



Chapter 10

Summary in Dutch and English

D.R. Buis

Radiochirurgie voor intracraniale arterioveneuze malformaties: van doelwit bepaling tot obliteratie

Samenvatting

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding van dit proefschrift. Een intracraniale arterioveneuze malformatie (bAVM) is een netwerk, de nidus, van abnormale bloedvaten tussen de arteriële voeders en de afvoerende venen. Een bAVM wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een structureel defect in de vorming van het primitieve arteriële-capillaire systeem. BAVMs zijn vrij zeldzaam: jaarlijks zijn er 1,1 tot 1,34 nieuwe patiënten per 100.000 personen. De prevalentie is vermoedelijk 18 per 100.000 personen. Wanneer deze gegevens geëxtrapoleerd worden naar de volwassen Nederlandse bevolking betekent dit dat er zich ca. 180 nieuwe patiënten per jaar presenteren, en dat er in Nederland ca. 3000 patiënten met een bAVM zijn.

De eerste manifestatie van een bAVM is bij 53 – 71% van alle patiënten een intracraniale bloeding. Andere presentaties bestaan uit epileptische insulten (30 – 40%), focale neurologisch uitval (7 – 15%) en hoofdpijn (4 – 16%).

144

Een bAVM wordt behandeld wanneer verwacht wordt dat het risico van de morbiditeit ten gevolge van het bAVM zelf, gedurende de rest van het leven van iedere specifieke patiënt groter is dan de door de behandeling geïnduceerde morbiditeit. Behandlingsmodaliteiten bestaan uit: microchirurgische resectie, endovasculaire embolisatie, en stereotactische radiochirurgie, of iedere combinatie van deze drie. Bij stereotactische radiochirurgie wordt een grote dosis ioniserende straling (15 – 21 Gy) in één fractie op een van te voren aangegeven stereotactisch gelokaliseerd doelwit, de nidus, toegediend. Het omliggende hersenweefsel wordt hierbij vrijwel gespaard. Door progressieve proliferatie van endotheel, en afzetting van hyaline en calcium in de wanden van de nidus, treedt er progressieve obliteratie van de nidus op. Ten gevolge hiervan is het bAVM na drie tot vier jaar niet meer doorgankelijk en is de patiënt beschermd tegen nieuwe intracraniale bloedingen.

Het eerste deel van dit proefschrift behandelt de problemen die optreden bij het intekenen van de nidus als doelwit voor radiochirurgie. Het tweede deel van dit proefschrift is gericht op de identificatie van de klinische en radiologische problemen die zich voordoen in de periode tussen radiochirurgie en de volledige obliteratie van het bAVM.

Deel I. Van spontane regressie en intekenen van het doelwit...

Spontane regressie van bAVMs is een eerder beschreven, maar zeldzaam verschijnsel. Omdat het bAVM na regressie niet meer doorgankelijk is wordt de patiënt tegen verdere bloedingen beschermd, en daarom wordt spontane regressie beschouwd als een gunstig verschijnsel. In **hoofdstuk 2** beschrijven we de pathologische, klinische en angiografische kenmerken van bAVMs die spontaan in regressie gingen. Bij een zoekactie in Embase en in de National Library of Medicine database of literature werden 38 artikelen gevonden waarin 67 patiënten bij wie zich spontane regressie van een bAVM had voorgedaan, werden beschreven. Tevens werd één van onze eigen patiënten aan deze serie toegevoegd. We toonden aan dat spontane regressie bij 72% van de patiënten optrad zonder nieuwe neurologische uitval. Bij 59% van de bAVMs die spontaan in regressie gingen was er sprake van één drainerende vene. Al met al lijkt spontane regressie het resultaat te zijn van meerdere op elkaar inwerkende factoren, waarbij de aanwezigheid van één drainerende vene een belangrijke rol lijkt te spelen. De daadwerkelijke prevalentie wordt niet geheel duidelijk, maar of deze is kleiner dan 1%, of spontane regressie wordt ernstig ondergerapporteerd.

Het doel van **hoofdstuk 3** is evaluatie van de omvang van de interobserver variatie bij het intekenen van de nidus als doelwit voor radiochirurgie, en dit speciaal met betrekking tot het nidus-volume, de ruimtelijke lokalisatie en dosimetrie. Zes waarnemers (twee radiotherapeuten, twee neurochirurgen, en twee neuroradiologen), tekenden de nidus in op beelden verkregen door middel van digitale subtractie angiografie (DSA) bij 31 patiënten met een bAVM. De DSA-beelden waren gecoregistreerd met stereotactische CT-beelden, waardoor alle contouren automatisch op de CT-beelden werden geprojecteerd. Er werden ruimtelijk afhankelijke en ruimtelijk onafhankelijke parameters bekeken. Ruimtelijke invariante parameters bestonden uit het volume van iedere contour, het gemiddelde nidus volume van alle zes waarnemers en het gemiddelde nidus volume van ieder mogelijk paar van waarnemers. Ruimtelijk variante parameters bestaan uit: VOA_6 , gedefinieerd als het gemeenschappelijk overlappende volume van alle zes de intekeningen en ECV_6 , gedefinieerd als het omvattende volume van alle intekeningen. De verhouding tussen de VOA_6 en de ECV_6 , de 'agreement-ratio' (AR) werd bepaald om de mate van overeenkomst te beoordelen. Omdat de AR afneemt naarmate het aantal waarnemers toeneemt werd deze ratio bepaald voor zowel alle zes waarnemers (dwz $AR_6 = VOA_6/ECV_6$), als voor alle mogelijke paren van waarnemers (dwz $AR_2 = VOA_2/ECV_2$). De dosimetrische consequenties van de intekeningen werden bepaald aan de hand van dosis-volume histogrammen. Er werden geen significante verschillen per waarnemer aangetoond in het volume van de intekeningen. Evenmin waren er verschillen tussen neurochirurgen, neuroradiologen, of radiotherapeuten. De gemiddelde AR was $0,45 \pm 0,18$ voor alle mogelijke paren van waarnemers, met een gemiddelde

145

absolute positie verschuiving tussen de individuele intekeningen van $2,8 \pm 2,6$ mm. Deze verschillen waren meer uitgesproken bij eerder, gedeeltelijk behandelde, patiënten en hadden de neiging groter te zijn in patiënten bij wie de radiochirurgische behandeling mislukte. De gemiddelde dekking van iedere individuele intekening door de voorgeschreven 80%-isodosislijn bedroeg $88,1\% \pm 3,2\%$ wanneer conventionele collimatoren en $78,9\% \pm 4,4\%$ wanneer 'Dynamic Conformal Arcs' werden gebruikt. We concludeerden dat interobserver-variantie bij het intekenen van bAVMs een aanzienlijke invloed kan hebben op de dosimetrie. Bovendien neemt deze invloed toe wanneer meer conforme radiochirurgische technieken worden gebruikt.

In **hoofdstuk 4** bespreken we de dosimetrische consequenties van het intekenen van de nidus op MRA. Drie waarnemers: één radiotherapeut, neurochirurg, en neuroradioloog tekenden de nidus in op MRA (V_{MRA}) en DSA (V_{DSA}). Om verplaatsingen in positie tussen de individuele contouren te kunnen bepalen werd de driedimensionale afstand (X_{DSA} en X_{MRA}) tussen het centrum van ieder volume berekend op basis van de X- (anteroposterieur), Y- (mediolateraal) en Z- (craniocaudaal) coördinaten, volgens de stelling van Pythagoras. Aan de hand van dosis-volume histogrammen werd de dekking van ieder individueel V_{MRA} door de 80%-isodosislijn bepaald. Tevens werd de dekking van V_{DSA} bepaald bij iedere intekening op V_{MRA} en vice versa. We toonden een goede interobserver-variantie aan voor volume, maar een slechte interobserver-variantie voor verplaatsing. Daarenboven was V_{MRA} gemiddeld groter dan V_{DSA} . De dosimetrische dekking van V_{MRA} was 62,9% wanneer V_{DSA} werd gebruikt als doelwit-volume, andersom was de dosimetrische dekking van V_{DSA} 83,5% wanneer V_{MRA} werd gebruikt als doelwit-volume. Echter, het gemiddelde volume normaal hersenweefsel binnen de 80%-isodosislijn was significant groter wanneer V_{MRA} als doelwit-volume werd gebruikt, bovendien bevonden deze volumina zich meer willekeurig in de ruimte verplaatst. Echter, voor bAVMs < 3 ml, lijkt het verschil in nidus volume en het extra volume normaal hersenweefsel binnen het hoge dosisgebied klinisch niet relevant. Derhalve zou MRA voor bAVMs < 3 ml, dienst kunnen doen als primaire bron voor het intekenen van de nidus.

Deel II...naar obliteratie

In **hoofdstuk 5** worden de klinische en radiologische resultaten van radiochirurgie van bAVMs in 22 kinderen besproken. Follow-up MRI- en DSA-beelden werden geanalyseerd voor de aanwezigheid van volledige obliteratie van de nidus, of radiologische complicaties. De klinische toestand van de patiënten ten tijde van radiochirurgie en bij follow-up werd achteraf geëvalueerd en beoordeeld volgens de Modified Rankin Scale (MRS). We toonden 68% obliteratie aan na een mediane follow-up van 24 maanden. Patiënten met een 'bAVM

score > 1' bereikten vaker een uitstekend resultaat (volledige obliteratie, zonder nieuwe neurologische uitval), en een volledige obliteratie dan patiënten met een 'bAVM-score > 1'. Bij één patiënt trad echter na radiochirurgie, maar vóór obliteratie een fatale bloeding op. Derhalve was er in dit cohort 1,3% kans op een bAVM gerelateerde bloeding/jaar. Daarnaast werden er bij 36% van de patiënten radiatie-geïnduceerde veranderingen op de follow-up MRI gezien na een mediaan interval van 13 maanden. Bij één patiënt resulteerde dit in late neurologische uitval. Bij kinderen lijkt het beloop na radiochirurgie voor een bAVM dus iets minder gunstig te zijn dan bij volwassenen. Bovendien zijn de uitkomsten na radiochirurgie ongunstig in vergelijking met recente uitkomsten na microchirurgie door ervaren neurochirurgen. Ouders dienen hierover voor de behandeling te worden geïnformeerd. Hoewel radiochirurgie een laag-invasieve behandeling is bestaat er een klein risico op neurologische verslechtering op lange termijn ten gevolge van radiatie-geïnduceerde schade. Dit risico is echter klein in vergelijking met het risico op een intracerebrale bloeding op langere termijn, m.n. wanneer het bAVM zich in een eloquente lokatie bevindt. Na radiochirurgie wordt bij veel patiënten op MRI-beelden hyperintensiteit op de T_2 -sequentie gezien. Soms bevinden deze veranderingen zich ver buiten het eigenlijke doelgebied, waarbij er ook neurologische uitval optreedt

Het doel van **hoofdstuk 6** is de evaluatie van de oorzaak van deze uitgebreide perinidale witte stof afwijkingen. De pre- en postradiochirurgische MRI- en DSA-beelden van 30 patiënten met perinidale hyperintensiteit op de T_2 -sequentie werden geanalyseerd. Bij veertien patiënten werd er hyperintensiteit waargenomen ver buiten de 10-Gy isodose-lijn. Bij deze patiënten was er vaker één drainerende vene aanwezig. In deze groep werd bij 88% volledige obliteratie bereikt. Daarentegen werd in de groep met milde afwijkingen op de T_2 -sequentie bij slechts 50% volledige obliteratie bereikt. Het lijkt aannemelijk dat de hyperintensiteit op T_2 -sequenties welke zich tot ver buiten de hoge dosis regio uitstrekken, worden veroorzaakt door geleidelijke veneuze occlusie van de nidus, voor afsluiting van de arteriële toevoer, hetgeen daarom leidt tot congestie. Zulke veranderingen zijn mogelijk gerelateerd aan trombose van de drainerende vene vóór het moment van arteriële obliteratie.

Het doel van radiochirurgie van bAVMs is het bereiken van volledige obliteratie van de nidus. Dit slaagt bij 70 à 80% van alle patiënten. Er blijft dus een aanzienlijke groep patiënten over bij wie eerdere radiochirurgie mislukte. Deze patiënten worden meestal opnieuw behandeld, bijvoorbeeld door wederom radiochirurgie toe te passen. In **hoofdstuk 7** evalueren we de klinische en radiologische resultaten van herhaalde radiochirurgie bij vijftien patiënten, bij wie een eerdere radiochirurgische behandeling niet tot obliteratie leidde. Naast het klinische beloop in tijd op momenten S1 (eerste radiochirurgie), S2 (tweede

radiochirurgie) en FU (laatste contact) werden de MRI-beelden onafhankelijk beoordeeld op de aanwezigheid van volledige obliteratie, een (recidief) bloeding, of radiologische complicaties. Volledige obliteratie werd bereikt bij negen patiënten, na een mediane tijd van 50 maanden na S2. In 47% werd een optimale situatie bereikt, waarbij het bAVM volledig oblitereerde en zich geen nieuwe neurologische complicaties voordeden. Bij elf van de vijftien patiënten was er een Modified Rankin Score van ≤ 1 . Echter bij drie patiënten traden stralings-geïnduceerde complicaties, bestaande uit permanente neurologische uitval, op. Bij twee van de drie patiënten ving de complicaties aan na S2. Ondanks gezamenlijk 137 risicojaren waarin patiënten waren blootgesteld aan het risico op intracranieële bloedingen deed dit zich niet voor.

De gouden standaard voor het beoordelen van complete obliteratie van de nidus is DSA. Bij het ondergaan van een DSA bestaat er een klein risico op neurologische schade. In hoofdstuk 8 werd geëvalueerd of MRI/MRA betrouwbaar kan worden gebruikt om obliteratie te voorspellen, en of MRI/MRA DSA kan vervangen in de follow-up na radiochirurgie. Hiertoe werden de MRI/MRA beelden vóór en na radiochirurgie met elkaar vergeleken. De doorgankelijkheid van de nidus werd door drie beoordelaars, waaronder twee ervaren neuroradiologen, op een vijfpuntsschaal beoordeeld, en vergeleken met de gouden standaard: de DSA na radiochirurgie. Met een ROC-analyse werd voor alle waarnemers een oppervlakte onder de curve van 0.85 – 0.86 aangetoond. De positieve en negatieve voorspellende waarden voor 'echte obliteratie', gedefinieerd als een niet-doorgankelijke, of een waarschijnlijk niet doorgankelijke nidus varieerden respectievelijk tussen 0.89 – 0.93 en 0.63 – 0.70. Met MRI/MRA werd obliteratie fout gediagnosticeerd in 16%. Omgekeerd werd obliteratie gemist in 21%. Derhalve lijkt MRI/MRA een adequaat onderzoek om obliteratie na radiochirurgie aan te tonen. Wanneer er geen duidelijke obliteratie op MRI/MRA wordt gezien, is het niet zinvol om al een DSA onderzoek te laten verrichten teneinde obliteratie aan te tonen. Met inachtneming van de zeer ernstige consequenties die het fout diagnosticeren van obliteratie kan hebben is het zinvol om uiteindelijk DSA te gebruiken om obliteratie aan te tonen.

In **Hoofdstuk 9** worden nieuwe ontwikkelingen besproken die kunnen worden gebruikt om de mate van interobserver variatie bij het intekenen van bAVMs te verkleinen. Daarnaast worden methoden besproken die het interval tussen radiochirurgie en het bereiken van volledige obliteratie verkorten.

In de **Appendix** wordt een methode gepresenteerd die mogelijk de hierboven genoemde interobserver variatie kan verkleinen. Deze methode maakt gebruik van verschillende kleuren waarmee de tijd dat contrast aankomt op elke locatie in de cerebrale vasculatuur wordt gecodeerd in één afbeelding. Door middel van deze kleur-gecodeerde beelden is het beter mogelijk om arteriën van venen te onderscheiden, zelfs wanneer deze over de

nidus heen zijn geprojecteerd. Mogelijk kan gebruik van deze methode leiden tot minder interobserver-variantie bij het intekenen van bAVMs.

Radiosurgery of brain arteriovenous malformations: from target delineation to obliteration

Summary

Chapter 1 provides a general introduction for this thesis entitled 'Radiosurgery of Brain Arteriovenous Malformations. From target delineation towards obliteration'. A brain arteriovenous malformation (bAVM) is a network, the nidus, of abnormal channels between the arterial feeders and the draining veins. A bAVM is caused by a structural defect in the formation of the primitive arteriolar-capillary system. They are quite rare, with an annual new number of patients presenting with a bAVM varying between 1.1 and 1.34 per 100.000 person-years. The prevalence is thought to be 18 per 100.000 persons. Extrapolating these data to the adult population of the Netherlands, this frequency estimates approximately 180 new patients each year, and 3000 prevalent patients alive with a bAVM at any given day.

An intracerebral hemorrhage is the main mode of presentation for a bAVM^{1, 6, 7, 7, 8}, with around 53 - 71 percent of all patients presenting with an initial hemorrhage. Seizures are the second most common form of presentation. Approximately 30 – 40 percent of bAVMs presents with epileptic seizures. Headache is the presenting symptom in 4 – 16 percent of patients. Focal neurological deficits are reported in 7 – 15 percent.

Treatment of a bAVM is indicated when the risk incurred during the natural history of a specific bAVM in a specific patient is expected to be higher than the risk of treatment-induced neurological morbidity. Modalities for treatment of a bAVM include microsurgical resection, endovascular embolization, and stereotactic radiosurgery, or any combination of these three. Stereotactic radiosurgery uses stereotactic localization coupled with the delivery of a large, single fraction dose of ionizing radiation onto the bAVM. Its goal is to obliterate the bAVM after an interval of three to four years, while sparing adjacent and distant normal brain tissue.

The first part of this thesis focuses on problems in conjunction with delineating bAVMs for the purpose of radiosurgery. The second part of this thesis aims to identify the clinical and radiological problems that occur in the interval between radiosurgery and complete obliteration of the bAVM.

Part I. From target delineation...

Spontaneous regression of bAVMs is a well recognized, but rare phenomenon, which is considered to have a favourable outcome as it prevents a bAVM from (re)rupturing. In **Chapter 2** we investigated the pathological, clinical and angiographical features of bAVMs that regressed spontaneously in order to identify predictors that a bAVM is likely to regress spontaneously. A search in Embase and the National Library of Medicine database of literature revealed 38 articles since 1955 in which 67 patients were described in whom spontaneous regression of a bAVM had occurred were described since 1955. We added one of our own patients and found that regression occurred in 72% without new neurological deficits, and that regression occurs in bAVMs that have a single draining vein in 59%. Spontaneous regression is the result of multiple interacting factors, in which the presence of a single draining vein may play an important role. We concluded that the true prevalence of spontaneous regression remains unknown, but it is thought either to be less than 1%, or is seriously underreported.

The objective of **Chapter 3** was to evaluate the extent of interobserver variations with respect to volume, spatial localization, and dosimetry in a cohort of patients with a bAVM treated by radiosurgery and correlated our findings with the clinical outcome. Six observers (two radiation oncologists, two neurosurgeons, and two neuroradiologists), contoured the nidus on 31 DSAs, co-registered with the stereotactic CT scan. Because all DSAs were co-registered with the stereotactic planning CT scans, all contours were automatically projected onto the CT images. Spatial invariant parameters studied were the mean contoured volume of all six clinicians and the mean volume of each possible pair of observers. The following spatial variant parameters were determined: VOA_6 , defined as the common overlapping volume of all six target volumes, and ECV_6 , defined as the encompassing volume of all six target volumes. The ratio between the VOA_6 and the ECV_6 , i.e. the agreement ratio (AR), was taken as a measure of the interobserver agreement. This ratio was determined for all six target volumes (i.e., $AR_6 = VOA_6/ECV_6$), as well as for all possible pairs of observers (i.e., $AR_2 = \text{mean } VOA_2/ECV_2$), because this ratio tends to decrease with an increasing number of observers. Dose–volume histograms were used to evaluate the dosimetric consequences of contouring variations. We found no significant differences in the size of contoured target volumes among the observers, or among the neurosurgeons, neuroradiologists, or radiation oncologists. The mean agreement ratio was 0.45 ± 0.18 for all possible pairs of observers. The mean absolute positional shift between individually contoured volumes was 2.8 ± 2.6 mm. These differences were more marked in previously treated groups and tended to be more pronounced in those with treatment failure. The mean coverage of the individual volumes by the 80% prescription isodose was $88.1\% \pm 3.2\%$ using conventional collimators

and $78.9\% \pm 4.4\%$ using dynamic conformal arcs. We concluded that interobserver variation in contouring can have a significant impact on the dosimetry of radiosurgery for bAVMs. This impact increases when more conformal radiosurgical techniques are used.

In **Chapter 4** we assessed the dosimetric consequences of nidus delineation on MRA for the purpose of stereotactic radiosurgery. Three clinicians, one radiation-oncologist, neurosurgeon, and neuroradiologist, individually contoured the nidus on DSA (V_{DSA}) and on MRA (V_{MRA}). To determine positional shifts between individual contours, the 3D distance (X_{DSA} and X_{MRA}) between the center of each individual target volume and the centroid was calculated from the X (anteroposterior), Y (mediolateral), and Z (craniocaudal) coordinates using Pythagoras' algorithm. Dose–volume histograms were used to determine the coverage of each individual V_{MRA} by the 80% prescription isodose when planning was performed using V_{DSA} . Alternatively, the coverage of V_{DSA} was determined when planning was performed on each V_{MRA} . The interobserver variation was 'fair' for target volume, but 'poor' for displacement. Moreover, V_{MRA} was larger than V_{DSA} . No difference in displacement was found. Dosimetric coverage of V_{MRA} was 62.9% when V_{DSA} was used as planning target volume, and coverage of V_{DSA} was 83.5% when V_{MRA} was used for planning. The mean volume of normal brain within the 80% isodose was larger when the bAVM was delineated on MRA. We concluded that bAVMs delineated on MRA are larger and more randomly displaced. However, for bAVMs <3 ml, the difference in volume of normal brain tissue within the high-dose region does not seem to be clinically relevant.

Part II. ...towards obliteration

In **Chapter 5** we evaluate the clinical and radiological outcome after radiosurgery of bAVMs in 22 pediatric patients. Follow-up MRI and DSA images were reviewed for the presence of complete obliteration, or radiological complications. The patients' clinical condition at time of radiosurgery and at follow-up was retrospectively reviewed and classified according to the Modified Rankin Scale (MRS). The crude complete obliteration-rate was 68% after a median follow-up of 24 months. Patients with a radiosurgery based bAVM score ≤ 1 had an excellent outcome more frequently than patients with a bAVM-score > 1 , as well as an increased obliteration-rate. However, one patient suffered a fatal hemorrhage, representing a post-radiosurgery hemorrhage rate of 1.3%/year for the complete follow-up. Radiation-induced changes on follow-up MRI were seen in 36 % after a median interval of 13 months. These changes resulted in a delayed persisting neurological deficit in one patient. We concluded that when a treatment decision is taken, parents should be informed that in children the obliteration rate probably compares unfavourably to the obliteration rate

found in adults, and the overall outcome after radiosurgery compares unfavourably to those in recent pediatric microsurgical series. And that, although radiosurgery is a relatively low-invasive treatment, there is a small, but long-term risk of neurological deterioration due to radiation toxicity, especially when the bAVM is in a highly eloquent or deep location. This risk is however, much lower than the risk of a neurological devastating hemorrhage in the long term, when no treatment is given at all.

After radiosurgery perinidal T₂-hyperintensity on MRI is seen in many patients. However, sometimes such changes occur in the white matter far beyond the target area, and these may be associated with new neurological symptoms. The purpose of **Chapter 6** was to evaluate the cause of these extensive perinidal white matter changes. The pre- and postradiosurgical magnetic resonance imaging and angiographic studies of 30 patients with T₂ high-signal-intensity changes surrounding a bAVM were analyzed retrospectively. We found high-signal-intensity changes far beyond the 10-Gy isodose area in fourteen patients. A single draining vein was more often present in these patients as well. Obliteration was achieved in 88% of these fourteen patients with extensive signal intensity changes, as opposed to eight of sixteen patients in the other group. We concluded that hyperintensity changes that extend far beyond the high-dose region on T₂-sequences are caused by a progressive venous occlusion before arterial obliteration, leading to congestion. Such changes are most likely related to premature thrombosis of draining veins before arterial obliteration.

The purpose in treating bAVMs is complete obliteration of the nidus. Using radiosurgery this succeeds in between 70 – 80%. Therefore a substantial cohort of patients needs retreatment, which may consist of repeated radiosurgery. In **Chapter 7** we evaluate the clinical and radiological outcome in fifteen patients who underwent repeated radiosurgery after failure of initial radiosurgery. The patients' demographic data at the time of first (S1) and second (S2) radiosurgery, and at last follow-up (FU) were reviewed. MR images were independently reviewed for the presence of complete obliteration, a new hemorrhage or radiological complications. Complete obliteration was reached in nine patients (60%). Median time to obliteration was 50 months after S2. An excellent outcome (no new neurologic deficiencies, complete obliteration) was reached in 47%. Eleven patients (73%) showed a MRS ≤ 1. Radiation-induced complications occurred in 20%, of which 13% occurred after S2. No (re-)bleedings were encountered during 137-patient years at risk

The gold standard for diagnosing complete obliteration is DSA. DSA has a low, but definite risk of neurological complications. Therefore in **Chapter 8** we assessed if MRI/MRA can be used reliably to predict obliteration, and if MRI/MRA can replace DSA in the follow-up after radiosurgery. From a cohort of 120 patients three independent observers were asked

to comment on the patency of the bAVM on follow up MR images and DSA images after stereotactic radiosurgery on a five point scale of confidence. Consensus reading of the post radiosurgery DSA was considered the gold standard for assessment of nidus patency. Using ROC analysis the area under curve for all three observers was 0.85 – 0.86 indicating similar diagnostic performance for all three observers. The positive and negative predictive values for 'true obliteration', defined as a not patent, or probably not patent nidus, varied between 0.89 – 0.93 and 0.63 – 0.70, respectively. Using MRI/MRA obliteration was falsely diagnosed in 16%, conversely obliteration was missed in 21%. We concluded that MRI is an adequate investigation to diagnose obliteration in the follow-up of bAVMs after radiosurgery. When there is doubt about the presence of obliteration on MRI/MRA it is probably not useful to perform a DSA yet. Regarding the potential consequences of misdiagnosing a patent nidus we highly recommend follow-up DSA for definitive diagnosis of complete obliteration.

In **Chapter 9** new developments which may be used to decrease the amount of interobserver variation when delineating bAVMs are discussed and it elaborates further on different ways and future developments which may decrease the interval between delineation and obliteration.

In the **Appendix** a method is presented that may decrease the aforementioned interobserver variation. This method uses different colors to codes the time that contrast arrives at any location in the brain vasculature in a single composite image. The use of such color-coded images could enhance the discrimination of the nidus from feeding arteries and draining veins, even when these are projected over the nidus, which may improve the target definition for radiosurgery of bAVMs.