

Abschlussbericht des

Gemeinsamen Bundesausschusses
nach § 91 Abs. 7 SGB V
“Krankenhausbehandlung“

Methode:
Protonentherapie

Indikation:
Zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM)

Laut Bekanntmachung
im Bundesanzeiger Nr. 45, Seite 1433 vom 04.03.2006

1.	Einleitung.....	3
2.	Grundlagen der arteriovenösen Malformationen (AVM).....	3
3.	Informationsgewinnung	11
4.	Entscheidungsfindung und -begründung.....	14
5.	Anlagen	17
	5.1 Anlage 1: Stellungnahmen	17
	5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie.....	18
	5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei arteriovenösen Malformationen.....	23
	5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien.....	45

1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation arteriovenöse Malformationen, im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V¹ wurde mit Datum vom 30.08.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“² fortgesetzt.

Mit Schreiben vom 20.10.2003 wurde vom Bundesverband der Deutschen Privatkrankenanstalten e. V. die Prüfung der „Voxel-to-Voxel Modulated Scanning“ Protonen Therapie (VVM-SPT) nach § 137c SGB V beantragt. Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V hat mit Annahme des Antrages beschlossen, die VVM-SPT nicht als eigenständige Methode zu beraten, sondern diese in das bereits aufgenommene Beratungsverfahren zur Protonentherapie zu integrieren.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Indikation Protonentherapie bei arteriovenösen Malformationen in der Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V vom 20.12.2005 nach vorheriger Vorbereitung im Unterausschuss Methodenbewertung beraten. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensregeln des ehemaligen Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. Die Verfahrensregeln sind kraft Gesetzes gemäß Art. 35, § 6 Abs. 4 GMG weiterhin gültig, wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner konstituierenden Sitzung vom 13.01.2004 bestätigt und waren gemäß § 48 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses anzuwenden. Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragten Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen der arteriovenösen Malformationen (AVM)

2.1 Definition und Epidemiologie

Es gibt unterschiedliche Arten vaskulärer Malformationen wie cavernöse Angiome, Teleangiektasien, venöse Anomalien, durale arteriovenöse Malformationen (AVM), zerebrale AVM und arteriovenöse Fisteln. Die Malformationen sind gleichmäßig über das gesamte Hirn verteilt und meist kongenitalen Ursprungs. Die Gefäßmalformationen, die für die Radiotherapie, also auch Protonentherapie, von Belang sind, sind die zerebralen arteriovenösen Malformationen. Die jährliche Inzidenz symptomatischer AVM beträgt nach amerikanischen Analysen 0,94 auf 100.000 Einwohner (Berman et al. 2000).

2.2 Pathologie, Klassifikation, Diagnostik

Das Zentrum der arteriovenösen Malformationen (AVM) wird Nidus genannt. Es handelt sich hierbei um eine Formation von Blutgefäßen, durch die ein arteriovenöser Gefäßshunt stattfindet. Sie können aus mehreren zuführenden Arterien und drainierenden Venen bestehen. Diese besitzen eine direkte Verbindung untereinander oder weisen im angiographischen Bild Fisteln auf. Diese Fisteln zeigen normalerweise einen Durchmesser von 0,5 - 2 mm. Kapillaren zwischen Arterien und Venen fehlen. Die beteiligten arteriellen und venösen Gefäße weisen morphologische Veränderungen auf: Die Membrana elastica der Gefäße verdickt sich und kann Brüche aufweisen, die Muskularis kann sich verdünnen und

¹ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

² i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

durch Bindegewebe ersetzt werden. Schließlich können ektatische Anteile aneurysmatische Veränderungen aufzeigen, die zu Rupturen und Thrombosen führen können.

Die am meisten gebräuchliche Klassifikation der AVM ist die sogenannte Spetzler-Martin-Klassifikation. Diese Einteilung wird im Wesentlichen durch die Operabilität einer AVM bestimmt. Als wesentliche Kriterien gehen die Größe der AVM und die Lage der Läsion in Bezug auf eloquente Areale des Gehirns ein und die Lage der drainierenden Venen.

Aus strahlentherapeutischer Sicht ist das Volumen der Läsion das entscheidende Kriterium. Das Zielvolumen umschließt den Nidus und nicht die gesamte AVM. In strahlentherapeutischen Publikationen korreliert man daher das Ergebnis der Behandlung mit dem Volumen der bestrahlten Malformation. Dabei gelten AVM $< 3 \text{ cm}^3$ als klein, $3-10 \text{ cm}^3$ als mittel und $> 10 \text{ cm}^3$ als groß.

2.3 Klinisches Bild

Klinisch manifestieren sich AVM häufig durch eine Hirnblutung, die häufig zu neurologischen Defiziten führt. Diese werden maßgeblich von der Lokalisation der Blutung determiniert. Häufiger als die intrazerebrale Blutung sind Hämorrhagien in den Subarachnoidalraum oder in die Ventrikel. Das zweithäufigste klinische Symptom ist der epileptische Anfall. Auch hier hängt das klinische Erscheinungsbild von der Lokalisation der AVM ab. Kopfschmerzen können ebenfalls das dominierende Symptom einer AVM werden oder auch eine Blutung anzeigen bzw. einen Hydrozephalus. Die veränderte Hämodynamik im Bereich der AVM kann zu fokalen Ischämien führen und neurologische Defizite verursachen.

Im Vordergrund bei der Entscheidung zur Therapie steht das Blutungsrisiko, welches je nach Autor mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 1 und 2,1 % und einem kumulativen Risiko nach 20 Jahren von bis zu 42 % angegeben wird. Fand initial eine Blutung statt, beträgt das jährliche Risiko ca. 2,5 % bei einem kumulativen Risiko nach 20 Jahren von 51 % (Forster et al. 1972; Drake 1979; Graf et al. 1983; Luessenhop 1984; Crawford et al. 1986). Wird die Diagnose AVM zum Zeitpunkt der Blutung gestellt, liegt die Mortalität bei bis zu 20 %.

2.4 Therapieverfahren

Das wesentlichste Ziel der Behandlung ist, das Blutungsrisiko zu reduzieren. Dieses Ziel kann nur erreicht werden, wenn es gelingt, die AVM vollständig zu obliterieren (Yasargil 1987, 1988). Die partielle Obliteration reicht nicht aus. Andere wesentliche Behandlungsziele bestehen aus einer Reduktion des Risikos für Krampfanfälle oder einer Reduktion etwaiger Raumforderungen. Weiterhin kann die Behandlung darauf ausgerichtet sein, etwaige fokale neurologische Defizite zu verbessern, wodurch „Steal“-Phänomene und ungünstige arterielle und venöse Druckverhältnisse beseitigt werden (Kupersmith et al. 1999).

Operation

Eine sorgfältige Auswahl von Patienten, die für eine Operation in Frage kommen, ist zwingend notwendig. Das therapeutische Ergebnis bzw. Komplikationsrisiko kann heute nach der Spetzler-Martin-Klassifikation abgeschätzt werden (Spetzler & Martin 1986). Heros und Mitarbeiter analysierten eine Kohorte von 153 Patienten, bei denen eine komplette Exzision der AVM erreicht wurde. Das Ergebnis nach Operation korrelierte mit dem Spetzler-Martin-Grad mit guten Resultaten bei 100 %, 94,3 %, 88,6 %, 61 % und 28,6 % in Abhängigkeit von den Graden 1 - 5. 98,7 % der Patienten, die einen Spetzler-Martin-Grad von 1-3 aufwiesen, zeigten ein gutes klinisches Ergebnis, wohingegen die Spätmortalität und Mortalität bei Patienten mit den Graden 4 und 5 bei 12,2 bzw. 38,4 % lag. Die Spetzler-Martin-Klassifikation erlaubt daher eine gute Risikoabschätzung. Die mikrochirurgische

Resektion gehört heute zum Goldstandard für die Behandlung operabler arteriovenöser Malformationen. Durch die neuen Techniken können angiographisch vollständige Verschlüsse zwischen 94 und 100 % erwartet werden (Heros et al. 1990, Schaller et al. 1998). Patienten, die sich für eine Operation qualifizieren, da die präoperative Risikoabwägung unter Berücksichtigung des Spetzler-Martin-Grades ein günstiges Nutzen-Risikoverhältnis erwarten lässt, sollen daher keinem anderen Therapieverfahren zugeführt werden. Die Operation kann zu einer sofortigen Reduktion des Blutungsrisikos auf Null führen.

Neuroradiologische Intervention

Das Verfahren beruht auf einer Embolisation der zuführenden Arterien. Die Effektivität der Embolisation ist schwierig zu erheben und mit Ergebnissen nach Operation zu vergleichen, da i. d. R. komplex konfigurierte und chirurgisch nicht erreichbare AVM der Embolisation zugeführt werden.

Die Integrierung einer präoperativen, präradiochirurgischen kurativen und palliativen Embolisation ist heute eine therapeutische Option. Gobin et al. (1996) berichtete über einen erfolgreichen Verschluss der AVM durch Embolisation lediglich bei 11 % der Patienten mit arteriovenösen Malformationen. Jedoch konnte in 76 % der Fälle die Größe der Läsion reduziert werden, so dass schließlich eine erfolgreiche stereotaktische Einzeitbestrahlung durchgeführt werden konnte. Die Erfahrung konnte von Henkes et al. (1998) bestätigt werden. Innerhalb eines multidisziplinären Behandlungsprogramms konnte eine Größenreduktion in 10 – 95 % der Fälle erreicht werden. Nur 4 von 64 Patienten (6 %) erlitten Komplikationen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist aufgrund der zeitlichen Latenz bis zum Wirkungseintritt nur dann indiziert, wenn eine Therapie mittels der sofort das Blutungsrisiko eliminierenden Therapieverfahren Operation und/oder Embolisation nicht in Betracht kommt bzw. nicht durchführbar ist.

Sie ist damit in diesen Fällen Therapie der zweiten Wahl. In primär inoperablen bzw. nur mit zu großem Risiko behandelbaren Fällen ist Strahlentherapie heute aber Therapie der Wahl, sofern die Erkrankung technisch mit dem Ziel der vollständigen Obliteration bestrahlt werden kann.

Das Konzept der Strahlentherapie beruht heutzutage im Wesentlichen auf Einzeit-Bestrahlungsverfahren.

In zwei größeren älteren Serien von Johnson (1975) and Glanzmann (1978) mit insgesamt 118 Patienten hatte sich die fraktionierte Therapie als nicht effektiv herausgestellt. In der ersteren Serie kam es bei 9 von 20 Patienten zu einem Verschluss der AVM. In der Serie von Glanzmann konnte bei keinem Patienten ein Verschluss erreicht werden. 4 von 18 Patienten in dieser Serie zeigten eine Progression der vorliegenden neurologischen Defizite. Aufgrund dieser Erfahrungen hat sich die fraktionierte Radiotherapie nicht durchsetzen können. Neuere Ansätze mit hypofraktionierten Therapieformen sind heute noch experimentell.

Die größten Erfahrungen liegen über die Anwendungen einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung (sogenannte Radiochirurgie) vor.

Linearbeschleuniger-gestützte Systeme/Gamma-Knife

Colombo et al. berichten 1994 bei stereotaktischer Einzeittherapie mittels Linearbeschleuniger Verschlussraten von 97 % bei Läsionen < als 15 mm Durchmesser, 74 % bei Läsionen von 15-25 mm und 33 %, wenn der Durchmesser 25 mm überschritt. Die berichteten Verschlussraten sind unter der Einschränkung, dass 82 % der Patienten angiographiert wurden, zu betrachten.

In einer der größten Serien von Karlsson et al. (1997) (1319 konsekutive Patienten/Gamma-Knife) konnte gezeigt werden, dass die Verschlussrate mit zunehmender Dosis im Randbereich der AVM zunimmt. Die optimale Bestrahlungsdosis für AVM ist unverändert Diskussionsgegenstand. Die Obliterationsraten zeigen anscheinend eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Sie wird mit 70 % bei 16 Gy, 90 % bei 20 Gy und 95 % bei 22 Gy in der Serie von Flickinger et al. (1996) angegeben. Die am häufigsten angegebene Empfehlung liegt bei 20 Gy, wobei andere Autoren (Ellis et al. 1998) auch 15 Gy empfehlen. Die Arbeitsgruppe von Kirkeby et al. (1996) untersuchte die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie von arteriovenösen Malformationen. Es wurden 2 x 14 Gy appliziert. Die AVM konnte bei 14 von 15 Patienten mit kleineren Läsionen beseitigt werden. Bei größeren Malformationen konnte kein Verschluss erreicht werden.

Ein HTA-Bericht des australischen Medicare Services Advisory Committee (MSAC) aus dem Jahr 2000 evaluierte die Literatur bis 1999 und kam zu der Einschätzung, dass aufgrund eines mangelhaften Follow-up und insbesondere einer zu geringen Zahl von Kontroll-Angiographien lediglich eine sehr konservative Schätzung von 2-Jahres-Obliterationsraten zwischen 26 und 68 Prozent möglich sei (Anteil der angiographisch nachgewiesenen Obliterationen aller grundsätzlich für eine Angiographie geeigneten Patienten). Der Bericht kommt aber auch zu dem Schluss, dass die Radiochirurgie für Patienten eine geeignete Behandlungsoption sei, deren AVM eine OP nicht zulasse oder die aufgrund von Komorbiditäten nicht operabel seien.

Auch von anderer Seite wurden Studien zu mehr patientenzentrierten Endpunkten wie Blutungsraten, neurokognitiver Leistungsfähigkeit oder Überleben zusätzlich zum Surrogatparameter „angiographisch dokumentierte Okklusion“ gefordert.

Die seither erschienenen Studien zeigten u. a. folgende Ergebnisse:

Das Blutungsrisiko (ohne Therapie ca. 2 % p.a. ohne bisherige Blutung, erhöht sich im ersten Jahr nach einer vorangegangenen Blutung gering, wobei es sich für die ersten Wochen nach einer Blutung verdoppelt (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2003) nach Radiochirurgie konnte von Karlsson et al. (2001) erneut quantifiziert werden und betrug 1,8 % p.a.. Dabei bestand insbesondere eine Korrelation einerseits zwischen einer hohen Randdosis und einem geringeren Blutungsrisiko und andererseits zwischen einem großen Volumen der AVM und einem hohen Blutungsrisiko (Karlsson et al. 2001).

Eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen bei n = 93 Patienten mit einem minimalen Follow-up von 2 Jahren nach Radiochirurgie konnte nicht gezeigt werden (Steinvorth et al. 2002).

Die Okklusionsraten schließlich, die Hauptkritikpunkt waren, wurden weiter untersucht. Shin et al. (2004) konnten zeigen, dass in CT und MRT nachgewiesene Rest-AVM in 100 % auch angiographisch noch nachweisbar waren. 42/197 (21 %) der Fälle mit in CT oder MRT fehlendem Residuum hingegen zeigten angiographisch noch ein Rest-AVM. In dieser Serie wurden 320 von 408 Patienten (mittleres AVM-Volumen 1,9 cm³) angiographisch nachuntersucht, 260/408 = 64 % aller Patienten und 81 % der Nachuntersuchten zeigten eine angiographisch belegte Okklusion.

Ähnliche Daten waren von Inoue & Ohye (2002) berichtet worden (57 % aller bzw. 81,3 % der angiographisch nachuntersuchten Patienten).

Bei großen AVM (> 10 cm³) schließlich wurde zusätzlich zu den alten Ergebnissen von Flickinger et al. (1991 und 1999a) (20/49 Fälle mit Obliteration) eine weitere Serie publiziert (Pan et al. 2000). Er berichtet über 76 Patienten mit AVM > 10 cm³ und wies in 24 Fällen angiographisch eine komplette Obliteration nach. Nur drei dieser Patienten hatten ein neurologisches Defizit (motorische Schwäche). Von dieser Gruppe wird daher die obere Grenze des Einsatzes des Gamma-Knife derzeit bei 30 cm³ angesetzt.

Diese Daten haben dazu geführt, dass in neueren Übersichtsarbeiten und Empfehlungen die Radiochirurgie einen gesicherten Stellenwert im therapeutischen Arsenal bei AVM einnimmt.

Sowohl Fleetwood & Steinberg (2002) als auch die American Heart Association (AHA; in ihrer Stellungnahme „Recommendations for the Management of Intracranial Arteriovenous Malformations“ (Ogilvy 2001)) teilten – AHA auf Grundlage von Evidenzen des Levels III – in ihren Arbeiten diese Einschätzung, AHA mit folgender Formulierung: “Radiochirurgie kann bei Läsionen erwogen werden, bei denen chirurgisches oder endovaskuläres Vorgehen zu riskant erscheint. Die Wirkung ist insgesamt besser bei kleinen Läsionen, bei denen sie im Gegensatz zu großen Läsionen als Primärtherapie in Betracht kommt. Die Größe ist jedoch nicht der einzige Faktor, der für die Therapieentscheidung ausschlaggebend ist. Exakte Lokalisation, Alter, Symptome und angiographische Anatomie müssen in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Bei kleinen, chirurgisch zugänglichen Prozessen (Spetzler-Grad I oder II) ist die Chirurgie risikoärmer als die Radiochirurgie. Radiochirurgie kann bei größeren Läsionen (Spetzler-Grad II bis V) dann in Betracht gezogen werden, wenn die Okklusion der Läsion Therapieziel ist. Subtotale Behandlung der AVM mit Embolisation und/oder Radiochirurgie setzt den Patienten den Risiken der Prozedur aus, ohne das Blutungsrisiko zu verringern.“³

Schließlich sind auch Langzeitdaten für die Therapie bei Kindern berichtet (Shin et al. 2002, Smyth et al. 2002).

Komplikationen. In einer neueren Analyse von Flickinger et al. (1999b), in der die Daten von 1255 Patienten aus unterschiedlichen Zentren analysiert wurden, traten bei 102 Patienten (8 %) Komplikationen nach entweder stereotaktischer Einzeitbestrahlung mit Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger-gestützten Systemen auf. Todesfälle waren selten (< 0,2 %). Die am häufigsten beobachteten Komplikationen waren Therapiefolgen am Hirnparenchym (6,4 %). Andere Komplikationen schlossen Hirnnervenverletzungen (1 %) und neue oder zu-nehmende Krampfanfälle ein (0,8 %). In der Bildgebung fassbare Veränderungen ohne begleitende klinische Symptomatik scheinen häufiger gesehen zu werden. In der Serie von Kihlstrom et al. (1997) zeigten 28 % der Patienten zystische Formationen, 61 % Kontrastmittel anreichende Areale und 17 % Signalanhebungen in der T2-Wichtung.

Damit kann insgesamt festgestellt werden, dass die Einzeitbestrahlung an Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger bei Patienten, die sich für eine Operation nicht qualifizieren, bei denen aber eine Radiochirurgie mit kurativem Ansatz praktikabel erscheint, Therapie der Wahl ist. Die frühere Grenze von 10 cm³ Nidus-Volumen ist nach oben verschoben worden. Serien von bis über 20 cm³ wurden veröffentlicht.

Kombinierter Behandlungsansatz

Große AVM an ungünstigen, chirurgisch nicht erreichbaren Lokalisationen sind für alleinige radiochirurgische Maßnahmen häufig nicht geeignet. Hier kommen kombinierte Behandlungen (Chirurgie, Embolisation und Radiochirurgie) zum Einsatz. Über diese Vorgehensweisen liegen jedoch keine gesicherten Daten vor.

³ "Recommendations Radiosurgery can be considered in lesions thought to be at high risk from a surgical or endovascular standpoint. The overall efficacy of radiosurgery is higher for small lesions, and therefore, this modality may be considered as a primary treatment for smaller as opposed to larger lesions. However, size is not the only factor in the final determination of treatment. The exact location, patient age, symptoms, and angiographic anatomy must be considered in this decision process. For small, surgically accessible lesions (Spetzler-Martin grade I or II), surgery has fewer risks than radiosurgery. Radiosurgery may be considered in larger lesions (Spetzler-Martin grade II through V) only if the overall goal is complete obliteration of the lesion. Partial treatment of a larger lesion with radiosurgery or embolization subjects the patient to the risks of the procedure without eliminating the risk of hemorrhage."

2.5 Behandlung unter Beratung

Die Behandlung unter Beratung ist Bestrahlung arteriovenöser Malformationen mittels Protonen, mit dem Ziel des Verschlusses und/oder der Verhinderung einer Blutung. Theoretisch kann die Protonentherapie - unter der Annahme einer Dosiswirkungsbeziehung - aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften den Vorteil bieten, auch größere und irregulär konfigurierte Zielvolumina homogen und mit einer ausreichenden Dosis unter bestmöglicher Schonung der benachbarten Gewebsstrukturen zu bestrahlen. Ob dieser theoretische Vorteil von klinischer Relevanz ist, ist ein Gegenstand dieser Beratung.

Für die Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die jeweilige Tumorgeometrie kommen verschiedene Verfahren der Strahlformung zum Einsatz. Bei der Protonentherapie werden passive Verfahren, die so genannte Scattering-Methode, und aktive Verfahren der Strahlformung, das so genannte Scanning, verwendet. Die aktive Strahlformung erfolgt durch Magnete, die den schmalen Protonenstrahl von Punkt zu Punkt (voxel-to-voxel) lenken und damit das Volumen schrittweise nacheinander bestrahlt wird. Das Voxel-to-Voxel-Bestrahlungsverfahren stellt somit eine Unterform der Protonenbestrahlung dar. Gegenüber dem klassischen Scattering Verfahren ist das Scanning Verfahren eine Weiterentwicklung zur Anpassung der Protonentherapie an unregelmäßig geformte Zielvolumina. Daher ist der Einsatz des Voxel-to-Voxel-Verfahrens bei allen modernen Protonenanlagen eingeplant. Eine grundsätzliche Notwendigkeit, das Voxel-to-Voxel-Verfahren getrennt zu beraten, besteht somit nicht.

2.6 Literatur zur Einleitung

Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES Jr, Mohr JP, Young WL. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000; 47 (2): 389-96.

Colombo F, Pozza F, Chiarego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations; an update. *Neurosurgery* 1994; 34: 14-21.

Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MDM. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1-10.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2003) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Behandlung zerebraler Arteriovenöser Malformationen (zAVM). 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003.

Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg* 1979; 26: 145-208.

Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1998; 89: 104-10.

Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet*. 2002; 359 (9309): 863-73. Review.

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose selection in stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin North Am* 1999a 10: 271-80.

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, Schomberg PJ, Sneed P, Larson D, Smith V, McDermott MW, Miyawaki L, Chilton J, Morantz RA, Young B, Jokura H, Liscak R. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformations radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999b; 44: 67-74.

Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991; 57 (1-2): 99-105.

Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 873-9.

Forster DMC, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972; 37: 562-70.

Glanzmann C.: Zerebrale arteriovenöse Missbildungen – Verlauf bei 18 Fällen nach Radiotherapie. *Strahlentherapie* 1978; 154: 305.

Gobin YP, Lauren A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, Casasco A, Lefkopoulos D, George B, Merland JJ. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996; 85: 19-28.

Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983; 58: 331-7.

Henkes H, Nasher HC, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kuhne D. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* 1998; 20: 479-92.

Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision for cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 1990; 26: 570-8.

Inoue HK, Ohye CO. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002; 97: 474-6.

Johnson RT. (1975): Radiotherapy of cerebral angiomas, with a note on some problems in diagnosis. In: *Cerebral Angiomas. Advances in Diagnosis and Therapy*, pp 256-66. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York.

Karlsson B, Lax I, Soderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49 (4): 1045-51.

Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997; 40: 425-31.

Kihlstrom L, Guo WY, Karlsson B, Lindquist C, Lindquist M. Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. *J Neurosurg* 1997; 86: 589-93.

Kirkeby J, Bakke S, Tveraa K, Hirschberg H. Fractionated stereotactic radiation therapy for intracranial arteriovenous malformations. In: Proceedings of the meeting of the American society for stereotactic and functional neurosurgery, Marina del Rey, Calif., 1995, Part II Stereotact Funct Neurosurg 1996; 66: 10-4. Karger AG, Basel.

Kupersmith MJ, Berenstein A, Nelson PK, ApSimon HT, Setton A. Visual symptoms with dural arteriovenous malformations draining into occipital veins. *Neurology* 1999; 52:156-68.

Luessenhop AJ. (1984): Natural history of cerebral arteriovenous malformations. In: Wilson CB, Stein BM (eds) Intracranial arteriovenous malformations, pp 12-23. Williams & Wilkins, Baltimore.

Medicare Services Advisory Committee (MSAC). Gamma knife radiosurgery. MSAC application 1028. Assessment report. Commonwealth Department of Health and Ageing. Canberra 2000.

Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD Jr, Kondziolka D, Rosenwasser R, Young WL, Hademenos G. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1458-71.

Pan DH, Guo WY, Chung WY, Shiau CY, Chang YC, Wang LW. Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2000; 93 Suppl 3: 113-9

Schaller C, Schramm J, Haun D. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 547-54.

Shin M, Kawamoto S, Kurita H, Tago M, Sasaki T, Morita A, Ueki K, Kirino T. Retrospective analysis of a 10-year experience of stereotactic radio surgery for arteriovenous malformations in children and adolescents. *J Neurosurg*. 2002; 97 (4): 779-84.

Shin M, Maruyama K, Kurita H, Tago M, Terahara A, Morita A, Ueki K., Takakura K, Kirino T. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. *J Neurosurg* 2004; 101: 18-24.

Smyth MD, Sneed PD, Ciricillo SF, Edwards MS, Wara WM, Larson DA, Lawton MT, Gutin PH, McDermott MW. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience. *J Neurosurg* 2002; 97: 48-55.

Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476-83.

Steinvorth S, Wenz F, Wildermuth S, Essig M, Fuss M, Lohr F, Debus J, Wannenmacher M, Hacke W. Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: prospective long-term follow-up. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2002; 54: 1430-7.

Yasargil MG. (1987): *Microneurosurgery*, vol IIIA. AVM of the Brain, History, Embryology, Pathological Considerations, Hemodynamics, Diagnostic Studies, Microsurgical Anatomy. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

Yasargil MG. (1988): *Microneurosurgery*, vol IIIB. AVM of the Brain, Clinical Considerations, General and Special Operative Techniques, Surgical Results, Nonoperated Cases, Cavernous and Venous Angiomas, Neuroanesthesia. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 5.1 genannten Organisationen.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation arteriovenöse Malformationen (AVM), erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, HSTAT, ISTAHC Database, TRIP Database, CCMed, AWMF-Leitliniendatenbank, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cancerlit und bei in der Cochrane Library nicht aufgenommenen HTA-Institutionen. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation Protonentherapie bei AVM befassen. Weiterhin wurde erneut während des Beratungsprozesses zweimal ein Update der Recherche bezüglich aktueller Publikationen durchgeführt. Der zwischenzeitlich gestellte weitere Antrag zur Voxel-to-Voxel-Modifikation der Protonenbestrahlung führte zu einer erneuten Überprüfung der Strategie. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Recherche ohne Modifikation auch Daten zu dieser Modifikation zu finden geeignet war, so dass eine Änderung deswegen nicht erforderlich war. Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.2 beigefügt.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers wurde diese Liste zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist. Die gefundenen Literaturstellen sind in Anlage 5.3 beigefügt.

Diese Literaturstellen wurden dann im Volltextdokument auf die Relevanz bezüglich der zu beratenden Indikation überprüft.

Als relevant für die Protonentherapie wurden 13 Publikationen eingestuft (s. a. Anlage 5.4).

1. **Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD.** Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1983; 309 (5): 269–70.
2. **Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM and Hoffmann B.** Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1994; 81 (5): 683–9.
3. **Barker FG, Butler WE, Lyons S, Cascio E, Oglivy CS, Loeffler JS, Chapman PH.** Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003; 99 (2): 254–63.
4. **Silander H, Pellettieri L, Enblad P, Montelius A, Grusell E, Vallhagen-Dahlgren C, Isacson, Nyberg G, Moström U, Lilja A, Gál G, Blomquist E.** Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurol Scand* 2004; 109 (2): 85–90.
5. **Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ.** Le traitement par faisceaux de particules : hadrontherapie partie I : bases physiques et experience clinique de la protontherapie. [Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons]. *Cancer-Radiother.* 2003; 7(5): 321–39.
6. **Fleetwood IG, Steinberg GK.** Arteriovenous malformations. *Lancet* 2002; 359 (9309): 863-73.

7. **International RadioSurgery Association (IRSA).** Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM). (Radiosurgery Practice Guideline Report; no. 2-03). Harrisburg (PA): IRSA, 2003.
8. **Hailey D.** Stereotactic radiosurgery: an update. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton Alberta, 2002.
9. **Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.** Stereotactic radiosurgery in treating arteriovenous malformations of the brain. [Stereotaktisk strålkirurgi vid kärmissbildningar (AVM) i hjärnan]. SBU Alert. Stockholm, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2001.
10. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Behandlung zerebraler Arteriovenöser Malformationen (zAVM). 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003.
11. **Vernimmen FJ, Slabbert JP, Wilson JA, Fredericks S, Melvill R.** Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62 (1): 44–52.
12. **Hayes Inc.** Proton beam therapy. Lansdale, PA: Hayes, Inc. 2004.
13. **Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Y, Garmashov Y, Pak VA.** Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg 1989; 53 (3): 157-66.

In der Arbeit von Kjellberg et al. (1983) handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Massachusetts General Hospital Boston. Die Mortalitätsrate bzw. Rate an neuen Blutungen war gering. 11 % der Patienten erlitten eine Komplikation (8 von 74 Patienten). Die Abgrenzung der 74 detailliert ausgewerteten Patienten vom Gesamtkollektiv (205 behandelte Patienten) erscheint unklar.

Seifert et al. (1994) analysierten retrospektiv 68 Patienten, die von Deutschland zum Massachusetts General Hospital zur stereotaktischen Bragg-Peak Protonentherapie überwiesen wurden. Insofern sind diese Patienten in der Serie von Kjellberg enthalten. Nach ihren Erfahrungen waren die Behandlungsergebnisse jedoch enttäuschend (Seifert et al. 1994). Die unterschiedlichen Ergebnisse nach identischen Therapiekonzepten bleiben ungeklärt.

Barker et al. (2003) berichten retrospektiv über das Komplikationsrisiko der Serie von Kjellberg. Das Risiko für Komplikationen wird mit 4,1 % eingestuft und liegt damit in etwa im Bereich, der auch bei anderen Bestrahlungsmethoden (Linearbeschleuniger-gestützte Systeme/Gamma-Knife) beobachtet wird. Aufgrund der Art der Datenerhebung (Informationen bzw. Daten teilweise Telefongesprächen entnommen) weist dieser Wert einen hohen methodischen Bias auf und kann aufgrund der abweichenden Bestrahlungstechnik auch nicht direkt in Relation zu heutigen Ergebnissen gesetzt werden.

Insgesamt erschienen drei Publikationen (Kjellberg et al. 1983, Seifert et al. 1994, Barker et al. 2003) über Patienten aus einem Institut. Die Arbeiten sind insgesamt nur von historischem Interesse, da ein heute nicht mehr vertretbarer Ansatz gewählt wurde. Die damalige Annahme, man könne die Gefäße mit Strahlentherapie stabilisieren und damit das Blutungsrisiko reduzieren, ist der sicheren Erkenntnis gewichen, dass nur ein Verschluss der Läsion Blutungsrisiko und Prognose der Patienten verbessern. Die gewählte Therapieform ist daher obsolet.

Silander et al. (2004) untersuchten prospektiv eine hypofraktionierte Protonenbestrahlungstechnik. Die Autoren sind der Meinung, ein Vorteil der Protonentherapie liege darin, dass man mittels Protonen auch mittlere und große Volumen behandeln könne. Die Ergebnisse mit Okklusionsraten von 7/10 bei Volumina $< 10 \text{ cm}^3$ und 5/6 bei $10\text{-}15 \text{ cm}^3$ entsprechen grosso modo denen der Radiochirurgie, die bis hin zu Volumina von 15 cm^3 (entsprechend einem Durchmesser von 3,1 cm) eingesetzt wird. In der Klasse $15 \text{ cm}^3 - \text{ca. } 30 \text{ cm}^3$ sind keine Patienten behandelt worden, die Ergebnisse bei den mit bisherigen radiotherapeutischen Methoden nicht effektiv behandelbaren sehr großen Volumina ($> 30 \text{ cm}^3$) sind jedoch mit einer Okklusionsrate von 0/10 ebenfalls schlecht, so dass ein Nutzen

der Protonentherapie für diese sonst schlecht behandelbare Gruppe aus den Daten nicht hervorgeht. Vergleichende Daten zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Noel et al. (2003) kamen in einem Review zu der Schlussfolgerung, dass ein Nutzen der Protonentherapie bei AVM nach der aktuellen Datenlage auch im Kontext anderer Therapieverfahren nicht belegt ist.

Fleetwood & Steinberg (2002) ordneten in ihrem Review die Protonentherapie ebenfalls als Ausprägung der Radiochirurgie ein und empfahlen aufgrund theoretisch günstigerer Dosisverteilung, jedoch ohne eine Literaturstelle zur Protonentherapie zu benennen, diese für AVM > 3,5 cm Durchmesser.

Die Leitlinie der International RadioSurgery Association (IRSA) basiert auf einer Literatur-Recherche bis 2003. Sie erwähnt die Protonentherapie als eine Ausprägungsform der Radiochirurgie, identifiziert jedoch keine einzige Literaturstelle zur Protonentherapie der AVM.

Im HTA von Hailey et al. (2002) AHFM (The Alberta Heritage Foundation for Medical Research) ist keine systematische Bewertung der Protonentherapie in der Behandlung der zerebralen AVM zu finden. Die Protonentherapie wird nur in der Einleitung anhand älterer Daten (die der Ausschuss berücksichtigt hat) erwähnt. Die Aktualisierung dieses HTA aus dem Jahre 2003 wird nicht gesondert berücksichtigt, da zwischen 2002 und 2003 keine neue Primärliteratur zur Protonentherapie der zerebralen AVM veröffentlicht wurde.

Der schwedische Kurz-HTA (SBU 2001) sieht im Wesentlichen aufgrund theoretischer Überlegungen den Vorteil der Protonentherapie nur für die Behandlung von großen AVM. Der Schwerpunkt des Berichts liegt bei der Beurteilung von Gamma-Knife und Linearbeschleuniger bei der Therapie von AVM. Eine detaillierte Auseinandersetzung mit der Protonentherapie erfolgt nicht, jedoch werden tabellarisch die Kosten aller drei Verfahren gegenübergestellt.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2003) kann bei arteriovenösen Malformationen eine Protonentherapie optional durchgeführt werden. Zu dieser Empfehlung liegen keine publizierten klinischen Daten vor.

Vernimmen et al. (2005) hingegen berichten Verschlussraten von 67 % bei AVM $\leq 14 \text{ cm}^3$ (n=26) und 43 % bei AVM $> 14 \text{ cm}^3$ (n=38). Diese Arbeit füllt die Lücke in der Größenklasse zwischen 15 und 30 cm^3 aus, die in den Daten von Silander et al. 2004 besteht. Er findet eine Dosisabhängigkeit (keine Vollremissionen bei AVM mit einer Dosis $< 17,25 \text{ SFecGyE}$), jedoch keine strikte Abhängigkeit von der Größe der Läsion (CR bis 38,7 cm^3 ; CR = complete obliteration). Die Toxizitäten sind moderat.

Der HTA von Hayes (2002) wurde im Zuge der Update-Recherche aufgrund fehlender neuer Primärstudien nicht berücksichtigt.

Die Arbeit von Heikinnen et al. (1989) entstammt einer Ära, in der Diagnostik und Therapie von AVM mit heutigen Standards nicht vergleichbar sind. Die Ergebnisse können für die Entscheidungsfindung unter heutigen Bedingungen nicht herangezogen werden.

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die Protonentherapie bei arteriovenösen Malformationen (AVM) alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden – die Kriterien ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse?

Für die Behandlung zerebraler arteriovenöser Malformationen (AVM) stehen grundsätzlich vier unterschiedliche Therapiestrategien zur Verfügung: die alleinige Beobachtung, mikrochirurgische Operation, stereotaktische Radiochirurgie oder endovaskuläre Embolisation.

Trotz vorliegender Leitlinienempfehlungen ist die Entscheidung für die jeweils optimale Therapie der AVM gegenüber anderen Erkrankungen in sehr hohem Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Insbesondere Größe und Lokalisation der AVM bestimmen die Wahl der Therapie. Nicht bei allen Patienten kann jede Methode angewendet werden. Die Therapiemethoden gehen in unterschiedlichem Ausmaße mit dem Risiko eines neurologischen Defizites durch Schädigung umliegender Hirngewebestrukturen einher. Bei der Mikrochirurgie ist mit einem permanentem neurologischen Defizit bis zu 15 %, bei kleinen, leicht erreichbaren Läsionen < 5 % zu rechnen. Für die Radiochirurgie liegt dieses Risiko bei 1-10 % (MSAC 2000). Aufgrund fehlender kontrollierter Vergleichsstudien wird die Therapieentscheidung zusätzlich erschwert. Angesichts der erheblichen individuellen Unterschiede der Patienten mit AVM erscheint auch die zukünftige Durchführung von Vergleichsstudien problematisch. Hinzu kommt, dass bei AVM „kontrollierte, prospektive, randomisierte Studien zur Erforschung der Wirksamkeit von Therapien allgemein nicht für ethisch vertretbar gehalten werden“ (DGN-Leitlinie). Nicht desto trotz kann unter Berücksichtigung des allgemeinen Standes der medizinischen Erkenntnis an der Wirksamkeit der drei therapeutischen Verfahren für jeweils spezifische Patientengruppen nicht gezweifelt werden (siehe hierzu MSAC 2000, Fleetwood & Steinberg 2002, IRSA 2003).

Die Therapieentscheidung wird in der Regel in einem multidisziplinärem Team aus Neurologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen und Strahlentherapeuten unter Einbeziehung der Patientenpräferenz getroffen. Hierbei sind insbesondere folgende Faktoren zu berücksichtigen: Patientenalter, Allgemeinzustand und Komorbidität des Patienten, vorherige Blutungsanamnese, vorherige therapeutische Prozeduren, Volumen der AVM, Lokalisation der AVM und die Symptomanamnese. „Das Behandlungsziel ist die vollständige Ausschaltung der AVM aus dem Kreislauf. Sekundäres Behandlungsziel ist die Therapie von hämodynamisch bedingten neurologischen Defiziten und Anfällen. Vor Beginn der Behandlung ist zu prüfen, ob dies mit den verfügbaren therapeutischen Mitteln und vertretbarem Risiko möglich ist“ (DGN).

Die Strahlentherapie ist aufgrund der zeitlichen Latenz bis zum Wirkungseintritt nur dann indiziert, wenn eine Operation mit der Möglichkeit einer sofortigen Beseitigung des Spontanblutungsrisikos nicht durchgeführt werden kann. Sie ist damit in diesen Fällen Therapie der zweiten Wahl. Bei primär inoperablen bzw. Fällen mit zu hohem Operationsrisiko wird die Strahlentherapie meist als Therapie der ersten Wahl gesehen, sofern die Erkrankung technisch mit dem Ziel der vollständigen Obliteration bestrahlt werden kann.

Bei der Beurteilung der verschiedenen strahlentherapeutischen/radiochirurgischen Verfahren (Gamma-Knife®, Linearbeschleuniger-gestützte Systeme, Partikel-Bestrahlung) geben die vorhandenen Studien nur einen Anhalt für die Effektivität der verschiedenen Verfahren. Entscheidend für den Erfolg der radiochirurgischen Therapie bei AVM ist nicht die Art der Strahlung, sondern die relativ hoch einzubringende Dosis im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Hirngewebes. Es besteht eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung für die Obliterationswahrscheinlichkeit, so dass diese über 90 % beträgt, wenn eine

Randdosis von mindestens 20 Gy gegeben wird (Lunsford et al. 1991). Um dieses Ziel zu erreichen muss grundsätzlich vorab eine sorgfältige konformale Bestrahlungsplanung erfolgen.

Vor diesem allgemeinen Hintergrund sind auch die im zuvor beschriebenen Ablauf der Informationsgewinnung identifizierten Studien zur Protonentherapie einzuordnen. Drei Studien aus einem Zentrum (Kjellberg et al. 1983, Seifert et al. 1994 und Barker et al. 2003) sind nur noch von historischem Interesse, da sie nicht für alle Patienten durchgängig die Obliteration der AVM als therapeutisches Ziel hatten und daher nicht geeignet sind, über den therapeutischen Effekt der Protonentherapie eine ausreichende Aussage zu treffen. Die Studie von Silander et al. (2004) zeigt, dass mit hypofraktionierter Protonenbestrahlung bei AVM bis zu einer Größe von 15 ml eine Obliteration ohne schwerwiegende Nebenwirkungen erreicht werden kann. Bei sehr großen AVM (> 25 ml) gelang jedoch keine vollständige Obliteration.

Vernimmen et al. berichten 2005 jedoch u. a. neben kleinen AVM auch über 38 Patienten mit AVM > 14 cm³. Es zeigte sich, dass Obliterationen bis zu Volumina von 38,7 cm³ auftraten. Die nachgewiesene Dosisabhängigkeit bestätigt die These, dass für einen Erfolg der Strahlentherapie die Höhe der einzubringenden Dosis ein entscheidender Faktor ist. Diese Daten stützen insgesamt die Annahme, dass mittels hypofraktionierter Protonentherapie insbesondere auch große AVM bei ausreichender Dosis vollständig obliteriert werden können.

Für die Therapie mittels Gamma-Knife® oder Linearbeschleuniger-gestützte Systeme liegen gute Obliterationsergebnisse in der Mehrzahl für kleinere AVM vor, wobei sich hier die publizierten Studien (im Wesentlichen retrospektive Fallserien) insgesamt auf über 1000 Patienten beziehen. Große AVM und AVM mit sehr komplexer Geometrie sind mit Photonen jedoch schwierig zu bestrahlen. Aufgrund allgemein- und planungstheoretischer Vorteile gibt es daher speziell für diese Patientengruppe Empfehlungen für die Protonentherapie (Fleetwood & Steinberg 2002). Übertragbare Ergebnisse mit Schwerionen an 230 Patienten (Fabrikant et al. 1992) können diese Empfehlung stützen. Des Weiteren sind bei der Therapieentscheidung Aspekte des Strahlenschutzes besonders zu berücksichtigen. Da es sich bei AVM grundsätzlich um eine gutartige Erkrankung handelt, die kurativ behandelt werden kann, und die Patienten häufig noch eine lange Lebenserwartung haben (so werden auch Kinder bestrahlt), ist neben der Akuttoxizität insbesondere auch das Langzeitrisiko der Bestrahlung zu berücksichtigen. Insbesondere spielen theoretische Überlegungen zum Vorteil einer Umfeldbestrahlung, wie sie gelegentlich bei der Strahlentherapie von Malignomen diskutiert werden, keinerlei Rolle.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass ein genereller Ausschluss der Protonentherapie aus der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für die Krankenhausbehandlung, auch angesichts der geringen Fallzahl von geeigneten Patienten, nicht begründbar ist. In Bezug auf die Wirksamkeit zur Obliteration zerebraler AVM ist die Protonentherapie der Photonentherapie nicht unterlegen, bei großen AVM sogar einzige effektive Therapieoption. Die Protonentherapie ist daher eine mögliche therapeutische Option für Patienten mit therapiebedürftigem AVM, die für ein operatives Vorgehen nicht geeignet sind. Insbesondere für Patienten, bei denen aufgrund der Bestrahlungsplanung mit Photonen die Zielvolumendosis nur mit unakzeptabler Dosis im Gesunden erreicht werden kann, bei relativ großen AVM oder AVM mit sehr komplexer Geometrie, muss die Protonentherapie in Erwägung gezogen werden können. Gleichwohl erscheint eine spezifische Definition von Patientengruppen, für die die Protonentherapie, auch unter Abwägung der Wirtschaftlichkeit, primär in Frage kommt, äußerst schwer operationalisierbar und muss angesichts des heterogenen Patientenkollektivs sowie der Seltenheit spezifischer Fallkonstellationen in individueller Verantwortung des therapeutischen Teams verbleiben.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend der Ziffer 5.4. der am 24. Dezember 2003 in Kraft getretenen Verfahrensregeln zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V kommt der Gemeinsame Bundesausschuss zusammenfassend zu folgender Entscheidung:

Die Protonentherapie bei der Indikation zerebrale arteriovenöse Malformationen erfüllt die Kriterien des § 137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und bleibt damit Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Literaturquellen, die zur Entscheidungsbegründung ergänzend verwendet wurden:

Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Marks MP, Silverberg GD. Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 1992 Jan; 3(1): 99-139.

Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991; 75(4): 512-24.

Medicare Services Advisory Committee (MSAC). Gamma knife radiosurgery. MSAC application 1028. Assessment report. Commonwealth Department of Health and Ageing. Canberra 2000.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Stellungnahmen

Stellungnahmen zur Protonentherapie

Stellungnehmende Organisation	Zusammenfassung der Empfehlung	Literaturangaben
DEGRO - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Keine dezidierte Aussage zur AVM	Keine Literaturangaben beigefügt.
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen. Keine dezidierte Aussage zur AVM	Keine Literaturangaben beigefügt.
Pro Health AG	Keine dezidierte Aussage zu AVM	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellungnehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Verband der Privaten Krankenanstalten Deutschlands	Keine dezidierte Aussage zu AVM	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.

5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

Suchstrategie „Protonentherapie“

Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)
HSTAT
ISTAHC Database
TRIP Database
MEDLINE
EMBASE
BIOSIS
CancerLit
CCMed
AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA
GAO
NIH
Medicare

Allgemeine Recherche (indikationenunspezifisch)

Datenbank: **The Cochrane Library**
Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	554
#2	"radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	123
#3	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	7.149
#4	#2 OR #3	7.149
#5	#4 AND proton*	20
#6	#1 NOT "proton pump"	67
#7	#5 OR #6	70

Die gefundenen Dokumente (n=70) verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

- **The Cochrane Database of Systematic Reviews** 7
 - Complete reviews 4
 - Protocols 3
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness** 1
 - Abstracts of quality assessed systematic reviews 1
 - Other reviews: bibliographic details only 0
- **The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR)** 56
- **The Cochrane Database of Methodology Reviews** 0
- **The Cochrane Methodology Register (CMR)** 0
- **About the Cochrane Collaboration** 2
- **Health technology assessment database (HTA)** 2
- **NHS Economic evaluation database (NHS EED)** 2
 - Critically appraised economic evaluations 1
 - Other economic studies: bibliographic details 1

Datenbank: **MEDLINE (PubMed)**

Recherchezeitraum: 1990-2002

Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search „radiotherapy“[MESH] OR „Cranial Irradiation“[MESH] OR „Hemibody Irradiation“[MESH] OR „Lymphatic Irradiation“[MESH] OR „Radioimmunotherapy“[MESH] OR „Radiotherapy Dosage“[MESH] OR „Radiotherapy, Adjuvant“[MESH] OR „Radiotherapy, Computer-Assisted“[MESH] OR „Whole-Body Irradiation“[MESH]	67.082
#2	Search #1 AND proton*	900
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3.117
#4	Search #3 NOT (proton pump)	1.529
#5	Search #2 OR #4	1.589
#6	Search #5 AND meta-analy*	5
#7	Search #5 AND guideline	5
#8	Search “Review Literature”[MESH] OR “Consensus Development Conferences”[MESH] OR “Meta-Analysis”[MESH] OR “Sensitivity and Specificity”[MESH] OR “Guidelines”[MESH] OR “Practice Guidelines”[MESH] OR “Randomized Controlled Trials”[MESH] OR “Controlled Clinical Trials”[MESH] OR “Random Allocation”[MESH] OR “Follow-Up Studies”[MESH] OR “Comparative Study”[MESH] OR “Evaluation Studies”[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	721.074
#9	Search #8 AND #5	421
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial)	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial)	11
#12	Search #5 AND effica*	84
#13	Search #5 AND effectiv*	195
#14	Search #5 AND efficien*	49
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6	647

Datenbank: **CancerLit**
Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 07-2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	(proton radiation OR proton therapy) AND PY=All AND PT=human	160

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ durchsucht.

Indikationsspezifische Recherche

AVM

Datenbank: MEDLINE (PubMed)
Recherchezeitraum: 1990-2002
Datum der Recherche: 22.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted"[MESH] OR "Whole-Body Irradiation"[MESH]	67249
#2	Search #1 AND proton*	908
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3163
#4	Search #3 NOT (proton pump) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1550
#5	Search #2 OR #4 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1611
#6	Search #5 AND meta-analy* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#7	Search #5 AND guideline Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	5
#8	Search "Review Literature"[MESH] OR "Consensus Development Conferences"[MESH] OR "Meta-Analysis"[MESH] OR "Sensitivity and Specificity"[MESH] OR "Guidelines"[MESH] OR "Practice Guidelines"[MESH] OR "Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Controlled Clinical Trials"[MESH] OR "Random Allocation"[MESH] OR "Follow-Up Studies"[MESH] OR "Comparative Study"[MESH] OR "Evaluation Studies"[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	724724
#9	Search #8 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	427
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial) Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	11
#12	Search #5 AND effica* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	86
#13	Search #5 AND effectiv* Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	199
#14	Search #5 AND efficien* Limits: Publication Date from 1990 to 2002,	49

	Human	
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	659
#16	Search (brain OR hypophy* OR arteriovenous) AND (cancer OR neoplasm OR carcinom* OR oncolog*)	1699
#17	Search (brain OR hypophy* OR pituitary OR arteriovenous) AND (cancer OR neoplasm OR carcinom* OR oncolog*)	84377
#18	Search (brain OR hypophy* OR pituitary OR arteriovenous) AND (cancer OR neoplasm OR carcinom* OR oncolog*)	106779
#19	Search (brain OR hypophy* OR pituitary OR arteriovenous) AND (cancer OR neoplasm OR carcinom* OR oncolog*) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	44199
#20	Search #19 AND #5 Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	210

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ durchsucht.

Update der Recherche:

Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis

Recherchezeitraum: 2002-2004

Datum der Recherche: 13.02.2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	MEDLINE Alert; MEDLINE; CANCERLIT; BIOSIS; EMBASE; EMBASE Alert	38837573
2	("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY" "HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY") / (CT;UT;IT;SH) OR ("CRANIAL IRRADIATION") (CT;UT;IT;SH) OR ("WHOLE-BODY IRRADIATION") (CT;UT;IT;SH) OR ("RADIOTHERAPY") (CT;UT;IT;SH)	274297
3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT") (CT;UT;IT;SH) OR ("RADIOTHERAPY DOSAGE") / (CT;UT;IT;SH) OR ("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	97937
4	2 OR 3	287054
5	S=4 AND Proton*	3062
6	Proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	37261
7	S=6 NOT (Proton pump)	26780
8	5 OR 7	27130
9	("ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS";"ARTERIOVENOUS MALFORMATION") / (CT;UT;IT;SH) OR FT=arterioven* malformat*	35648
10	8 AND 9	172
11	PY=2002 to 2004	3195924
12	10 AND 11	7
13	12 AND human	5

Update der Recherche:

Datum: 21.02.2005

Cochrane Library
Keine weiteren Dokumente

Leitlinien/HTA-Berichte
6 Dokumente

Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit, Biosis
Recherchezeitraum: 2004-2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	MEDLINE Alert; MEDLINE; CANCERLIT; BIOSIS; EMBASE; EMBASE Alert	41081294
2	("LYMPHATIC IRRADIATION";"RADIOIMMUNOTHERAPY" "HEMIBODY IRRADIATION";"RADIOTHERAPY") / (CT;UT;IT;SH) OR ("CRANIAL IRRADIATION") (CT;UT;IT;SH) OR ("WHOLE-BODY IRRADIATION") (CT;UT;IT;SH) OR ("RADIOTHERAPY") (CT;UT;IT;SH)	289087
3	("RADIOTHERAPY, ADJUVANT") (CT;UT;IT;SH) OR ("RADIOTHERAPY DOSAGE") / (CT;UT;IT;SH) OR ("COMPUTER ASSISTED RADIOTHERAPY";"RADIOTHERAPY, COMPUTER-ASSISTED") / (CT;UT;IT;SH)	106857
4	<u>2 OR 3</u>	303733
5	S=4 AND Proton*	3410
6	Proton* AND (therap* OR treat* OR radiat*)	54207
7	S=6 NOT (Proton pump)	41323
8	5 OR 7	41709
9	("ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS";"ARTERIOVENOUS MALFORMATION") / (CT;UT;IT;SH) OR FT=arterioven* malformat*	37380
10	8 AND 9	180
11	(S=10) AND PY=2004 to 2005	5
12	S=11 AND human	3
13	check duplicates: unique in s=12	2

5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei arteriovenösen Malformationen

Anlage 3a: primär eingeschlossene Literaturstellen

Barker FG, Butler WE, Lyons S, Cascio E, Ogilvy CS, Loeffler JS, Chapman PH. Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003; 99 (2): 254-63.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Behandlung zerebraler Arteriovenöser Malformationen (zAVM). 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003.

Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet* 2002; 359 (9309): 863-73.

Hailey D. Stereotactic radiosurgery: an update. Edmonton, Alberta: AHFMR. 2002.

Hayes Inc. Proton beam therapy. Lansdale, PA: Hayes, Inc. 2004.

Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Y, Garmashov Y, Pak VA. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 53 (3): 157-66.

International RadioSurgery Association (IRSA). Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM). (Radiosurgery Practice Guideline Report # 2-03). Harrisburg (PA): IRSA. 2003.

Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1983; 309 (5): 269-74.

Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. Le traitement par faisceaux de particules : hadrontherapie partie I : bases physiques et experience clinique de la protontherapie. [Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons]. *Cancer Radiother* 2003; 7 (5): 321-39.

Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, Hoffmann B. Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1994; 81 (5): 683-9.

Silander H, Pellettieri L, Enblad P, Montelius A, Grusell E, Vallhagen-Dahlgren C, Isacson U, Nyberg G, Mostrom U, Lilja A, Gal G, Blomquist E. Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurol Scand* 2004; 109 (2): 85-90.

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Stereotactic radiosurgery in treating arteriovenous malformations of the brain - early assessment briefs (Alert). Stockholm: SBU. 2002.

Vernimmen FJ, Slabbert JP, Wilson JA, Fredericks S, Melvill R. Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (1): 44-52.

Anlage 3b: primär eingeschlossene Literaturstellen ohne Langsauswertung

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (4): 327-30.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB. A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (5): 1439-49.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Bernstein M, Berger MS (Eds). *Neuro-oncology: The essentials.* New York: Thieme.2000.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Blamey SF. Arterio-venous malformations (AVM) hemorrhage in children: the importance of nursing neurological assessment during the acute phase and early recovery. *Axone* 1995; 17 (2): 36-41.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Boelaert K, Gittoes NJL. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144 (6): 569-75.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Chimowitz MI, Little JR, Awad IA, Sila CA, Kosmorsky G, Furlan AJ. Intracranial hypertension associated with unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Ann Neurol* 1990; 27 (5): 474-9.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Clark BG, McKenzie MR. Radiation techniques for the 21st century. *Can Med Assoc J* 1999; 161 (10): 1292.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Marks MP, Silverberg GD. Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3 (1): 99-139.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Filatov I, Eliava S, Lubnin AI, Baraev AA, Gimranov RF, Talanov AB. [2 cases of deep arteriovenous malformations combined with aneurysms of the anterior ciliary artery]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko* 1999; (3): 30-1.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (1): 131-7.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57 (1-2): 99-105.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Fuss M. Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *Int J Cancer* 2000; 90 (6): 351-8.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Hug EB, Sweeney RS, Fuss M, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiation therapy in the management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3 Suppl): 181-2.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Inafuku T, Sakai F, Sakamoto T, Iizuka T, Kanda T. [Visual hallucination in the hemianopic field caused by dural arteriovenous malformation]. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34 (5): 484-8.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Krengli M. Potentiality of proton beam in radiotherapy. *Phys Med* 2001; 17 (Suppl 3): 10-2.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Lapierre NJ, Bernstein MTI. Radiotherapy for brain tumors. Cancer Bulletin 1993; 45 (4): 337-45.
Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Manchola IF, De Salles AA, Foo TK, Ackerman RH, Candia GT, Kjellberg RN. Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. Neurosurgery 1993; 33 (4): 556-62; discussion 562.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Matsumaru Y, Hyodo A, Tsuboi K, Yoshii Y, Nose T, Anno I, Okumura T, Tsujii H. Brainstem arteriovenous malformation with a pedicle aneurysm treated by endovascular surgery and proton-beam radiosurgery--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1996; 36 (10): 716-20.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

McKenzie MR, Souhami L, Podgorsak EB, Olivier A, Caron JL, Villemure JG. Photon radiosurgery: A clinical review. Can J Neurol Sci 1992; 19 (2): 212-21.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Ogilvy CS. Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. Neurosurgery 1990; 26 (5): 725-35.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Okuizumi K, Watanabe K, Yamazaki M, Koike T, Onishi Y. [A case of dural arteriovenous malformation associated with progressive dementia showing marked improvement with endovascular treatment]. Rinsho Shinkeigaku 1998; 38 (2): 112-7.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Okumura T. [Stereotactic proton therapy for intracranial arteriovenous malformations]. Jpn J Clin Radiol 1996; 41 (10): 1073-8.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Rubin JB. Innovative therapies for pediatric brain tumors. Curr Opin Pediatr 1999; 11 (1): 39-46.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Schlienger M. Que faut-il entendre par radiochirurgie? What is radiosurgery? Bull Cancer Radiother 1991; 78 (3): 293-9.

Ausschlussgrund: im 2. Screening thematisch nicht relevant

Anlage 3c: primär ausgeschlossene Literaturstellen

Abdelaziz OS, Chapman PH, Loeffler JS. Wyburn-Mason syndrome variant treated with stereotactic radiosurgery. *J Radiosurg* 1999; 2 (1) 47-53.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Adams A. 10-Gallon molecules stomps tumors. *Science* 1998; 279 (5355): 1307-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (1): 119-27.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Apkarian AV, Grachev ID. Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans: an in vivo ¹H-MRS study on the effects of sex, age and brain region. *Society for Neuroscience Abstracts* 2000; 26 (1-2): AbstractNo.-160.15.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ashtari M, Lencz T, Patel M, Barr W, Schneider S, Novak G, Loughlin J, Ettinger AB. The role of multimodal advanced MR imaging in the evaluation and management of epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 66.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Assaf BA, Nassif AS, Subramanian T, Perman WH, Cacayorin ED. Mapping hippocampal and temporal neocortical biochemical disturbances in temporal lobe epilepsy by proton MR Spectroscopy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 54.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Auer DP, Schirmer T, Heidenreich JO, Herzog J. Altered white and gray matter metabolism in CADASIL: A proton MR spectroscopy and ¹H-MRSI study. *Neurology* 2001; 56 (5): 635-42.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation. *Schizophrenia Research* 2001; 52 (1-2): 87-99.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Auer DP, Gossel C, Schirmer T, Czisch M. Improved analysis of ¹H-MR spectra in the presence of mobile lipids. *Magn Reson Med* 2001; 46 (3): 615-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative ¹H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60 (2): 106-11.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Barba I, Moreno A, Martinez-Perez I, Tate AR, Cabanas ME, Baquero M, Capdevila A, Arus C. Magnetic resonance spectroscopy of brain hemangiopericytomas: high myoinositol concentrations and discrimination from meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 94 (1): 55-60.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Barker PB, Hearshen DO, Boska MD. Single-voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med* 2001; 45 (5): 765-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: Preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (9): 1786-94.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Berry GT, Hunter JV, Wang Z, Dreha S, Mazur A, Brooks DG, Ning C, Zimmermann RA, Segal S. In vivo evidence of brain galactitol accumulation in an infant with galactosemia and encephalopathy. *Journal of Pediatrics* 2001; 138 (2): 260-2.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Weidenhammer K, Weinberger DR. Regionally specific neuronal pathology identified with proton magnetic resonance spectroscopic imaging in a large sample of patients with schizophrenia. Society for Neuroscience Abstracts 2000; 26 (1-2): AbstractNo.-580.1.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. Biological Psychiatry 2001; 49 (1): 39-46.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO, Passe T, Bugiani M, Bryan RN, Barker PB. Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22 (6): 1125-30.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Block W, Traeber F, Flacke S, Jessen F, Pohl C, Schild HH. In vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: Assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. Amino Acids (Vienna) 2001; 21 (1): 35-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Bonavita S, Schiffmann R, Moore DF, Frei K, Choi B, Patronas N, Virta A, Boespflug-Tanguy O, Tedeschi G. Evidence for neuroaxonal injury in patients with proteolipid protein gene mutations. Neurology 2001; 56 (6): 785-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Burian J. Neutron-capture therapy of brain tumours: Neutron sources, neutron-capture drugs, biological tests and clinical perspectives in the Czech Republic. Physiological Research 1997; 46 (2): 93-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Cady EB. Magnetic resonance spectroscopy in neonatal hypoxic-ischaemic insults. Childs Nervous System 2001; 17 (3): 145-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22 (1): 60-4.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Castillo M. Clinical applications of proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17 (1): 1-15.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. Top Magn Reson Imaging 1999; 10 (2): 104-13.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli M, Gobbi G, Senin U, Mecocci P. ¹H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. NeuroReport 2001; 12 (11): 2315-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Cendes F. Proton MRS: Lactate. In: Advances in Neurology. Henry TR, Duncan JS, Berkovic SF (Eds). Advances in Neurology. Functional imaging in the epilepsies. 83, 2000. p. 247-51.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Chang L, Witt M, Miller E, Jovicich J, Ames N, Zhu W, Gaiefsky M, Ernst T. Cerebral metabolite changes during the first nine months of HAART. Neurology 2001; 56 (8 Suppl 3): A474.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Chang L, McBride D, Miller BL, Cornford M, Booth RA, Buchthal SD, Ernst TM, Jenden D. Localized in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy and in vitro analyses of heterogeneous brain tumors. Journal of Neuroimaging 1995; 5 (3): 157-63.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Chang N, Kim E, Kim SY, Jeong BS. Study of the relation between proton magnetic resonance spectroscopy metabolites in the brain regions and the B vitamin status in alcoholics. Nutrition Research

2001; 21 (6): 811-20.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Chen JG, Charles HC, Barboriak DP, Doraiswami PM. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: Focus on N-acetylaspartate. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000; 102 (Suppl 176): 20-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Chen S, Ikawa F, Kurisu K, Arita K, Takaba J, Kanou Y. Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (6): 1089-96.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Civit T, Marchal JC, Pinelli C, Auque J, Heppner H. Les meningiomes du diaphragme sellaire. A propos de 4 observations. [Diaphragma sellae meningiomas. A report of 4 patients]. *Neurochirurgie* 1997; 43 (1): 21-6, discussion 26-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, Van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (22): 12796-12801.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Czernicki Z, Horsztyński D, Jankowski W, Grieb P, Walecki J. Malignancy of brain tumors evaluated by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in vitro. *Acta Neurochir* 2000; 76 (Suppl): 17-20.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24 (4): 359-69.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

De Edelenyi FS, Rubin C, Esteve F, Grand S, Decorps M, Lefournier V, Le Bas JF, Remy C. A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nat Med* 2000; 6 (11): 1287-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

De Stefano N, Narayanan S, Francis S, Collins L, Mortilla M, Tartaglia CM, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, Arnold DL. Axonal damage precedes clinical disability in patients with MS. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A379-80.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58 (1): 65-70.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001; 124 (1): 121-31.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

De Stefano N, Balestri P, Dotti MT, Grosso S, Mortilla M, Morgese G, Federico A. Severe metabolic abnormalities in the white matter of patients with vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. A proton MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001; 248 (5): 403-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Deicken RF, Feiwell R, Schuff N, Soher B. Evidence for altered cerebellar vermis neuronal integrity in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2001; 107 (3): 125-34.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Doraiswami PM, Chen JG, Charles HC. Brain magnetic resonance spectroscopy: Role in assessing outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2000; 14 (6): 457-72.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (4): 604-12.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Duncan JS. The role of MRI in presurgical evaluation. What means high quality? *Eur J Neurol* 2000; 7 (Suppl 3): 3.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ebel A, Maudsley AA. Comparison of methods for reduction of lipid contamination for in vivo proton MR spectroscopic imaging of the brain. *Magn Reson Med* 2001; 46 (4): 706-12.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Eichler F, Barker PB, Ulug AM, Moser HW, Raymond GV. Predictive value of proton MR spectroscopic imaging in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A236-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Falini A, Calabrese G, Origgi D, Lipari S, Triulzi F, Losa M, Scotti G. Proton magnetic resonance spectroscopy and intracranial tumours: clinical perspectives. *J Neurol* 1996; 243 (10): 706-14.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Felber SR, Kampfl A. Magnetic resonance imaging in traumatic apallic syndrome/traumatic vegetative state. *Eur J Neurol* 2000; 7 (Suppl 3): 170.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Fenton BW, Lin CS, Macedonia C, Schellinger D, Ascher S. The fetus at term: In utero volume-selected proton MR spectroscopy with a breath-hold technique: A feasibility study. *Radiology* 2001; 219 (2): 563-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ferrier CH, Alarcon G, Glover S, Koutroumanidis M, Morris RG, Simmons A, Elwes RDC, Cox T, Binnie CD, Polkey CE. N-acetylaspartate and creatine levels measured by 1H MRS relate to recognition memory. *Neurology* 2000; 55 (12): 1874-83.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Fink KL, Yetkin Z, McColl RW, Mason RP. Brain tumor vascular dynamics: A bold MRI investigation. *Proceedings American Association for Cancer Research Annual Meeting* 2001; 42 (March): 388.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Frew AJ, Alger JR, Cloughesy T, Rubino G, Liau L, Jouben-Steele L, Toga AW, Thompson PM. 3D mapping and correlation of growth rates, MR spectroscopy, and pathology in glioma patients using intraoperative MRI. *Society for Neuroscience Abstracts* 2001; 27 (1): 578.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Funghini S, Pasquini E, Cappellini M, Donati MA, Morrone A, Fonda C, Zammarchi E. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria in an Italian patient is caused by a new nonsense mutation in the HMGCL gene. *Molecular Genetics & Metabolism* 2001; 73 (3): 268-75.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gabis L, Huang W, Nasr J, Parton P, Andriola MR. In vivo H1 MRS measurement of elevated glutamate in brain of epileptic children. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 61.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Garnett MR, Corkill RG, Blamire AM, Rajagopalan B, Manners DN, Young JD, Styles P, Cadoux-Hudson TAD. Altered cellular metabolism following traumatic brain injury: A magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurotrauma* 2001; 18 (3): 231-40.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gill SS, Thomas DG, Van Bruggen N, Gadian DG, Peden CJ, Bell JD, Cox IJ, Menon DK, Iles RA, Bryant DJ. Proton MR spectroscopy of intracranial tumours: in vivo and in vitro studies. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14 (4): 497-504.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gilliam F, Maton B, Martin RC, Faught ER, Sawite S, Viikinsalo M, Kuzniecki RI. Extent of 1H spectroscopy abnormalities independently predicts mood status and quality of life in temporal lobe

epilepsy (Meeting Poster). *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 54.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gober JR. Noninvasive tissue characterization of brain tumors and radiation therapy using magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clinics of North America* 1993; 3 (4): 779-802.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OAC, Charney DS, Krystal JH. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58 (6): 556-61.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gonen O, Gruber S, Li BSY, Mlynarik V, Moser E. Multivoxel 3D proton spectroscopy in the brain at 1.5 versus 3.0 T: Signal-to-noise ratio and resolution comparison. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (9): 1727-31.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gorin FA, Roscoe J, McLean LA, Cala P. Inhibition of Na⁺-H⁺ exchanger in malignant glioma cells produces cell death that is predominantly independent of caspase-mediated apoptosis. *FASEB J* 2001; 15 (4): A556.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Grachev D, Apkarian AV. Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans: An in vivo 1H-MRS study on the effects of sex, age, and brain region. *Human Brain Mapping* 2000; 11 (4): 261-72.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Grachev ID, Frederickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000; 89 (1): 7-18.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Grachev ID, Apkarian AV. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: An in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001; 76 (2): 582-93.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Grachev ID, Swarnkar A, Szeverenyi NM, Ramachandran TS, Apkarian AV. Aging alters the multichemical networking profile of the human brain: An in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001; 77 (1): 292-303.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Verhey L, McDermott M, Larson D, Chang S, Prados MD, Dillon WP. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (4): 613-24.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Groenendaal F, Roelants-van Rijn AM, van der Grond J, Toet MC, de Vries LS. Glutamate in cerebral tissue of asphyxiated neonates during the first week of life demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Biology of the Neonate* 2001; 79 (3-4): 254-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Gupta RK, Vatsal DK, Husain N, Chawla S, Prasad KN, Roy R, Kumar R, Jha D, Husain M. Differentiation of tuberculous from pyogenic brain abscesses with in vivo proton MR spectroscopy and magnetization transfer MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (8): 1503-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Helms G, Piringner A. Restoration of motion-related signal loss and line-shape deterioration of proton MR spectra using the residual water as intrinsic reference. *Magn Reson Med* 2001; 46 (2): 395-400.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Hu K, Yao XS. The cytotoxicity of methyl protoneodioscin (NSC-698791) against human cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res* 2002; 22 (2A): 1001-5.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, Shapiro MB. Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 2001; 57 (4): 626-32.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Huppi PS, Amato M. Advanced magnetic resonance imaging techniques in perinatal brain injury. *Biology of the Neonate* 2001; 80 (1): 7-14.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Huppi PS, Lazeyras F. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in neonatal brain injury. *Pediatric Research* 2001; 49 (3): 317-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Iannucci G, De Stefano N, Mainero C, Sormani MP, Guidi L, Federico A, Bortolozzi ML, Comi G, Filippi M. Correlates of multiple sclerosis disability assessed in vivo using aggregates of MR quantities. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A250-1.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Iannucci G, Dichgans M, Rovaris M, Bruening R, Gasser T, Giacomotti L, Yousry TA, Filippi M. Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2001; 32 (3): 643-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ihle EC, Patneau DK. Modulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor desensitization by extracellular protons. *Molecular Pharmacology* 2000; 58 (6): 1204-12.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Jacobs MA, Horska A, Van Zijl PCM, Barker PB. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of normal human cerebellum and brain stem. *Magn Reson Med* 2001; 46 (4): 699-705.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kadota T, Horinouchi T, Kuroda C. Development and aging of the cerebrum: Assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (1): 128-35.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kamada K, Takeuchi F, Houkin K, Kitagawa M, Kuriki S, Ogata A, Tashiro K, Koyanagi I, Mitsumori K, Iwasaki Y. Reversible brain dysfunction in MELAS: MEG, and 1H MRS analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001; 70 (5): 675-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kamada K, Moller M, Saguer M, Ganslandt O, Kaltenhauser M, Kober H, Vieth J. A combined study of tumor-related brain lesions using MEG and proton MR spectroscopic imaging. *J Neurol Sci* 2001; 186 (1-2): 13-21.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kario K, Sakata T, Higashikawa M, Katayama Y, Hoshide S, Shimada K, Miyata T. Silent cerebral infarcts in basal ganglia are advanced in congenital protein C-deficient heterozygotes with hypertension. *Am J Hypertension* 2001; 14 (8 Part 1): 818-22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ke Y, Cohen BM, Bang JY, Yang M, Renshaw PF. Assessment of GABA concentration in human brain using two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research* 2000; 100 (3): 169-78.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Khiat A, Yared Z, Bard C, Lacroix A, Boulanger Y. Long-term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research* 2001; 911 (2): 134-40.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kim EE. Metabolic imaging in oncology. *Kakuigaku* 1995; 32 (8): 866.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kizu O, Yamada K, Nishimura T. Proton chemical shift imaging in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (9): 1659-64.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Koch S, Ding G, Chen G, Manji HK, Moore GJ. In vivo monitoring of lithium and valproate induced neurochemical changes in the mouse brain. *Society for Neuroscience Abstracts* 2000; 26 (1-2): AbstractNo.-868.19.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kok R, van den Berg P, van den Berg E, Nijland R, Heerschap A. Human fetal brain metabolites detected with proton magnetic resonancespectroscopy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001; 184 (1): S139.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Koren W, Grienspahn A, Kuznetsov SR, Berezin M, Rosenthal T, Postnov YV. Enhanced Na sup(+)/H sup(+) exchange in Cushing's syndrome reflects functional hypermineralocorticoidism. *J Hypertension* 1998; 16 (8): 1187-91.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Huda A, Yue K, Mega M, Toga A. Neurochemical correlates of late-life major depression detected using proton MRS. *Society for Neuroscience Abstracts* 2001; 27 (2): 2075.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Leach MO. Introduction to in vivo MRS of cancer: New perspectives and open problems. *Anticancer Research* 1996; 16 (3 B): 1503-14.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Leber KA, Eder HG, Kovac H, Anegg U, Prendl G. Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1998; 70 (Suppl 1): 229-36.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Leclerc X, Huidman TA, Sorensen AG. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy ((sup(1)H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Current Opinion in Oncology* 2002; 14 (3): 292-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Leinung MC, Zimmerman D. Cushing's disease in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 (3): 629-39.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Li BS, Movdas B, Babb JS, Fowble B, Nicolaou N, Martin P, Gonen O. Quantifying injury to the brain from radiation therapy (RT) with wholebrain N-acetylaspartate (WBNA) proton magnetic resonance spectroscopy(1H-MRS). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48 (3 Suppl): 299-300.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Lombardi V, Nalivaeva NN, Schaur R, Misasi R, Sorice M, Troncone A, Gluck R, Zubriggen R. Clinical differential diagnosis of high and low malignant gliomas by 1H-NMRs and IMAGE: Cooperative study on brain glioma gangliosides. *European Journal of Neurology* 2000; 7 (Suppl 3): 95.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Lunsford LD. Proton beam for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003; 99 (2): 222-3; discussion 223-4

Ausschlussgrund: Expertenmeinung, keine eigenen klinischen Daten

Mader I, Krageloh-Mann I, Seeger U, Bornemann A, Nagele T, Kuker W, Grodd W. Proton MR spectroscopy reveals lactate in infantile neuroaxonal dystrophy (INAD). *Neuropediatrics* 2001; 32 (2): 97-100.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Maheshwari SR, Fatterpekar GM, Castillo M, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy of the brain. *Seminars in Ultrasound CT and MRI* 2000; 21 (6): 434-51.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Malet-Martino M. Fluorine NMR and fluorouracil cardiotoxicity; proton NMR and gradation of primary brain tumors. *International Journal of Molecular Medicine* 2001; 8 (Suppl 1): S49.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Maneru C, Junque C, Bargallo N, Olondo M, Botet F, Tallada M, Guardia J, Mercader JM. 1H-MR spectroscopy is sensitive to subtle effects of perinatal asphyxia. *Neurology* 2001; 57 (6): 1115-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mao X, Shungu DC, Tao L, Fontana L, Mayer SA, Hirano M, DiMauro S. Changes of brain, arterial and CSF lactate with dichloroacetate in a "MELAS-like" disorder monitored by MRSI and laboratory

data. Society for Neuroscience Abstracts 2001; 27 (2): 2060.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Martin E, Capone A, Schneider J, Hennig J, Thiel T. Absence of n-acetylaspartate in the human brain: Impact on neurospectroscopy? *Annals of Neurology* 2001; 49 (4): 518-21.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Maton B, Gilliam F, Sawrie S, Faught E, Hugg J, Kuzniecki R. Correlation of scalp EEG and 1H-MRS metabolic abnormalities in temporallobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (3): 417-22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Matsumoto M, Miyake Y, Nagita M, Inoue H, Shitakubo D, Takemoto K, Ohtsuka C, Murakami H, Nakamura N, Kanazawa H. A serine/threonine kinase which causes apoptosis-like cell death interacts with a calcineurin B-like protein capable of binding Na⁺/H⁺-exchanger. *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 2001; 130 (2): 217-25.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

McLean LA, Markert JM, Fuller CM, Gillespie GY, Bubien JK, Hong RL, Lee K, Gullans SR, Mapstone TB, Benos DJ. Differential gene expression profiling in human brain tumors. *FASEB J* 2001; 15 (4): A483.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

McLean LA, Woermann FG, Simister RJ, Barker GJ, Duncan JS. In vivo short echo time 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) of the temporal lobes. *Neuroimage* 2001; 14 (2): 501-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mlynarik V, Gruber S, Starcuk Z, Starcuk ZJr, Moser E. Very short echo time proton MR spectroscopy of human brain with a standard transmit/receive surface coil. *Magn Reson Med* 2000; 44 (6): 964-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mortilla M, De Stefano N, Dotti MT, Sicurelli F, Formichi P, Federico A. Brain metabolic changes in patients with adrenomyeloneuropathy and normal MR imaging findings. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A250.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mueller SG, Trabesinger AH, Boesiger P, Wieser HG. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by in vivo 1H-MRS. *Neurology* 2001; 57 (8): 1422-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Mueller SG, Weber OM, Duc CO, Weber B, Meier D, Russ W, Boesiger P, Wieser HG. Effects of vigabatrin on brain GABA⁺/CR signals in patients with epilepsy monitored by 1H-NMR-spectroscopy: responder characteristics. *Epilepsia* 2001; 42 (1): 29-40.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Nakamura S, Yoshinari M, Wakisaka M, Kodera H, Doi Y, Yoshizumi H, Asano T, Iwase M, Mihara F, Fujishima M. Ketoacidosis accompanied by epileptic seizures in a patient with diabetes mellitus and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Diabetes & Metabolism* 2000; 26 (5): 407-10.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Nelson SJ, Vigneron DB, Star-Lacks J, Kurhanewicz J. High spatial resolution and speed in MRSI. *NMR in Biomedicine* 1997; 10 (8): 411-22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Nomoto Y, Kinoshita Y, Matsushima S, Muroka M, Fuwa N, Shoji K, Morita K. Radiation damage of the normal brain: Examined by 1H-MRS. *Japanese Journal of Clinical Radiology* 1993; 38 (3): 325-7.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Nordahl TE, Salo R, Possin K, Gibson R, Flynn N, Leamon M, Galloway GP, Pfefferbaum A, Spielman DM, Adalsteinsson E, Sullivan EV. NAA deficit in methamphetamine dependency in anterior cingulate but not visual cortex: A proton MR spectroscopy study. *Society for Neuroscience Abstracts* 2001; 27 (1): 930.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Novotny EJ, Hyder F, Rothman DL. Observation of valproic acid in human brain by proton MRS. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 224-5.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Separate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain metabolites: Quantitative proton MR spectroscopic imaging. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2001; 25 (5 Suppl A): 79A.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Pan JW, Telang FW, Lee JH, de Graaf RA, Rothman DL, Stein DT, Hetherington HP. Measurement of beta-hydroxybutyrate in acute hyperketonemia in human brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 79 (3): 539-44.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Perovitch M, Beauchamp NJ, Wang PY, Carhuapoma JR, Barker PB. MR diffusion, perfusion and spectroscopy of intracerebral hemorrhage. *European Journal of Neurology* 2000; 7 (Suppl 3): 12.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Petroff Ognen AC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures. *Neurology* 2001; 56 (6): 709-15.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Petroff Ognen AC, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 2001; 42 (4): 543-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Pettegrew JW, Goldstein G, Panchalingam K, Gershon S, Stanley JA, McClure RJ. Metabolic effects of chronic alcoholism: A 31P-1H MRS Study. *Society for Neuroscience Abstracts* 2001; 27 (1): 1496.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Pfund Z, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT, Wilds IB, Seraji-Bozorgzad N, Moore GJ. Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H MRS in epilepsy patients. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 67.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Phillips II WE, Brown HK, Bouza J, Figueroa RE. Neuroradiologic MR applications with multiparametric color compositedisplay. *Magnetic Resonance Imaging* 1996; 14 (1): 59-72.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Pomper MG, Port JD. New techniques in MR imaging of brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2000; 8 (4): 691-713.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Poussaint TY, Barnes PDTI. Imaging of the developmentally delayed child. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2001; 9 (1): 99-119.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Pozdnyakov AV, Tyutin LA, Bisaga GN, Odinak MM. Proton magnetic-resonance spectroscopy in remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. [Russian]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S S Korsakova* 2001; 101 (4): 36-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Rasgon N, Thomas MA, Guze BH, Fairbanks LY, Yue K, Curran JG, Rapkin AJ. Menstrual cycle-related brain metabolite changes using 1H magnetic resonance spectroscopy in premenopausal women: A pilot study. *Psychiatry Research* 2001; 106 (1): 47-57.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Rashid A, Taber KH, Hayman LA, Hurley RA. Functional and vascular anatomy of the human thalamus related to pain. *Society for Neuroscience Abstracts* 2000; 26 (1-2): AbstractNo.-21.77.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Roelants-van Rijn AM, van der Grond J, de Vries LS, Groenendaal F. Antenatal brain proton MR spectroscopy (Meeting Poster). *Pediatric Research* 2001; 49 (4 Part 2): 440A.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Roelants-van Rijn AM, van der Grond J, de Vries LS, Groenendaal F. Value of 1H-MRS using different echo times in neonates with cerebralhypoxia-ischemia. *Pediatric Research* 2001; 49 (3): 356-62.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Rovira A, Grive E, Pedraza S, Rovira A, Alonso J. Magnetization transfer ratio values and proton MR spectroscopy of normal-appearing cerebral white matter in patients with liver cirrhosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (6): 1137-42.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Ruiz A. Primary central nervous system lymphoma in patients with AIDS. *Neuroimaging Clinics of North America* 1997; 7 (2): 281-96.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Rumen F. Le syndrome de Sturge-Weber: prise en charge thérapeutique des hémangiomes choroïdiens. Sturge-Weber syndrome: Medical management of choroidal hemangiomas. *Journal Francais d'Ophtalmologie* 2002; 25 (4): 399-403.

Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, Pietz J. Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2001; 21 (3): 276-84.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sabatier J, Ibarrola D, Malet-Martino M, Berry I. Néoformations intra-cérébrales: apport de la spectroscopie par résonance magnétique dans leur diagnostic et leur pronostic. [Brain tumors: interest of magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and the prognosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157 (8-9 Pt 1): 858-62.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sakata K, Yamashita T, Maede M, Moriyami Y, Shimada S, Tohyama M. Cloning of a lymphatic peptide/histidine transporter. *Biochem J* 2001; 356 (1): 53-60.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Salomons GS, van Dooren SJM, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: A new creatine-deficiency syndrome. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68 (6): 1497-1500.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, Zuna I, Debus J, van Kaick G. Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (7): 1316-24.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schneider JF, Boltshauser E, Neuhaus TJ, Rauscher C, Martin E. MRI and proton spectroscopy in Lowe syndrome. *Neuropediatrics* 2001; 32 (1): 45-8.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schuff N, Ezekiel F, Gamst AC, Amend DL, Capizzano AA, Maudsley AA, Weiner MW. Region and tissue differences of metabolites in normally aged brain using multislice 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001; 45 (5): 899-907.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schwahn B, Wendel U, Kugel H. Cerebral metabolite quantitation by proton magnetic resonance spectroscopy in patients with maple syrup urine disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2000; 23 (Suppl 1): 80.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schwarz KB, Alford MK, Barker PB. Utility of proton magnetic resonance spectroscopy (PMRS) in children with liver failure. *Hepatology* 2001; 34 (4 Pt 2): 300A.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schweinsburg BC, Gonzalez R, Taylor MJ, Alhassoon OM, Ellis RJ, McCutchan JA, Brown GG, Videen JS, Patterson TL, Grant I. 1H MR spectroscopy reveals NRTI associated mitochondrial impairment in HIV-infected individuals. *Society for Neuroscience Abstracts* 2001; 27 (1): 611.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, Berger F, Grant I. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: A 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2001; 25 (6): 924-34.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Seeger U, Mader I, Naegele T, Grodd W, Lutz O, Klose U. Reliable detection of macromolecules in single-volume 1H NMR spectra of the human brain. *Magn Reson Med* 2001; 45 (6): 948-54.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sener RN. Rasmussen's encephalitis: Proton MR spectroscopy and diffusion MR findings. *J Neuroradiol* 2000; 27 (3): 179-84.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sener RN. Demonstration of glycine peaks at 3.50 ppm in a patient with van der Knaap syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (8): 1587-9.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Serafini S, Steury K, Richards T, Corina D, Abbott R, Dager SR, Berninger V. Comparison of fMRI and PEPSI during language processing in children. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 45 (2): 217-225.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Serrai H. Lactate editing and lipid suppression by continuous wavelet transform analysis: Application to simulated and sup(1)H MRS brain tumor time-domain data. *Magn Reson Med* 2000; 43 (5): 649-56.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sijens PE, Vecht CJ, Levendag PC, Van Dijk P, Oudkerk M. Hydrogen magnetic resonance spectroscopy follow-up after radiation therapy of human brain cancer: Unexpected inverse correlation between the changes in tumor choline level and post-gadolinium magnetic resonance imaging contrast. *Investigative Radiology* 1995; 30 (12): 738-44.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Simons JS, Hodges JR. Transient global amnesia. *Neurocase* 2000; 6 (3): 211-30.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Singh P, Kalra N, Ratho RK, Shankar S, Khandelwal N, Suri S. Coexistent neurocysticercosis and Japanese B encephalitis: MR imaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (6): 1131-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM, Torchia M, McGowan JC, Lenkinski RE, McIntosh TK, Grossman RI. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: Correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (1): 143-51.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Skibo EB. Structure-activity studies of benzimidazole-based DNA-cleaving agents. Comparison of benzimidazole, pyrrolobenzimidazole, and tetrahydropyridobenzimidazole analogues. *J Med Chem* 1994; 37 (1): 78-92.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Grob C, Osborn D, Ernst T. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. *Neurology* 2001; 57 (2): 255-60.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 227-31.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Son BC, Park CK, Choi BG, Kim EN, Choe BY, Lee KS, Kim MC, Kang JK. Metabolic changes in pericontusional oedematous areas in mild head injury evaluated by 1H MRS. *Acta Neurochirurgica* 2000; 76 (Suppl): 13-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Son BC, Kim MC, Choi BG, Kim EN, Baik HM, Choe BY, Naruse S, Kang JK. Proton magnetic resonance chemical shift imaging (1H CSI)-directed stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;

143 (1): 45-9; discussion 49-50.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Steel RM, Bastin ME, McConnell S, Marshal I, Cunningham-Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC, Best JJK. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Research* 2001; 106 (3): 161-70.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Stefan H, Feichtinger M, Pauli E, Schaefer I, Eberhardt KW, Kasper BS, Hopp P, Buchfelder M, Huk J, Paulus W. Magnetic resonance spectroscopy and histopathological findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (1): 41-6.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Steingard RJ, Yurgelun-Todd DA, Hennen J, Moore JEC, Moore CM, Vakili K, Young AD, Katic A, Beardslee WR, Renshaw PF. Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry* 2000; 48 (11): 1053-61.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Stoltenberg M, Hogenhuis JA, Hauw JJ, Danscher G. Autoradiographic tracing of bismuth in human brain autopsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60 (7): 705-10.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Stromgaard K, Brier TJ, Andersen K, Mellor IR, Saghyan A, Tikhonov D, Usherwood PNR, Krogsgaard-Larsen P, Jaroszewski JW. Solid-phase synthesis and biological evaluation of a combinatorial library of philanthotoxin analogues. *J Med Chem* 2000; 43 (23): 4526-33.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Stubbs M, Griffiths JR. Monitoring cancer by magnetic resonance. *British Journal of Cancer* 1999; 80 (Suppl 1): 86-94.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Sudhakar KV, Agrawal S, Rashid MR, Hussain N, Hussain M, Gupta RK. MRI demonstration of haemorrhage in the wall of a brain abscess: possible implications for diagnosis and management. *Neuroradiology* 2001; 43 (3): 218-22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Takahashi Y. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by (sup(1)H)-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. *Pediatric Research* 2001; 49 (3): 349-55.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tarnawski R, Sokol M, Pienazek P, Maciejewski B, Miszczyk L, Krupska T. 1H-MRS in vivo predicts the early treatment outcome of postoperative radiotherapy for primary brain tumours. *Radiotherapy & Oncology* 2000; 56 (Suppl 1): S22.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tartaglia MC, Narayanan S, De Stefano N, Arnaoutelis R, Antel SB, Francis SJ, Santos AC, Lapierre Y, Arnold DL. Choline is increased in prelesional normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A460.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tavee JO, Bae CJ, Prayson RA, Piro EP. A 25-year-old woman with hemiparesis and a solitary brain lesion. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002; 69 (5): 389-94.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Taylor RE, Eldridge PR, Errington RD, Jones B, Punt J, Spooner D. Proton therapy for base of skull chordoma: A report for the Royal College of Radiologists. *Clinical Oncology* 2000; 12 (2) : 75-9.

Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

Tedeschi G, Gallo A, Bonavita S. Imaging di spettroscopia protonica. Principi e applicazioni cliniche in neurologia. [Proton spectroscopic imaging. Principles and clinical application in neurology]. *Rivista di Neuroradiologia* 2000; 13 (1): 17-23.

Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Thirumoorthy R, Holder JR, Bauzo RM, Richards NGJ, Edison AS, Haskell-Luevano C. Novel agouti-related-protein-based melanocortin-1 receptor antagonist. *J Med Chem* 2001; 44 (24): 4114-24.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tkac I, Andersen P, Adriany G, Merkle H, Ugurbil K, Gruetter R. In vivo 1H NMR spectroscopy of the human brain at 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 46 (3): 451-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Trinh BC, Melhem ER, Barker PB. Multi-slice proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia: Report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (5): 831-3.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tripathi RP. Co-existence of dual intracranial pathology clinical relevance of proton MRS. *Neurology India* 2000; 48 (4): 365-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tugnoli V, Tosi MR, Tinti A, Trincherio A, Bottura G, Fini G. Characterization of lipids from human brain tissues by multinuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biopolymers - Biospectroscopy Section* 2001; 62 (6): 297-306.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Tzika AA, Zurakowski D, Poussaint TY, Goumnerova L, Astrakas LG, Barnes PD, Anthony DC, Billett AL, Tarbell NJ, Scott RM, Black PM. Proton magnetic spectroscopic imaging of the child's brain: the response of tumors to treatment. *Neuroradiology* 2001; 43 (2): 169-77.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Uffindell S, Gregorius S, Holshouser B, Colohan A, Shutter L. The usefulness of proton MR spectroscopy for predicting clinical outcomes after traumatic brain injury. *Neurology* 2001; 56 (8 Suppl 3): A430.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Valenzuela MJ, Sachdev PS, Wen W, Shnier R, Brodaty H, Gillies D. Dual voxel proton magnetic resonance spectroscopy in the healthy elderly: Subcortical-frontal axonal N-acetylaspartate levels are correlated with fluid cognitive abilities independent of structural brain changes. *Neuroimage* 2000; 12 (6): 747-56.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (1): 99-105.
Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Meningeome

Vigneron DB, Barkovich AJ, Noworolski SM, von dem Bussche M, Henry RG, Lu Y, Partridge JC, Gregory G, Ferreira DM. Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of premature and term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (7): 1424-33.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Viikinsalo M, Knowlton R, Kuzniecki R, Abou-Khalil B. 1H-MRSI, FDG-PET and surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 137.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Voller B. To do or not to do? Magnetic resonance imaging in mild traumatic brain injury. *Brain Injury* 2001; 15 (2): 107-15.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Wakhloo AK, Juengling FD, Van Velthoven LV, Schumacher M, Hennig J, Schwechheimer K. Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: Assessment of two embolization techniques. *American Journal of Neuroradiology* 1993; 14 (3): 571-82.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Wang ZJ, Berry GT, Dreha SF, Zhao H, Segal S, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in galactosemia. *Annals of Neurology* 2001; 50 (2): 266-9.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Weber AL, Liebsch NJ, Sanchez R, Sweriduk ST, Jr. Chordomas of the skull base. Radiologic and clinical evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4 (3): 515-27.
Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Chordoma/Chondrosarkoma

Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La MS, Ojeman RG, Munzenrider JE. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1363-70.
Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, Meningeome

Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Barker GJ, Duncan J . Quantitative short echo time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2001; 124 (2): 427-36.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Yeung DK, Chan Y, Leung S, Poon PM, Pang C. Detection of an intense resonance at 2.4 ppm in 1H MR spectra of patients with severe late-delayed, radiation-induced brain injuries. *Magn Reson Med* 2001; 45 (6): 994-1000.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Yildiz A, Demopoulos CM, Moore CM, Renshaw PF, Sachs GS. Effect of lithium on phosphoinositide metabolism in human brain: A protondecoupled 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry* 2001; 50 (1): 3-7.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Zarifi M, Tzika AA, Astrakas LG, Poussaint TY, Anthony DC, Darras BT. Magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging findings in Krabbe's disease. *Journal of Child Neurology* 2001; 16 (7): 522-6.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Zhang X, Ugurbil K, Chen W. Microstrip RF surface coil design for extremely high-field MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 2001; 46 (3): 443-50.
Ausschlussgrund: thematisch nicht relevant

Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1998; 126 (2): 261-8.
Ausschlussgrund: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet, choroideale Hämangiome

Anlage 3d: Literatur aus Stellungnahmen

Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105 (4): 573-9; discussion 579-80.

Al Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 1997; 86 (2): 182-9.

Anonymous. Strahlentherapie. Skript erarbeitet nach der Vorlesung von Prof. Gademann und Frau Dipl.-Phys. Griebach. Magdeburg: Universität Magdeburg. 1996. (http://isgnw.cs.uni-magdeburg.de/~regina/skript_strahlentherapie.html).

Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1983; (62): 69-72.

Austin-Seymour M, Kalet I, McDonald J, Kromhout-Schiro S, Jacky J, Hummel S, Unger J. Three dimensional planning target volumes: a model and a software tool. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (5): 1073-80.

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (4): 327-30.

Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein G, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70 (1): 13-7.

Austin JP, Urie MM, Cardenosa G, Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (3): 439-44.

Banna M, Baker HL Jr, Houser OW. Pituitary and parapituitary tumours on computed tomography. A review article based on 230 cases. *Br J Radiol* 1980; 53 (636): 1123-43.

Bechrakis NE, Foerster MH. Where is the superiority of proton radiation for ocular tumors? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 513-4.

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efirid J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 577-81.

Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C, Ducrey N. Le traitement des melanomes exteriorises de la choroïde par faisceau de protons accelères. [Treatment of exterior extension of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 440-3.

Berges O, Vignaud J, Aubin ML. Comparison of sonography and computed tomography in the study of orbital space-occupying lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984; 5 (3): 247-51.

Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, Collier JM, Henderson SD, Baken K. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 559-65.

Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 989-96.

Castro JR, Linstadt DE, Bahary J-P, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 647-55.

Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, Wunder J. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41 (1): 67-72.

Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100 (10): 1547-54.

Char DH, Kroll SM, Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 171-87; discussion 187-91.

- Char DH.** Ophthalmic oncology: errors and shibboleths the 1997 dohlman lecture. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37 (4): 1-24.
- Char DH, Castro JR, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR, Stone RD, Kroll S.** Uveal melanoma radiation. 125I brachytherapy versus helium ion irradiation. *Ophthalmology* 1989; 96 (12): 1708-15.
- Char DH, Kroll S, Phillips TL.** Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (8): 1014-8.
- Chong VF, Fan YF.** Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51 (9): 625-31.
- Colli B, Al Mefty O.** Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001; 95 (6): 933-43.
- Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Zur C, Gastaud P, Iborra-Brassart N, Herault J, Chauvel P.** Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 5-11.
- Croxatto JO, Font RL.** Hemangiopericytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1982; 13 (3): 210-8.
- Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS.** Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (5): 633-42.
- Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jakel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, Wannenmacher M.** Bestrahlung von Schaedelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klinische Ergebnisse und zukuenftige Perspektiven. [Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives]. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (5): 211-6.
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannenmacher M.** Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 591-6.
- Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J, Munzenreider JE.** Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 967-75.
- DeMonte R, Diaz E, Callender D, Suk I.** Transmandibular, circumglossal, retropharyngeal approach for chordomas of the clivus and upper cervical spine. *Neurosurg Focus* 2001; 10 (3): 1-5.
- Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammari H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B.** Résultats préliminaires de la protonthérapie du mélanome de la choroïde au centre de protonthérapie d'Orsay (CPO): les 464 premiers cas. [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsay Center for Proton Therapy; the first 464 cases]. *Cancer Radiother* 1997; 1 (3): 222-6.
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Allgemeines zur Strahlentherapie. Berlin: DEGRO. 1999. (http://www.degro.org/therapie_idx.htm).
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie.** Radiotherapie von primären Tumoren des Zentralnervensystems und ZNS-Metastasen im Erwachsenenalter. AWMF online.1999. (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/rado-r16.htm>).
- Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg.** Das Melanom - Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Heidelberg: DKFZ. 1999. (http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/reihe/tr03.htm#INH_VI1).
- Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW.** Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature* 1989; 339 (6225): 556-8.
- Durden DD, Williams DW 3rd.** Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1043-64.
- Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A.** The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96: 1377-83.

- Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G.** Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (1): 138-47.
- Egger E, Zografos L, Munkel G, Bohringer T, Bercher L, Chamot L.** Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 111-22.
- Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD Jr.** Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (14): 1121-8.
- Fucci MJ.** Skull base, petrous apex, tumors. *eMedicine*. 2001. (<http://www.emedicine.com/ent/topic244.htm>).
- Fuller DB, Bloom JG.** Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 331-9.
- Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhardt-Cabillic R, Wannemacher M.** Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1381-7.
- Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, Slater JD.** Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (5): 1117-26.
- Gailloud C, Zografos L, Uffer S, Egger E.** Melanomes de l'uvee et hemorragie vitreenne. Diagnostic et traitement. [Uveal melanomas and vitreous hemorrhage. Diagnosis and treatment]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 198 (5): 365-70.
- Gragoudas ES.** 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 265-7.
- Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenreider JE, Seddon JM, Egan KM.** A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (6): 773-8.
- Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenreider JE .** Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99 (5): 760-6.
- Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A.** Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87: 571-81.
- Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M.** Malignant bone tumors. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 1-179.
- Harwood AR, Krajchich JI, Fornasier VL.** Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45 (11): 2769-77.
- Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM.** Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skullbase. *J Neurosurg* 1999; 91 (3): 432-9.
- Hug EB.** Proton radiation therapy for pediatric malignancies: Status report. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 89-91.
- John-Mikolajewski V, Messmer E, Sauerwein W, Freundlieb O.** Orbital computed tomography. Does it help in diagnosing the infiltration of choroid, sclera and/or optic nerve in retinoblastoma? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987; 8 (2): 101-4.
- Kincaid MC.** Uveal Melanoma. *Cancer Control* 1998; 5 (4): 299-309.
- Kincaid MC, Folberg R, Torczynski E, Zakov ZN, Shore JW, Liu SJ, Planchard TA, Weingeist TA.** Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases. *Ophthalmology* 1988; 95 (7): 982-91.
- Kraft G.** The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 10-3.

- Krainer M, Brodowicz T, Auerbach L, Zielinski C.** Strahlentherapie - Wirkungsweise, Bestrahlungsarten und Nebenwirkungen. Wien: Krebszentrum Universitätskliniken. 2003. (<http://server.krebszentrum.vip.at/index.html>).
- Krengli M.** Review of current protocols for protontherapy in USA. Tumori 1998; 84 (2): 209-16.
- Laramore GE, Griffith JT, Boespflug M, Pelton JG, Griffin T, Griffin BR, Russell KJ, Koh W, Parker RG, Davis LW.** Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage. Am J Clin Oncol 1989; 12 (4): 320-6.
- Latz D, Gademann G, Hawighorst H, Engenhardt R, van Kaick G, Wannemacher M.** Erste Ergebnisse bei der fraktionierten dreidimensionalen stereotaktischen Bestrahlung von Klivuschordomen. [The initial results in the fractionated 3-dimensional stereotactic irradiation of clivus chordomas]. Strahlenther Onkol 1995; 171 (6): 348-55.
- Liekfeld A.** Retinoblastom. medicine worldwide. 2002. (<http://www.mw.de/krankheiten/krebs/retinoblastom.html>).
- Linstadt D, Castro J, Char D, Decker M, Ahn D, Petti P, Nowakowski V, Quivey J, Phillips TL.** Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19 (3): 613-8.
- Linstadt D, Char DH, Castro JR, Phillips TL, Quivey JM, Reimers M, Hannigan J, Collier JM.** Vision following helium ion radiotherapy of uveal melanoma: a Northern California Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15 (2): 347-52.
- Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B.** Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2001; 85 (1): 1305-8.
- Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B.** Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. Ophthalmology 1989; 96 (7): 965-76.
- Margo CE, E HL, Mulla ZD.** Retinoblastoma. Cancer Control 1998; 5 (4): 310-6.
- Mark RJ, Tran LM, Sercarz J, Fu YS, Calcaterra TC, Parker RG.** Chondrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience, 1955-1988. Am J Clin Oncol 1993; 16 (3): 232-7.
- Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA.** Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. Arch Ophthalmol 1994; 112 (2): 197-203.
- Meecham WJ, Char DH, Chen GT, Juster R, Castro JR, Stone RD, Saunders WM.** Correlation of visual field, treatment fields, and dose in helium ion irradiation of uveal melanoma. Am J Ophthalmol 1985; 100 (5): 658-65.
- Messmer EP, Hopping W, Havers W.** Die Wertigkeit von Ophthalmoskopie und Histologie für die Prognose der Patienten mit Retinoblastom. [Value of ophthalmoscopy and histology for the prognosis of patients with retinoblastoma]. Klin Padiatr 1987; 199 (3): 200-3.
- Miller DW.** A review of proton beam radiation therapy. Med Phys 1995; 22 (11 Pt 2): 1943-54.
- Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, Moulton G.** Proton therapy at Harvard. Strahlentherapie 1985; 161 (12): 756-63.
- Munzenrider JE, Liebsch NJ.** Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 57-63.
- Munzenrider JE.** Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Suppl 2): 68-73.
- Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, Temple HT, Smith WS, Smirniotopoulos JG.** From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. Radiographics 1996; 16 (5): 1131-58.
- Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC.** Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41 (2): 387-92.
- Nelson GM.** Chordoma. eMedicine. 200.1 (<http://www.emedicine.com/med/topic2993.htm>).

- Noel G, Habrand JL, Mammari H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, Moisson P, Ferrand R, Beaudre A, Boisserie G, Gaboriaud G, Mazal A, Kerody K, Schlienger M, Mazon JJ.** Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 392-8.
- O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE.** Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994; 74 (8): 2261-7.
- Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE.** Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (2): 157-62.
- Oot RF, Melville GE, New PF, Austin-Seymour M, Munzenrider J, Pile-Spellman J, Spagnoli M, Shoukimas GM, Momose KJ, Carroll R.** The role of MR and CT in evaluating clival chordomas and chondrosarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151 (3): 567-75.
- Richardson MS.** Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1025-42.
- Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efid JT, Fullerton B, Munzenrider JE.** Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (1): 59-68.
- Saxton JP.** Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7 (7): 913-5.
- Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM.** Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97 (6): 769-77.
- Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A.** Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1987; 94 (4): 354-61.
- Sinson GP.** Skull base tumors. eMedicine. 2003. (<http://www.emedicine.com/med/topic2912.htm>).
- Sisterson J.** World wide charged particle patient totals - July 2001. *Particles Newsletter* 2001; 28: 12.
- Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, Char D, Brant-Zawadzki M, Norman D.** MR imaging of orbital and ocular disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6 (2): 259-64.
- Soo MY.** Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001; 45 (4): 427-34.
- Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Davis KR, Koehler A, Linggood R, Ojemann RG.** Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J Neurosurg* 1982; 56 (3): 377-85.
- Svitra PP, Budenz D, Albert DM, Koehler AM, Gragoudas E.** Proton beam irradiation for treatment of experimental human retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1 (2): 57-62.
- Sze G, Uichanco LS 3rd, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH.** Chordomas: MR imaging. *Radiology* 1988; 166 (1 Pt 1): 187-91.
- Urie MM.** A dose response analysis of injury to cranial nerves and/or nuclei following proton beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (1): 27-39.
- Volle E, Treisch J, Claussen C, Kaufmann HJ.** Lesions of skull base observed on high resolution computed tomography. A comparison with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1989; 30 (2): 129-34.
- Wende S, Aulich A, Nover A, Lanksch W, Kazner E, Steinhoff H, Meese W, Lange S, Grumme T.** Computed tomography of orbital lesions. A cooperative study of 210 cases. *Neuroradiology* 1977; 13 (3): 123-34.
- Young JL, Smith MA, Roffers SD, Liff JM, Bunin GR.** Retinoblastoma. In: **Glöckler Ries LA, Smith MA (Eds).** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999, S. 73-78.
- Zorlu F, Gurkaynak M, yildiz F, Oge K, Atahan IL.** Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21 (4): 203-7.

5.4 Anlage 4: Bewertung der primär eingeschlossenen Studien

1	Quelle	Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 1983; 309(5): 269–74.
2	Studientyp betitelt als	Wird in der Publikation nicht eindeutig definiert.
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
5	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für Interessenskonflikte.
6	Indikation	Zerebrale arteriovenöse Malformationen
7	Fragestellung / Zielsetzung	Wird nicht explizit erwähnt. Obwohl keine detaillierten Fragestellungen/ Zielsetzungen angegeben werden, kann dem Artikel entnommen werden, dass das Ziel der Protonentherapie aus einer Stabilisierung oder Besserung vorliegender neurologischer Symptome besteht bzw. eine erneute Blutung verhindert werden soll.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Die Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht klar definiert, dennoch wird in der Einleitung erwähnt, dass Patienten behandelt werden, die für operative Maßnahmen nicht in Frage kommen. Zusätzlich wird erwähnt, dass offenbar auch Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die prinzipiell operabel waren bzw. deren Aneurysmen embolisiert hätten werden können, diese Behandlungsmaßnahmen jedoch ablehnten.
9	Prüfintervention	Es wird eine stereotaktische, sog. Bragg-Peak Protonentherapie untersucht, die als Einzeldosis in einer Dauer zwischen 1,5 - 2 Stunden appliziert wird. Die applizierten Dosierungen bewegten sich offenbar zwischen 10,5 und 50 Gy.
10	Vergleichsintervention	Keine Angaben
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine weiteren Behandlungsgruppen
12	Studiendesign	Es handelt sich um eine retrospektive Analyse an 205 Patienten, die zwischen Februar 1965 und November 1980 therapiert wurden.
13	Zahl der Zentren	Monozentrische Patientenserie
14	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
16	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
17	Beobachtungsdauer	74 von 75 Patienten, die initial behandelt wurden, wurden über mehr als 2 Jahre (bis 16 Jahre nach Therapie) beobachtet. Zu den übrigen Patienten werden keine weiteren Angaben gemacht.

18	Primäre Zielkriterien	Hierzu werden keine detaillierten Angaben gemacht, jedoch muss erwähnt werden, dass die Behandlung offenbar darauf ausgerichtet war, vorliegende neurologische Symptome zu stabilisieren bzw. zu verbessern und eine erneute Blutung zu verhindern. Zur Okklusion als möglichen Zielpunkt werden keine Angaben gemacht. Es wird erwähnt, dass die Protonentherapie darauf ausgerichtet ist, eine subendotheliale Ablagerung von Kollagen und Hyalinsubstanzen zu erreichen, die das Lumen der pathologischen Gefäße verengt und die Gefäßwände verdickt. Dieses Ziel soll innerhalb eines Zeitraumes von 12-24 Monaten erreicht werden. Obwohl nicht explizit erwähnt, scheint die Behandlung darauf ausgerichtet zu sein, die AVM zu stabilisieren, nicht aber zu okkludieren.
19	Sekundäre Zielkriterien	Keine eindeutige Definition der sekundären Zielkriterien.
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine geplante Fallzahl.
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	Insgesamt wurden 205 Patienten mit der Protonentherapie behandelt. Detailliert ausgewählt wurden 74 von 75 eingeschlossenen Patienten.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt, da keine weitere Behandlungsgruppe vorliegt.
23	Ergebnisse	Von 75 Patienten verstarben 2 an einer erneuten Blutung innerhalb von 12 Monaten. Krampfanfälle, Kopfschmerzen und progrediente neurologische Defizite wurden in den meisten Fällen stabilisiert oder verbessert. Eine Kraniotomie und eine Exzision residueller Läsionen erfolgte bei 8 der 75 Patienten. 2 dieser Läsionen wurden initial als inoperabel eingestuft.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Zusätzlich zu den 2 Patienten, die an einer erneuten Blutung innerhalb von 12 Monaten verstarben, traten bei weiteren 6 Patienten Komplikationen auf. Von diesen 6 Patienten erlitten 4 eine progrediente Hemiparese. Die Autoren betonen, dass kein Patient eine Komplikation erlitt, die mit der Protonentherapie in einem direkten Zusammenhang stand.
25	Fazit der Autoren	Die Protonentherapie ist eine nützliche Technik für die Behandlung intrakranieller arteriovenöser Malformationen. Sie kommt besonders für die Behandlungssituationen in Frage bei denen alternative Therapien wie Operation und Embolisation nicht durchgeführt werden können.

26	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich bei der vorliegenden Publikation um eine retrospektive Analyse des Massachusetts General Hospital in Boston. Die Behandlungsergebnisse werden teilweise unübersichtlich präsentiert. Die Daten von 75 der 205 behandelten Patienten wurden detailliert analysiert, wobei die Abgrenzung unklar ist. Als Differenzierungskriterium werden offenbar die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume angenommen. Eine Definition der Endpunkte bzw. eine Analyse der Endpunkte fehlt. Hinsichtlich Behandlungsergebnis und Komplikationsraten werden einzelne Patienten detailliert beschrieben, ohne dass jedoch eine biometrische Analyse der Behandlungsergebnisse bzw. Komplikationen erfolgt. Nach Angaben der Autoren erlitten 11 % der Patienten eine Komplikation (8 von 74 Patienten). Die Differenzierung zwischen Behandlungsversager und Therapie induzierten Komplikationen ist in dieser Situation jedoch schwierig. Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Komplikationsrate in dieser Serie nicht unbeträchtlich ist.</p>
----	------------------------------------	---

1	Quelle	Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, Hoffmann B. Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 1994; 81 (5): 683–9.
2	Studientyp betitelt als	Wird in der Publikation nicht eindeutig definiert.
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
5	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für einen Interessenskonflikt.
6	Indikation	Zerebrale arteriovenöse Malformationen
7	Fragestellung/Zielsetzung	Die Autoren führten die retrospektive Analyse durch mit dem Ziel, die Langzeitergebnisse nach Protonentherapie arteriovenöser Malformationen zu erheben.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Besondere Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht angegeben. Patienten, die als nichtoperabel eingestuft wurden oder die Operation ablehnten, wurden zum Massachusetts General Hospital zur stereotaktischen Bragg-Peak Protonentherapie überwiesen. 68 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.
9	Prüfintervention	Protonentherapie als Einzeitbestrahlung, ohne dass jedoch Angaben zur Dosierung erfolgten.
10	Vergleichsintervention	Entfällt, es fand kein Vergleich mit anderen stereotaktischen Einzeitbestrahlungen statt.
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt, es fand kein Vergleich mit anderen stereotaktischen Einzeitbestrahlungen statt.
12	Studiendesign	Retrospektive Analyse
13	Zahl der Zentren	Monozentrische Patientenserie (Massachusetts Hospital)
14	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
16	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
17	Beobachtungsdauer	Bei 63 Patienten lagen die Nachbeobachtungszeiten zwischen 30 Monaten und 12 Jahren.
18	Primäre Zielkriterien	Keine eindeutige Definition von primären Zielkriterien
19	Sekundäre Zielkriterien	Keine eindeutige Definition von sekundären Zielkriterien
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Es erfolgte keine Fallzahlplanung.

21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	68 Patienten wurden eingeschlossen und 63 Patientendaten wurden ausgewertet.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es erfolgte kein Vergleich mit Patientengruppen, die eine andere Therapie erhielten.
23	Ergebnisse	Von 37 Patienten mit AVM in einer Größe zwischen 3 und 6 cm zeigten nur 1/3 eine Besserung der klinischen Symptome, 2/3 zeigten keine Besserung oder verschlechterten sich nach der Therapie. Eine Obliteration der AVM konnte nur bei 15,9 % der Patienten festgestellt werden. In dieser Subgruppe lag der Durchmesser der AVM unter 3 cm.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	In 4 Fällen trat eine radiotherapieinduzierte Leukenzephalopathie auf.
25	Fazit der Autoren	Die Autoren schlossen aus ihren Erfahrungen, dass die stereotaktische Bragg-Peak Protonentherapie ineffektiv ist für die Behandlung mittlerer oder größerer AVM.
26	Abschließende Bewertung	Die Autoren berichten über eine Patientenserie, die Bestandteil der initialen Patientenserie von Kjellberg ist. Es ist jedoch nicht erkennbar, ob diese Patienten in der Serie enthalten ist, die von Kjellberg detailliert ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der Patientenserie von Seifert stehen im Widerspruch zu den berichteten Ergebnissen von Kjellberg, ohne dass eine schlüssige Erklärung abgegeben wird. Insgesamt sind die Ergebnisse vor allem vor dem Hintergrund enttäuschend, dass die Protonentherapie theoretisch dazu geeignet ist in erster Linie größere AVM effektiv zu behandeln.

1	Quelle	Barker FG, Butler WE, Lyons S, Cascio E, Oglivy CS, Loeffler JS, Chapman PH. Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 2003; 99 (2): 254–63
2	Studientyp betitelt als	Wird in der Publikation nicht eindeutig definiert.
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher Nachher-Studien“)
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
5	Bezugsrahmen	Es besteht kein Anhalt für einen Interessenskonflikt.
6	Indikation	Arteriovenöse Malformationen
7	Fragestellung / Zielsetzung	Die Autoren führten die retrospektive Analyse durch mit dem Ziel, die Inzidenz von Komplikationen nach Protonentherapie arteriovenöser Malformationen in Abhängigkeit von Dosis, Volumen und anderer Faktoren zu erheben.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alle Patienten, die eine Protonentherapie in Einzeitdosis erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es erfolgte eine orientierende Selektion vor dem Hintergrund einer Inoperabilität. Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien für die Protonentherapie werden nicht erwähnt. Als Einschlusskriterium für die retrospektive Analyse galt allein die erfolgte Protonentherapie. 1329 Patienten, die eine Protonentherapie erhielten, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. 79 Pat. (5,9 %) wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: anderweitige zusätzliche Strahlenbehandlung, unvollständige Daten, wiederholte Bestrahlungen mit möglicher Feldüberschneidung, fehlendes klinisches Follow-up. Schließlich wurden 1250 Patienten in die Analyse eingeschlossen.
9	Prüfintervention	Protonentherapie als Einzeitbestrahlung mit einer mittleren Dosis von 12,14 Gy und einer medianen Dosis von 10,5 Gy (4,0–65,0 Gy).
10	Vergleichsintervention	Entfällt, es fand kein Vergleich mit anderen stereotaktischen Einzeitbestrahlungen statt.
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt, es fand kein Vergleich mit anderen stereotaktischen Einzeitbestrahlungen statt.
12	Studiendesign	Retrospektive Analyse
13	Zahl der Zentren	Monozentrische Patientenserie (Massachusetts Hospital)
14	Randomisierung	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt – eine Randomisierung fand nicht statt.
16	Verblindung der Behandlung	Entfällt.
17	Beobachtungsdauer	Die mittlere Beobachtungszeit betrug 7,1 Jahre bei einer medianen Nachbeobachtung von 6,5 Jahren (0,1–25,2 Jahre).
18	Primäre Zielkriterien	Als primäres Zielkriterium galt die Erhebung von Komplikationen.
19	Sekundäre	Keine eindeutige Definition von sekundären Zielkriterien.

	Zielkriterien	
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Es erfolgte keine Fallzahlplanung.
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	1329 Patientendaten waren primär auswertbar. In die Analyse wurden schließlich 1250 Pat. eingeschlossen.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es erfolgte kein Vergleich mit Patientengruppen, die eine andere Therapie erhielten.
23	Ergebnisse	Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 10,5 Gy und das mediane Behandlungsvolumen 33,7 cm ³ . 23 % der bestrahlten Läsionen waren < 10 cm ³ . Bei 51 Pat. traten bleibende, strahlentherapiebedingte Defizite auf (4,1 %). Nach dem von Kjellberg entwickelten Modell zur Risikoabschätzung hätte ein Komplikationsrisiko von 1,0 % bestanden. Bei 1,8 % der Patienten traten radiotherapiebedingte Komplikationen auf. Die vorliegenden Komplikationsraten bei 128 Pat., die nach dem Modell von Kjellberg ein Risiko für eine Komplikation von 1-1,8 % aufwiesen, lagen bei 4,7 %. Die korrespondierenden Werte für 61 Pat., die eine zu erwartende Komplikationsrate von 2-2,5 % hatten, lagen jedoch bei 34 %. Das vorliegende Komplikationsrisiko hing mit der Bestrahlungsdosis, dem Volumen, der Lokalisation im Thalamus und Hirnstamm und dem Patientenalter zusammen.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Siehe Ergebnisse.
25	Fazit der Autoren	Das ursprünglich von Kjellberg entwickelte Modell zur Abschätzung von Komplikationswahrscheinlichkeiten unterschätzt das reale Risiko für Komplikationen.
26	Abschließende Bewertung	<p>Die Autoren berichten über eine sehr große Patientenserie, die eine sog. stereotaktische Bragg-Peak Protonentherapie erhielten. Die hier durchgeführte Therapie entspricht aus folgenden Gründen heute nicht mehr dem gegenwärtigen Behandlungsstandard:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obliteration der AVM war kein angestrebtes Therapieziel - Die Gesamtstrahlendosen waren um einen Faktor 2 niedriger als heute. - Aufgrund der Möglichkeiten der damaligen Technik war die Konformität der Bestrahlung erheblich schlechter, so dass größere Volumina gesunden Hirngewebes bestrahlt wurde. <p>Näheres im zu dieser Arbeit erschienenen Editorial von LD Lunsford und der Antwort der Autoren (Lunsford LD. Proton beam for arteriovenous malformations. J Neurosurg 2003; 99 (2): 222-3; discussion 223-4J Neurosurg 99: 222-4, 2003).</p> <p>Die Arbeit ist daher nur von historischem Interesse, da sie heute nicht mehr gebräuchliche Methoden anwendet.</p> <p>Das Risiko für Komplikationen wird mit 4,1 % eingestuft und liegt damit in etwa dem Bereich, der auch bei anderen Bestrahlungsmethoden (Linearbeschleuniger-gestützte Systeme/Gamma-Knife) beobachtet wird. Aufgrund der Art der Datenerhebung (Informationen bzw. Daten teilweise Telefongesprächen entnommen) weist dieser Wert einen hohen methodischen Bias auf und kann aufgrund der abweichenden Bestrahlungstechnik auch nicht direkt in Relation zu heutigen Ergebnissen gesetzt werden.</p>

1	Quelle	Silander H, Pellettieri L, Enblad P, Montelius A, Grusell E, Vallhagen-Dahlgren C, Isacsson, Nyberg G, Moström U, Lilja A, Gál G, Blomquist E. Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. Acta Neurol Scand 2004; 109 (2): 85–90.
2	Studientyp betitelt als	Wird in der Publikation nicht eindeutig definiert
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus	IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
5	Bezugsrahmen	Es gibt keinen Hinweis auf inhaltlich relevante Interessenskonflikte.
6	Indikation	Zerebrale arteriovenöse Malformationen
7	Fragestellung / Zielsetzung	Ziel der Studie war die Untersuchung, ob die physikalischen Eigenschaften der Protonentherapie eine erfolgreiche Behandlung bei Patienten erlaubt, die eine AVM mit einem Volumen von > 10 ml aufweisen.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht exakt definiert.
9	Prüfintervention	Appliziert wurde ein hypofraktioniertes Konzept einer Bragg-Peak Protonentherapie. 19 Pat. erhielten eine Gesamtdosis zwischen 20 und 25 Gy in 2 Fraktionen (AVM-Nidus < 30 ml). Bei einem AVM-Nidus von > 30 ml wurden 4 Fraktionen appliziert. 6 Pat. mit AVM > 30 ml erhielten eine Gesamtdosis zwischen 21 und 25 Gy in 4 Fraktionen.
10	Vergleichsinterventionen	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
12	Studiendesign	Prospektive Studie, obwohl nicht erwähnt, wahrscheinlich Phase II-Studie
13	Zahl der Zentren	Monozentrische Studie Uppsala/Schweden
14	Randomisierung	Keine
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
16	Verblindung der Behandlung	Entfällt, da keine Randomisierung erfolgte.
17	Beobachtungsdauer	Median: 40 Monate (33-62)
18	Primäre Zielkriterien	Die Zielkriterien werden nicht explizit angegeben.
19	Sekundäre Zielkriterien	Sekundäre Zielkriterien werden nicht angegeben.
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlplanung erfolgte nicht.
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	Es wird nicht zwischen eingeschlossenen Patienten und ausgewerteten Patientendaten differenziert.

22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es liegt nur eine Behandlungsgruppe vor.
23	Ergebnisse	7 Patienten zeigten einen vollständigen Verschluss des AVM, 6 einen subtotalen Verschluss, 3 eine Volumenminderung, 4 keine Veränderung und 3 Patienten eine Vergrößerung des AVM.
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Ein Patient zeigte ein deutliches Ödem innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung. Die bildgebenden Veränderungen waren mit Kopfschmerzen ohne neurologische Defizite verbunden. Weitere 4 Patienten zeigten ein geringes Ödem.
25	Fazit der Autoren	Nach Ansicht der Autoren ist die Bragg-Peak Protonentherapie in hypofraktionierter Technik eine erfolgreiche Methode, AVM mittleren und größeren Volumens zu therapieren. Die Nebenwirkungen sind akzeptabel. Die Autoren sind der Meinung, dass der Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zum Gamma-Knife und Linearbeschleuniger-gestützten Systemen darin liegt, dass Protonen auch große Volumen mit einem steilen Dosisabfall behandeln können. Die Protonentherapie ist daher eine wertvolle Behandlungsoption bei AVM mit einem Volumen > 10 ml.
26	Abschließende Bewertung	<p>In der vorliegenden Publikation wird prospektiv die Effektivität eines hypofraktionierten Behandlungsschemas zur Therapie größerer AVM präsentiert. Diese ersten Daten zeigen, dass die Verschlussraten gut sind und das Nebenwirkungsrisiko gering ist. Zu beachten ist aber, dass bei Nidus-Volumina > 20 cm³ bei 0 von 10 Pat. ein angiographischer Verschluss erzielt werden konnte, während bei 13 von 16 Pat. mit Volumina < 20 cm³ Therapien nach angiographischen Kriterien erfolgreich waren. Letztere wären mit gleichen Erfolgsaussichten aber auch einer stereotaktischen Therapie mit Photonen zugänglich gewesen.</p> <p>Es handelt sich um eine kleine Fallzahl, das Bestrahlungskonzept ist auch wegen der Hypofraktionierung noch experimentell.</p>

Kurzbewertung

Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. Le traitement par faisceaux de particules: hadrontherapie partie I : bases physiques et experience clinique de la protontherapie. [Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons]. Cancer-Radiother. 2003; 7(5): 321-39.

Es handelt sich hierbei um einen narrativen Review zur Stellung der Protonentherapie. Die Analyse der Protonentherapie bei arteriovenösen Malformationen stützt sich auf Studien, die bereits in der Einzelauswertung bewertet wurden.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die AVM mit größerem Durchmesser nach prospektiven Therapieprotokollen behandelt werden sollen. Derzeit gibt es keinen Hinweis, dass die Protonentherapie einen Vorteil gegenüber anderen Behandlungsformen erreicht.

1	Quelle	Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. Lancet. 2002; 359 (9309): 863-73. Peer-Review: JA
2	Dokumenttyp	Narrativer Review
3	Bezugsrahmen	Die Autoren sind Mitarbeiter einer neurochirurgischen Klinik
4	Indikation	Zerebrale arteriovenöse Malformationen – kausale Therapie
5	Fragestellung / Zielsetzung	Darstellung der neuesten relevanten Daten der letzten 5 Jahre, insbesondere, soweit sie die Herangehensweise geändert haben ⁴
6	Methodik	<p>Literaturrecherche in BioMedNet und PubMed:</p> <p>"arteriovenous malformation" or "AVM" in Kombination mit den Begriffen "cerebral" or "intracranial". In den Ergebnissen Suche nach "epidemiology", "natural history", "hemorrhage", "aneurysm", "treatment", "surgery", und "radiosurgery". Fokus auf den letzten 5 Jahren, herausragende ältere Publikationen wurden jedoch nicht ausgeschlossen. Weitere Suche in den Literaturverzeichnissen der Ergebnismenge. Berücksichtigung einiger rezenter Übersichtsarbeiten und Buchkapitel. Modifikation der Literaturliste im Reviewprozess</p> <p>Kein erkennbarer formaler prospektiver Bewertungsgang, auch keine systematische Studienbewertung. Bezogen auf Protonen wird eine einzige Studie hinsichtlich des Endpunktes Rate der Kontrolle symptomatischer epileptischer Anfälle angeführt.</p> <p>Keine Dokumentation ausgeschlossener Primärstudien. Keine Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien. Keine Darstellung des Umgangs mit methodisch problematischen Primärstudien.</p> <p>Die wichtigen Merkmale eingeschlossener Primärstudien (u. a. Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien) nicht systematisch dargestellt. Datenextraktion nicht beschrieben.</p> <p>Nur für OP tabellarische Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien.</p>
7	Ergebnisse / Schlussfolgerungen	<p>In Bezug auf Protonentherapie:</p> <p>In dem als „Seminar“ betitelten Review findet die Protonenbestrahlung in folgenden Zusammenhang Erwähnung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Bildunterschrift zu Abb. 2 als Behandlungsmodalität bei einem 32,6 cm³ großen Behandlungsvolumen 2. Als Erscheinungsform der Radiochirurgie in der Definition dieser Modalität (Seite 868, rechte Spalte, 2. Absatz) 3. Als Therapiealternative der zweiten Wahl für kritisch lokalisierte große AVM aufgrund theoretisch verbesserter Dosisverteilung im Vergleich zu Radiochirurgie mit Photonen (> 3,5 cm; Panel 4 und im Text Seite 870 linke Spalte zweiter Absatz) 4. Als Therapieform zur Kontrolle von Epilepsie aufgrund AVM unter Zitat von Yeh HS et al., Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 1993; 78:12–18. <p>Keine Auseinandersetzung mit den Nebenwirkungen der Radiochirurgie mittels Protonen</p>

⁴ „In this seminar, rather than providing an exhaustive review of all aspects of arteriovenous malformations, we summarise the most recent and relevant published work, focusing on the past 5 years, and in particular on new information that changes our approach to patients with arteriovenous malformations.“

9	Fazit der Autoren	Bei indizierter Strahlentherapie für kritisch lokalisierte große AVM > 3,5 cm bevorzugen die Autoren die Anwendung der Protonentherapie. ⁵
10	Abschließende Bewertung	Keine Auseinandersetzung mit den vorhandenen klinischen Daten zur Effektivität der Protonentherapie, allerdings durch den eingengten Fokus auf die letzten 5 Jahre begründet. Kein Evidenzbeleg aufgrund klinischer Daten für die Empfehlung, diese ergeht lediglich aufgrund nicht näher spezifizierter theoretischer Überlegungen. Die Empfehlung entspricht damit einer Expertenmeinung und somit der Evidenzstufe III.

⁵ „treatment for these patients. For patients with non-critical arteriovenous malformations, we tend to use microsurgical resection, unless the patient’s surgical risk is high; in patients with these lesions in critical locations, we tend to recommend radiosurgery over microsurgery. For arteriovenous malformations larger than 3-5 cm, we prefer proton-beam radiosurgery based on the theoretical improved dose distribution of Bragg-peak therapy to photon radiosurgery (gamma knife or linear accelerator). For these reasons, we recommend that all three treatment types be at the disposal of the treating team so that a carefully planned, strategic treatment plan can be made.“

1	Quelle	Vernimmen FJ, Slabbert JP, Wilson JA, Fredericks S, Melvill R. Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 62 (1): 44-52. Tygerberg Hospital, Little Company of Mary Hospital Pretoria, Groote Schuur Hospital Observatory und iThemba LABS Darüber hinaus ergänzende (nicht öffentliche) Stellungnahme Prof. Vernimmen vom 18.08.2005 mit individuellen Patientendaten
2	Studientyp betitelt als	Retrospektive Fallserie
3	Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Fallserie
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
5	Bezugsrahmen	Autoren betreiben ein Protonenbestrahlungszentrum.
6	Indikation	Arteriovenöse Malformationen
7	Fragestellung / Zielsetzung	Retrospektive Analyse der hypofraktionierten stereotaktischen Protonentherapie überwiegend großer intrakranieller am Zentrum behandelte AVM
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Behandlung am Zentrum mittels hypofraktionierter Protonenbestrahlung wegen AVM seit 1993 (n = 69), davon n = 64 mit ausreichendem Follow-up (> 1Jahr).
9	Prüfintervention	Hypofraktionierte Protonenbestrahlung bei AVM, Einzelfraktion-äquivalente Kobalt-Gray-Dosis (SFECyE) im Mittel 17,37 (10,38 - 22,05)
10	Vergleichsintervention	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
12	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
13	Zahl der Zentren	Entfällt
14	Randomisierung	Nein
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nein
16	Verblindung der Behandlung	Nein
17	Beobachtungsdauer	Mittel 57, Median 62 Monate
18	Primäre Zielkriterien	Obliteration
19	Sekundäre Zielkriterien	Klinischer Outcome, Akute Komplikationen, Späte Komplikationen
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt

21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	<p>Behandlung am Zentrum wegen vakulärer Läsionen seit 1993 (n = 85), davon n = 64 mit AVM und ausreichendem Follow-up.</p> <p>Subgruppen: < 14 cm³ (n = 26) >= 14 cm³ (n = 38)</p> <p>Die ausgeschlossenen 21 Patienten hatten entweder andere Erkrankungen: kavernöse Angiome (n = 14), spinale AVM (n = 2) oder ein Follow-up von weniger als einem Jahr (n = 5)</p>
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
23	Ergebnisse	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obliterationsrate 67 % für kleine AVM und 43 für große AVM 2. Auf Nachfrage wurden die Ergebnisse der Fälle mit Volumina >= 14 cm³ in Einzeldarstellung mitgeteilt. Es zeigt sich, dass Obliterationen bis zu Volumina von 38,7 cm³ auftraten. Bei noch größeren AVM konnte kein zufriedenstellendes Ansprechen gefunden werden (3 SD, eine PR – jedoch hatte keiner dieser Fälle eine SFecGyE > 16,74 erreicht). Unterhalb einer SFecGyE von 17,25 konnte keine CR erreicht werden. Es fand sich weiter eine signifikante Dosisabhängigkeit im mittleren Größenbereich: Die CR-Gruppe hatten eine mittlere Dosis von 19,14 SFecGyE (17,25 - 22,05), die nicht-CR-Gruppe nur eine mittlere Dosis von 15,76 SFecGyE (10,38 - 22,05) erhalten (im Student's t-Test zweiseitiger p-Wert 0,0025, 95 %-KI der Differenz der Dosen 1,4 - 5,3). Weitergehende Analyse zeigte signifikant höhere Dosen der CR-Fälle sowohl im Vergleich zu MR/PR-Fällen als auch zu SD-Fällen. Die SD- und die MR/PR-Gruppen unterschieden sich hingegen nicht signifikant. 3. Klinischer Outcome: Nach der Einteilung von Pollock 1998 51 % des Gesamtkollektives exzellent oder gut, 2 % befriedigend, 34 % unverändert, 9 % schlecht, 2 Patienten verstorben. Bei den großen AVM waren die Zahlen 41 % exzellent oder gut, 4 % befriedigend, 37 % unverändert, 11 % schlecht, 2 Patienten verstorben. <p>Erläuterung der Abkürzungen: CR = complete obliteration MR = minor response PR = partial response SD = stable disease</p>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akute Toxizität n = 10 / 15,6 % (transiente Hirnnervenlähmung, Übelkeit, Erbrechen 2 davon Grad 4 [Status epilepticus]) 2. Chronische Toxizität n = 15 (23 %); 12/15 davon mit längerer Steroidmedikation. 12/15 mit transienten Nebenwirkungen. Permanente Toxizitäten: Epilepsie (n = 2), periphere Nervenlähmung (n = 2), operationspflichtige Zyste 8a nach Therapie (n = 1) 3. Blutungen bei 7/64 (11 %) Patienten nach Therapie. Bei großen AVM 5/38 (13 %), bei kleinen AVM 2/26 (8 %). Zwei Patienten mit großen AVM an Blutung verstorben. Drei Patienten mit nachfolgendem neurologischem Defizit.
25	Fazit der Autoren	Hypofraktionierte stereotaktische Protonentherapie erlaubt die sichere Behandlung großer AVM mit akzeptablen (<i>Abstract</i>) bzw. guten (<i>Text</i>) Ergebnissen. Sie ist eine sicherere und einfachere Alternative zu

		anderen Behandlungsstrategien bei großen AVM. AVM sind wahrscheinlich keine statischen Entitäten, sondern unterliegen vermutlich vaskulärem Remodelling. Faktoren, die die Angiogenese beeinflussen, könnten in der adjuvanten Therapie möglicherweise eine Verbesserung der radiochirurgischen Ergebnisse bewirken.
26	Abschließende Bewertung	Diese Studie zeigt, dass auch bei großen AVM bei ausreichender Dosis (hier: SFECyE > 17,25) Obliterationen erzielt werden können. Im Gegensatz zu Silander et al. 2004, bei dem Obliterationen nur bei AVM erreicht werden konnten, die auch problemlos der Radiochirurgie mittels Photonen zugänglich waren, ist hier der Größenbereich bis hin zu Volumina von 38,7 cm ³ erfolgreich therapiert worden.

1	Quelle	Hayes Inc. Proton beam therapy. Lansdale, PA: Hayes, Inc. 2004.
2	Dokumenttyp	HTA-Bericht / Systematischer Review mit <u>qualitativer</u> Informationssynthese
4	Fragestellung	Bewertung der Protonentherapie für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen
5	Patienten	Hier: AVM
6	Interventionen	Protonenbestrahlung
7	Zielgrößen	Symptomkontrolle, Krankheitsprogression, Blutungsrate, Komplikationen NICHT: Obliterationsrate
8	Recherche	Durchsucht wurden MedLine, Embase, Cochrane Library 1966 – 2004, keywords „proton beam“ und „proton therapy“
9	Auswahl der Primärstudien	Es wurden 6 Studien identifiziert und eingeschlossen
10	Qualitätsbewertung der Primärstudien	Die Studien wurden zutreffend nach Publikationstypen eingeteilt. 2 Fallserien, 2 retrospektive Studien, 1 prospektive einarmige nicht kontrolliert Studie
11	Datenextraktion	Tabellarische Zusammenfassung, qualitative Bewertung.
12	Datensynthese	Qualitative tabellarische Bewertung
13	Ergebnisse	Symptomkontrolle bzw. Aufhalten der Progression bei 78 % - 91 % der Patienten. Signifikanter Rückgang der Blutungen auch noch nach den ersten 2 Jahren. Nebenwirkungen umfassen Hemiparese, Gesichtsfelddefekte und kognitive Dysfunktionen und sind dosis- und lokalisationsabhängig. Es fehlen jedoch jegliche kontrollierte Studien und insbesondere Vergleiche mit anderen Modalitäten

14	Fazit der Autoren	<p><i>„There is modest evidence that PBT may be effective and safe for the treatment of AVMs and intracranial or skull base tumors. Although small sample sizes and lack of a control or comparative group limits the quality of the studies, it has to be taken into consideration that most of these patients do not have other treatment options and, if left untreated, the outcome would be fatal. Therefore, the increase in patient survival and tumor control observed in these studies can be attributed to the treatment. This is especially the case for studies investigating PBT for AVMs. In these studies, PBT was the only treatment and not used in conjunction with photon therapy. [...] Questions remain regarding patient selection criteria, efficacy compared with standard radiation therapy, and cost-effectiveness. [...] To verify the preliminary results and possibly extend the indications, prospective clinical trials that compare PBT with conventional photon radiotherapy must be performed. [...] Hayes Rating: B For intracranial AVM that are not amenable for surgical excision or other conventional forms of treatment</i></p> <p>Es gibt mäßige Evidenz, dass PBT möglicherweise effektiv und sicher für die Behandlung der AVM und intrakranieller oder an der Schädelbasis gelegener Tumor ist. Obwohl kleine Fallzahlen und ein Fehlen vergleichender oder kontrollierter Studien die Qualität der Studien limitiert, muss berücksichtigt werden, dass die meisten Patienten keine andere Therapieoption haben und das Ergebnis unbehandelt fatal wäre. Deshalb kann das bessere Überleben und die Tumorkontrolle in diesen Studien der PBT zugeschrieben werden, dies gilt insbesondere für die PBT der AVM. Hier war PBT alleinige Therapieoption. [...] Es bleiben Fragen hinsichtlich der Patientenselektionskriterien, der Effektivität im Vergleich zur Standardbestrahlung und der Kosteneffektivität. [...] Um dieses präliminären Daten zu verifizieren und möglicherweise die Indikationen auszudehnen, müssen vergleichende prospektive Studien mit konventioneller Photonenbestrahlung durchgeführt werden. [...] Hayes Rating: B Für intrakranielle AVM, die sich nicht für OP oder andere konventionelle Formen der Behandlung eignen.</p>
15	Abschließende Bewertung	<p>Der Bericht ist für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant, da weder die Daten von Silander et al. 2004 und Vernimmen et al. 2005 berücksichtigt noch die Endpunkte Überleben und Blutungsrate bewertet werden.</p> <p>Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Kjellberg/Barker-Daten sind nicht in Übereinstimmung mit den heute üblichen Therapiekonzepten. Die Bewertung, die Intervention verbessere die Überlebenszeit, ist missverständlich bzw. zu pauschal, da auch andere Gruppen in diese Bewertung einfließen.</p>

1	Quelle	Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Y, Garmashov Y, Pak VA. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg 1989; 53 (3): 157-66.
2	Studientyp betitelt als	Retrospektive Fallserie
3	Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Fallserie
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus und seines Rechtsnachfolgers	III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Bericht eines Therapiezentrums
6	Indikation	Zerebrale AVM
7	Fragestellung / Zielsetzung	Auswirkungen einer Protonentherapie auf symptomatische Epilepsie bei AVM
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Behandlung mittels Protonentherapie im Zeitraum 1978 – 1988 wegen nicht vollständig resektabler AVM mit symptomatischer Epilepsie am Zentrum in Leningrad. Zu dieser Gruppe zählten 29 der insgesamt 129 wegen AVM behandelten Patienten
9	Prüfintervention	Protonenbestrahlung in Einzeitechnik, teilweise kombiniert mit Embolisation und/oder partieller chirurgischer Entfernung.
10	Vergleichsintervention	Keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
12	Studiendesign	Retrospektive Fallserie
13	Zahl der Zentren	1
14	Randomisierung	Keine
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
16	Verblindung der Behandlung	Entfällt
17	Beobachtungsdauer	Mittel 4,5 Jahre (2 - 8)
18	Primäre Zielkriterien	Wirkung der Protonentherapie auf die symptomatische Epilepsie
19	Sekundäre Zielkriterien	Angiographisches Ergebnis
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
21	Anzahl der eingeschlossenen Patienten bzw. der ausgewerteten Patientendaten	29

22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
23	Ergebnisse	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bei 16 von 29 Patienten konnte Anfallsfreiheit erreicht werden (über Mittel 4,5 Jahre (2 – 8)) Keine Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter, Epilepsiedauer und durchschnittlicher Dosis. Mittlere Dosis: $31,5 \pm 1.2$ Gy (anfallsfrei), $29,2 \pm 1$ Gy (nicht anfallsfrei) Der Anteil des AVM, der in der 20 %-Isodose lag, war hingegen signifikant höher bei erfolgreicher Therapie. 2. 5/29 hatten angiographisch eine CR (alle 6 cm^3 oder kleiner), 7/29 eine PR, 17/29 No Change. 3. Die Raten der Anfallsfreiheit betragen 3/5 (60 %) in der CR-Gruppe 5/6 (83 %) in der PR-Gruppe 8/17 (47 %) in der No-Change-Gruppe 6/14 (43 %) bei AVM $> 10 \text{ cm}^3$ 10/15 (67 %) bei AVM $\leq 10 \text{ cm}^3$
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Nicht berichtet
25	Fazit der Autoren	Trotz guter Kontrolle des Anfallsgeschehens kann Protonentherapie bei operablen AVM wegen des fortbestehenden Blutungsrisikos nicht empfohlen werden. Es werden weitere klinische Daten benötigt, um den Nutzen auch im Vergleich zur stereotaktischen Strahlentherapie am Linearbeschleuniger bewerten zu können
26	Abschließende Bewertung	<p>Anfallsfreiheit ist ein wesentliches Therapieziel. Jedoch handelt es sich bei diesem Kollektiv um eine Patientengruppe, bei der man heute eine höhere Erfolgsrate als 17 % Verschlüsse des AVM erwarten würde. Diese bleibt primäres Therapieziel. Bei positiver Korrelation von Verschlussrate und Ansprechen der Epilepsie ist Anfallsfreiheit durch heutige Behandlungsformen mit höheren CR-Raten ebenfalls zu erwarten, so dass ein Argument für den Einsatz der Protonentherapie aus diesen Daten nicht resultiert.</p> <p>Die Arbeit von Heikinnen et al. (1989) entstammt einer Ära, in der Diagnostik und Therapie von AVM mit heutigen Standards nicht vergleichbar sind. Die Ergebnisse können für die Entscheidungsfindung unter heutigen Bedingungen nicht herangezogen werden.</p>