 Patienten. Allen Studien der Rebestrahlung ist eine relativ hohe Reoperationsrate von 22% bis 50% gemeinsam. Diese Reoperation für Radionekrosen oder Tumorprogreß ist tendenziell in den radiochirurgischen Serien geringer als in brachytherapeutischen Serien. Allerdings konnte kein oder sogar ein leicht besseres Überleben bei den Patienten, die eine Reoperation zur Behandlung einer Radionekrose erhielten, im Vergleich zu den Patienten gefunden werden, bei denen eine solche Operation nicht notwendig war.

Das Rezidivmuster nach Radiochirurgie von malignen Gliomen ist sehr ähnlich zur Primärsituation. Lokales Rezidivwachstum findet sich im Bereich von 1 cm um den Primärtumor in 83,5% aller Patienten, während 16,4% der Patienten distante Rezidive entwickeln.

Zusammenfassend bietet die Radiochirurgie eine Therapieoption für rezidivierende Gliome, die vergleichbare Ergebnisse mit den anderen Lokalthierapieverfahren erreicht. Der Vorteil der Methode, die geringe Invasivität, ist insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten Prognose von Wichtigkeit.

Medulloblastom

Etwa ein Drittel aller Rezidive von Medulloblastomen findet sich ausschließlich lokal ohne weitere kraniospinale Aussaat. In neurochirurgischen Serien konnte gezeigt werden, daß bei diesen Patienten eine kurative Chance besteht. Von Patrice et al. [44] konnte bestätigt werden, daß durch eine stereotaktische Bestrahlung lokalisierter Rezidive ebenfalls dauerhafte Tumorkontrollen erreicht werden können.

Extrazerebrale Stereotaxie

In jüngster Zeit finden sich einige Berichte zur extrakraniellen Anwendung stereotaktischer Bestrahlungsverfahren. Hierzu zählt insbesondere der Bereich der Schädelbasis. Von Kocher et al. [32] konnte der Stellenwert einer extrakraniellen stereotaktischen Bestrahlung von rezidivierten HNO-Tumoren aufgezeigt werden. Dabei wurden rezidivier-

te Nasopharynxkarzinome und Nasennebenhöhlenmalig-nome behandelt.

Darüber hinaus gibt es erste Berichte zur extrakraniellen stereotaktischen Strahlenbehandlung bei Lungen- und Lebermetastasen [6]. Die Konzeption ist dabei ähnlich wie bei der Therapie von Hirnmetastasen. Allerdings muß der klinische Stellenwert dieser Therapieverfahren noch erarbeitet werden.

Literatur

1. Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis [see comments]. *Neurosurgery* 1994;34:45-60.
2. Alexander E, Moriarty TM, Loeffler JS. Radiosurgery for metastases. *J Neurooncol* 1996;27:279-85.
3. Bauer KB, Schlegel W, Boesecke R, et al. Display of organs and isodoses as shaded 3-D objects for 3-D therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:135-40.
4. Bindal RK, Bindal AK, Hess KR. Survival after radiosurgery for brain metastasis: regarding Buatti et al. *IJROBP* 32(4):1161-1166;1995 [letter; comment]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:523.
5. Black P. Management of malignant glioma: role of surgery in relation to multimodality therapy. *J Neurovirol* 1998;4:227-36.
6. Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-70.
7. Chapman PH, Thornton A, Ogilvy CS, et al. Radiosurgery of large AVMs [letter; comment]. *J Neurosurg* 1995;82:1095-7.
8. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:833-40.
9. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. New technique of external stereotactic irradiation by means of linear accelerator for the treatment of intracranial tumors not surgically amendable. *Acta Neurochir* 1984;73:80.
10. Colombo F, Francescon P, Cora S, et al. A simple method to verify in vivo the accuracy of target coordinates in linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:951-4.
11. Curran EJJ, Scott CB. Radiosurgery for glioma patients: hope or hype? [editorial; comment]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1279-80.
12. Debus J, Engenhardt CR, Holz FG, et al. Stereotactic precision radiotherapy in the treatment of intraocular malignancies with a micro-multileaf collimator. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:39-46.
13. Debus J, Engenhardt CR, Knopp MV, et al. [Image-oriented planning of minimally invasive conformal irradiation of the head-neck area]. *Radiologie* 1996;36:732-6.
14. Debus J, Engenhardt-Cabillic R, Schad L, et al. Cranial nerve imaging for radiosurgery at the base of skull. In: Kondziolka D., ed. *Radiosurgery 1995. Basel-Freiburg-Paris: Karger, 1996:336-45.*
15. Di CG, Oldfield E, Wright DC, et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR* 1988;150:189-97.
16. Engenhardt-Cabillic R, Debus J, Wannemacher M. [Radiotherapy of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Indications, techniques and outcome]. *Radiologie* 1997;37:81-8.
17. Engenhardt R, Kimmig BN, Hover KH, et al. Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1021-6.
18. Engenhardt R, Wowra B, Debus J, et al. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:521-9.
19. Engenhardt R, Wowra B, Kimmig B, et al. [Stereotactic convergent-beam irradiation: its current prospects based on clinical results]. *Strahlenther Onkol* 1992;168:245-59.
20. Essig M, Engenhardt R, Knopp MV, et al. Cerebral arteriovenous malformations: improved nidus demarcation by means of dynamic tagging MR-angiography. *Magn Reson Imaging* 1996;14:227-33.
21. Fabrikant JI, Lyman JT, Hosobuchi Y. Stereotactic heavy-ion Bragg peak radiosurgery for intra-cranial vascular disorders: method for treatment of deep arteriovenous malformations. *Br J Radiol* 1984;57:479-90.
22. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:485-90.
23. Flickinger JC, Lunsford LD, Somaza S, et al. Radiosurgery: its role in brain metastasis management. *Neurosurg. Clin N Am* 1996;7:497-504.
24. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:873-9.
25. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:143-8.
26. Gademann G, Schlegel W, Debus J, et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy of head and neck tumors: a report on clinical use of a new system in 195 cases. *Radiother Oncol* 1993;29:205-13.
27. Grosu AL, Stark S, Feldmann HJ, et al. [Stereotactic convergence irradiation with linear accelerator. Imaging, technique and clinical indications]. *Röntgenpraxis* 1998;51:9-15.
28. Hakim R, Alexander E, Loeffler JS, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42:446-53.
29. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, et al. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1185-92.
30. Ito K, Kurita H, Sugawara K, et al. Analyses of neuro-otological complications after radiosurgery for acoustic neurinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:983-8.
31. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, et al. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1983;309:269-74.
32. Kocher M, Voges J, Staar S, et al. Linear accelerator radiosurgery for recurrent malignant tumors of the skull base. *Am J Clin Oncol* 1998;21:18-22.
33. Kubo HD, Pappas CT, Wilder RB. A comparison of arc-based and static mini-multileaf collimator-based radiosurgery treatment plans. *Radiother Oncol* 1997;45:89-93.
34. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998;88:43-50.
35. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-9.
36. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, et al. A new fixation device for the Leksell stereotactic system. Technical note. *J Neurosurg* 1987;66:626-9.
37. Linskey ME, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:227-33.
38. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg. Clin N Am* 1992;3:191-205.
39. Lyman JT, Kanstein L, Yeater F, et al. A helium-ion beam for stereotactic radiosurgery of central nervous system disorders. *Med Phys* 1986;13:695-9.
40. Mendenhall WM, Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for acoustic schwannomas [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:803-10.
41. Nieder C, Schwerdtfeger K, Steudel WI, et al. Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases. *Strahlenther Onkol* 1998;174:275-8.
42. Pasty O, Hartmann GH, Schlegel W, et al. Stereotactically guided convergent beam irradiation with a linear accelerator: localization-technique. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;99:61-4.
43. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain [see comments]. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
44. Patrice SJ, Tarbell NJ, Goumnerova LC, et al. Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:197-203.
45. Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998;88:641-6.
46. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-3569.

47. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42: 1239-44.
48. Schad LR, Boesecke R, Schlegel W, et al. Three-dimensional image correlation of CT, MR, and PET studies in radiotherapy treatment planning of brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:948-54.
49. Schad LR, Ehrlicke HH, Wowra B, et al. Correction of spatial distortion in magnetic resonance angiography for radiosurgical treatment planning of cerebral arteriovenous malformations. *Magn Reson Imaging* 1992;10: 609-21.
50. Schlegel W, Pastyr O, Bortfeld T, et al. Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided conformation therapy with linear accelerators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:781-7.
51. Shrieve DC, Loeffler JS. Advances in radiation therapy for brain tumors. *Neurol Clin* 1995;13:773-93.
52. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
53. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations [see comments]. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
54. Sturm V, Kober B, Hover KH, et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:279-82.
55. Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42: 437-43.
56. Tsai JS, Curran BH, Sternick ES, et al. Use of a 1 mm collimator to test the accuracy of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:579-86.
57. Valentino V, Schinaia G, Raimondi AJ. The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 122:60-70.
58. Varlotta JM, Shrieve DC, Alexander E, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:141-5.
59. Verhey LJ, Smith V, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:497-505.
60. Voges J, Sturm V, Deuss U, et al. LINAC-radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: preliminary results. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;65: Suppl:41-3.
61. Voges J, Treuer H, Erdmann J, et al. Linac radiosurgery in brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;62:Suppl:72-6.
62. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1055-63.
63. Wallner KE, Shelins GE, Pitts LH, et al. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg* 1987;67: 858-63.
64. Willner J, Flentje M, Bratengeier K. CT simulation in stereotactic brain radiotherapy - analysis of isocenter reproducibility with mask fixation. *Radiother Oncol* 1997;45:83-8.
65. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, et al. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:849-53.
66. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, et al. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:307-14.

*Korrespondenzanschrift: Priv.-Doz. Dr. Dr. Jürgen Debus,
Radiologische Klinik, Im Neuenheimer Feld 400,
D-69120 Heidelberg.*