

# Fizikalni principi medicinske primjene gama noža

---

**Mikuš, Mislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:562325>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Mikuš**

**Fizikalni principi medicinske primjene gama  
noža**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fiziku i biofiziku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Sanje Dolanski Babić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## **POPIS KRATICA:**

**ACTH** - adrenokortikotropni hormon (prema engl. *adrenocorticotropic hormone*)

**APS** - engl. Automatic Positioning System

**AVM** - arteriovenska malformacija

**CT** - kompjutorizirana tomografija

**GH** - hormon rasta (prema engl. *growth hormone*)

**IGF-1** - prema engl. *insulin-like growth factor 1*

**LET** - linearni prijenos energije (prema engl. *linear energy transfer*)

**MR** - magnetska rezonancija

**MVD** - mikrovaskularna dekompresija (prema engl. *microvascular decompression*)

**PRL** - prolaktin

**SRS** - stereotaktička radiokirurgija (prema engl. *stereotactic radiosurgery*)

**TN** - trigeminalna neuralgija

**TSH** - tiroidni stimulirajući hormon

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
2. POVIJEST RAZVOJA .....	3
3. FIZIKALNI PRINCIPI RADA GAMA NOŽA .....	6
3.1. Struktura atomske jezgre .....	6
3.2. Načini radioaktivnog raspada .....	7
3.3. Zakon radioaktivnog raspada .....	12
3.4. Interakcija elektromagnetskoga zračenja i tvari.....	13
3.5. Osnovne postavke uređaja.....	17
3.6. Dozimetrija .....	21
4. PRIMJENA GAMA NOŽA U MEDICINI.....	23
4.1. Adenomi hipofize .....	24
4.2. Intrakranijalni meningeomi .....	28
4.3. Trigeminalna neuralgija .....	29
4.4. Intrakranijalne arterio-venske malformacije.....	31
5. ZAKLJUČAK .....	33
6. ZAHVALE .....	34
7. LITERATURA .....	35
8. ŽIVOTOPIS.....	41

# **SAŽETAK**

## **Fizikalni principi medicinske primjene gama noža**

**Mislav Mikuš**

Gama nož je otprilike 18 tona težak uređaj koji ima kao izvor gama zračenja kobalt-60. S vremenom se tehnički usavršava i početkom 80-ih godina prošlog stoljeća u kliničku uporabu ulazi model s 201 fotonskim snopom raspoređenim u polusferni prsten omogućavajući dobivanje više izocentričnih raspodjela apsorbirane doze za koje je svojstvena visoka geometrijska prilagođenost raspodjele doze tumoru te visoki gradijent doze. Predstavlja revolucionarno otkriće u području medicine i postavlja temelj razvoja stereotaktičke radiokirurgije. Riječ je o metodi prostornog navođenja snopova ionizirajućeg zračenja pomoću metalnog stereotaktičkog okvira radi precizne terapije malih, patoloških procesa unutar lubanje. Gama nož se danas uspješno upotrebljava kod raznih intrakranijalnih indikacija kao što su tumori hipofize (dobročudni i zloćudni), meningeomi, liječenja arteriovenskih malformacija (AVM) i trigeminalne neuralgije. Radiokirurški principi kakve poznajemo još iz prošlog stoljeća, danas su prošireni i na ekstrakranijalne indikacije kao što su pluća, leđna moždina i tumori jetre. Neinvazivnost, odlični rezultati u kontroli rasta tumora i izlječenja uz smanjen broj dana hospitalizacije bolesnika u odnosu na druge terapijske modalitete, daje gama nožu sve veću prednost i mjesto u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: gama nož, stereotaktička radiokirurgija

## **SUMMARY**

### **Physical principles of gamma knife**

**Mislav Mikuš**

Gamma knife is approximately 18-ton machine that use gamma emitter cobalt-60 as a source. Over time, gamma knife was technically perfected and in early 80's in clinical use enters the model with 201 photon beam arranged in a hemispheric ring which allows getting more isocentric distribution of absorbed dose that is characteristic of high geometric adjustment of dose distribution and high tumor dose gradient. It represents a breakthrough in the medical field and sets the basis for the development of stereotactic radiosurgery. This is a method of physical guidance beams of ionizing radiation by using a metal stereotactic frame, in order to cure small, pathological processes within the skull. Gamma knife has been successfully used for various intracranial indications such as pituitary tumors (benign and malignant), meningiomas, treatment of arteriovenous malformations (AVM) and trigeminal neuralgia. Radiosurgical principles of what we know from the last century, are now extended to extracranial indications such as lung, spinal cord and liver tumors. Its noninvasiveness, excellent results in controlling tumor growth and healing with a reduced patient's number of days of hospitalization over other therapeutic modalities, gives the gamma knife advantage and increasing rate of usage in the clinical practice.

Keywords: gamma-knife, stereotactic radiosurgery

## 1. UVOD

Danas smo svjedoci intenzivnog razvoja tehnologije u medicini što se itekako očituje u poboljšanju preživljenja, ali i kvalitete života bolesnika. U velikom broju slučajeva, to su revolucionarne metode ili koncepti čija implementacija ne bi bila moguća bez interdisciplinarne suradnje. Jedan takav koncept opisan je i uveden u praksu već sredinom 20. stoljeća, a zaslužan za to je Lars Leksell, jedan od najpoznatijih svjetskih neurokirurga. On je početkom 50-ih godina prošlog stoljeća uveo pojam stereotaktičke radiokirurgije, čiji će principi i primjena detaljno biti objašnjeni dalje u tekstu. Ukratko, riječ je o metodi prostornog navođenja snopova ionizirajućeg zračenja pomoću stereotaktičkog okvira (metalnog pravokutnog koordinatnog sustava učvršćenog na glavu bolesnika), radi točne terapije malih, patoloških procesa unutar lubanje, obično smještenih u blizini važnih i osjetljivih dijelova mozgovnog tkiva ili duboko intracerebralno. Radiokirurgija podrazumijeva precizno ozračivanje malih patoloških procesa unutar lubanje jednokratnom visokom dozom zračenja koja iznosi do 100 Gy (Gevaert et al, 2013). Iz dosad navedenog možemo zaključiti dvije činjenice: 1. primjena radiokirurgije indicirana je za intrakranijalne patološke tvorbe (Leksell, 1951); 2. za razvoj radiokirurgije potreban je interdisciplinarni tim koji čine neurokirurg, onkolog, radioterapeut i medicinski fizičar.

Sljedeća ključna godina, u kojoj teorija postaje opipljiva, je 1968. kad u kliničku uporabu ulazi prvi Leksellov gama nož s uskim fotonskim snopovima srednje energije 1,25 MeV, emitiranim iz radionuklida kobalt-60 (Leksell, 1983). Jako je važno razlučiti pojmove radiokirurgija i gama-nož jer se u literaturi navode kao sinonimi. Gama-nož je samo jedan tip uređaja kojim možemo izvoditi radiokirurške zahvate. Postoji još nekoliko tipova uređaja pomoću kojih možemo postići učinke stereotaktičke radiokirurgije a to su: Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Stockholm, Sweden), Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA), TrueBeam STx (Varian, Palo Alto, CA) i Novalis (Brainlab, Feldkirchen, Germany).



Opisivanje navedenih uređaja premašilo bi svrhu ovog rada, pa ćemo u tekstu govoriti samo o Leksellovom gama-nožu u kontekstu radiokirurgije.

S vremenom su rezultati radiokirurgije postali sve bolji, pa je primjena gama-noža postala češća i počela je dobivati mjesto u većem broju neurokirurških centara, u raznim protokolima i za veći broj indikacija. Započelo je razdoblje intenzivne edukacije medicinskog osoblja, posebno neurokirurga. Prema jednoj definiciji, radiokirurgija je grana medicine koja koristi ionizirajuće zračenje u svrhu inaktiviranja ili eradicanja specifičnog patološkog procesa intrakranijalno ili intraspinalno koristeći navođenje slikovnim metodama (CT, MR) i stereotaktičke principe (Sheehan et al, 2014).

Svrha ovog rada je prikazati razvoj radiokirurgije u kontekstu gama-noža, opisati fizikalne principe gama-noža te prikazati u kojim indikacijama i s kolikim uspjehom ga danas koristimo.

## 2. POVIJEST RAZVOJA

Koncept stereotaktičke radiokirurgije (SRS, prema engl. *Stereotactic radiosurgery*) prvi put je opisan 1951. godine. Idejni začetnik je već prije spomenuti švedski neurokirurg Lars Leksell. Svrha SRS-a je bila pomaknuti težište s tada iznimno invazivnih neurokirurških operacijskih procedura na potpuno novi, neinvazivni pristup (Leksell, 1951). Pritom je jedna od glavnih ideja bila da se neinvazivnim pristupom smanji broj poslijeoperacijskih komplikacija (npr. krvarenje), a analogno tome da se skрати vremenski period hospitalizacije pacijenata te da se cijena troškova liječenja svede na prihvatljivu mjeru. Njegov je pristup omogućio lokalizaciju teško dostupnih, duboko smještenih intrakranijalnih struktura koristeći Kartezijev trodimenzionalni koordinatni sustav (osi x, y i z). Te tri dimenzije je preslikao rigidnim, metalnim okvirom koji se postavlja na glavu pacijenta. Također, Leksell je naglasio potrebu uvođenja interdisciplinarnog tima (Leksell, 1968). SRS počiva na precizno vođenoj isporuci visoke doze ionizirajućeg zračenja prema intrakranijalnoj patološkoj tvorbi (u literaturi često možemo pronaći termin meta, od engl. *target*). Preciznost je izrazito važan čimbenik ovih zahvata s obzirom da je riječ o osjetljivom tkivu mozga i važnosti struktura koje se u tom području nalaze. Uzmemo li primjer tumora hipofize koji je lociran u blizini optičke hijazme, jasno nam je da i s malom pogreškom možemo uzrokovati fatalne posljedice (nepovratan gubitak vida zbog oštećenja vidnog živca). Razvojem slikovnih metoda (posebice MR-a) i poboljšanjem shvaćanja principa stereotaksije, preciznost postaje sve veća što rezultira većim postotkom preživljenja bolesnika, ali i boljom kvalitetom života.

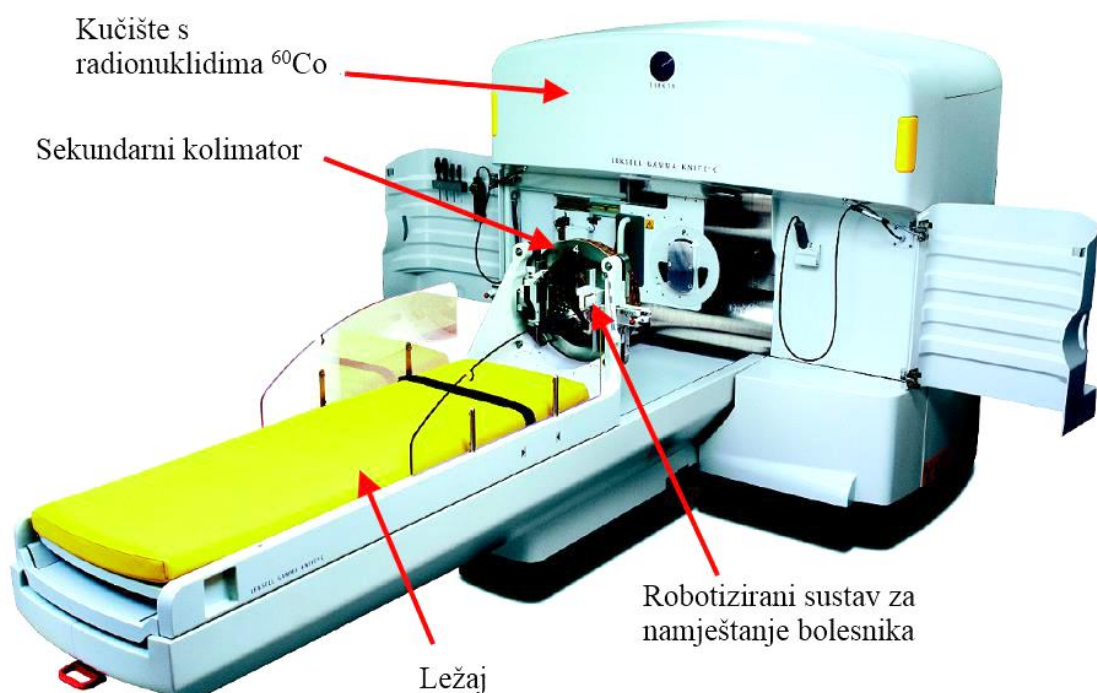
Da bi SRS-koncept bio primjenjiv, bilo je potrebno zadovoljiti nekoliko kriterija. Prvo, bilo je potrebno razviti pouzdan radiokirurški uređaj za svakodnevnu neurokiruršku uporabu. Drugi kriterij je bio razvoj neuroradiologije koja će poduprijeti stereotaktičku

lokalizaciju lezije. Kompjutorizirana tomografija (CT) rendgenskim zračenjem nije u potpunosti udovoljavala kriterijima stereotaktične lokalizacije, pa je tek otkriće i primjena magnetske rezonancije (MR) početkom devedesetih godina prošlog stoljeća otvorila mjesto ubrzanom razvoju radiokirurgije. Jednako važan kriterij potreban za razvoj radiokirurgije bio je i razvoj programskih alata za planiranje liječenja. Oni su, kao i MR, u ovu svrhu postali dostupni tek početkom devedesetih godina prošlog stoljeća. Uvođenjem razvijenih softverskih paketa postalo je moguće planirati liječenje pomoću više izocentara, za razliku od razdoblja prije, kad je liječenje uključivalo uporabu samo jednog izocentra (Lindquist, 1999). Pojam izocentra u planiranju terapije gama nožem označava prostornu usmjerenost zraka kojom je moguće jednakomjerno ozračiti patološku tvorbu, kako bi se maksimalnom dozom zračenja pogodio svaki segment tumora ili malformacije koju liječimo.

Najraniji pokušaji neinvazivnih liječenja moždane patologije su bili postavljeni već za vrijeme slavnog američkog neurokirurga Harveya Cushinga koji je djelovao početkom 20. stoljeća i koji se opravdano smatra ocem moderne neurokirurgije. On je uz pomoć radij-bombe pokušao tretirati rane moždane tumore, ali nažalost neuspješno. U terapiji moždanih tumora, svakako je najvažnija 1968. godina kad u kliničku uporabu ulazi prvi Leksellov gama-nož (Elekta AB, Stockholm, Švedska), prikazan na Slici 1. 1975. godine pojavljuje se prvi gama nož koji uz pomoć 179 uskih fotonskih snopova radionuklida kobalt-60 stvara približno sfernu raspodjelu apsorbirane doze za radiokirurško ozračivanje tumora mozga i arteriovenskih malformacija (AVM) (Steiner et al, 1972), uklonivši na taj način efekt zakrivljenosti glave i omogućujući približno jednakomjernu raspodjelu doze ionizirajućeg zračenja prema patološkoj leziji. Daljnjim razvojem radiokirurgije, gama nož se tehnički usavršava i početkom 80-ih godina u kliničku uporabu ulazi model s 201 fotonskim snopom raspoređenim u polusferni prsten. On omogućava dobivanje više

izocentričnih raspodjela apsorbirane doze za koje je svojstvena visoka geometrijska prilagođenost raspodjele doze tumoru te visoki gradijent doze (Walton et al, 1987).

Gama nož se kroz povijest (a još više i danas) upotrebljava za razne intrakranijalne indikacije kao što su tumori hipofize (dobročudni i zloćudni), meningeomi, liječenja AVM-a i trigeminalne neuralgije, a u literaturi se s godinama uspio istaknuti povoljan profil korisnosti u odnosu na rizik. Očito je da su se s vremenom poboljšale specifikacije strojeva, povećao se udio apsorbiranog zračenja uz istodobno povećanje preciznosti, ali osnovni princip SRS-a koji je postavljen u praksi s prvim Leksellovim gama-nožem se i do danas nije promijenio. Radiokirurški principi kakve poznajemo još iz prošlog stoljeća, danas su prošireni i na ekstrakranijalne indikacije kao što su pluća, leđna moždina i tumori jetre.



Slika 1. Leksellov gama nož, Model C. (Izvor: Leksell Gamma Knife C: Instructions for Use, Elekta AB, 2003.)

### 3. FIZIKALNI PRINCIPI RADA GAMA NOŽA

#### 3.1. Struktura atomske jezgre

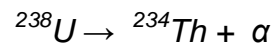
Atom je osnovna građevna jedinica tvari. Promjer atoma je otprilike  $10^{-10}$  m. Prema klasičnom modelu atoma, sastoji se od male pozitivno nabijene jezgre (nukleusa) čiji je promjer  $10^{-14}$  m, u kojoj je koncentrirana gotovo čitava masa (više od 99,9% ukupne mase) atoma i negativno nabijenih elektrona, koji u različitim udaljenostima kruže oko jezgre (Ivančević i suradnici, 1999). Jezgra se nalazi u središtu atoma i zauzima zanemarivo mali dio njegova prostora. Atomske jezgre građene su od protona i neutrona, čije je zajedničko ime nukleoni. Proton je nositelj jediničnog pozitivnog električnog naboja, dok je neutron električki neutralan. Broj protona u jezgri jednak je atomskom broju  $Z$  koji je jednak i broju elektrona u elektronskom omotaču stoga možemo zaključiti da je atom električki neutralan. Ako broj neutrona u jezgri označimo s  $N$ , ukupni broj nukleona (zbroj protona i neutrona) je jednak masenom broju  $A$ . Nukleone na okupu drži jaka nuklearna sila, nadvladavajući Coulombovo odbijanje između parova protona. Nuklearne sile su sile kratkog dosega (Janković, Eterović, 2002). Energija veze je ona minimalna energija koja je potrebna da bi se jezgra raspala. Masa jezgre uvijek je manja od zbroja masa pojedinačnih nukleona. Taj defekt mase koji se prema Einsteinovoj relaciji o ekvivalentnosti mase i energije može izraziti kao ekvivalent energije označuje energiju veze (Ivančević i suradnici, 1999). Jezgra atoma nositelj je njegovih kemijskih i fizičkih osobina, pa određuje i njegovu stabilnost (Brnjas-Kraljević, 2001).

### 3.2. Načini radioaktivnog raspada

Nestabilna jezgra spontano se mijenja, nastojeći, u jednom ili više koraka, doći u stabilno stanje. Takve promjene kad se jezgra mijenja bez vanjskog utjecaja zovu se radioaktivni raspad, a čestice i fotoni koje jezgra pritom emitira zovemo ionizirajuće zračenje. Osnovno je svojstvo radioaktivnog zračenja vrlo velika energija čestica i fotona. Naime, pri promjenama nestabilnih jezgri jedan se dio njezine mase pretvara u energiju (tzv. energija raspada), po čuvenoj Einsteinovoj relaciji ( $E = mc^2$ ). Slijedi da jedna jedina čestica ionizirajućeg zračenja ima dovoljnu energiju za promjenu strukture ogromnog broja molekula u tijelu (Janković, Eterović, 2002). Prvi povijesni pokušaji otkrivanja načina radioaktivnog raspada započeti su 1896. godine kad je Antoine Henri Becquerel otkrio da iz spojeva urana izlaze neke zrake koje djeluju na fotografsku ploču, ioniziraju zrak i izazivaju fluorescenciju. Marie i Pierre Curie otkrili su da je uranov smolinac mnogostruko jači izvor toga zračenja, pa su zaključili da u toj smjesi mora postojati nešto još aktivnije od urana. Izolirali su dva nova elementa, godine 1898. polonij, a godine 1902. radij. Marie Sklodowska-Curie nazvala je pojavu emisije zračenja radioaktivnošću, a elemente s tim svojstvom radioaktivnim elementima. Ernest Rutherford i Frederick Soddy otkrili su da je uzrok zračenju iz radioaktivnih elemenata pretvorba jezgre jednog u jezgru drugog elementa. Oni su godine 1902. postavili zakon radioaktivnog raspada i odredili narav emitiranih čestica (Brnjas-Kraljević, 2001). Terminološki gledano, načine radioaktivnog raspada dijelimo na:  $\alpha$ -raspad,  $\beta$ -raspad, uhvat elektrona (Brnjas-Kraljević, 2001) i  $\gamma$ -emisiju.

### 3.2.1. $\alpha$ -raspad

Emisijom alfa-čestice raspadaju se jezgre velikih atomskih brojeva. Najmanja atomska jezgra koja može zračiti alfa-čestice je telurij ( $Z = 52$ ), koji ima maseni broj od 106 do 110. Alfa-čestica sastoji se od dva protona i dva neutrona, što znači da će jezgra nastala njezinom emisijom imati redni broj za dva, a maseni broj za četiri manji od jezgre atoma od koje je nastala. Alfa čestica je po svom atomskom i masenom broju jezgra helija. Primjer  $\alpha$ -raspada urana prikazan je jednadžbom:



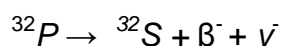
Alfa-čestice se ne primjenjuju u medicinskoj dijagnostici, a postoje dva razloga zašto je to tako. Zbog velike mase one prodiru u tkiva samo oko 0,1 mm, a zbog svojega električnog naboja na tom putu jako ioniziraju tkivo, pa na taj način imamo velika radiološka oštećenja. S druge strane, alfa-emiteri su jezgre s kraja periodnog sustava pa su neprikladni kao radioobilježivači u biološkim sistemima (Brnjas-Kraljević, 2001). Alfa-emiteri se ipak koriste u medicini, ali jako rijetko, uglavnom u sklopu brahiterapije (Janković, Eterović, 2002).

### 3.2.2. $\beta$ -raspad

Beta raspad je vrsta radioaktivnog raspada atomskih jezgara izazvana utjecajem slabe nuklearne sile, pri kojem atomska jezgra emitira elektron ( $\beta^-$ -raspad) ili pozitron ( $\beta^+$ -raspad), i ne dolazi do promjene masenog broja, već se samo atomski broj poveća ili

smanji za jedan, a to znači da atomska jezgra se pretvori u novi kemijski element, koji je sljedeći ili prethodni redni broj u periodnom sustavu elemenata.

Negativna beta-čestica ( $\beta^-$ ) je vrlo brzi elektron kojeg odašilje jezgra nakon  $\beta^-$  raspada i valja ju razlikovati od orbitalnog elektrona. Obično se na taj način raspadaju radioizotopi koji imaju višak neutrona, pri čemu se jedan neutron iz jezgre pretvara u proton, koji ostaje u jezgri, i elektron, koji napušta jezgru kao  $\beta^-$  čestica. Osim elektrona jezgra emitira i tzv. antineutrino ( $\bar{\nu}$ ), koji odnosi dio energije raspada. Antineutrino je čestica bez naboja i praktično bez mase, te nema učinka na materiju. Nakon  $\beta^-$  raspada jezgra zadržava maseni broj, ali joj se atomski broj povećava za 1, tj. ona postaje jezgra drugog kemijskog elementa. Ovaj način raspada možemo prikazati jednadžbom na primjeru raspada jezgre fosfora-32 u jezgru sumpora-32:



Umjetne beta-minus emitere dobivamo tako da stabilne izotope izlažemo struji sporih neutrona u nuklearnim reaktorima. Ti emiteri su najčešći radioizotopi u medicinskoj primjeni. Koristimo ih, zajedno s alfa-emiterima, u brahiterapiji. Fosfor-32 ima svojstvo vezivanja za eritrocite u krvi, pa ih uspješno primjenjujemo u terapiji policitemije rubre vere. Još je šira njihova primjena u istraživanju i medicinskoj dijagnostici, gdje se koriste kao obilježivači u in vitro mjerenjima (vodik-3, ugljik-14), te kao sekundarni izvori gama-zraka u radionuklidnoj slikovnoj dijagnostici (Janković, Eterović, 2002).

Pozitivna beta-čestica ( $\beta^+$ ) je zapravo vrlo brzi pozitron, čestica čija je masa jednaka masi elektrona, uz istu količinu naboja, ali pozitivnog predznaka. Odašilje ga jezgra koja ima višak protona (manjak neutrona). Tako se jedan proton u jezgri pretvara u neutron, koji ostaje u jezgri, a odašilju se pozitron i neutrino. Nakon  $\beta^+$  raspada jezgra zadržava svoj maseni broj, dok joj se atomski broj smanjuje za 1. Ovaj tip raspada uvijek

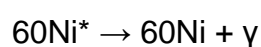


prati i tzv. anihilacijsko zračenje. Nastali pozitron se prvo usporava prolazom kroz materiju i kad se zaustavi i dođe blizu elektrona, oba nestaju. Kao energijski ekvivalent njihovih masa mirovanja najčešće nastaju dva fotona, svaki energije po 511 keV, koji odlaze u suprotnim smjerovima. Praktično gledano, ta je činjenica pogodna i za stvaranje slike distribucije  $\beta^+$  nuklida u tijelu (Janković, Eterović, 2002).

Zaključno, beta-raspadi su pokazali da se elementarne čestice mogu pretvarati jedna u drugu. Pretvorbu nukleona tijekom beta-raspada uzrokuje slaba nuklearna sila (sila koja je slabija od električne). Ova sila djeluje između čestica koje zovemo leptoni (leptoni su: elektron, neutrino i njihove antičestice). Posredovanjem slabe nuklearne sile, pretvorbu nukleona uvijek prati izbacivanje dva leptona, od kojih je jedan čestica, a drugi antičestica (elektron i antineutrino ili pozitron i neutrino) (Janković, Eterović, 2002).

### 3.2.3. $\gamma$ -emisija

Nakon alfa ili beta-raspada jezgra se najčešće nađe u višem energijskom stanju. Jezgra se ubrzo spušta u svoje osnovno stanje, dok se razlika energija najčešće oslobađa u obliku fotona. Takav foton ima energiju koja je i do milijun puta veća od fotona vidljive svjetlosti i naziva se gama-foton ili gama-zraka. Proces se zove gama-raspad i ne predstavlja raspad u užem smislu riječi jer se atomski broj jezgre ne mijenja. Dakle, gama-raspdom, za razliku od alfa i beta-raspada, ne nastaje novi element (Janković, Eterović, 2002) što možemo vidjeti na primjeru gama-raspada pobuđene jezgre nikla (označena zvjezdicom):



Energija emitiranog  $\gamma$ -fotona karakteristična je za jezgru. To znači da iz jezgre mogu biti emitirani fotoni samo točno određene energije. Emisija gama-fotona zapravo predstavlja način energijske stabilizacije pobuđene jezgre. Prema tome gama-foton može emitirati i ona jezgra koja je dovedena u ekscitirano stanje nekim drugim uzbudnim mehanizmom, a ne nužno radioaktivnim čestičnim raspadom (Brnjas-Kraljević, 2001). Gama raspad je zapravo gotovo trenutani proces, a iznimno je moguć i relativno spori gama raspad. Taj se događa kada se, najčešće nakon beta raspada, jezgra-kćer nađe u tzv. metastabilnom stanju. Iako je metastabilno stanje, stanje povišene energije, prijelazi u niža stanja malo su vjerojatni, tako da se jezgra u tom stanju nalazi relativno dugo. Sustavu je potrebna dodatna energija (mala) da bi preskočio energijsku barijeru. Tu dodatnu energiju dobit će međudjelovanjem s okolinom. Zahvaljujući tom lokalnom minimumu proći će više vremena da se sustav spusti u stabilno stanje iz kojeg ga ponovno može izbaciti samo veći dotok energije. Energije gama-fotona su u rasponu od 0,2 MeV do 1,3 MeV, pa je njihova prodornost u tkivu velika. Zato se metastabilni gama-emiteri primjenjuju u medicinskoj dijagnostici. Jedan od primjera je tehnećij-99m, metastabilni nuklearni izomer tehnećija-99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ) koji se uspješno koristi u medicinskoj dijagnostici uz pomoć detekcije gama kamerama. Nedostatak slabije prodornih beta-zraka je njihova apsorpcija u tijelu koje uzrokuje nepotrebno radijacijsko opterećenje. U prirodi nema čistih gama-emitera. Prirodna gama-emisija uvijek slijedi čestični radioaktivni raspad, a kako je djelovanje čestičnoga zračenja biološki negativno, u medicini se često rabe umjetno proizvedeni metastabilni gama-emiteri i to zbog dva razloga:

1. Ukoliko ih izoliramo od radioizotopa roditelja (koji je obično beta-emiter), dobivamo čiste gama-emitere, bez nepotrebno čestičnog zračenja koje bi uzrokovalo oštećenje organizma zračenjem uslijed dijagnostičke ili terapijske procedure.

2. Prije navedena relativna sporost njihovog raspada omogućava primjenu, bez potrebe da je stalno u blizini njihov "proizvođač" (jezgre-roditelji).

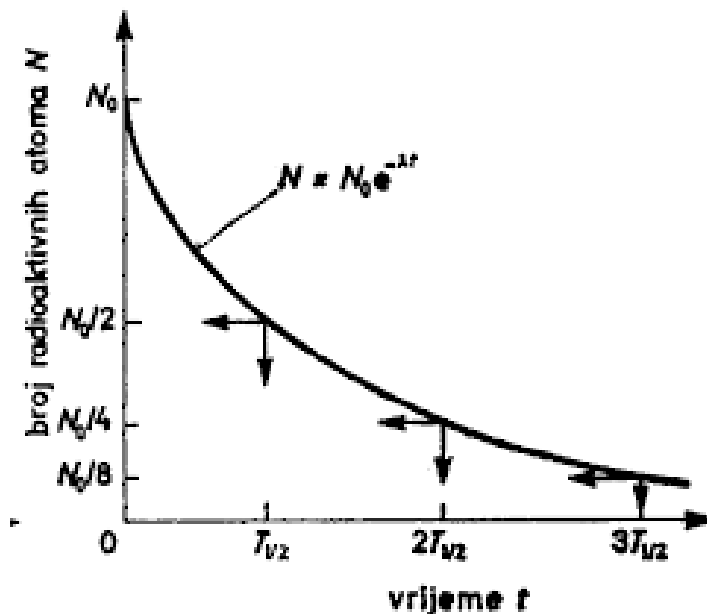
### 3.3. Zakon radioaktivnog raspada

Atomske jezgre možemo podijeliti na stabilne i nestabilne. Stabilne jezgre će živjeti dok god ih ne udari dovoljna energija da ih rascijepa ili spoji u neku veću jezgru, a ako se to ne dogodi, trajat će vječno. S druge strane, nestabilne jezgre će postojati samo neko vrijeme, a onda će se spontano, same od sebe, dakle bez ikakvih vanjskih utjecaja, raspasti. Statistička zakonitost kojoj se podvrgavaju jezgre opisuje se konstantom raspada  $\lambda$  koja karakterizira svaki radioaktivni element i ima sljedeća svojstva:

1. ista je za sve jezgre nekog radioaktivnog elementa,
2. ne ovisi o starosti jezgre,
3. ne ovisi o vanjskim utjecajima.

Zakon radioaktivnog raspada opisuje kako se u vremenu jezgre raspadaju. Za svaku neraspadnutu jezgru postoji vrijeme koje zovemo vrijeme poluraspada ( $T_{1/2}$ ), u kojemu je vjerojatnost da će se ta jezgra raspasti jednaka 50%. Vrijeme poluraspada ( $T_{1/2}$ ) je parametar kojim opisujemo radioaktivni izotop. Ovaj zakon predstavlja statističku vjerojatnost raspada. To znači da neovisno o početku mjerenja vremena, uvijek je na kraju vremenskog odsječka od  $T_{1/2}$  sekundi broj radioaktivnih jezgara jednak polovici broja aktivnih jezgara na početku mjerenja. Vrijeme poluraspada može imati vrijednost od nekoliko milisekundi do bilijun godina. Jednadžba kojom možemo opisati zakon radioaktivnog raspada je  $N=N_0e^{-\lambda t}$ ; gdje je  $N_0$

nisu raspale;  $\lambda$  = konstanta raspada (Slika 2). Jednadžba je moguće prikazati i grafički (Slika 2). Vrijeme poluraspada možemo računati i prema jednadžbi gdje je  $T_{1/2} = \ln 2/\lambda$ .



Slika 2. Zakon radioaktivnog raspada prikazan grafički. Na osi x je prikazano vrijeme ( $t$ ), a na osi y broj radioaktivnih jezgri ( $N$ ). (Izvor: <http://kolegij.fizika.unios.hr/of4/files/2011/02/NUKLEARNA-FIZIKA.pdf>)

Mjera radioaktivnosti uzorka ( $A$ ) je aktivnost radioaktivnog preparata i računamo je po jednadžbi  $A = A_0 e^{-\lambda t}$ . Po definiciji aktivnost preparata je broj raspada u jedinici vremena. Jedinica za aktivnost je bekerel (**Bq**), a označuje jedan raspad u sekundi. Izvansistemska jedinica, koja se u medicini još uvijek rabi jest kiri (**Ci**), koja je određena kao broj raspada jednog grama radija u jednoj minuti (Brnjas-Kraljević, 2001). Ako bismo ove dvije veličine usporedili, za njih vrijedi relacija:

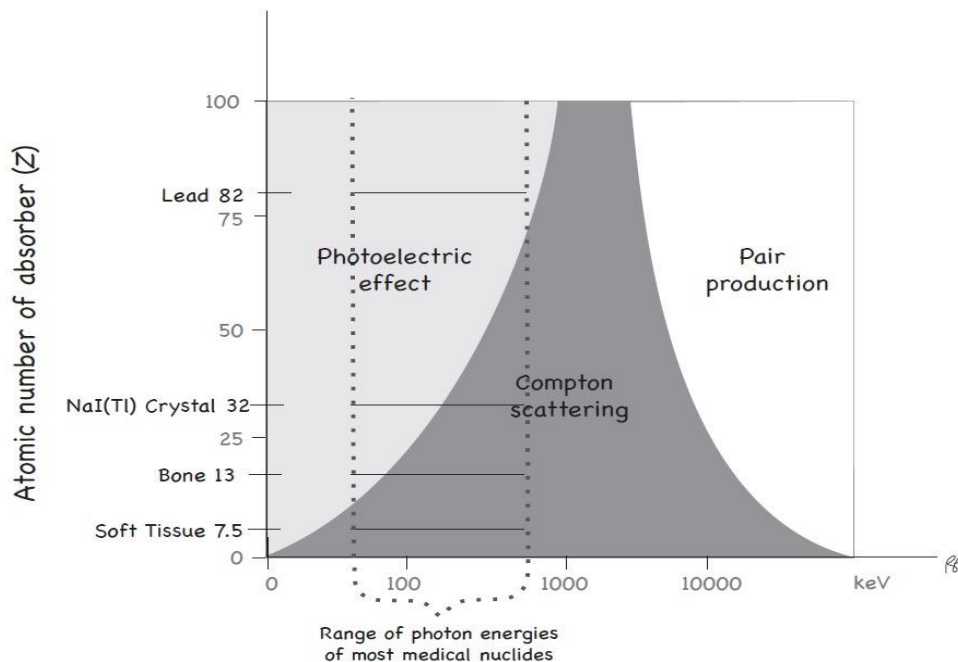
$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq.}$$

### 3.4. Interakcija elektromagnetskoga zračenja i tvari

Interakciju dvaju sistema definiramo kao prijenos energije s jednog sistema na drugi. Interakcija elektromagnetskih valova i tvari jest predaja energije vala atomima ili molekulama u tijelu. Stanja atoma i molekula su kvantizirana pa će posljedice interakcije

ovisiti o tome koje osobine sistema predana energija mijenja. Ako ne dolazi do interakcije, onda kažemo da je tvar prozirna za neko zračenje. Tvar je neprozirna ako je val predao svu energiju atomima i molekulama te tvari. Tvar će biti to prozirnija za neko zračenje što je manja vjerojatnost predaje energije zračenja česticama tvari. Porastom energije fotona, vjerojatnost interakcije elektromagnetskog zračenja s česticama tvari opada pa govorimo da je takvo zračenje prodornije. Interakcija elektromagnetskog zračenja ovisi o frekvenciji vala (energiji fotona) i o energijama stanja atoma i molekula. Prema posljedicama djelovanja na tvari promatramo elektromagnetsko zračenje kao ionizirajuće i neionizirajuće. O ionizirajućem zračenju govorimo ako se nakon interakcije atomi ili molekule ioniziraju, dok se u interakciji s neionizirajućim zračenjem ne proizvode ioni. Granica ta dva područja je u vidljivom spektru, jer je energija tih fotona najmanja moguća energija koja može elektron izbaciti iz neke strukture (Brnjas-Kraljević, 2001). U tekstu koji slijedi bit će prikazane ionizirajuće interakcije s obzirom da opis interakcija tvari s fotonima iz područja neionizirajućeg zračenja prelaze okvire rada. Dva načina izmjene energije fotona iz područja energija većih od vidljive svjetlosti i čestica tvari su raspršenje i apsorpcija. Raspršenje se događa Comptonovim efektom, a apsorpcija fotona fotoelektričnim efektom i stvaranjem para čestica (Slika 3).

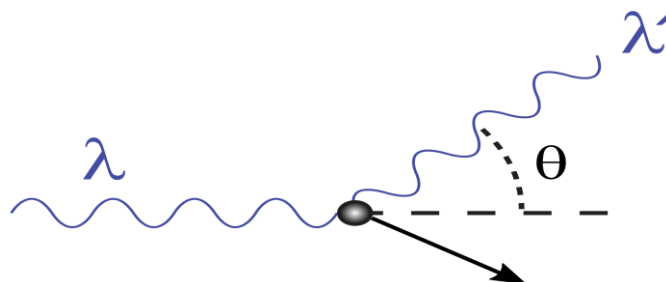
Spomenuti se procesi ne smiju promatrati potpuno odvojeno, jer se, zapravo, energija gama-zrake pri prolasku kroz tvar gubi serijom navedenih interakcija u kojima se ona prenosi na elektrone i sekundarne fotone. Ti su elektroni odgovorni za radiološke efekte. Također, o kojoj će vrsti interakcije između elektromagnetskog zračenja i tvari biti riječ ovisi o energiji ulaznog fotona i atomskog broju tvari u koju taj elektron udara (Slika 3).



Slika 3. Vrste interakcija elektromagnetskog zračenja i tvari ovisne o energiji ulaznog gama fotona (x-os) i atomskog broja apsorbira (y-os) (Izvor: *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation*, Third Edition. Rachel A. Powsner, Matthew R. Palmer, and Edward R. Powsner. (2013) - Chapter 2, page 21)

### 3.4.1. Comptonovo raspršenje

Najjednostavnije rečeno, riječ je o reakciji foton-elektron. Upadni foton visoke energije ulazi u interakciju s vanjskim, slabije vezanim elektronima. Foton je skrenut sa svojega smjera za neki kut  $\Theta$ , a dio energije preuzima odbijeni elektron (Slika 4). Ovaj je proces najvažniji proces interakcija gama-zraka i materije u energijskom području od 100keV-a do 10 MeV-a. S obzirom na to da se radi o gotovo slobodnim elektronima, nema utjecaja jezgre, pa Comptonovo raspršenje ne ovisi o vrsti atoma sredstva (tj. o atomskom broju), već samo o gustoći sredstva (Janković, Eterović, 2002).



Slika 4. Comptonov učinak: foton valne duljine  $\lambda$  koji dolazi s lijeve strane, sudara se sa slobodnim elektronom, pa se zatim stvara novi foton valne duljine  $\lambda'$  koji se raspršuje pod kutem  $\Theta$ . (Izvor: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Arthur\\_Holly\\_Compton](https://hr.wikipedia.org/wiki/Arthur_Holly_Compton))

### 3.4.2. Fotoelektrični učinak (efekt)

Fotoelektrični učinak ili fotoelektrična apsorpcija naziv je za događaj kad elektron apsorbira energiju fotona i izlazi iz atoma ili molekule. Konkretno, gama-foton nestaje, predajući svu svoju energiju vezanom elektronu atoma sredstva, koji zadobiva veliku kinetičku energiju, napušta atom i vrši daljnje ionizacije. Fotoelektrični učinak je vjerojatniji u snažnom električnom polju blizu jezgre, nego u slučaju slabo vezanih, vanjskih elektrona kao kod Comptonovog raspršenja. Vjerojatnost fotoelektričnog učinka raste s kubom atomskog broja, tako da je puno učestaliji u teških elemenata uz uvjet da je energija gama-zrake jednaka ili veća od energije veze elektrona (Janković, Eterović, 2002). Kinetička energija tog elektrona je, prema tome, jednaka razlici energije upadajućeg fotona i energije veze elektrona u ljusci. Ovaj je učinak najvažniji u apsorpciji niskoenergetskih fotona u teškim elementima (Ivančević i suradnici, 1999).

### 3.4.3. Stvaranje parova

Stvaranje parova jest proces apsorpcije koji se događa kod velikih energija gama-fotona. Kad foton velike energije uđe u električno polje jezgre, njegova se energija može pretvoriti u dvije čestice: elektron i pozitron. Prema Einsteinovoj relaciji ( $E = mc^2$ ) i zbog zakona očuvanja energije, energija fotona mora iznositi barem 1,02 MeV, budući da je energija koja odgovara masi svake nastale čestice 0,51 MeV. Višak energije preko 1,02 MeV pretvara se u kinetičku energiju čestica. Ta pretvorba ovisi o energiji fotona i vjerojatnije je da će se dogoditi u blizini teških jezgri nego u području slabije vezanih elektrona. Zakon očuvanja naboja objašnjava zašto je jedina moguća pretvorba energije u par nabijenih čestica (Brnjas-Kraljević, 2001). Foton nema naboja, dakle moraju nastati čestice s jednakim količinama naboja, ali suprotnog predznaka (elektron i pozitron). Kad

se pozitron konačno zaustavi, spoji se s jednim elektronom i oni se zajedno anihiliraju. Dva se anihilacijska fotona emitiraju u suprotnim smjerovima.

### *3.5. Osnovne postavke uređaja*

Gama nož predstavlja vrlo specijaliziran terapijski uređaj koji omogućuje posve drugačiji i sofisticiraniji pristup u terapiji intrakranijalnih tumora (tumori hipofize, meningeomi), AVM-a, moždanih metastaza i teško izlječivih uzroka glavobolje, npr. trigeminalnih neuralgija (Uddin, Islam, 2010). Planiranje terapije takvih bolesnika je predstavljalo problem zbog složenosti varijabli koje su uključene u proces, ali s vremenom su razvijeni dovoljno dobri modeli koji daju elegantno rješenje. Jedan od takvih modela su razvili Shepard i suradnici koji su predložili tri ključne varijable u planiranju (Shepard et al, 1999) a to su: Kartezijev koordinatni sustav, veličina kolimatora i duljina izloženosti zračenju. U Kartezijevom, trodimenzionalnom koordinatnom sustavu svaka os ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) predstavlja kontinuiranu varijablu. Veličina kolimatora se razlikuje i može biti 4 mm, 8 mm, 14 mm ili 18 mm, ovisno o potrebi. Shepard i suradnici su također naglasili važnost doze i vremena izloženosti zračenju kao linearno ovisne veli (doza i vrijeme izloženosti su linearno ovisne veličine). Cilj radiokirurgije i gama noža kao njezinog efektor jest uništiti patološki proces, a očuvati zdravo, okolno tkivo. Konvencionalna radioterapija je taj problem riješila frakcioniranjem doze i njenim usmjeravanjem s jedne na drugu stranu patološkog procesa, koristeći manji broj snopova ionizirajućeg zračenja usmjeravajući ih u do 8 različitih smjerova. Gama nož koristi preko 200 uskih snopova ionizirajućeg zračenja, bez potrebe za frakcioniranjem i korištenjem više različitih smjerova isporuke čime dobivamo na preciznosti i većoj vjerojatnosti sigurne kontrole bolesti (Uddin, Islam, 2010).

Gama nož je svakako najrašireniji i najčešće korišten instrument koji udovoljava zahtjevima radiokirurgije, ali svakako ne i jedini. Rlječ je o otprilike 18 tona teškom uređaju



koji ima kao izvor gama zračenja kobalt-60. U cilju razumijevanja osnovnih fizikalnih principa rada gama noža potrebno je otići dalje u prošlost, u doba kad je djelovao jedan od najvećih fizičara u povijesti, Max Planck. Najveće otkriće ovog teorijskog fizičara bilo je da se svjetlost, rendgensko zračenje i drugi valovi ne mogu emitirati u proizvoljnom opsegu, već samo u jako malim paketima energije koje je on nazvao kvanti što je definirao svojom poznatom relacijom u sklopu zakona koji nosi njegovo ime ( $E=hf$ , gdje  $h$  označava Planckovu konstantu; a  $f$  označava frekvenciju). Iako s Planckom započinje kvantna era, on sam nije sudjelovao u daljnjem razvoju kvantne teorije. Sljedeći korak učinio je Albert Einstein 1905. godine kada je uveo kvant svjetlosti, foton. Svakom Planckovu kvantiziranom oscilatoru odgovara foton određene valne duljine, odnosno frekvencije.

### 3.5.1. Prototip današnjeg gama noža

Ako prethodno iznesenu teoriju međudjelovanja zračenja i materije prebacimo u kontekst gama noža, onda je važno naglasiti da se gama zračenje može promatrati i kao val ali i kao foton. Gama zračenje proizvedeno kobaltom-60 ima dvije energije, što ukazuje na dva različita puta radioaktivnog raspada. Gama zračenje iz te dvije reakcije ima energiju 1,17 MeV iz jedne, a 1,33 MeV iz druge reakcije. S energijom zračenja unutar tog raspona, možemo očekivati interakciju između zračenja i tkiva ponajviše u obliku Comptonovog raspršenja a u manjem stupnju u obliku stvaranja parova. Takva energija zračenja sasvim je dovoljna da ostvari djelovanje na razini jezgre atoma. Također, pristutan je i niski linearni transfer energije (LET, prema engl. *linear energy transfer*). LET je količina energije čestično prenesena zadanom udaljenosti kroz određeni absorber. Prema tome, alfa-čestice imaju visoki LET, a beta-čestice i gama-zrake imaju niski LET. Jako je važna činjenica da je riječ o izrazito uskom snopu gama zraka koje izlaze iz gama noža, zahvaljujući kolimatorima koji su u obliku od najmanje 4 pa do najviše 18 mm širokih

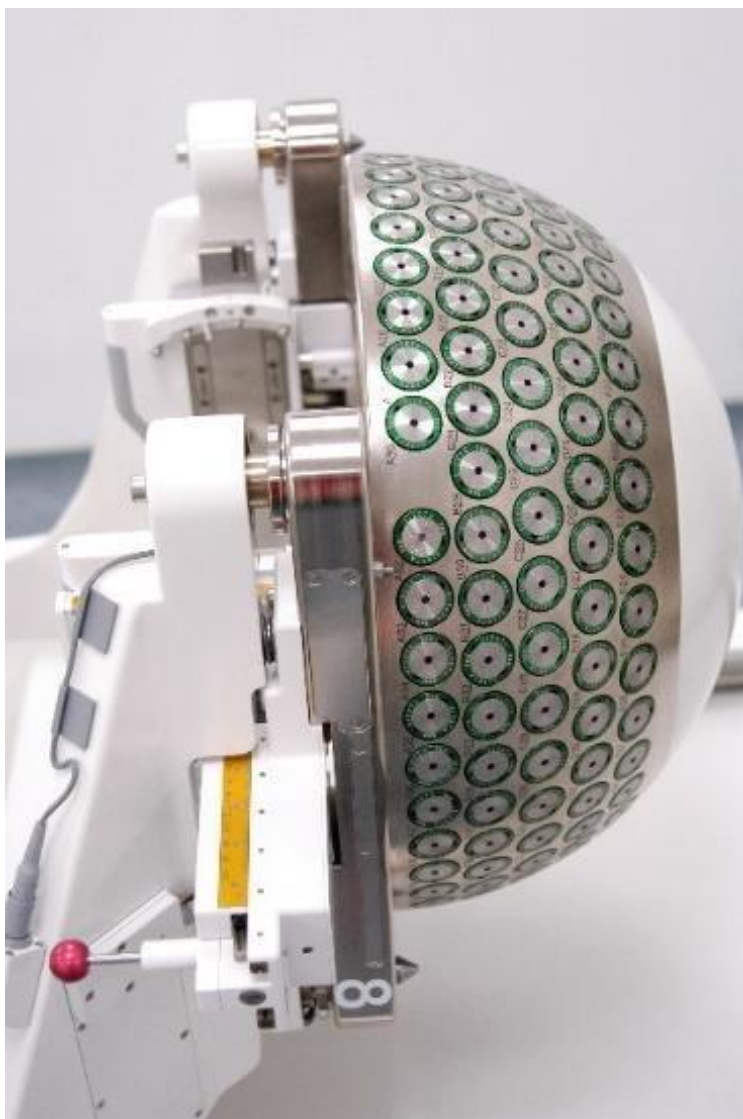
metalnih tuba smještenih u kućištu aparata (Slika 1). Više o današnjem ustroju i primjeni gama noža bit će rečeno u odlomcima koji slijede.

Leksellov gama nož, Model C (Slika 1) sastoji se od masivnog čeličnog kućišta koji sadrži 201 radionuklid kobalt-60 u polusfernom prostornom rasporedu s primarnim kolimatorom, izmjenjivog sekundarnog kolimatora s robotiziranim sustavom za namještanje bolesnika u položaj za radiokirurški postupak i ležaja za bolesnika. Radionuklid kobalt-60 raspada se  $\beta^-$  raspadom u nikal-60 uz emisiju fotona energije 1,17 MeV i 1,33 MeV:

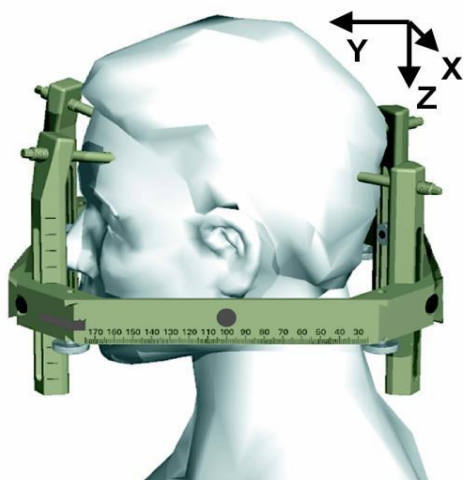


Vjerojatnost emisije ovih energija je podjednaka, pa se uzima da je prosječna energija emitiranih fotona 1,25 MeV. Fotonski snopovi ( $n = 201$ ) usmjeravaju se primarnim statičkim i sekundarnim izmjenjivim kolimatorom u zajednički izocentar koji predstavlja mehanički centar gama noža. Udaljenost od radionuklida do izocentra iznosi 40,3 cm. Fotonski snopovi u izocentru imaju kružni presjek promjera 4, 8, 14 ili 18 mm koji oblikuju stožasti sekundarni izmjenjivi kolimatori postavljeni na izmjenjive kolimatorske kacige (Slika 5). Na svakoj od četiri kacige, kolimatori su raspoređeni u pet prstenova. Superpozicijom 201 fotonskog snopa nastaje oko izocentra približno sferna raspodjela apsorbirane doze. Fotonski snopovi gama noža prostorno su raspoređeni u pet prstenova u kutnom rasponu  $54^\circ - 84^\circ$  u odnosu na središnju os kolimatorske

- ki okvir, zapravo  
Kartezijev pravokutni koordinatni sustav, koji se u lokalnoj na glavu  
bolesnika (Slika 6).



Slika 5. Kolimatorska kaciga (Izvor: Hrvoje Hršak: *Dozimetrija uskih fotonskih snopova u stereotaktičkoj neuroradiokirurgiji gama nožem*)



na glavu bolesnika (Izvor: Leksell  
Gamma Knife C: Instructions for Use. Elekta AB, 2003.)

no navođenje fotonskih snopova u ciljni volumen koristi se robotizirani automatski sustav APS (engl. –

ivo od 0,1 mm

koj praksi raspodjele apsorbirane doze gama noža su viš ne i nepravilnog oblika kako bi se ostvarila visoka geometrijska prilagođenost raspodjele ciljnom volumenu.

### 3.6. Dozimetrija

Učinci ionizirajućeg zračenja ovise o:

- intenzitetu zračenja u promatranoj točki polja
- vjerojatnosti međudjelovanja zračenja i sredstva. (Janković, Eterović, 2002)

Te učinke opisujemo dvjema veličinama: apsorbirana i ekspozicijska doza.

Apsorbirana doza je energija koju je ionizirajuće zračenje predalo jediničnoj masi sredstva. Jedinica za apsorbiranu dozu je grej (**Gy**). Jedan grej je džul/kilogram (J/kg).

Ekspozicijska doza je ukupan naboj svih iona (pozitivnih i negativnih) koje je gama-zračenje oslobodilo u jediničnoj masi zraka. Jedinica za ekspozicijsku dozu je kulon/kilogram (**C/kg**).

Apsorbirana i ekspozicijska doza opisuju kumulativne posljedice zračenja na jediničnu masu tvari tijekom nekog vremena provedenog u polju zračenja određene vrste i intenziteta. Podijelimo li te veličine s vremenom izlaganja, dobit ćemo o vremenu neovisne veličine (brzina apsorbirane i ekspozicijske doze). Ako je sredstvo živo tkivo, apsorbirana doza je pokazatelj biološke štete koju je radijacija uzrokovala. S druge strane, ekspozicijsku dozu je lako izmjeriti. Te su veličine izravno povezane pa je moguće apsorbiranu dozu predvidjeti iz ekspozicijske (Janković, Eterović, 2002).

Biološka šteta koju uzrokuju ionizirajuća zračenja ne ovisi samo o apsorbiranoj dozi, već i o vrsti zračenja. Neutroni i alfa-čestice ioniziraju vrlo gusto, tako da je učestalost nepopravljivih, višestrukih oštećenja makromolekula veća nego u slučaju gama-zraka ili beta-čestica. Zbog toga je uveden pojam ekvivalentne doze koja se računa kao umnožak apsorbirane doze i tzv. faktora kvalitete (**Q**). Usporedbe radi, za alfa čestice Q iznosi 20, za neutrone od 5 do 20 (ovisno o njihovoj energiji), a za beta-čestice, gama-zrake i x-fotone iznosi 1. Jedinica ekvivalentne doze je sivert (**Sv**). Osjetljivost na izlaganje zračenju jako ovisi i o vrsti tkiva pa je zbog toga uvedena još jedna veličina: efektivna ekvivalentna doza. Svakom se dijelu tijela pripisuje težinski faktor, koji odgovara specifičnoj radiosenzitivnosti. Ekvivalentna efektivna doza jednaka je umnošku odgovarajućeg težinskog faktora (**W<sub>t</sub>**) i ekvivalentne doze tog dijela tijela. Mjerna jedinica je, također, sivert. Težinski faktor za pojedine dijelove tijela -W<sub>t</sub> (ICRP 1977.):

- cijelo tijelo:  $W_t = 1$
- jajnik, testis:  $W_t = 0,25$  (25%)
- koštana srž:  $W_t = 0,12$  (12%)
- površina kostiju:  $W_t = 0,03$  (3%)
- štitna žlijezda:  $W_t = 0,03$  (3%)
- prsni koš:  $W_t = 0,15$  (15%)
- pluća:  $W_t = 0,12$  (12%)

#### 4. PRIMJENA GAMA NOŽA U MEDICINI

Gama nož se od samih početaka primjene sve više etablira u neurokirurgiji i neuroonkologiji, ali krajem 20. stoljeća počinju se publicirati prvi izvještaji i o terapijskim mogućnostima kad su u pitanju spinalne lezije (Hamilton et al, 1996). Trenutno, u svjetskoj literaturi pa tako i u praksi, prevladava stav o radiokirurgiji gama nožem kao adjuvantnoj terapijskoj metodi dok se uloga gama noža kao metode prvog izbora u pojedinim medicinskim indikacijama i dalje intenzivno istražuje (Park, Chang, 2013). Medicinska primjena gama noža dosad je najbolje istražena u području radiokirurgije tumora hipofize, skupine tumora koji osim mogućeg malignog potencijala imaju i tendenciju sekreciji hormona neovisno o malignosti (npr. sekrecija prolaktina kod benignog prolaktinoma). Osim navedenog, veliki problem svakog tumora hipofize neovisno o zloćudnosti je i lokalizacija u blizini vitalnih moždanih struktura kao što je npr. optička hijazma. Jasno je da terapija takvih tumora mora biti usmjerena na zaustavljanje rasta tumora (to znači da godinama nakon radiokirurškog postupka tumor može i dalje biti vidljiv, no izgubio je svoj potencijal za rast) i hipersekrecije hormona ako ona postoji. Jednako je važno sačuvati normalnu funkciju hipofize, sačuvati funkcijski bitne tvorbe u selarnom području, primjerice vidni put. Učinci radiokirurških metoda liječenja, u koje ubrajamo i terapiju gama nožem, ne nastupaju odmah. Razdoblje latencije traje dulje kad su u pitanju sekrecijski adenomi hipofize u odnosu na nesekrecijske gdje je potrebno oko godinu do dvije da bi neuroradiološkim metodama mogli dokumentirati tumorsku regresiju. Neke od medicinskih indikacija u kojima primjenjujemo gama nož su: (ne)sekrecijski adenomi hipofize, trigeminalne neuralgije, meningeomi, moždane metastaze, arterio-venske malformacije, intramedularne metastaze, intramedularni ependimomi, neurinomi nervusa statoacusticusa, astrocitomi niskog stupnja malignosti, multiformni glioblastomi, melanomi uvee, neki oblici epilepsije i teži oblici tremora (npr. uzrokovan Parkinsonovom bolešću).

Sigurno je da će u budućnosti popis medicinskih stanja dostupnih gama nožu i radiokirurškim spoznajama rasti.

Provedene su i studije čija je svrha bila prikazati postoji li rizik od maligne transformacije radi uporabe gama noža, uzevši u obzir veliku dozu ionizirajućeg zračenja koja se upotrebljava u terapiji. U jednoj takvoj retrospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 5000 pacijenata (Rowe et al, 2007), gdje je njih ukupno 1200 praćeno u razdoblju više od 10 godina, pokazano je da ne postoji rizik izazivanja malignih alteracija gama nožem te se na taj način radiokirurgija etablirala kao ravnopravna alternativa drugim modalitetima liječenja.

Terapeutski potencijal gama noža bit će prikazan na određenim, najčešće istraživanim medicinskim indikacijama u tekstu koji slijedi.

#### *4.1. Adenomi hipofize*

Adenomi hipofize predstavljaju 10-20% ukupnog broja primarnih novotvorina mozga (Laws, Vance, 1999). Njihova osnovna podjela se temelji na tome izlučuju li hormone ili ne, pa prema tome imamo sekretorne i nesekretorne adenome. Tumori koji izlučuju veliku količinu hormona izazivaju razne kliničke slike i sindrome ovisno o hormonu kojeg luče. Tako imamo Cushingovu bolest kod adenoma koji pojačano luče adrenokortikotropni hormon (ACTH), akromegaliju kod adenoma koji pojačano luče hormon rasta (GH), simptome primarnog hipertireoidizma kod tireotropnog adenoma (TSH) i hiperprolaktinemiju kod pojačanog lučenja prolaktina (PRL). Postoji i podjela na mikroadenome (tumori manji od 1 cm) i makroadenome (tumori veći od 1 cm).

Najčešći među njima je prolaktinom (40% svih adenoma hipofize). Može se javiti i u žena i u muškaraca. U žena je češći i karakteriziran je sindromom amenoreje-galaktoreje. Mnoge bolesnice imaju glavobolje, zamjećuju povećanje mase i smanjen libido. U

muškaraca dolazi do povećanja tjelesne mase, impotencije, smanjenja libida, neplodnosti i glavobolje. Somatotropni adenom (luči GH) izaziva akromegaliju u odraslih, a gigantizam kod djece, dok kortikotropni adenomi izazivaju pojavu Cushingove bolesti.

Na nesekretorne adenome otprilike otpada oko 30% svih adenoma hipofize i najčešće se prezentiraju u obliku makroadenoma koji se najčešće šire izvan područja sele turcike (Kovács, Horvath, 1986). Povećanje tumorske mase može dovesti do disfunkcije vida zbog izravne kompresije na optičku hijazmu, izrazitih glavobolja zbog povišenog intrakranijalnog tlaka i hipopituitarizma zbog razaranja normalnog tkiva hipofize.

Transsfenoidalna mikrokirurgija adenoma hipofize se smatra terapijom prvog izbora u pacijenata sa simptomatskim tumorima i u onih koji su refraktorni na medikamentno liječenje. Konvencionalna radioterapija je adjuvantna terapijska opcija kod recidivnih ili rezidualnih hipofiznih adenoma. Ona ima i određene nedostatke kao što su spora hormonska normalizacija i visoka stopa postproceduralnog hipopituitarizma, zatim nuspojave kao što su vidna disfunkcija zbog optičke neuropatije, oštećenje neurokognitivnih funkcija te oštećenja drugih kranijalnih živaca (Jagannathan et al, 2009). Prednost SRS-a je vrlo precizna isporuka visokih doza ionizirajućeg zračenja odjednom na male i kritično smještene ciljeve kroz intaktnu lubanju. Zahvaljujući činjenici da je doza zračenja u radiokirurgiji neusporedivo viša, njezini učinci nastupaju brže nego prigodom primjene konvencionalne, frakcionirane radioterapije. Uz pomoć sve razvijenijih slikovnih metoda prikaza neuroanatomije (posebice uvođenjem MR-a u rutinsku praksu) omogućena je poštuda okolnog mozgovnog tkiva u paraselarnim i supraselarnim regijama od štetnog učinka zračenja. Također je važno učiniti detaljnu prijeoperacijsku neuroendokrinu evaluaciju. Prigodom planiranja liječenja uporabom većega broja izocentara različitih dimenzija nastojimo potpuno precizno opisati geometriju tumora. Tom prigodom kao predložak rabimo snimke magnetne rezonancije dobivene u stereotaktičkim uvjetima, i to tako da je na bolesnikovu glavu učvršćen stereotaktički okvir koji se poslije



tijekom postupka koristi za precizno pozicioniranje bolesnikove glave u gama nož-uređaju. Nakon što smo slikovnim metodama i uz pomoć stereotaktičkog okvira lokalizirali tumorsku tvorbu, višeizocentrično planiranje se poduzima u svrhu približavanja rubova tumorske tvorbe unutar propisane izodozne linije (Flickinger et al, 1990).

Idealan terapijski scenarij bi bio da se kirurški, ovisno o veličini i lokaciji tumora, stvori sigurna udaljenost od 2 do 5 mm između tumorske lezije i optičkog aparata kako bi se moglo prijeći na drugi korak terapije, a to je SRS gama nožem. Na ovaj način dobivamo najbolje rezultate uz najmanji rizik radijacijske ozljede vidnog puta. Svrha radiokirurškog liječenja je zaustaviti tumorski rast i spriječiti sekreciju hormona i posljedična klinička stanja ako je riječ o sekretornim adenomima.

Jedna recentna studija (Jagannathan et al, 2009) objavila je pouzdane rezultate ishoda liječenja gama nožem svih mogućih oblika adenoma hipofize. Kod neseekretornih adenoma hipofize, na uzorku od 90 pacijenata, pokazali su smanjenje volumena tumora u njih 59 (65,6%). Ostale studije su pokazale smanjenje volumena u 42,9% do čak 96,1% regresije tumora kod odabranih pacijenata uz praktički nepostojeće komplikacije u obliku vidne disfunkcije što naglašava napredak koji je učinjen u sferi planiranja terapije gama nožem (Jagannathan et al, 2009).

Sekretorni adenomi se liječe većim terapijskim dozama nego neseekretorni, i to najčešće dozom od otprilike 20 Gy (Pouratian et al, 2006). U literaturi se za ovu vrstu adenoma govori o remisiji, a ne o izlječenju. Somatotropni adenomi pokazuju različit odgovor na terapiju gama nožem, taj odgovor varira od 45,8% pacijenata sa smanjenim volumenom tumora pa do impresivnih 92% u studiji koju su proveli Jagannathan i suradnici. Dodatni parametar koji gledamo kod sekretornih adenoma je i normalizacija razine hormona kojeg adenom luči, pa se za somatotropni adenom promatra razina IGF-1 koja je normalizirana u najviše 60,2% ukupnog broja pacijenata (Jagannathan et al, 2009). Kortikotropni adenom i posljedična Cushingova bolest predstavljaju jedan od najtežih

poremećaja u okviru funkcionalnih poremećaja hipofize i udruženi su s značajnim stopama morbiditeta i mortaliteta. Nakon mikrokirurškog zahvata čak 30% pacijenata ima recidivnu ili perzistirajuću bolest (Mampalam et al, 1988). Radiokirurgija za ovu indikaciju pruža definitivno najbolje rezultate u pogledu smanjenja tumora (prosječno oko 90% uspješnosti prema Kobayashiju i suradnicima) ali ne pruža jednako kvalitetne rezultate u pogledu normalizacije koncentracije hormona gdje je prisutna ponovna uspostava povišenih koncentracija kortizola najranije 2 mjeseca (Kobayashi et al, 2002), a najkasnije 8 godina nakon terapije gama nožem (Hoybye et al, 2001). Prolaktinomi pokazuju bolji odgovor na medikamentnu i kiruršku terapiju nego ostali adenomi, stoga je za ovu indikaciju radiokirurška metoda liječenja rezervirana za adenome koji su otporni na medikamentno liječenje ili ukoliko pacijent teško podnosi takvu terapiju. Uspješnost je radiokirurškog liječenja 25-29% (Pollock et al, 2002). Budući da dopaminergički lijekovi imaju radioprotektivni učinak, prestanak uzimanja lijekova prije radiokirurškog postupka povećava uspješnost postupka (Landolt et al, 2002).

Komplikacije primjene gama noža se najčešće manifestiraju u obliku zračenjem inducirano hipopituitarizma uz napomenu da incidencija ovih slučajeva raste s vremenom praćenja bolesnika. U literaturi imamo primjer od 72% zračenjem induciranih slučajeva hipopituitarizma u pacijenata koji su praćeni dulje od 10 godina (Hoybye et al, 2001). Kranijalne neuropatije su izrazito rijetke nakon prvog tretmana, ponovljenim izlaganjem ionizacijskom zračenju gama noža incidencija raste. Ozljede vidnog puta mogu se izbjeći ako su doze apsorbirane u tom području manje od 8 Gy. Ozljede kavernoznog ogranka karotidne arterije nisu dosad opisane. Točna incidencija zračenjem induciranih neoplazmi je trenutno nepoznata, svakako je potrebno dulje vrijeme praćenja od postojećeg (Jagannathan et al, 2007).

Zaključno, gama nož je koristan u terapiji nesekretornih, ali i sekretornih adenoma hipofize. Kod većine pacijenata postignuta je kontrola rasta adenoma, ali normalizacija

produkcije hormona jako varira, ovisno o postojećem stanju pacijenta. Liječenje ove skupine bolesti zahtijeva kombinaciju terapijskih modaliteta u svrhu postizanja optimalnih rezultata. Također je potrebno provesti još studija koje bi ispitale korisnost gama noža, kao što je potrebno još godina praćenja bolesnika da bi se dokazali mogući štetni učinci.

#### *4.2. Intrakranijalni meningeomi*

Meningeomi su primarni tumori koji nastaju iz mezodermalnih ili meningealnih stanica, odnosno stanica endotela arahnoidne. Najčešće nastaju duž venskih sinusa i tipično su vezani uz duru mater. Učestalost meningeoma je 15-20% svih moždanih tumora. Češći su u žena nego u muškaraca (u omjeru 3:1). Najveća incidencija tumora je u srednjoj životnoj dobi. Meningeomi su tumori polaganog rasta i većinom rastu prema mozgu kao ograničena masa vezana uz duru. Klinički simptomi meningeoma se često manifestiraju kada tumor dosegne opsežnu veličinu. Najčešći simptomi su glavobolja, kognitivni poremećaji, epileptični napadi i progresivni razvoj neuroloških deficita. Terapija meningeoma je i danas veliki problem i potrebna su dodatna istraživanja. Iako ih je 90% dobroćudno, učestali su recidivi. Praksa je pokazala da se meningeomi manje zloćudnosti pogodni za kiruršku resekciju i dalju opservaciju, dok stavovi o terapiji meningeoma stupnja II i III nisu još definirani (Cahill et al, 2011). Upravo zbog čestih recidiva poslije kirurške resekcije, traže se nova rješenja u terapiji intrakranijalnih meningeoma. U zadnje vrijeme prevladava povećan interes za SRS kao potencijalno spasonosnu adjuvantnu metodu kirurškoj resekciji, posebice u pacijenata koji imaju visok rizik recidiva. Pokazalo se da SRS poboljšava bolesnikovu suradljivost, ima manje neželjenih učinka od ostalih terapijskih modaliteta i pruža jednako kvalitetnu lokalnu kontrolu bolesti. Sažeto prikazano, gama nož se upotrebljava kao alternativno i adjuvantno liječenje prethodno kirurški reseciranih meningeoma, kod svih kirurški teško dostupnih i dimenzijama malih, solitarnih

meningeoma ili u slučaju recidiva kod nekompletno kirurški resekiranih meningeoma (Iwai et al, 2008). Što se tiče uspješnosti radiokirurgije u ovom području, bilježimo rezultate dvije velike, nedavno provedene studije. U prvoj su studiji praćeni ishodi lijećenja i nakon 10 godina od primjene gama noža, a dokazana je kontrola rasta tumora u 95% bolesnika (Kondziolka et al, 2014). Mayo klinika je provela drugu važnu studiju koja je obuhvaćala bolesnike čiji su meningeomi imali volumen veći od 10 cm<sup>3</sup>. Dokazali su kontrolu rasta tumora u 99% bolesnika tijekom sedmogodišnjeg praćenja, 44% neuroloških komplikacija kod tumora lociranih supratentorijalno i 18% komplikacija kod tumora smještenih na bazi lubanje (Bledsoe et al, 2010). Zaključno, možemo reći da je gama nož, i općenito radiokirurgija, jedan od većih koraka naprijed u terapiji intrakranijalnih meningeoma, s postignutom visokom stopom kontrole tumorskog rasta uz prihvatljive komplikacije. Sigurno je potrebno još velikih studija s dovoljnim vremenom praćenja da bi se gama nož etablirao i u manje specijaliziranim kliničkim centrima.

#### *4.3. Trigeminalna neuralgija*

Trigeminalna neuralgija (u literaturi poznata i kao tic douloureux) je kronično bolno stanje u području senzorne inervacije trigeminalnog (V.) živca. Incidencija ove bolesti u populaciji je 12:100 000, a najčešće pogađa starije osobe i žene. Klasičan oblik bolesti (TN1) je povezan s paroksizmalnim napadajima izrazito intenzivne boli lica koja može trajati od nekoliko sekunda pa do nekoliko minuta. Drugi, atipični oblik bolesti (TN2) je karakteriziran konstantnom boli lica, ali slabijeg intenziteta nego u TN1. Prvi korak u terapiji ovog stanja je farmakoterapija, a u obzir dolaze karbamazepin, gabapentin i okskarbazepin. Neželjeni učinci ovih lijekova su brojni i obuhvaćaju poremećaje pamćenja, vrtoglavicu, konfuziju, probleme spavanja i periferne neuropatije (Rozen, 2001). Ako se farmakoterapijom nisu postigli željeni rezultati (kontrola bolesti) ili bolesnik slabo podnosi

navedene lijekove, pokušavamo riješiti problem kirurškim pristupom koji se oslanja na tehniku mikrovaskularne dekompresije (MVD) ili rizotomijom. MVD je izrazito invazivna kirurška procedura koja zahtijeva kraniotomiju i hospitalizaciju bolesnika. Pokazano je da MVD može postići redukciju boli i kontrolu bolesti u 83,5% bolesnika (Li et al, 2005). Komplikacije MVD-a su brojne i uključuju facijalnu parezu i paralizu, istjecanje cerebrospinalnog likvora, poremećaj sluha i infekcije (Xia et al, 2014). Perkutana ili radiofrekventna rizotomija su korisne metode u privremenoj kontroli boli ali, općenito gledano, nisu korisne u dugotrajnoj terapiji TN-a. Neželjeni učinci su prisutni u 67% bolesnika i uglavnom su povezani s ispadima raznih vrsta osjeta u području lica (Tronnier et al, 2001). Zbog visoke učestalosti nuspojava, invazivnosti, ali i visokih ekonomskih troškova hospitalizacije postojećih terapijskih modaliteta, kao novi oblik terapije TN-a nametnuo se gama nož. Riječ je o neinvazivnoj alternativni koja bi bila od koristi bolesnicima koji ne mogu podnijeti ili su riskantni za opću anesteziju (koja je potrebna za izvođenje MVD) ili odbijaju elektivni klinički zahvat. Također je i sve više pobornika gama noža u odnosu na MVD zbog skraćenog boravka bolesnika u bolnici, a time i posljedičnih povoljnih ekonomskih učinaka. Učinak gama noža na kontrolu boli najbolje je pokazan u sklopu bolesnika koji su praćeni u razmacima od 3, 5, 7 i 10 godina od izvođenja zahvata. Čak 77,9% bolesnika nije osjećalo bol 3 godine od zahvata. S vremenom praćenja su se češće javljale bolni paroksizmi i to u 73,8% bolesnika nakon 5 godina, 68% nakon 7 godina, te u 51,5% bolesnika nakon 10 godina. Bolesnici u intervalu nakon upotrebe gama noža nisu dobivali farmakoterapiju (Régis et al, 2016). Komplikacije ove terapijske procedure su prihvatljive i kreću se od 10-50%, ovisno o istraživanju. Najčešće su facijalna pareza i facijalna hipestezija (Romanelli et al, 2003).

Svakako su potrebna dodatna istraživanja koja će poduprijeti dosadašnje tvrdnje koje ukazuju na korisnost upotrebe gama noža za ovu indikaciju, kao i napredak u planiranju i doziranju zračenja kako bi se smanjila stopa neželjenih učinaka i komplikacija.

Trenutni rezultati su obećavajući i gama nož će svakako jednog dana postati etablirana terapijska metoda liječenja TN-a.

#### *4.4. Intrakranijalne arterio-venske malformacije*

Arterio-venske malformacije (AVM) predstavljaju patološku komunikaciju između arterija i vena koja zaobilazi kapilarni sistem. Iako se mogu pojaviti na bilo kojem mjestu, ova vaskularna anomalija se najčešće nalazi u središnjem živčanom sustavu. Problem AVM-a je izrazita sklonost obilnom krvarenju te razvoj drugih vaskularnih anomalija, kao npr. razvoj aneurizmi ili venektazija. Procjenjuje se da je incidencija ovog stanja negdje između 0,001 - 0,5% uz jednaku učestalost u muškaraca i žena (Fleetwood, Steinberg, 2002). Najčešće se manifestira epileptičkim napadajima ili intrakranijalnim krvarenjem s vrhom incidencije u razdoblju između drugog i četvrtog desetljeća života. Stopa krvarenja kod neliječenih bolesnika raste svake godine za 2-4% uz prisutan rizik ozbiljnih neuroloških komplikacija sa svakim krvarenjem (Reyns et al, 2007). Spetzler i Martin su uveli stupnjevanje AVM-a prema veličini (<3 cm, 3-6 cm, >6 cm), području mozga u kojem su locirani (teži oblici su smješteni u moždanom deblu, talamusu, hipotalamusu, cerebelarnim pedunkulima, govornom dijelu kore velikog mozga i u primarnom vidnom korteksu) i prema prisutnosti duboke venske drenaže (Spetzler, Martin, 1986). Postoje različiti terapijski modaliteti za ovu indikaciju a to su: mikrokirurgija, endovaskularna embolizacija i SRS gama nožem. Mikrokirurgija je i do današnjeg dana zlatni standard u terapiji dostupnih AVM niskog stupnja zato što odmah isključi nastalu patološku arterijsko-vensku komunikaciju. Radiokirurgija je sve važniji terapijski modalitet u bolesnika kod kojih bi mikrokirurška resekcija bila udružena s visokom stopom morbiditeta i kod bolesnika kod kojih je AVM smješten na kirurški nedostupnom mjestu (moždano deblo, talamus). Nedostatak radiokirurgije u ovom području je definitivno period latencije od izvršene

procedure do terapijskog djelovanja koji traje i do 4 godine. U tom periodu i dalje postoji rizik od rupture AVM-a komparabilan neoperiranim bolesnicima. Također, uzevši u obzir da je većina bolesnika s AVM mlađe od 20 godina, raste rizik od kasnijih, latentnih poremećaja moždanih funkcija izazvanih ionizacijskim zračenjem. Potpuna obliteracija AVM-a pronađena je u do 90% bolesnika nakon gama noža i obrnuto je proporcionalna veličini nidusa. Doza zračenja uz kvalitetu slikovnog prikaza malformacije ima presudni značaj na postotak izlječenja, ali i na površinu oštećenog moždanog tkiva oko AVM-a, čime ćemo eventualno spriječiti ijtrogene komplikacije. 5,1% bolesnika imalo je neurološke deficite poslije zahvata, čija se eventualna profilaksa može postići primjenom neuroprotektivnih agensa kao što su steroidi ili vitamin E. Gama nož u terapiji AVM-a je i dalje metoda rezervirana za kirurški teško dostupne i refrakterne lezije. Ova terapijska metoda nije superiorna kirurškoj, uz nepovoljan period latencije koji je za ovu indikaciju od presudne važnosti.

## 5. ZAKLJUČAK

Nakon više od šest desetljeća od usvajanja koncepta kojeg je postavio Leksell, SRS je promijenio dosadašnju kliničku rutinsku praksu i poboljšao ishod liječenja bolesnika s intrakranijalnom patologijom. Osnovni fizikalni principi koje je postavio su ostali nepromijenjeni do danas i nastavljaju se oblikovati s napretkom tehnologije u sklopu neurokirurgije i radioterapije. Gama nož nije samo primjenjiv za intrakranijalne indikacije, već danas postoje studije koje su pokazale prednosti SRS-a i kod spinalnih i torakalnih patologija, uz potrebna dodatna istraživanja koja bi mogla pridonijeti etabliranju gama noža u rutinsku kliničku praksu i za ove indikacije. Neinvazivnost, odlični rezultati u kontroli rasta tumora i izlječenja uz smanjen broj dana hospitalizacije bolesnika u odnosu na druge terapijske modalitete, daje gama nožu sve veću prednost i mjesto u kliničkoj praksi, ne samo iz medicinskih, već i iz ekonomskih razloga. Gama nož predstavlja velik tehnološki, ali i medicinski izazov; uz napredak tehnologije slikovnog prikaza i stereotaktičkih metoda, važna je edukacija liječnika, ali i medicinskih fizičara s obzirom da je za kvalitetne terapijske rezultate SRS-a potreban izrazito uhodan i educiran interdisciplinarni tim stručnjaka. Sve navedeno će u budućnosti, nadam se, pridonijeti još raširenijoj primjeni SRS-a, proširenju broja indikacija uz bolje rezultate preživljenja i manje komplikacija.



## **6. ZAHVALE**

Želim zahvaliti svojoj mentorici, doc.dr.sc Sanji Dolanski Babić, koja mi je bila od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

## 7. LITERATURA

1. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm<sup>3</sup>) benign meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;112:951–956.
2. Brnjas-Kraljević J. Fizika za studente medicine I. dio: Struktura materije i dijagnostičke metode. Medicinska naklada (2001).
3. Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *Journal of Neurosurgery.* 2011;115(2):259-267.  
doi:10.3171/2011.3.JNS101748.
4. D.M.Shepard,M.C.Ferris, G. Olivera, and T. R. Mackie. Optimizing the delivery of radiation to cancer patients. *SIAM REVIEW*, 41: 721-744,1999.
5. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet.* 2002;359:863–73.
6. Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, Maitz AH, Kalend AM (1990) Treatment planning for gamma knife radiosurgery with multiple isocenters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:1495–1501
7. Gevaert T, Leviver M, Lacornerie T, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol* 2013;106:192-197.

8. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, Gossett L. LINAC-based spinal stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66:1–9.
9. Hršak, H. (2015) Dozimetrija uskih fotonskih snopova u stereotaktičkoj neuroradiokirurgiji gama nožem - doktorski rad.
10. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL (2001) Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 49:284–291
11. Ivančević D, Dodig D, Kusić Z i sur. *Klinička nuklearna medicina.* Medicinska naklada (1999).
12. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg.* 2008;109:804–810.
13. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML (2007) Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 106:980–987.
14. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: A comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J Neurooncol.* 2009;92:345–56
15. Janković S, Eterović D i sur. *Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike.* Medicinska naklada (2002).

16. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y (2002) Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 97:422–428
17. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. *Am J Clin Oncol*. 2014
18. Kovács K, Horvath E, Universities Associated for Research and Education in Pathology (1986) Tumors of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology: For sale by the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 20306-6000
19. Landolt AM, Lomax N, Scheib SG, et al. Endocrine results of gamma knife radiosurgery in acromegaly and prolactinomas . IN: Kondziolka D, ed. *Radiosurgery*. Vol. 4. Basel: Karger, 2002:87-92.
20. Laws ER Jr, Vance ML (1999) Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin N Am* 10:327–336
21. Leksell L. Cerebral radiosurgery. *Acta Chir Scand* 1968;134:585-595
22. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:797-803.
23. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-319.
24. Leksell Gamma Knife C: Instructions for Use, Elekta AB. (2003).

25. Li S T, Wang X, Pan Q, et al. Studies on the operative outcomes and mechanisms of microvascular decompression in treating typical and atypical trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2005;21(4):311–316.
26. Lindquist C. Gamma knife radiosurgery: evolution and long-term results. IN: Kondziolka D, ed. *Radiosurgery* 1999. Vol. 3. Basel: Karger; 2000:1-12.
27. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB (1988) Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 109:487–493
28. Park H-K, Chang J-C. Review of Stereotactic Radiosurgery for Intramedullary Spinal Lesions. *Korean Journal of Spine*. 2013;10(1):1-6. doi:10.14245/kjs.2013.10.1.1.
29. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg*. 2002;97:525-530.
30. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML (2006) Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 59:255–266 discussion 255–266
31. Powsner, R. et al. *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation*, Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd. (2013)

32. Reynolds N, Blond S, Gauvrit JY, Touzet G, Coche B, Pruvo JP, Dhellemmes P. Role of radiosurgery in the management of cerebral arteriovenous malformations in the pediatric age group: data from a 100-patient series. *Neurosurgery*. 2007;60:268–276.
33. Romanelli P, Heit G, Chang SD, Martin D, Pham C, Adler J. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81:105–9.
34. Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery *Neurosurgery* 2007;60:160–65.65; discussion 65–66
35. Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache*. 2001.
36. Sheehan JP, Yen C-P, Lee C-C, Loeffler JS. Cranial Stereotactic Radiosurgery: Current Status of the Initial Paradigm Shifter. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(26):2836-2846. doi:10.1200/JCO.2013.53.7365.
37. Singh R, Davis J, Sharma S. Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Multi-Institutional Examination of Treatment Outcomes. Muacevic A, Adler JR, eds. *Cureus*. 2016;8(4):e554. doi:10.7759/cureus.554.
38. Spetzler R. F. & Martin N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65, 476–483 (1986).

39. Steiner L, Leksell L, Greitz T, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Report of a case. *Acta Chir Scand* 1972;138:459-464.
40. Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S, et al. Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery*. 2001;48:1261–1268.
41. Uddin, KMN; Islam, JN. Gamma Knife Radiosurgery: An Overview of Physics, Chemistry, Biology and Neuro-medicine. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, [S.I.], v. 28, n. 2, p. 100-112, Jun. 2010.
42. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery*. 1997;40 (2):263–269. discussion 269–270.
43. Walton L, Bombard CK, Ramsden D. The Sheffield stereotactic radiosurgery unit: Physical characteristics and principles of operation. *Br J Radiol* 1987;60:897-906.
44. Xia L, Zhong J, Zhu J, Wang YN, Dou NN, Liu MX, Visocchi M, Li ST.: Effectiveness and safety of microvascular decompression surgery for treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Craniofac Surg* 25: 1413– 1417, 2014.

## 8. ŽIVOTOPIS

an. godine. Voditelj sam Studentske sekcije za tenis u sklopu koje sam organizirao teniske turnire i tenisku školu za studente Medicine Zagreb. Također sam demonstrator na Zavodu za fiziku i biofiziku.