

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Wirksamkeit der stereotaktischen Radiochirurgie und der
fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie bei
Vestibularisschwannomen (Akustikusneurinomen) – Ergebnisse
der Charité (1997 – 2008)**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Barbara Müllner

aus Weiden in der Oberpfalz

Datum der Promotion: 30.05.2015

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AAO-HNO	American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery
bzgl	bezüglich
bzw	beziehungsweise
ca.	zirka
ccm	Kubikzentimeter
cCT	kraniale Computertomographie
CK	Cyber knife
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
cm	Zentimeter
dB	Dezibel
die	Tag
FSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GK	Gamma-Knife
GR	Gardner-Robertson-Skala
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HBS	House-Brackmann-Skala
LINAC	Linearbeschleuniger
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NF II	Neurofibromatose II
n. s.	nicht signifikant
SD	Standardabweichung

SRS	stereotaktische Radiochirurgie
STX	Strahlentherapie
v. a.	vor allem
VS	Vestibularisschwannom
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abstract

Einleitung: Vestibularisschwannome sind gutartige, langsam wachsende Tumore, für die verschiedene Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.

Methodik: In einem Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden 249 Patienten am Linearbeschleuniger wegen eines Vestibularisschwannoms bestrahlt. Untersucht wurden das Verhalten des Tumorumfanges sowie die Veränderung der tumorspezifischen klinischen Symptome wie zum Beispiel eine Fazialisparese, Tinnitus, Schwindel oder die Beeinträchtigung des Gehörs.

Ergebnisse: Von den 249 Patienten unterzogen sich 190 Patienten (46,3% Männer, 53% Frauen, medianes Alter 59 Jahre) einer stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) und 59 Patienten (44,1% Männer, 55,9% Frauen, medianes Alter 63 Jahre) einer fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT). Während bei der SRS eine Dosis von 13,5 Gy verwendet wurde, so wurden bei der FSRT verschiedene Gesamtdosen (35 Gy, 41.8 Gy, 59.4 Gy, 54 Gy, 47.24 Gy) eingesetzt. In beiden Gruppen konnte eine gute lokale Kontrolle (SRS: 88%, FSRT: 92,2%) verzeichnet werden. Auch die Untersuchung der Symptome erzielte gute Ergebnisse.

Schlussfolgerung: Die Nebenwirkungen einer strahlentherapeutischen Behandlung sind gering und meistens lässt sich eine gute lokale Kontrolle erreichen, wobei keine hohen Strahlendosen eingesetzt werden müssen. Auch die Kontrolle einzelner tumorspezifischer Symptome liefert gute Ergebnisse, so dass die Bestrahlung als gleichwertige Behandlungsalternative zur Operation betrachtet werden muss.

Abstract

Background: Vestibular schwannoma are benign, slow growing tumors susceptible to various treatment regimes.

Methods: From 1998 to 2008 249 patients had treatment for vestibular schwannoma using a linear accelerator. We investigated change in tumor volume as well as change in tumor specific clinical symptoms for example like facial nerve dysfunction, tinnitus, vertigo or hearing loss.

Results: Of these 249 patients 190 patients (46,3% male, 53% female, median age 59y) underwent stereotactic radio surgery (SRS).59 patients (44,1% male, 55,9% female, median age 63y) received fractionated stereotactic radio therapy (FSRT). Whereas during SRS a dose of 13,5 Gy was used, for FSRT variable cumulative doses (35 Gy, 41.8 Gy, 59.4 Gy, 54 Gy, 47.24 Gy) were used. In both study groups good local control was achieved (SRS: 88%, FSRT: 92,2%). Also good results could be shown for the tumor specific symptoms.

Conclusion: Side effects of radiotherapeutic treatment regimes are low. In most cases good local control can be achieved without the need of using large therapeutic doses. Equally the control of single tumor specific symptoms shows good response. Therefore radiotherapy can be seen as an alternative treatment approach to conventional surgery.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abstract	IV
Abstract	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition	1
1.2 Symptome.....	2
1.3 Differentialdiagnosen	2
1.4 Diagnostik	3
1.4.1 Audiologische Tests	3
1.4.2 Elektrophysiologische Tests.....	3
1.4.3 Bildgebung.....	3
1.5 Therapiemöglichkeiten.....	4
1.5.1 „Wait and see“.....	4
1.5.2 Operative Therapie.....	5
1.5.3 Radiochirurgie.....	7
2 Fragestellung.....	9
3 Material und Methoden.....	10
3.1 Patientenkollektiv und Therapieplanung.....	10
3.2 Art der Studie, Software	15
3.3 Statistik.....	16
3.4 Literaturrecherche	17
4 Ergebnisse.....	18
4.1 Patientenkollektiv	18
4.1.1 Patientenalter bei Bestrahlung, Geschlechterverteilung	19
4.2 Stereotaktische Radiochirurgie.....	21
4.2.1 Dosis	21
4.2.2 Beschwerden vor Therapie	21
4.2.3 Outcome.....	22

4.2.4	Korrelationen	25
4.3	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie	39
4.3.1	Dosen	39
4.3.2	Beschwerden vor Therapie	39
4.3.3	Outcome	40
4.3.4	Korrelationen	46
4.4	Stereotaktische Radiochirurgie versus fraktionierte stereotaktische Radiotherapie	59
4.4.1	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. trigeminus	60
4.4.2	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. fazialis	61
4.4.3	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. vestibularis	61
4.4.4	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. Tinnitus	62
4.4.5	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. cochlearis	62
5	Diskussion.....	63
5.1	Diskussion der demographischen Daten	63
5.2	Vergleich mit Ergebnissen der stereotaktischen Radiochirurgie in der Literatur	66
5.3	Vergleich mit Ergebnissen der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie in der Literatur	70
5.4	Vergleich mit Ergebnissen von gemischten Studien in der Literatur	72
5.5	Vergleich mit Ergebnissen der Chirurgie im Rahmen von „comparative effectiveness research“	75
6	Schlussfolgerung.....	80
7	Zusammenfassung	81
	Literaturverzeichnis.....	83
	Eidesstattliche Versicherung.....	89
	Lebenslauf	90
	Danksagung	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bestrahlungsraum mit dem Novalis® Linearbeschleuniger und dem schwenkbaren Behandlungstisch.....	10
Abbildung 2: Angefertigte Bestrahlungsmaske, bestehend aus einem Netz für den Hinterkopf (oben rechts) und einem Netz für das Gesicht (oben links) sowie einer Untermaske für das Gesicht (unten).....	11
Abbildung 3: Fertige Kopffixierung einer Patientin vor einer Bestrahlung.....	11
Abbildung 4: MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel	12
Abbildung 5: Computerunterstützte Markierung des Tumolvolumens (rot)	12
Abbildung 6: Zusätzliche Identifizierung und Markierung von Risikostrukturen im möglichen Bestrahlungsgebiet (gelb-grün: Augen, hellblau: N. opticus, dunkellila: Chiasma opticum, lila: Hirnstamm)	12
Abbildung 7: Bildfusion von cMRT und cCT mit Markierung der Risikostrukturen und des Tumolvolumens bei bereits maskenfixierten Patienten	13
Abbildung 8: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Tumolvolumen.....	13
Abbildung 9: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Chiasma opticum.....	14
Abbildung 10: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Hirnstamm.....	14
Abbildung 11: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im N. opticus	14
Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten am Tag der jeweils ersten Bestrahlungseinheit ...	20
Abbildung 13: Analyse des Therapieerfolges in Abhängigkeit des Patientenalters bei SRS (p=0,41).....	26
Abbildung 14: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Geschlechtes als absolute Werte bei SRS (n=175).....	27
Abbildung 15: Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,493)	27
Abbildung 16: Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,146)	29
Abbildung 17: Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,817).....	29
Abbildung 18: Der Einfluss von NF II auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=1).....	30

Abbildung 19: Der Einfluss einer adjuvanten Coristonbehandlung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,016).....	31
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der Anzahl von Voroperationen auf den Therapieerfolg bei SRS (n=175).....	32
Abbildung 21: Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,769).....	32
Abbildung 22: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei SRS (p=0,13).....	33
Abbildung 23: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei SRS (p= 1).....	34
Abbildung 24: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei SRS (p=0,257).....	35
Abbildung 25: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei SRS (p=0,311).....	36
Abbildung 26: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. cochlearis bei SRS (p=0,522).....	37
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der applizierten Gesamtdosen in Prozent bei FSRT.....	39
Abbildung 28: Lokale Kontrolle nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=51).....	41
Abbildung 29: Symptomatikveränderungen des N. trigeminus nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55).....	43
Abbildung 30: Symptomatikveränderung des N. fazialis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55).....	44
Abbildung 31: Symptomatikveränderungen des N. vestibularis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55).....	44
Abbildung 32: Symptomatikveränderungen bzgl. Tinnitus nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55).....	45
Abbildung 33: Symptomatikveränderungen des N. cochlearis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55).....	45
Abbildung 34: Analyse des Therapieerfolges in Abhängigkeit des Patientenalters bei FSRT (p=0,217).....	47
Abbildung 35: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Geschlechtes als absolute Werte bei FSRT (n=51).....	48
Abbildung 36: Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle bei FSRT (p=0,12).....	48

Abbildung 37: Statistische Analyse der lokalen Kontrolle und der Gesamtdosis bei FSRT (p=0,736)	49
Abbildung 38: Der Einfluss der Gesamtdosen auf die lokale Kontrolle bei FSRT (p=0,736).....	49
Abbildung 39: Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle bei FSRT (p=0,334)	50
Abbildung 40: Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle bei FSRT (p=0,341)	51
Abbildung 41: Der Einfluss von NF II auf die lokale Kontrolle (p=0,149)	51
Abbildung 42: Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle (p=0,581)	52
Abbildung 43: Der Einfluss von einer neoadjuvanten Operation auf die lokale Kontrolle (p=1)	53
Abbildung 44: Zusammenhang zwischen der Anzahl von Voroperationen auf den Therapieerfolg bei FSRT (n=51)	53
Abbildung 45: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. trigeminus bei FSRT (p= 1)	54
Abbildung 46: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei FSRT (p=0,88)	55
Abbildung 47: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei FSRT (p=0,799)	56
Abbildung 48: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des Tinnitus bei FSRT (p=0,397)	57
Abbildung 49: Der Einfluss der lokalen Kontrolle bzgl. des N. cochlearis bei FSRT (p=0,736)	58
Abbildung 50: Der Einfluss der Technik auf den Langzeitverlauf der lokalen Kontrolle (p=0,29)	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erfasste Variablen und dazugehörige Wertelabels.....	15
Tabelle 2:	Patientencharakteristika in Abhängigkeit der angewandten Technik (n= 249) ...	18
Tabelle 3:	Medianes Alter bei SRS in Abhängigkeit des Geschlechts.....	20
Tabelle 4:	Medianes Alter bei FSRT in Abhängigkeit des Geschlechts	21
Tabelle 5:	Beschwerdesymptomatik der Patienten in Prozent vor SRS.....	22
Tabelle 6:	Lokale Kontrolle der Patienten nach SRS.....	23
Tabelle 7:	Beschwerdeveränderungen nach SRS in Prozent.....	24
Tabelle 8:	Bedarf von Cortisongabe nach SRS	25
Tabelle 9:	Kreuztabelle: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Tumorausdehnung bei SRS (n=175).....	28
Tabelle 10:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei SRS.....	34
Tabelle 11:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei SRS	35
Tabelle 12:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei SRS.....	36
Tabelle 13:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei SRS	37
Tabelle 14:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis bei SRS.....	38
Tabelle 15:	Beschwerdesymptomatik der Patienten in Prozent vor FSRT	40
Tabelle 16:	Lokale Kontrolle der Patienten nach FSRT	41
Tabelle 17:	Beschwerdeveränderung gesamt nach FSRT in Prozent	42
Tabelle 18:	Bedarf an Cortisongabe in Abhängigkeit der Gesamtdosen nach FSRT	46
Tabelle 19:	Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Tumorausdehnung bei FSRT (n=51)	50
Tabelle 20:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei FSRT	55
Tabelle 21:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei FSRT	56
Tabelle 22:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei FSRT	57

Tabelle 23:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei FSRT	58
Tabelle 24:	Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis bei FSRT	59
Tabelle 25:	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus (n=237).....	60
Tabelle 26:	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis (n=236).....	61
Tabelle 27:	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis (n=237)	61
Tabelle 28:	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. Tinnitus (n=237).....	62
Tabelle 29:	Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis (n=237).....	62
Tabelle 30:	Demographische Daten der betrachteten Studien	63
Tabelle 31:	Literaturergebnisse von SRS bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten	66
Tabelle 32:	Literaturergebnisse von FSRT bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten.....	70
Tabelle 33:	Literaturergebnisse von gemischten Studien bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten	72
Tabelle 34:	Vergleich von chirurgischen und strahlentherapeutischen Ergebnissen in der Literatur (AAO-HNO: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; ns: nicht signifikant).....	78

1 Einleitung

1.1 Definition

Das Vestibularisschwannom oder Akustikusneurinom ist ein gutartiger Tumor der Myelinscheide und geht in 80% der Fälle vom vestibulären Anteil des VIII. Hirnnervens aus (Schick et al. 2010, Conley et al. 2010). Er ist vor allem im inneren Gehörgang oder im Kleinhirnbrückenwinkel lokalisiert und macht mit 75% den Hauptteil aller Läsionen in diesen Regionen aus (Bonneville et al. 2001, Holst et al. 2004). Das VS findet sich mit zu 95% einseitig, jedoch kann es als Sonderform in Kombination mit Neurofibromatose Typ 2 auch bilateral auftreten (Wiegand et al. 1989, Schaller 2003, Ahn et al. 1996). Das VS ist mit einer Inzidenz von 1/100.000 Einwohner pro Jahr kein seltener Tumor, der meist nach dem 30. Lebensjahr symptomatisch wird (Schick et al. 2010). Durch erhöhte Verfügbarkeit von kernspintomographischen Untersuchungsmöglichkeiten ist die Inzidenz der diagnostizierten Akustikusneurinome, insbesondere der kleineren, in den letzten Jahren gestiegen (Myrseth et al. 2007, Schick et al. 2007). Das Wachstum beginnt meist im inneren Gehörgang und erreicht bei längerer Progredienz den Kleinhirnbrückenwinkel. Dabei wird fast immer der Meatus internus aufgeweitet (Imhof et al. 2003). Der Tumor ist in seinem Wachstumsverhalten sehr variabel. Er kann stagnieren, progredient an Volumen zunehmen oder sogar eine Größenabnahme zeigen (Stangerup et al. 2006). Im Allgemeinen wird mit einem Wachstum von 1-2mm/Jahr von einem langsam wachsenden Tumor ausgegangen (Schaller 2003). Ein aggressives Tumorwachstum korreliert mit einem Verlust der p27-Expression (Seol et al. 2005). Histologisch lässt sich das VS in Antoni Typ A und Antoni Typ B unterteilen. Dies ist abhängig von dem Netz aus Retikulinfasern, welches die Tumorzellen umgibt. Bei Typ A findet sich ein zellreiches, in einem sogenannten faszikulären Muster angeordnetes Gewebe. Die Zellen sind hier parallel angeordnet. Dagegen sind beim Typ B eher sehr wenige und regressiv veränderte Zellen zu finden. Diese liegen in einem mikrozystisch aufgelockerten Retikulinfasernetz mit gelegentlichen Verfettungen (Schlote et al. 2004).

1.2 Symptome

Durch die anatomische Lage und die daraus resultierende Kompression der Hirnnerven VIII, V und VII entstehen die für den Tumor typischen Symptome. Als häufigstes Frühsymptom mit 98% tritt eine langsam progrediente Hörverminderung bzw. ein Hörverlust auf der betroffenen Seite auf. Ein Hörsturz dagegen ist mit etwa 5-15% der Fälle eher selten (Schaller 2003, Matthies et al. 1997). Steigendes Alter ist bei unbehandelten Patienten signifikant assoziiert mit der Beeinträchtigung des Gehörs (Matthies et al. 1997).

Als weiteres Symptom kann ein Tinnitus mit einer insgesamten Häufigkeit von 70% auftreten (Matthies et al. 1997). Dieser äußert sich vor allem als unilaterales, kontinuierliches und hochfrequentes Ohrgeräusch (Schaller 2003).

Vestibuläre Beschwerden in Form von Schwindel, Übelkeit und Gangunsicherheit werden in ca. 40-60% der Fälle beschrieben (Myrseth et al. 2007). Gleichgewichtsstörungen äußern sich meist als kurzzeitiger Schwankschwindel. Drehschwindel dagegen tritt nur selten auf (Schwager 2010). Dieser vestibuläre Funktionsverlust kann durch längere Kompensation erst nach einem längeren Zeitraum Beschwerden bereiten (Schick et al. 2007, Myrseth et al. 2007).

Eine Irritation des Nervus facialis und des Nervus trigeminus entsteht durch Kompression bei größeren Tumoren (Arthurs et al. 2009, Wiegand et al. 1989). Dies kann sich durch eine einseitige Sensibilitätsstörung mit Parästhesien im Bereich des betroffenen Trigeminasastes äußern oder auch in einer primären Fazialisparese oder beides. Bei Verdrängung des Hirnstammes und anderer Hirnnerven durch einen sehr großen Tumor können eine ataktische Gangstörung, Doppelbilder, Schluckstörungen sowie – durch den möglichen Liquoraufstau – Hirndruckzeichen auftreten (Matthies et al. 1997).

1.3 Differentialdiagnosen

Das VS ist im Kleinhirnbrückenwinkel der häufigste Tumor. Differentialdiagnostisch kommen auch Meningeome als zweithäufigster Tumor in diesem Bereich in Frage. Zudem sind auch Epidermoidtumore, andere Schwannome der benachbarten Hirnnerven, insbesondere des V. Hirnnervens, und vaskuläre Veränderungen wie zum Beispiel Aneurysmen möglich. Selten finden sich auch Metastasen, Paragangliome und Ependymome und Papillome des Plexus chorioideus. Sehr seltene Läsionen dieser Region sind Arachnoidalzysten, Lipome, Dermoide, exophytisch wachsende Gliome und Chordome (Bonneville et al. 2001). Bei kleinen Tumoren

speziell im Meatus acusticus internus muss auch an das sehr seltene kavernöse Hämangiom gedacht werden (Holst et al. 2004).

1.4 Diagnostik

Es existieren verschiedene Diagnostikmöglichkeiten zur Erkennung eines VSs, aber es gibt keine aktuellen Leitlinien bezüglich klinischer und Kosteneffektivität. In der Literatur spielt die Hörprüfung eine Rolle, aber auch elektrophysiologische Tests und Bildgebung (Fortnum et al. 2009).

1.4.1 Audiologische Tests

Sobald der Verdacht eines VSs besteht, wird eine audiologische Testung erforderlich. Neben den klassischen Tests sind hier vor allem die Reinton- und Sprachaudiometrie von Bedeutung. Allerdings liefern diese Untersuchungen meist gemischte Bilder, so dass eine eindeutige Zuordnung zu einem VS nicht erfolgen kann (Fortnum et al. 2009).

1.4.2 Elektrophysiologische Tests

Unter anderem kann auch eine elektrophysiologische Testung herangezogen werden. Hier kommen akustisch evozierte Potentiale (AEP) zum Einsatz, um die Funktion des peripheren Gehörnervens zu überprüfen. Das VS verursacht häufig eine Verlangsamung der Aktionspotentialausbreitung oder gar ein Fehlen von einer Reizantwort. Zudem sollte eine kalorische Vestibularisprüfung durchgeführt werden. Die elektrophysiologische Testung eignet sich allerdings nicht bei kleineren Tumoren (Fortnum et al. 2009).

1.4.3 Bildgebung

Auf Grund der diagnostischen Ungenauigkeit der oben beschriebenen Tests und der heute erhöhten Verfügbarkeit von kernspintomographischen Untersuchungsmöglichkeiten kam es zu

einer steigenden Inzidenz von diagnostizierten VSs. Vor allem kleinere Tumore können dadurch mit einer Sensitivität und Spezifität von nahezu 100% besser detektiert werden (Schick et al. 2007, Schwager 2010). Im MRT lässt sich in den T2-gewichteten Sequenzen meist ein iso- bis hyperintenser Tumor mit glatter Begrenzung erkennen. In manchen Fällen ragt ein Anteil des Tumors als kleiner Zapfen in den Meatus acusticus internus hinein (Holst et al. 2004). Auch begleitende Hirnödeme können so erkannt werden. Zusätzlich ist die T1-Wichtung erforderlich. Hier zeigt das VS nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) eine deutliche Signalverstärkung. Bei Patienten, deren Tumor in der T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe keine Anreicherung verzeichnet, kann die dreidimensionale T2-Wichtung zum Einsatz kommen (Fortnum et al. 2009). Die Computertomographie kann bei Patienten mit Klaustrophobie oder mit implantierten Metallteilen eingesetzt werden. Darüber hinaus liefert sie zusätzliche Informationen zur Beurteilung der Aufweitung des inneren Gehörganges, der Lokalisation der Bogengänge und der Cochlea (Schick et al. 2010). Die MRT-Technik mit Gadolinium gilt als Goldstandard in der Diagnostik für VSs (Fortnum et al. 2009).

1.5 Therapiemöglichkeiten

Für Patienten mit einem VS bieten sich nach Diagnosestellung verschiedene Möglichkeiten bezüglich des weiteren Vorgehens. Hier stehen drei Möglichkeiten zur Auswahl: die Möglichkeit der weiteren Beobachtung ohne Intervention, die chirurgische Resektion und die Radiotherapie (Kondziolka et al. 2008). Bei der Entscheidung für eine der drei Optionen sollte die Tumorbiologie berücksichtigt werden. Auch die jeweiligen Risiken einer Behandlung bezüglich funktioneller Defizite und die Frage nach langfristiger Tumorkontrolle, ebenso die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten, sind zu beachten. Eine Zusammenschau dieser Einflussgrößen sollte zusammen mit dem Patienten erfolgen und unter Einbeziehung kernspintomographischer Befunde individuell entschieden werden (Schick et al. 2007).

1.5.1 „Wait and see“

Auf Grund des langsamen Wachstumsverhaltens des Tumors kann auch ein beobachtendes Vorgehen in Erwägung gezogen werden, wobei dieses Verhalten in erster Linie bei kleinen VSs zur Anwendung kommt (Schick et al. 2007). Dies basiert auf zwei Prinzipien. Zum Ersten ist

nicht unbedingt von einem Wachstum des Tumors nach Diagnosestellung auszugehen und zum Zweiten gibt es keine Beweise, dass ein Patient mit einem nicht-wachsendem VS von einer Behandlung profitiert (Myrseth et al. 2007). Außerdem bietet es Patienten in höherem Alter oder solchen, die nur noch Hörvermögen auf dem betroffenen Ohr haben, eine Alternative zu invasiven Methoden (Rutherford et al. 2005). Dieses konservative Vorgehen bedingt allerdings wiederholte kernspintomographische Kontrollen, weshalb eine gute Compliance von Seiten des Patienten und eine akribische Untersuchungsplanung Voraussetzung sein muss (Myrseth et al. 2007, Schick et al. 2007). Im Vergleich zu invasiven Behandlungen kann die Beobachtung des Wachstumsverhaltens bezüglich des Funktionserhaltes des Hörvermögens keine Garantie geben. Ein Hörverlust kann sich hier stufenweise oder kontinuierlich entwickeln, aber auch plötzlich eintreten. Zudem muss ein Hörverlust nicht mit einem Tumorprogress korrelieren, sondern kann auch bei einem in seiner Größe unveränderten Tumor auftreten. Deshalb ist das konservative Management mit einem erhöhten Risiko eines Hörverlustes assoziiert (Rutherford et al. 2005).

1.5.2 Operative Therapie

Das Ziel einer chirurgischen Intervention ist die möglichst komplette Entfernung des Tumors unter Erhaltung einer funktionellen Neurologie, insbesondere des Gehörs (Bennett et al. 2007). Diese Behandlung wird von Neurochirurgen und HNO-Ärzten durchgeführt. Im Rahmen der operativen Therapie sind grundsätzlich drei Zugangswege zu unterscheiden: der translabyrinthäre, der transtemporale und der subokzipitale, wobei alle Vor- und Nachteile mit sich bringen (Schick et al. 2010, Bennett et al. 2007). Ihnen gemeinsam ist das erhöhte Risiko einer postoperativen Liquorfistel mit Liquorrhoe mit einer Häufigkeit von 10-15% (Schick et al. 2007).

1.5.2.1 Der translabyrinthäre Zugangsweg

Im Bogengangsystem wird der innere Gehörgang zwischen oberer und hinterer Ampulle aufgesucht. Dieser Zugangsweg ist sehr destruktiv, da dabei die vestibulären Anteile des Innenohrs zerstört werden und das Vestibulum eröffnet wird (Schwager 2010). Vorteile sind die ständige Kenntnis über die Lage des Nervus facialis während der Operation und das Nichtauftreten postoperativer Kopfschmerzen. Zudem gibt es auch keine Kontraindikation

bezüglich der Tumorgröße. Als positiv zu bewerten sind die geringe Rezidivrate sowie die Möglichkeit einer Cochleaimplantation. Jedoch ist diese Technik grundsätzlich mit einem Untergang des Gehörs verbunden, weshalb die Bedeutung dieses Verfahrens in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist (Bennett et al. 2007, Schwager 2010).

1.5.2.2 Der transtemporale Zugangsweg

Der transtemporale Zugang ist der klassische Zugangsweg bei der operativen Behandlung. Der innere Gehörgang wird von oben geöffnet, so dass einer Gefährdung des Nervus cochlearis vorgebeugt wird. Allerdings liegt der Nervus facialis dem Tumor vorne oben an und ist damit häufig verlagert und ausgedünnt. Dieser muss bei dieser Technik erst zur Seite verlagert werden (Schwager 2010). Der größte Vorteil ist hier die Gewährleistung des Funktionserhaltes hinsichtlich des Hörens und die geringe Rate an postoperativen Kopfschmerzen. Durch die Verlagerung des Nervus facialis kommt es zu einer erhöhten Anzahl von passageren Frühpareesen, die sich allerdings in den meisten Fällen wieder zurückbilden (Bennett et al. 2007). Als Folge des Anhebens des Temporallappens konnten morphologische Veränderungen als Glioseherde bei postoperativen MRT-Kontrollen nachgewiesen werden. Auch affektive Störungen bzw. Defizite im Erinnerungsvermögen sind darauf zurückzuführen (Schwager 2010).

1.5.2.3 Der subokzipitale (retrosigmoidale) Zugangsweg

Hier nähert man sich von posterior dem inneren Gehörgang an unter Verlagerung des Kleinhirns. Dieser Zugangsweg ist in Bezug auf den vorn oben liegenden Nervus facialis und den vorn unten liegenden Nervus cochlearis sehr übersichtlich. Auch die Gefäße des Kleinhirnbrückenwinkels können gut dargestellt werden (Schwager 2010). Bei dieser Technik gibt es keine Limitation bezüglich der Tumorgröße und auch die Erhaltung des Gehörs ist möglich. Auch der Nervus facialis kann hier meist durch Kenntnis der Lage geschont werden. Allerdings ist es erst im Verlauf der Dissektionsarbeit möglich, den Nervus facialis darzustellen, was ein Risiko mit sich bringt. Ebenso wird die nötige Retraktion des Kleinhirns als Nachteil angesehen. Auch postoperative Kopfschmerzen sind hier nicht unüblich (Bennett et al. 2007).

1.5.3 Radiochirurgie

Seit der Einführung der stereotaktischen Radiochirurgie durch Leksell steht für die Behandlung des VS eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung (Unger et al. 1999). Diese erfolgt entweder mit multiplen Kobaltquellen, dem sogenannten Gamma-Knife, oder mithilfe von Linearbeschleunigern. Hier werden durch verschiedene Kollimatoren radioaktive Strahlen auf einen bestimmten Punkt ausgerichtet, so dass die Strahlen in einem definierten Ziel konvergieren (Myrseth et al. 2007). Generell kann die Radiochirurgie als Primärtherapie oder adjuvant nach einer subtotalen Tumorsektion oder bei einem Tumorrezidiv eingesetzt werden (Schick et al. 2007). Bisher wurden hauptsächlich ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Compliance, erhöhtem Narkoserisiko sowie mit Rezidiven stereotaktisch bestrahlt. Auch bei Vorliegen einer Neurofibromatose oder sehr kleinen VSs wurde die Bestrahlung bevorzugt (Arthurs et al. 2009). Die Radiotherapie hat als primäres Ziel die lokale Tumorkontrolle und den Erhalt des Hörvermögens (Schick et al. 2007, Bennett et al. 2007). Im Gegensatz zu Operationen, bei denen die Tumormasse chirurgisch reduziert wird, wird durch die Bestrahlung eine Nekrose induziert, so dass eine teilweise zell- und gefäßfreie kollagenreiche Masse entsteht (Likhterov et al. 2007). Die meisten Forscher sind der Ansicht, dass die strahlenbiologische Wirkung bei gutartigen Tumoren eine Kombination aus zytotoxischen und verzögerten vaskulären Effekten beinhaltet (Roland et al. 2002).

Als strahlenbedingte Nebenwirkungen werden auch hier zum Teil Hörverlust angegeben sowie eine Einschränkung der Trigeminafunktion, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Dysarthrie, zystische Nekrosen, ein Hydrozephalus und die mögliche Induktion einer sekundären Neoplasie beschrieben (Schick et al. 2007, Arthurs et al. 2009, Myrseth et al. 2007). Die Ausprägung der Nebenwirkungen wird von der Tumorgöße und der Strahlendosis abhängig gemacht, so dass durch eine Reduktion der Strahlendosis auch eine Reduktion der Komplikationsrate zu erwarten ist (Schick et al. 2007). Diese soll auch weiter durch den Einsatz einer fraktionierten Strahlentherapie gesenkt werden (Arthurs et al. 2009).

1.5.3.1 Leksell Gamma-Knife

Lars Leksell verwendete 1969 zum ersten Mal das Gamma-Knife zur Behandlung eines Patienten mit einem VS. Diese Art der stereotaktischen Bestrahlung liefert eine hohe Dosis ionisierender Strahlung auf eine bestimmte intrakranielle Stelle in einer einzigen Sitzung. Das

Gamma-Knife besteht aus 201 Kobalt-60-Quellen, die in einem regelmäßigen Muster angeordnet sind, und einem helmförmigen Kollimator mit Bohrungen in vier verschiedenen Größen. So werden hochdosierte Gammastrahlen auf den Kopf des Patienten gerichtet. Dieser wird typischerweise in Bauchlage positioniert und der Kopf in einem Stereotaxierrahmen fixiert. Der Tumor wird für die Bestrahlung mittels MR-Bildgebung oder CT genau identifiziert. Anschließend wird die entsprechende dreidimensionale Isodosis, die totale Dosis, die Anzahl der einzusetzenden Isocenter und die Bestrahlungsdauer von einer speziellen Software errechnet, so dass sich die Strahlung aller Einzelquellen genau in einem Isozentrum trifft. Anfängliche Strahlendosen betragen zwischen 18 und 20 Gy, was allerdings durch eine verbesserte MR-Bildgebung und die bessere Kenntnis über Effekt und Nebenwirkungen auf durchschnittliche 13 Gy bis zu einer Maximaldosis von 25 Gy in den letzten Jahren gesenkt werden konnte (Roland et al. 2002, Arthurs et al. 2009). In der Literatur wird in verschiedenen Studien eine Tumorkontrollrate zwischen 89-100% angegeben (Arthurs et al. 2009).

1.5.3.2 Linearbeschleuniger (LINAC)

Bei einem Linearbeschleuniger kommt die Bremsstrahlung zum Einsatz. Hier werden Photonen aus Hochenergieelektronen mit einem Maximum von etwa 6 Millionen Elektronenvolt auf einen Metallkörper gelenkt (Unger et al. 2011). Da der Linearbeschleuniger sich um 360° drehen lässt und der Therapietisch ebenfalls verschiedene Positionen zulässt, sind Einstrahlrichtungen aus den meisten Raumrichtungen möglich. Der Abstand der Quelle zum Drehzentrum beträgt 100 cm. Zur genaueren Einstellung des Bestrahlungsfeldes werden hier Lamellenkollimatoren eingesetzt, bei einem VS sogenannte Micro-Multileaf-Kollimatoren (Breite: 1-2 mm). Bei einem konventionellen Einsatz des Linearbeschleunigers wird eine vorher spezifisch angepasste Gesamtdosis fraktioniert auf ca. 1,8 bis 2Gy pro Tag über fünf Tage verteilt appliziert. Kommt der Linearbeschleuniger als Therapie zum Einsatz, so muss für jeden Patienten die genaue Behandlungsposition sowie die Lagerung auf dem Behandlungstisch festgelegt werden. Um eine konstant gleiche Position des Patienten für jede Sitzung gewährleisten zu können, erhält der Patient zur Bestrahlung des Kopfes entweder einen Kopfring oder eine speziell angepasste Maske. Zusätzlich werden ein aktuelles MRT- und CT-Bild miteinander fusioniert und bearbeitet, um die exakte Lokalisation und Ausdehnung des Tumors detektieren zu können (Likhterov et al. 2007). Anschließend wird eine genaue 3-D-Bestrahlungsplanung mittels spezieller Planungssoftware durchgeführt, so dass eine genaue Festlegung der Gesamtdosis und

des Bestrahlungsfeldes möglich wird. Ziel ist es, eine möglichst hohe Dosis von Strahlung in einem gleichbleibenden Isozentrum zu konzentrieren bei maximal möglichem Schutz des umliegenden gesunden Gewebes (Unger et al. 2011, Stuschke 2007).

2 Fragestellung

Das Vestibularisschwannom ist ein langsam wachsender Tumor, weshalb sich verschiedene Optionen der Therapie ergeben. Es muss individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung des Alters, der Risikofaktoren, der Tumorausbreitung und des Patientenwunsches entschieden werden, welche Behandlungsstrategien in Frage kommen.

Derzeit kann zwischen einem abwartenden Verhalten, der chirurgischen Entfernung und der Bestrahlung gewählt werden, wobei die Bestrahlung bisher eine untergeordnete Rolle einnahm bzw. häufig als Kombination zur chirurgischen Intervention eingesetzt wurde.

Allgemeingültige Leitlinien zur Behandlung des Vestibularisschwannoms lassen sich in der Literatur jedoch noch nicht finden.

Anhand des Patientengutes der Charité in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie im Zeitraum 1998 und 2008 sollen die Effekte der Bestrahlung am Linearbeschleuniger unter Einbeziehung der Dosis, der Applikationsart, der Nebenwirkungen und der für diesen Tumor typischen Symptome betrachtet werden.

Anhand dieser Untersuchung soll evaluiert werden, ob die Behandlung mit dem Linearbeschleuniger als mindestens gleichwertige Therapieoption neben der chirurgischen Resektion betrachtet werden kann oder bzgl. der therapeutischen Nebenwirkungen möglicherweise eine bessere Option darstellt.

Zusätzlich soll diese Studie dazu dienen, eine bessere Vorhersage bzgl. der zu erwartenden lokalen Kontrolle und der Nebenwirkungen treffen zu können.

Des Weiteren ergibt sich die Möglichkeit, durch die Aufarbeitung der Daten Empfehlungen bzgl. der anzuwendenden Technik und Dosis geben zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Therapieplanung

In einer retrospektiven Datenauswertung wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die sich zwischen 1997 und 2008 an der Charité in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie wegen eines Vestibularisschwannoms vorgestellt hatten. Bei allen Patienten wurde die Diagnose durch Anamnese, klinische Befunde und durch Bildgebung wie cMRT und cCT gesichert.

Insgesamt ließen sich in diesem Zeitraum 249 Patienten an einem Novalis® Linearbeschleuniger der Firma BrainLAB bestrahlen (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Bestrahlungsraum mit dem Novalis® Linearbeschleuniger und dem schwenkbaren Behandlungstisch

Die Entscheidung zur Bestrahlung wurde nach eingehender Beratung und Aufklärung über etwaige Behandlungsmöglichkeiten individuell mit jedem Patienten abhängig von Tumorausdehnung und dem Schweregrad der klinischen Symptome getroffen.

Patienten, die vor 2004 bestrahlt wurden, wurden unter Lokalanästhesie in einem stereotaktischen Ring fixiert. Spätere Bestrahlungen wurden unter Verwendung einer individuell angepassten Bestrahlungsmaske durchgeführt (siehe Abbildungen 2 und 3). Diese besteht aus einem thermoplastischen Kunststoff, welcher nach Aushärtung nur noch eine minimale Abweichung der Kopfposition erlaubt.

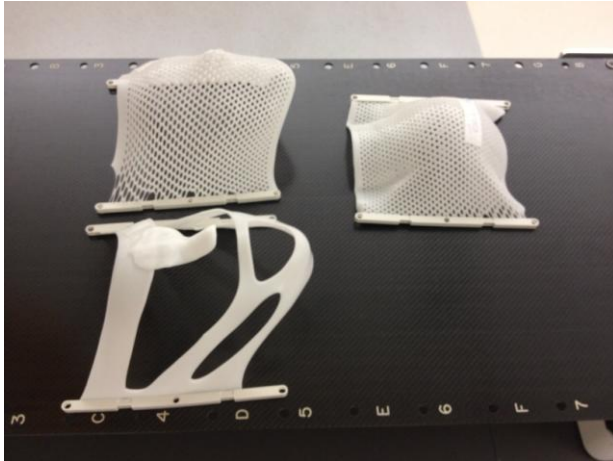


Abbildung 2: Angefertigte Bestrahlungsmaske, bestehend aus einem Netz für den Hinterkopf (oben rechts) und einem Netz für das Gesicht (oben links) sowie einer Untermaske für das Gesicht (unten)



Abbildung 3: Fertige Kopffixierung einer Patientin vor einer Bestrahlung

Bei allen Patienten erfolgte vor Bestrahlung eine MRT-Aufnahme, um so die genaue Lage und Ausdehnung des Tumors mittels Kontrastmittel gut darstellen zu können.

Des Weiteren werden damit Risikostrukturen nahe dem Tumor detektiert und können damit im weiteren Behandlungsverlauf berücksichtigt werden (siehe Abbildungen 4, 5, 6).

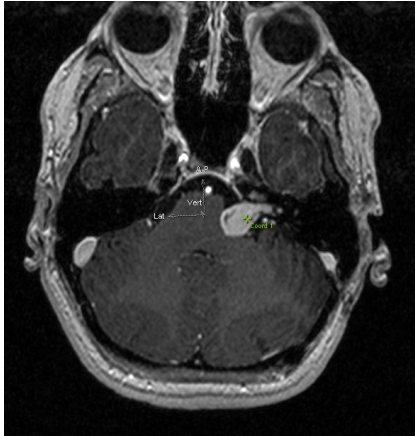


Abbildung 4: MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel

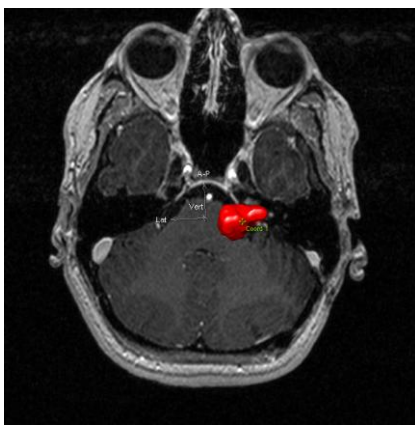


Abbildung 5: Computerunterstützte Markierung des Tumervolumens (rot)

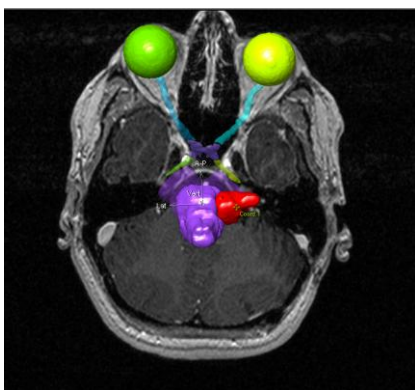


Abbildung 6: Zusätzliche Identifizierung und Markierung von Risikostrukturen im möglichen Bestrahlungsgebiet (gelb-grün: Augen, hellblau: N. opticus, dunkellila: Chiasma opticum, lila: Hirnstamm)

Die einzelnen Vermessungen werden anschließend mit einer CT-Aufnahme fusioniert, damit eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung vorgenommen werden kann (siehe Abbildung 7). Sowohl die Bildfusion als auch die Planung wurden mit der Software Aria von Varian durchgeführt.

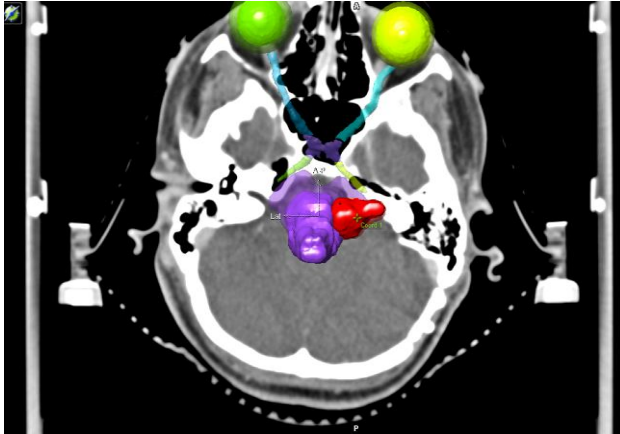


Abbildung 7: Bildfusion von cMRT und cCT mit Markierung der Risikostrukturen und des Tumorzentrums bei bereits maskenfixierten Patienten

Ob die stereotaktische Radiochirurgie einzzeitig oder fraktioniert erfolgte und mit welcher Gesamtdosis wurde von Lage und Größe des Tumors abhängig gemacht. Um eine Lagerungsunschärfe zu vermeiden, wurde vor jeder Sitzung erneut die korrekte Position des Patienten im Raum mittels Laser und Röntgenaufnahme überprüft und sofern nötig mit Hilfe der Tischfernsteuerung korrigiert. Anschließend wurde bei allen Patienten eine Bestrahlung über ein Isozentrum und drei nonplanare, dynamisch dem Zielvolumen angepasste Arcs in scharfer Fixierung am Novalis® Linearbeschleuniger durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die maximale Bestrahlung lediglich das Tumorgewebe erreicht und das umliegende Gewebe möglichst geschont wird (siehe Abbildungen 8, 9, 10, 11).

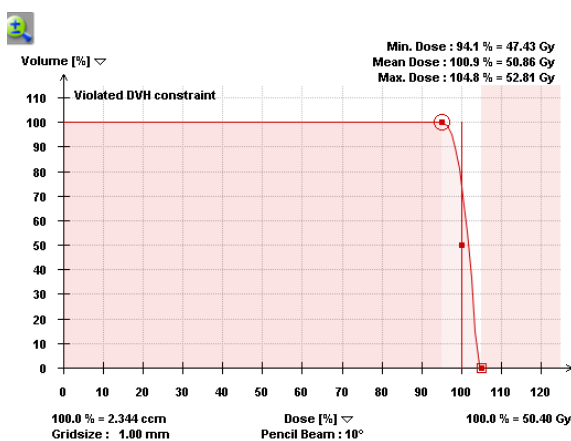


Abbildung 8: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Tumorzentrum

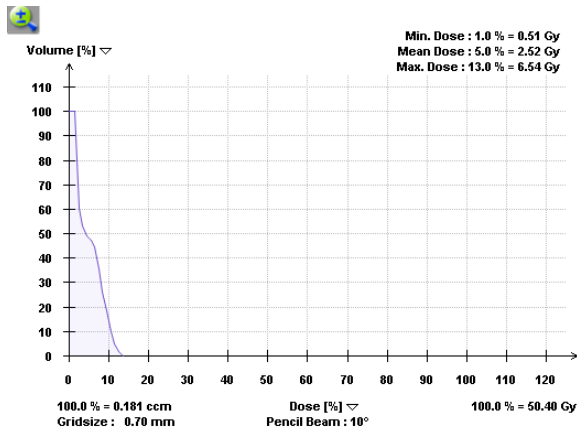


Abbildung 9: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Chiasma opticum

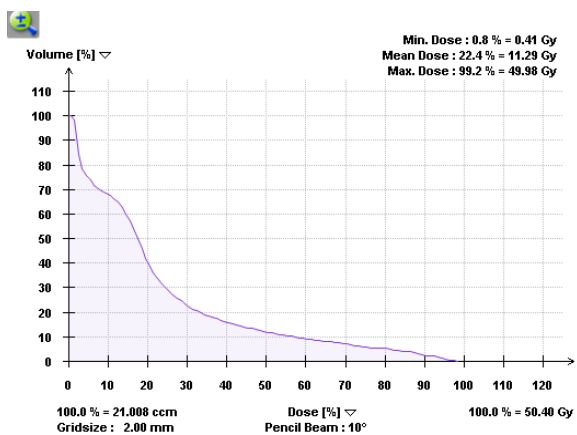


Abbildung 10: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im Hirnstamm

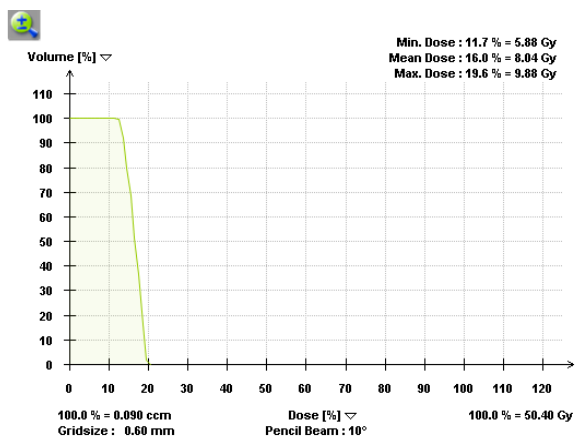


Abbildung 11: Bildschirmfoto der Bestrahlungsplanung mit erwarteter Gesamtdosis im N. opticus

Die für die Studie relevanten Daten wurden aus Epikrisen, dem SAP-Datenverwaltungssystem der Charité und den Patientenakten zusammengefügt. Zur Vervollständigung der Daten wurde das System der radiologischen Praxis Dr. Sander in Berlin nach noch fehlenden Informationen

durchsucht, da hier ein Großteil der radiologischen Vor- und Nachuntersuchungen in enger Zusammenarbeit durchgeführt wurde.

3.2 Art der Studie, Software

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten Daten von 249 Patienten, die sich im Zeitraum von 1997 bis 2008 an der Klinik für Strahlentherapie der Charité auf Grund eines einseitigen oder beidseitigen Vestibularisschwannoms einer Bestrahlung unterzogen haben. Die Diagnose wurde in Zusammenschau der Anamnese, Klinik und bildgebender Diagnostik gestellt. Das Follow-up endete im Dezember 2010. Als Einschlusskriterium galt ein gesichertes VS. Patienten, bei denen die Diagnose nicht sicher gestellt werden konnte, wurden ausgeschlossen.

Die erfassten Variablen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Erfasste Variablen und dazugehörige Wertelabels

Variable	Wertelabels
Alter bei Behandlung	[Zahl]
Geschlecht	Weiblich/männlich
1.Tag der Bestrahlung	[Datum]
Letzter Arztkontakt	[Datum]
Tumorgröße vor Bestrahlung	[in mm]
MRT-Kontrollen 1-10	[in mm]
Tumorgröße bei letztem Kontakt	[in mm]
Anzahl der MRT-Kontrollen	[Zahl]
Lokale Kontrolle	Regredienz/ keine Veränderung/ Progress
Trigeminus-Affektion (1.Kontakt + letzter Kontakt)	Keine/ Schmerz/ Parästhesie
Fazialis-Affektion (1.Kontakt + letzter Kontakt)	Keine/ Parese/ Dysgeusie/ Augenlidparese
Vestibularis-Affektion (1.Kontakt + letzter Kontakt)	Kein/ leichter/ mittelstarker/ starker Schwindel
Tinnitus (1.Kontakt + letzter Kontakt)	Kein/ leichter/ mittelstarker/ starker Tinnitus
Cochlearis-Affektion (1.Kontakt + letzter	Kein/ leichter/ mittelstarker/ starker

Kontakt)	Gehörverlust
Gesamtdosis	13,5Gy/ 35Gy/ 41,8Gy/ 59,4Gy/ 54Gy/ 47,24Gy
Bestrahlungstechnik	Einzeitig/ fraktioniert
Vorausgehende VS-Operationen	[Zahl]
Tumorausdehnung	Extrameatal/ intrameatal/ beides/ verdrängend
Lokalisation	Links/ rechts/ beides
Neurofibromatose II	Ja/ nein
Follow-up-Zeit	[in Monaten]
Cortisoneinnahme nötig	Ja/ nein

Die lokale Kontrolle beschreibt die Größenveränderung des Tumors. Diese Beurteilung geschah entweder durch den durchführenden Radiologen, welcher die MRT-Aufnahmen befundet hatte, oder selbst durch den direkten Vergleich der einzelnen Größenangaben, wobei eine minimale Veränderung im Bereich von 1 mm in jeder Ausdehnung als radiologische Messvariabilität angesehen wurde und deshalb als keine Veränderung gewertet wurde.

Die Nebenwirkungen (Trigeminus-Affektion, Fazialis-Affektion, Tinnitus, Cochlearis-Affektion) wurden zum Teil durch neurologische und audiologische Test verifiziert, zum Teil anamnestisch erfragt und zum Teil durch einen vom Patienten selbst ausgefüllten Fragebogen erfasst.

Da im Rahmen der Bestrahlung eine vorübergehende Symptomverschlechterung auf Grund einer Gewebeswellung auftreten kann, wurde der eventuelle Einsatz von Kortison ebenfalls dokumentiert. Normalerweise kommt hier eine Dosierung von 3 x 8mg/die mit anschließendem Ausschleichen zum Einsatz.

Alle Daten, die erfasst wurden, wurden in Excel (Microsoft®) eingegeben. Zur Auswertung wurde der Datensatz in SPSS Statistic Version19 (IBM®) übertragen.

3.3 Statistik

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS-Software, Version 19 (IBM®) durchgeführt. Um zwei Variablen miteinander zu vergleichen, wurden Kreuztabellen angefertigt. Ebenso

diente der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich von Häufigkeiten und der exakte Fisher-Test zur Berechnung von Signifikanzen.

Wurden Einflüsse auf eine nominal-skalierte Variable untersucht, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse angewendet, wie z. B. um eine Tendenz des Alterseinflusses auf die lokale Kontrolle darzustellen. Um Zusammenhänge einer nominal-skalierten mit einer metrischen Variable zu berechnen, verwendeten wir die sog. ANOVA (Analysis of Variance) als erweiterten T-Test. Dies kam unter anderem z. B. bei dem Aspekt der lokalen Kontrolle und der Beschwerdeveränderungen zum Einsatz.

Zur Darstellung von Langzeitverläufen wurden Überlebensfunktionen als Pendant zur Kaplan-Meier-Kurve angefertigt.

Hierfür wurde das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.4 Literaturrecherche

Zusätzlich zur Datenerhebung wurde eine elektronische Literaturrecherche bezüglich der Behandlungsstrategien durchgeführt. Insbesondere wurde auf Studien geachtet, die ebenfalls das Outcome von Bestrahlungen bei VSs beleuchteten.

Es wurden die Datenbanken PubMed (U. S. National Library of Medicine), Cochrane Library (The Cochrane Collaboration) und Embase (Elsevier Science) durchsucht. Zusätzlich wurde in den Internetdatenbanken ScienceDirekt und Springerlink recherchiert.

Insgesamt wurden englisch- und deutschsprachige Publikationen im Zeitraum von 1990-2011 durchsucht.

Einschlusskriterien waren eine klare Beschreibung der Studie und eine Anzahl von mindestens 20 Patienten.

Ausschlusskriterien waren Fallbeschreibungen, Erfahrungsberichte, eine zu geringe Patientenzahl und eine unklare Studienbeschreibung bzw. ein unpassendes Studiendesign.

Folgende Suchbegriffe wurden unter Einsatz der MeSH-Funktion verwendet:

Vestibular schwannoma, acoustic neuroma, therapy, treatment, treatment outcome und radiotherapy, surgery.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt ließen sich in einem Zeitraum von 11 Jahren 249 Patienten an der Charité aufgrund eines Vestibularisschwannoms bestrahlen.

Tabelle 2 beschreibt die Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Applikationsart.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in Abhängigkeit der angewandten Technik (n= 249)

Patientencharakteristika	Technik	
	SRS	FSRT
Anzahl der Patienten	190	59
Geschlechterverteilung		
Männer	88 (46,3%)	26 (44,1%)
Frauen	102 (53,7%)	33 (55,9%)
Medianes Alter	59 (16-79)	63 (31-80)
Medianes Follow-up [Monate]	36,15 (1-130,3)	28,8 (1-263)
Komorbidität von NFII	1 (0,5%)	2 (3,4%)
Betroffene Seite		
rechts	98 (51,6%)	29 (49,2%)
links	92 (48,4%)	30 (50,8%)
Ausdehnung		
intrameatal	66 (34,9%)	6 (10,2%)
extrameatal	8 (4,2%)	5 (8,5%)
beides	114 (60,3%)	45 (76,3%)
verdrängend	1 (0,5%)	3 (5,1%)
Anzahl der voroperierten Patienten	34 (17,9%)	13 (22%)

Von dem gesamten Patientengut stellten sich 47 Patienten (18,9%) zur stereotaktischen Behandlung vor, die bereits im Vorfeld eine chirurgische Maßnahme bezüglich des VS erhalten hatten. Dabei lag die mittlere Anzahl bei 1,2 Operationen pro voroperiertem Patienten. Das Maximum lag bei drei Eingriffen pro Patient.

Das mediane Follow-up aller Patienten lag bei 36,2 Monaten (Minimum: 1 Monat, Maximum: 263 Monate). 15 Patienten (6%) ließen die Nachsorge an anderen Institutionen durchführen.

Im Rahmen der Nachsorge und Verlaufskontrolle erhielten die Patienten nach Radiotherapie MRT-Aufnahmen. Im Schnitt wurden vier Aufnahmen angefertigt, wobei das Minimum bei 0 lag und das Maximum bei 11 Aufnahmen pro Patient.

4.1.1 Patientenalter bei Bestrahlung, Geschlechterverteilung

Von diesen 249 Patienten waren 114 männlich (45,8%) und 135 weiblich (54,2%).

Das mittlere Alter lag bei Bestrahlung bei 57,75 Jahren (SD: 13,273), wobei der jüngste Patient 16 Jahre alt war und der älteste 80. Das mittlere Alter der Männer lag bei 57,67 (SD: 12,958) und das der Frauen bei 57,82 (SD: 13,581).

Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung der Patienten bei Bestrahlung.

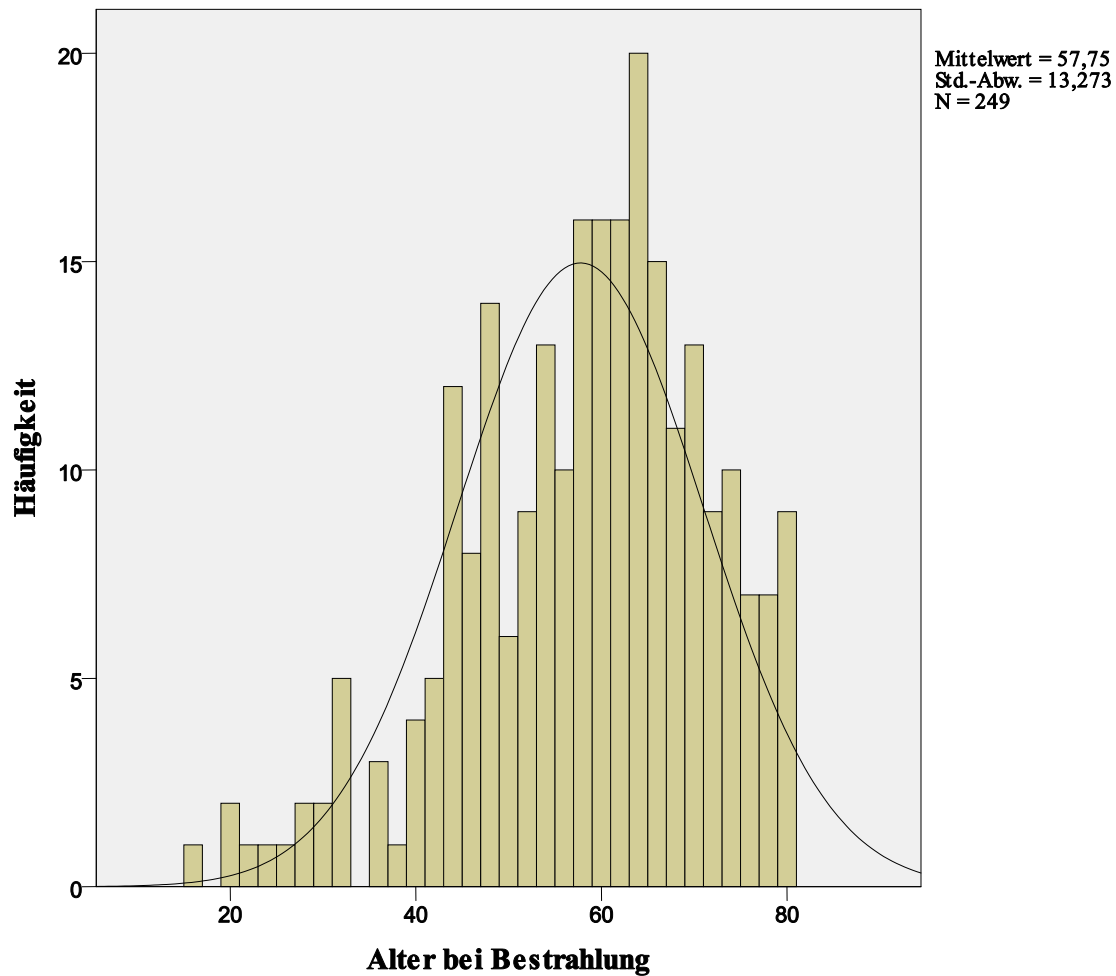


Abbildung 12: Altersverteilung der Patienten am Tag der jeweils ersten Bestrahlungseinheit

4.1.1.1 Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechtes bei der stereotaktischen Radiochirurgie

Das mediane Alter der Patienten bei Intervention in Abhängigkeit des Geschlechtes und der Technik gibt Tabelle 3 wieder.

Tabelle 3: Medianes Alter bei SRS in Abhängigkeit des Geschlechts

Geschlecht	N	Standardabweichung	Median
männlich	88	12,485	57,50
weiblich	102	13,687	60,00
Insgesamt	190	13,113	59,00

4.1.1.2 Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechtes bei der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie

Tabelle 4 gibt das mediane Alter am ersten Tag der FSRT in Abhängigkeit des Geschlechtes wieder.

Tabelle 4: Medianes Alter bei FSRT in Abhängigkeit des Geschlechts

Geschlecht	N	Standardabweichung	Median
männlich	26	13,843	63,50
weiblich	33	13,146	60,00
Insgesamt	59	13,367	63,00

4.2 Stereotaktische Radiochirurgie

Bei 190 Patienten (76,3%) wurde eine einzeitige Intervention angewandt.

4.2.1 Dosis

Bei allen Patienten, die eine einzeitige Therapie erhielten, wurde eine Gesamtdosis von 13,5 Gy appliziert.

4.2.2 Beschwerden vor Therapie

Bei einem VS können auf Grund der anatomischen Lage verschiedene Symptome auftreten. Bei unseren Patienten wurden als Begleiterscheinungen die Beteiligung des N. trigeminus, des N. facialis, des N. vestibularis und des N. chochlearis sowie das Auftreten eines Tinnitus erfasst (siehe Tabelle 5). Die Patienten wurden bezüglich entsprechender Symptome immer vor Bestrahlung und bei dem letzten Patientenkontakt in der Nachsorge dazu befragt. Um einen besseren Vergleich zu erzielen, wurden jeweils die gültigen Prozente verwendet.

Tabelle 5: Beschwerdesymptomatik der Patienten in Prozent vor SRS

Beschwerden	Prozent (n)
N. trigeminus	
Keine Beschwerden	78,4% (149)
Schmerz	12,1% (23)
Parästhesie	9,5% (18)
N. facialis	
Keine Beschwerden	86,8% (165)
Parese	12,6% (24)
Dysgeusie	0,5% (1)
N. vestibularis	
Keine Beschwerden	37,4% (71)
Leichter Schwindel	20,5% (39)
Mittelschwerer Schwindel	34,7% (66)
Schwerer Schwindel	7,4 % (14)
Tinnitus	
Keine Beschwerden	41,1% (78)
Leichter Tinnitus	25,3% (48)
Mittelschwerer Tinnitus	30,5% (58)
Schwerer Tinnitus	3,2% (6)
N. cochlearis	
Keine Beschwerden	10% (19)
Leichte Hörminderung	20,5% (39)
Mittelschwere Hörminderung	45,3% (86)
Schwere Hörminderung	24,2% (46)

4.2.3 Outcome

Alle Patienten wurden nach der stereotaktischen Therapie wieder bzgl. Beschwerden befragt. Zusätzlich wurden MRT-Kontrollen zur Verlaufsbeurteilung der Größenveränderungen durchgeführt.

4.2.3.1 Lokale Kontrolle

Als lokale Kontrolle wurden ein Größenregress und ein unverändertes Tumolvolumen beim letzten Patientenkontakt definiert.

Tabelle 6: Lokale Kontrolle der Patienten nach SRS

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	kein Erfolg	21	11,1	12,0
	Erfolg	154	81,1	88,0
	Gesamt	175	92,1	100,0
Fehlend	System	15	7,9	
Gesamt		190	100,0	

Von allen Patienten hatten 45,7 % (n=80) ein gleichbleibendes Tumolvolumen und 42,3% (n=74) konnten eine Verkleinerung des VS aufweisen.

4.2.3.2 Beschwerdeveränderung nach SRS

Tabelle 7 gibt die Veränderungen der jeweiligen Symptome zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes wieder.

Tabelle 7: Beschwerdeveränderungen nach SRS in Prozent

Beschwerden	Prozent (n)
N. trigeminus	
Keine Veränderungen	85,2% (155)
Eintreten von Beschwerdefreiheit	4,4% (8)
Neuauftreten von Beschwerden	10,4% (19)
Qualitätsveränderung	0%
Fehlend: 8 Patienten	
N. facialis	
Keine Veränderungen	92,8% (168)
Eintreten von Beschwerdefreiheit	1,1% (2)
Neuauftreten von Beschwerden	6,1% (11)
Fehlend: 9 Patienten	
N. vestibularis	
Keine Veränderungen	57,1% (104)
Besserung der Symptomatik	28,6% (52)
Verschlechterung der Symptomatik	14,3% (26)
Fehlend: 8 Patienten	
Tinnitus	
Keine Veränderungen	73,1% (133)
Besserung der Symptomatik	14,3% (26)
Verschlechterung der Symptomatik	12,6% (23)
Fehlend: 8 Patienten	
N. cochlearis	
Keine Veränderungen	62,6% (144)
Besserung der Symptomatik	10,4% (19)
Verschlechterung der Symptomatik	26,9% (49)
Fehlend: 8 Patienten	

In der Nachsorge fehlten zu den Symptomen von einigen Patienten Angaben, weshalb hier die gültigen Prozente genannt wurden.

4.2.3.3 Cortisonbedarf unmittelbar nach Intervention

Da Cortison nicht routinemäßig allen Patienten nach stereotaktischer Therapie verabreicht wurde, erhielten lediglich die Patienten eine Medikation, die nach Intervention eine Zustandsverschlechterung aufwiesen. Sobald ein Patient unter Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder allgemeine Schwäche litt, so wurde ihm dreimal täglich eine Dosis von 8mg Cortison mit anschließendem Ausschleichen verabreicht.

Tabelle 8: Bedarf von Cortisongabe nach SRS

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	nein	148	77,9	80,4
	ja	36	18,9	19,6
	Gesamt	184	96,8	100,0
Fehlend	System	6	3,2	
Gesamt		190	100,0	

4.2.4 Korrelationen

4.2.4.1 Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle

4.2.4.1.1 Der Einfluss des Patientenalters auf die lokale Kontrolle

Das mittlere Alter bei den Patienten mit erfolgreicher Therapie lag bei 59 Jahren (SD: 12,222) und bei den Patienten ohne Erfolg bei 62 Jahren (SD: 17,286). Ein statistischer Zusammenhang konnte jedoch nicht gefunden werden ($p=0,278$). Die binär logistische Regressionsanalyse gibt jedoch den Hinweis darauf, dass ein höheres Alter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine lokale Kontrolle verbunden ist ($\beta=0,018$).

Abbildung 13 gibt die quantitative Altersverteilung bzgl. der lokalen Kontrolle wieder.

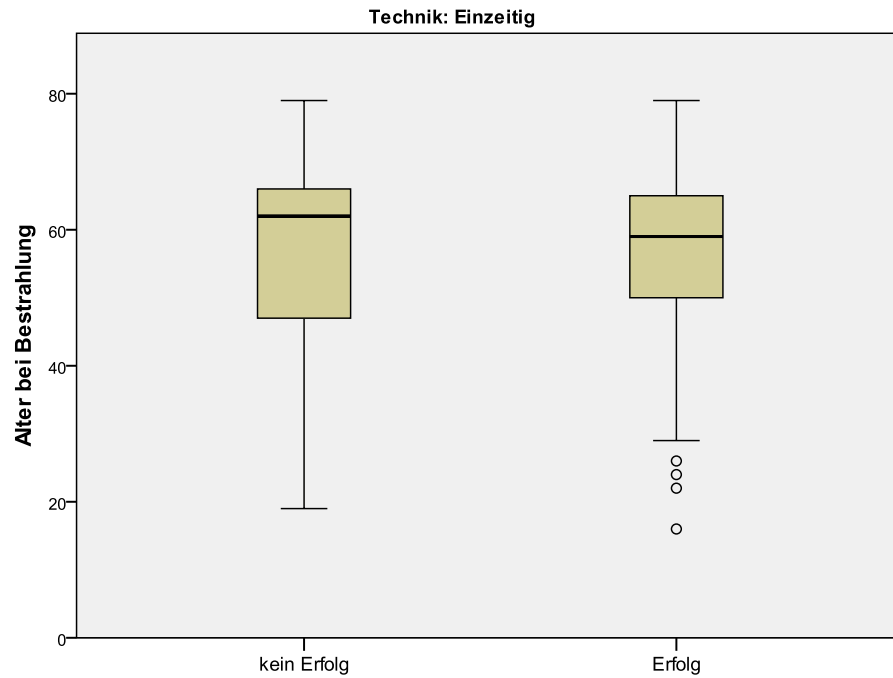


Abbildung 13: Analyse des Therapieerfolges in Abhängigkeit des Patientenalters bei SRS (p=0,41)

4.2.4.1.2 Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle

Des Weiteren wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und dem Geschlecht der Patienten bestand. Die statistische Berechnung zeigt mit $p=0,493$, dass das Geschlecht keinen Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle darstellt.

Abbildung 13 gibt die Verteilung innerhalb des Geschlechtes bzgl. Therapieerfolg in absoluten Werten wieder und Abbildung 14 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit/ Therapieerfolg im zeitlichen Verlauf.

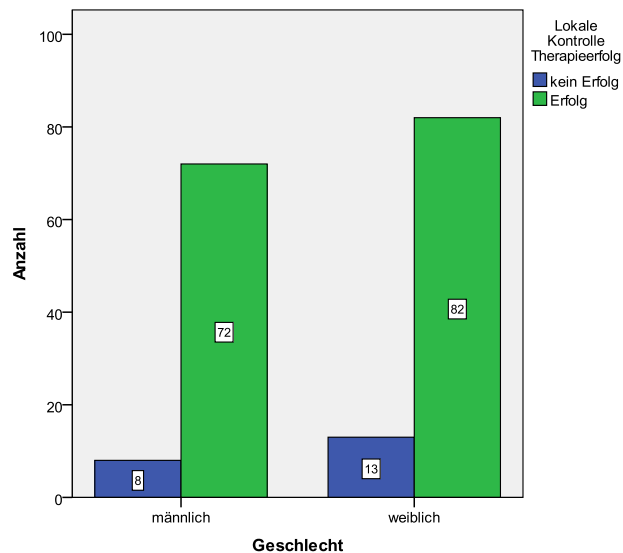


Abbildung 14: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Geschlechtes als absolute Werte bei SRS (n=175)

Die Abbildung zeigt, dass zwar in beiden Geschlechtergruppen der Erfolg überwiegt, jedoch insgesamt die Frauen die Mehrheit bzgl. Erfolg und Misserfolg besitzen.

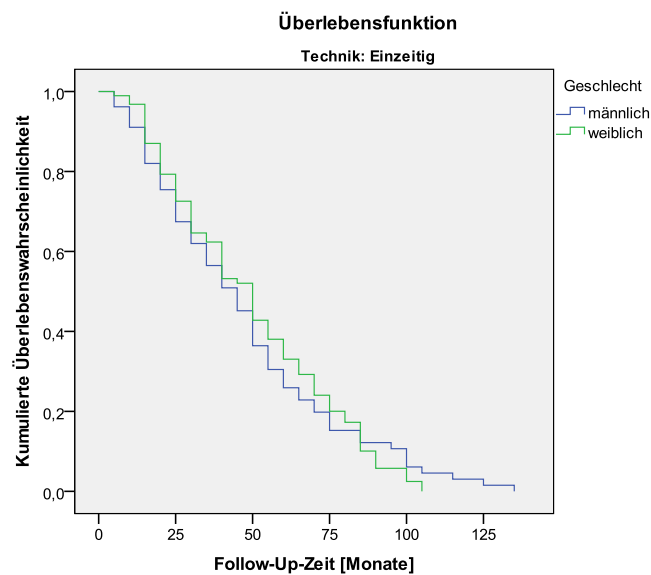


Abbildung 15: Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,493)

Die Kurven zeigen, dass zu Beginn des Follow-up die Frauen tendenziell eine bessere lokale Kontrolle aufweisen, jedoch im späteren Verlauf die Männer positivere Ergebnisse erzielten.

4.2.4.1.3 Der Einfluss der Dosis auf die lokale Kontrolle

Da bei der SRS lediglich eine Dosis (13,5 Gy) eingesetzt wurde, konnte hier keine statistische Analyse bzgl. Korrelationen unternommen werden.

4.2.4.1.4 Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle

Auch die statistische Analyse hinsichtlich der Tumorausdehnung in Bezug auf die lokale Kontrolle war unauffällig ($p=0,146$), auch wenn eine intra- und extrameatale Lage in unserer Analyse am häufigsten einen positiven Therapieerfolg aufwies.

Tabelle 9: Kreuztabelle: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Tumorausdehnung bei SRS (n=175)

			Lokale Kontrolle Therapieerfolg		Gesamt
			kein Erfolg	Erfolg	
Ausdehnung	extrameatal	Anzahl	2	6	8
		% der Gesamtzahl	1,1%	3,4%	4,6%
	intrameatal	Anzahl	3	54	57
		% der Gesamtzahl	1,7%	30,9%	32,6%
	beides	Anzahl	16	93	109
		% der Gesamtzahl	9,1%	53,1%	62,3%
	verdrängend	Anzahl	0	1	1
		% der Gesamtzahl	,0%	,6%	,6%
Gesamt		Anzahl	21	154	175
		% der Gesamtzahl	12,0%	88,0%	100,0%

Abbildung 16 zeigt den Langzeitverlauf der lokalen Kontrolle in Bezug auf den Einfluss der Tumorausdehnung.

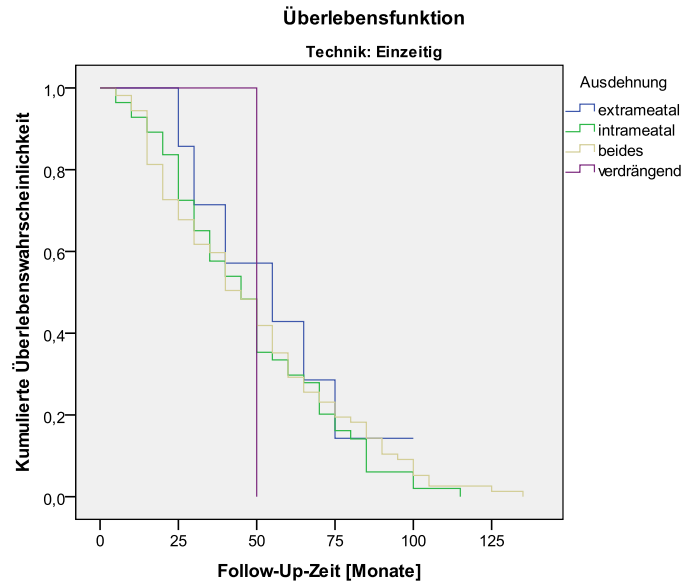


Abbildung 16: Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle bei SRS ($p=0,146$)

4.2.4.1.5 Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle

Die Analyse hat gezeigt, dass hinsichtlich der Körperseite kein Unterschied im Therapieerfolg zu finden ist ($p=0,817$).

Der Langzeitverlauf ist in Abbildung 17 aufgetragen.

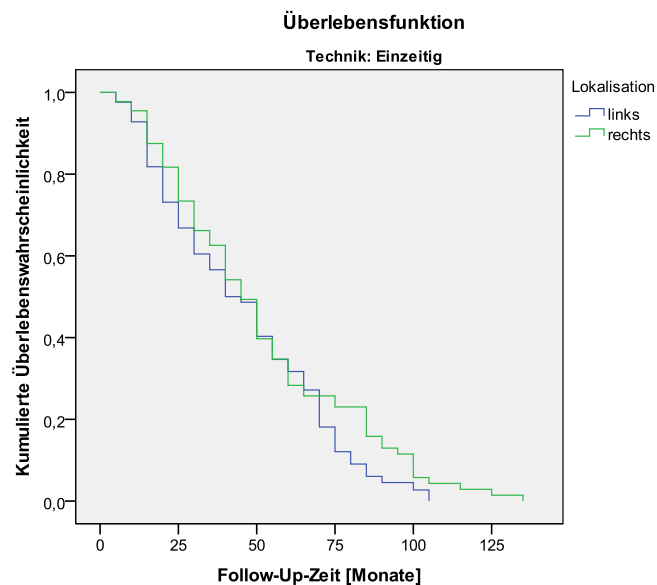


Abbildung 17: Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle bei SRS ($p=0,817$)

Bei Betrachtung der beiden Kurvenverläufe wird klar, dass sich die beiden Lokalisationen hinsichtlich der lokalen Kontrolle nur gering unterscheiden.

4.2.4.1.6 Der Einfluss einer Komorbidität von Neurofibromatose II auf die lokale Kontrolle

Ob die Komorbidität mit Neurofibromatose II das Outcome bzgl. des Therapieerfolgs beeinflusst, wurde ebenfalls analysiert. Diese steht statistisch gesehen in keinem Zusammenhang mit einem Therapieerfolg ($p=1$), wobei allerdings die sehr geringe Fallzahl ($n=1$) eine kritische Betrachtung erfordert.

In der folgenden Abbildung wird die geringe Fallzahl von einem Patienten mit NF II in unserer Studie deutlich.

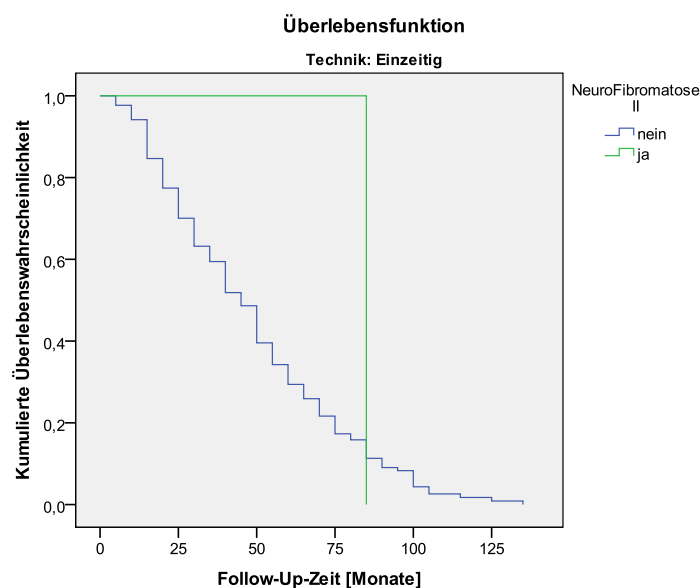


Abbildung 18: Der Einfluss von NF II auf die lokale Kontrolle bei SRS ($p=1$)

4.2.4.1.7 Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle

Bei 35 Patienten musste nach SRS eine Behandlung mit Cortison folgen, da sie strahlentherapeutische Nebenwirkungen erlitten. Diese Notwendigkeit beeinflusste signifikant die lokale Kontrolle ($p=0,016$) negativ (siehe Abbildung 19).

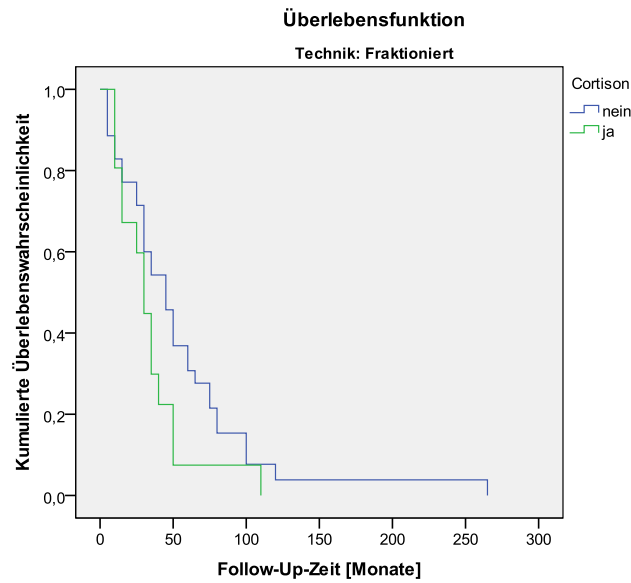


Abbildung 19: Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,016)

Vor allem im Langzeitverlauf kristallisiert sich ein deutlicher Vorteil für die Patienten ohne zusätzliche Cortisonbehandlung heraus.

4.2.4.1.8 Der Einfluss von Voroperationen auf die lokale Kontrolle

Die nachfolgende Abbildung zeigt, welchen Einfluss die Anzahl der vorher durchgeführten Operationen auf den Therapieerfolg hat. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden (p=0,769).

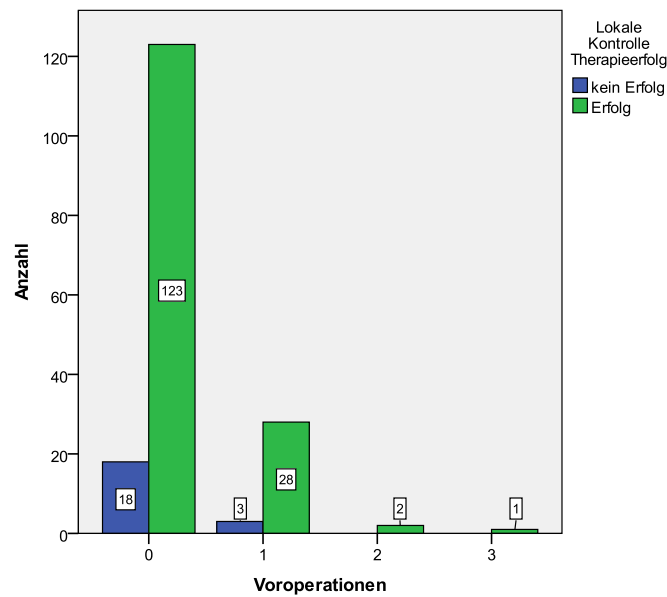


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der Anzahl von Vorooperationen auf den Therapieerfolg bei SRS (n=175)

Auch der Verlauf der Kurven bzgl. des Langzeitverlaufes zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang (Abbildung 20).

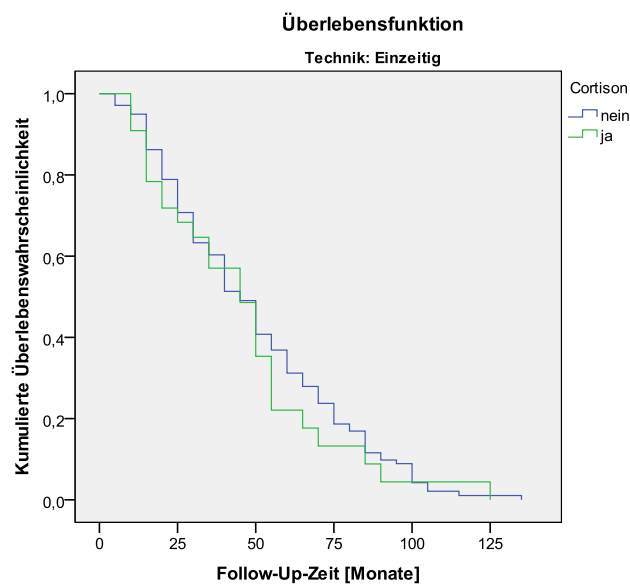


Abbildung 21: Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle bei SRS (p=0,769)

4.2.4.2 Einflussfaktoren auf die Veränderung der Begleitsymptome

Im Folgenden wurden die Variablen wie lokale Kontrolle, das Alter und das Geschlecht der Patienten, die Tumorausdehnung, die Lokalisation, die Komorbidität mit NF II, eine adjuvante

Cortisonbehandlung sowie das Ereignis von neoadjuvant durchgeführten Operationen mit den jeweiligen Beschwerdeveränderungen in Beziehung gesetzt. Lediglich die Dosis wurde ausgenommen, da es hier nur eine angewandte Dosis gab.

4.2.4.2.1 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus

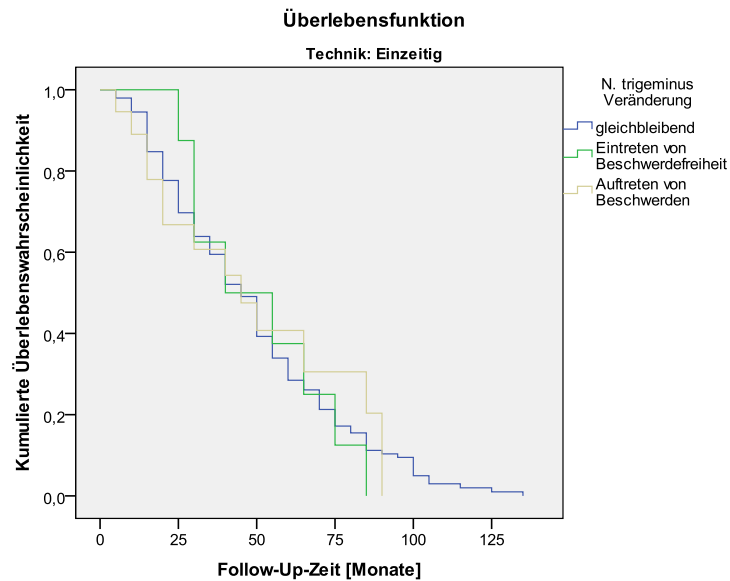


Abbildung 22: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei SRS (p=0,13)

Obwohl die Patienten mit lokaler Kontrolle nach Radiotherapie häufiger eine neue Beschwerdefreiheit berichten konnten, so konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrolle und den Beschwerdeveränderungen nachgewiesen werden (p=0,13).

Um zu analysieren, ob das Alter die Beschwerdesymptomatik beeinflusst, wurde die ANOVA als erweiterter T-Test angewendet. Diese hat gezeigt, dass das Alter keinen Einflussfaktor darstellt (p=0,186).

Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass bis auf eine adjuvante Cortisonbehandlung keine weiteren Parameter Einfluss auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus nahmen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei SRS

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,809
Ausdehnung	0,7
Lokalisation	0,947
NF II	1
Voroperationen	1

4.2.4.2.2 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis

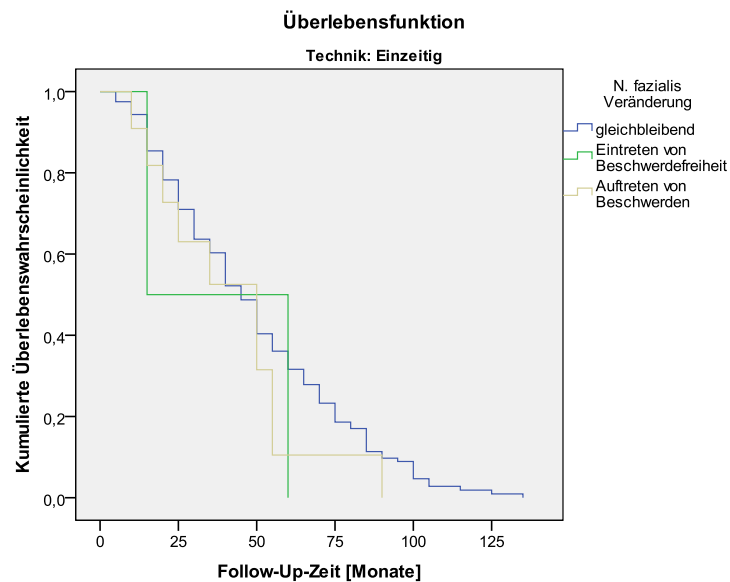


Abbildung 23: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei SRS (p= 1)

Die Analyse des Alters als Einflussfaktor zeigt mittels ANOVA keine Signifikanz (p=0,242).

Die restlichen Variablen standen ebenfalls in keinem statistischen Zusammenhang mit der Beschwerdeveränderung bzgl. des N. fazialis nach Radiotherapie (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei SRS

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,675
Ausdehnung	0,705
Lokalisation	0,543
NF II	0,226
Cortisonbehandlung	0,325
Voroperationen	0,798

4.2.4.2.3 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis

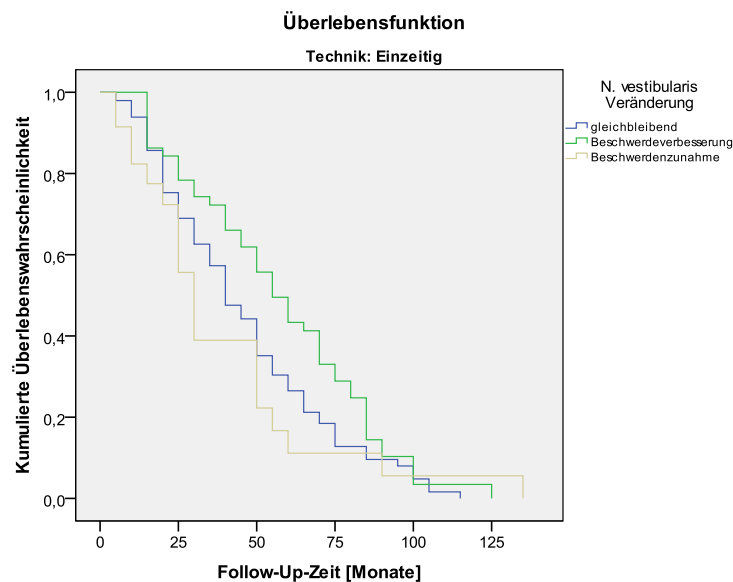


Abbildung 24: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei SRS (p=0,257)

Ob das Patientenalter die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis beeinflusst, wurde mittels ANOVA untersucht. Hier konnte kein statistischer Zusammenhang gefunden werden (p=0,238).

Des Weiteren konnten auch die anderen Variablen, ausgenommen das Geschlecht des Patienten und eine adjuvante Cortisonbehandlung, als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 12).

Wie die Beschwerden sich durch Radiotherapie veränderten, wurde signifikant von dem Geschlecht der Patienten beeinflusst ($p=0,022$). Bei Patienten mit Verbesserung ihrer Schwindelsymptomatik waren die Frauen deutlich überrepräsentiert, während die Männer unterrepräsentiert waren.

Wurde eine Cortisonbehandlung nach Intervention benötigt, so wirkte sich dies statistisch signifikant nachteilig für den Patienten bzgl. der Schwindelsymptomatik aus ($p=0,011$). Bei 10,3% der Patienten ohne medikamentöse Nachbehandlung verstärkte sich der Schwindel und bei 31,4% der Patienten mit Cortisontherapie. Bei allen, die eine Beschwerdezunahme verzeichneten, waren die Patienten mit Cortisonbehandlung überrepräsentiert.

Tabelle 12: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei SRS

Variable	p-Wert
Ausdehnung	0,446
Lokalisation	0,873
NF II	0,431
Voroperationen	0,691

4.2.4.2.4 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. Tinnitus

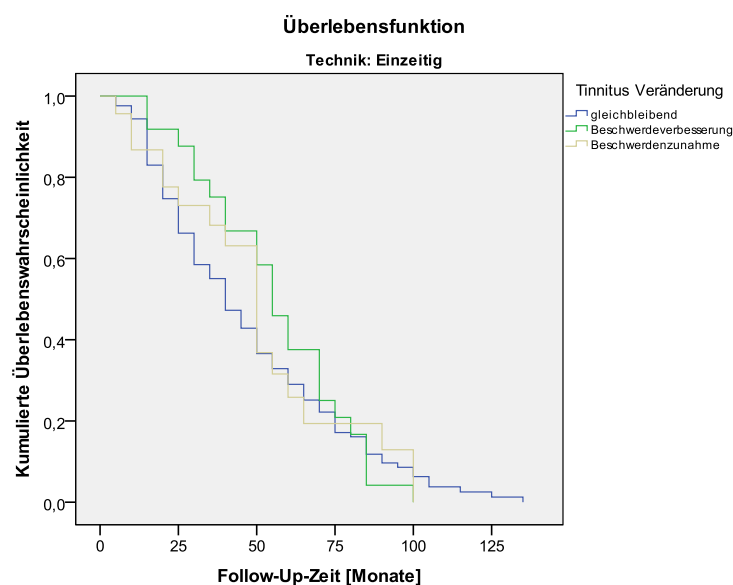


Abbildung 25: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei SRS ($p=0,311$)

Auch das Alter der Patienten bei der Radiotherapie beeinflusst nach ANOVA das Ergebnis der Veränderungen nicht signifikant ($p=0,799$).

Ebenso konnten keine Korrelationen zu den anderen Testvariablen gefunden werden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei SRS

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,38
Ausdehnung	0,216
Lokalisation	0,214
NF II	0,271
Cortisonbehandlung	0,162
Voroperationen	0,192

4.2.4.2.5 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis

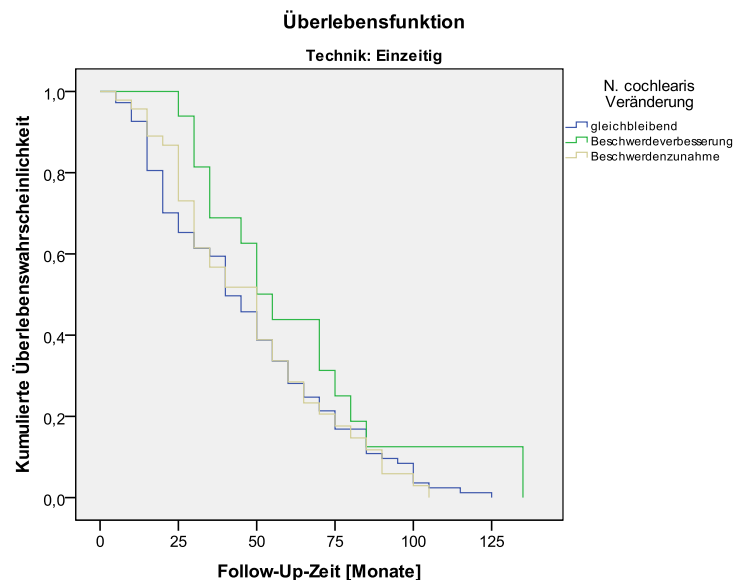


Abbildung 26: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. cochlearis bei SRS ($p=0,522$)

Die ANOVA schloss das Alter als Einflussfaktor ebenfalls aus ($p=0,805$).

Auch die weiteren statistischen Analysen zeigten keine Korrelationen zu den meisten anderen Parametern (siehe Tabelle 14).

Lediglich die Tumorlokalisation beeinflusste signifikant die Veränderung des Gehörs ($p=0,008$) sowie neoadjuvant durchgeführte Operationen am VS ($p=0,027$).

So konnte v. a. bei einer rechtsseitigen Lage eine gleichbleibende Symptomatik verzeichnet werden und eine Beschwerdezunahme bei einer linksseitigen Lage.

Bezogen auf neoadjuvant durchgeführte Operationen waren bei einer gleichbleibenden Symptomatik Patienten mit Voroperationen überrepräsentativ, während bei einer Beschwerdezunahme die nichtoperierten Patienten vorherrschten.

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis bei SRS

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,2
Ausdehnung	0,727
NF II	1
Cortisonbehandlung	0,162

4.3 Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

Bei 23,7% (n=59) wurde die applizierte Gesamtdosis auf mehrere Sitzungen verteilt.

4.3.1 Dosen

Die nachfolgende Graphik zeigt, mit welchem prozentualen Anteil die einzelnen Gesamtdosen appliziert wurden.

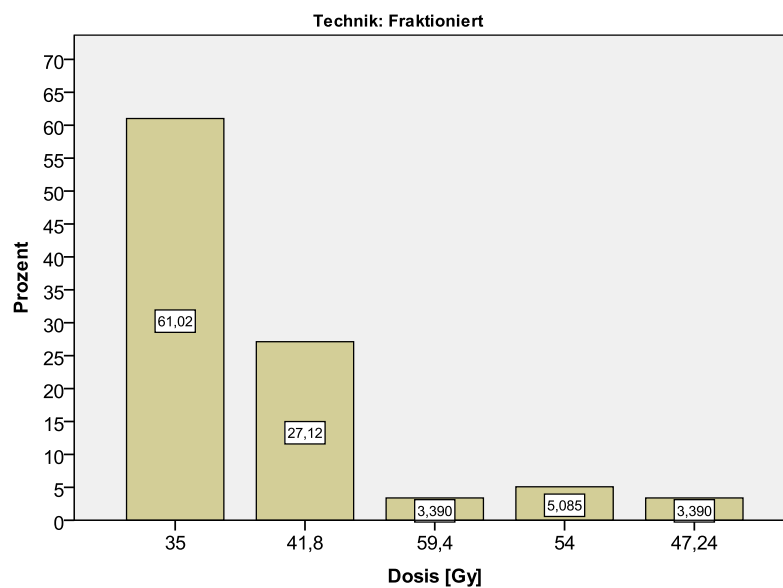


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der applizierten Gesamtdosen in Prozent bei FSRT

Am häufigsten wurde die geringste Dosis von 35 Gy über mehrere Sitzungen verteilt, gefolgt von 41,8 Gy und 54 Gy. Die Dosen 59,4 Gy und 47,24 Gy wurden am geringsten appliziert.

4.3.2 Beschwerden vor Therapie

Die Patienten der FSRT wurden nach den gleichen Kriterien wie die Patienten mit SRS zu ihren Symptomen befragt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 wiedergegeben.

Tabelle 15: Beschwerdesymptomatik der Patienten in Prozentvor FSRT

Beschwerden	Prozent (n)
N. trigeminus	
Keine Beschwerden	66,1% (39)
Schmerz	18,6% (11)
Parästhesie	15,3% (9)
N. facialis	
Keine Beschwerden	66,1% (39)
Parese	32,2% (19)
Dysgeusie	1,7% (1)
N. vestibularis	
Keine Beschwerden	37,3% (22)
Leichter Schwindel	15,3% (9)
Mittelschwerer Schwindel	42,4% (25)
Schwerer Schwindel	5,1% (3)
Tinnitus	
Keine Beschwerden	64,4% (38)
Leichter Tinnitus	6,8% (4)
Mittelschwerer Tinnitus	28,8% (17)
Schwerer Tinnitus	0% (0)
N. cochlearis	
Keine Beschwerden	16,9% (10)
Leichte Hörminderung	10,2% (6)
Mittelschwere Hörminderung	33,9% (20)
Schwere Hörminderung	39% (23)

4.3.3 Outcome

Wie in der Gruppe der SRS-Patienten wurden die Patienten mit FSRT zu ihren Symptomen befragt und die Größenveränderungen ihres VS mittels MRT-Kontrollen registriert.

4.3.3.1 Lokale Kontrolle

Tabelle 16: Lokale Kontrolle der Patienten nach FSRT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	kein Erfolg	4	6,8	7,8
	Erfolg	47	79,7	92,2
	Gesamt	51	86,4	100,0
Fehlend	System	8	13,6	
Gesamt		59	100,0	

Die einzelnen Erfolge in Abhängigkeit der Gesamtdosen gibt Abbildung 28 wieder.

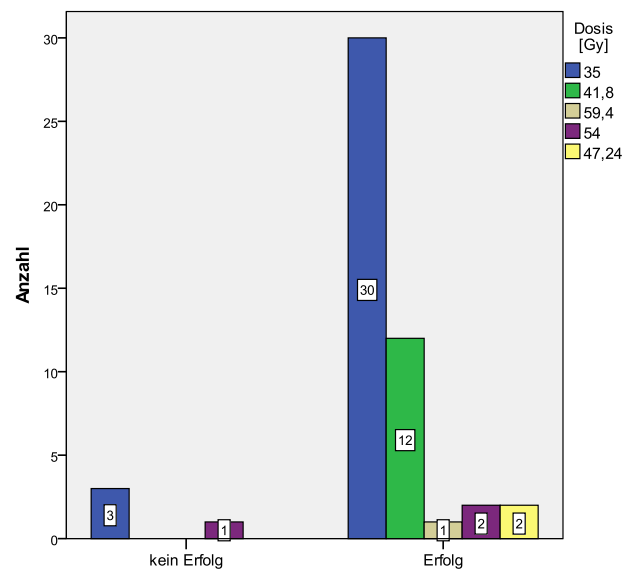


Abbildung 28: Lokale Kontrolle nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=51)

Lediglich bei den Dosen 35 Gy und 54 Gy wurden Misserfolge bzgl. des Tumorwachstums verzeichnet. Insgesamt dominiert mit 79,7% die lokale Kontrolle.

4.3.3.2 Beschwerdeveränderung nach FSRT

Tabelle 17: Beschwerdeveränderung gesamt nach FSRT in Prozent

Beschwerden	Prozent (n)
N. trigeminus	
Keine Veränderungen	89,1% (49)
Eintreten von Beschwerdefreiheit	3,6% (2)
Neuaufreten von Beschwerden	3,6% (2)
Qualitätsveränderung	3,6% (2)
Fehlend: 4 Patienten	
N. facialis	
Keine Veränderungen	89,1% (49)
Eintreten von Beschwerdefreiheit	7,3% (4)
Neuaufreten von Beschwerden	3,6% (2)
Fehlend: 4 Patienten	
N. vestibularis	
Keine Veränderungen	52,7% (29)
Besserung der Symptomatik	21,8% (12)
Verschlechterung der Symptomatik	25,5% (14)
Fehlend: 4 Patienten	
Tinnitus	
Keine Veränderungen	89,1% (49)
Besserung der Symptomatik	7,3% (4)
Verschlechterung der Symptomatik	3,6% (2)
Fehlend: 4 Patienten	
N. cochlearis	
Keine Veränderungen	70,9% (39)
Besserung der Symptomatik	10,9% (6)
Verschlechterung der Symptomatik	18,2% (10)
Fehlend: 4 Patienten	

Auch hier wurden auf Grund fehlender Daten einiger Patienten (n=4) die gültigen Prozente angegeben.

4.3.3.2.1 Veränderung der Beschwerden des N. trigeminus in Abhängigkeit der Gesamtdosis

Die einzelnen Veränderungen innerhalb der verschiedenen Gesamtdosen zeigt Abbildung 29.

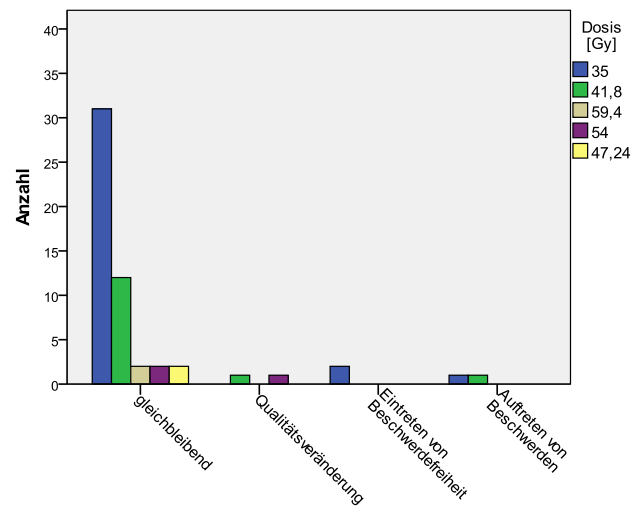


Abbildung 29: Symptomatikveränderungen des N. trigeminus nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55)

Hier wurden die besten Ergebnisse mit der geringsten Gesamtdosis von 35 Gy erzielt, da hier v. a. die Beschwerden am häufigsten unverändert waren bzw. eine Beschwerdefreiheit verzeichnet wurde.

4.3.3.2 Veränderung der Beschwerden des N. facialis in Abhängigkeit der Gesamtdosis

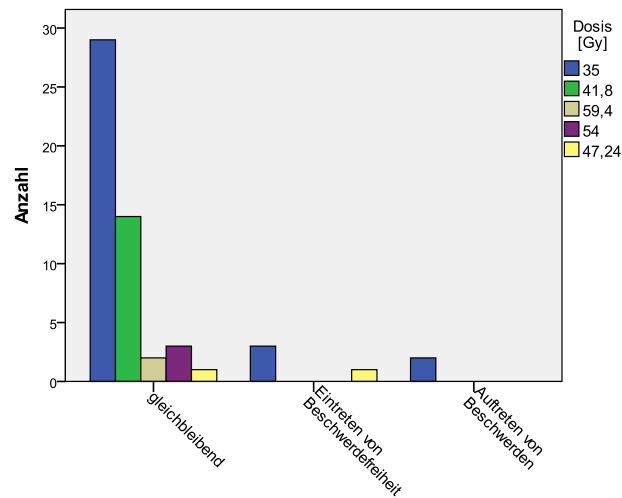


Abbildung 30: Symptomatikveränderung des N. facialis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55)

Eine neu eingetretene Beschwerdefreiheit wurde lediglich mit der Gesamtdosis von 47, 24 Gy (n=1) und 35 Gy (n=3) erreicht.

4.3.3.2.3 Veränderung der Beschwerden des N. vestibularis in Abhängigkeit der Gesamtdosis

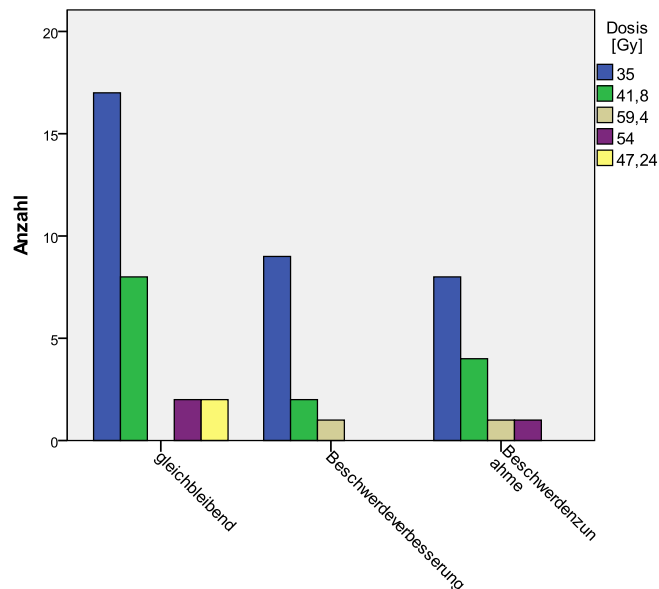


Abbildung 31: Symptomatikveränderungen des N. vestibularis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55)

Eine Verbesserung der Symptomatik wurde mit 35 Gy, 41,8 Gy und 59,4 Gy erreicht.

4.3.3.2.4 Veränderung der Beschwerden bzgl. Tinnitus in Abhängigkeit der Gesamtdosis

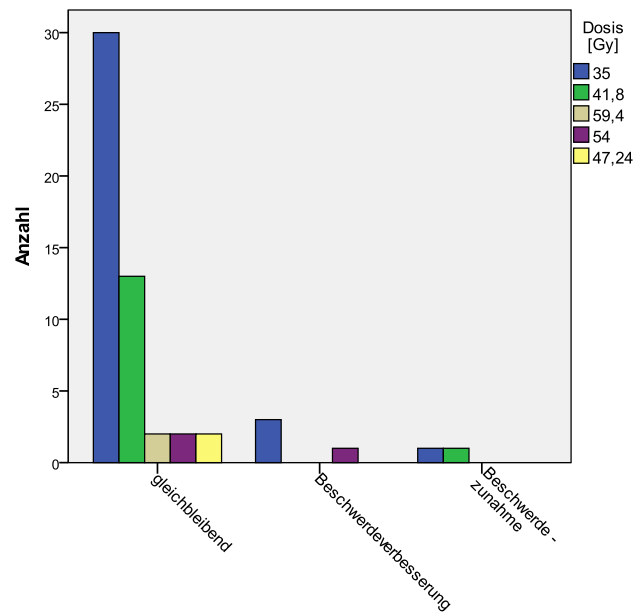


Abbildung 32: Symptomatikveränderungen bzgl. Tinnitus nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55)

Mit 35 Gy und 54 Gy konnte eine Verbesserung des Tinnitus erreicht werden.

4.3.3.2.5 Veränderung der Beschwerden des N. cochlearis in Abhängigkeit der Gesamtdosis

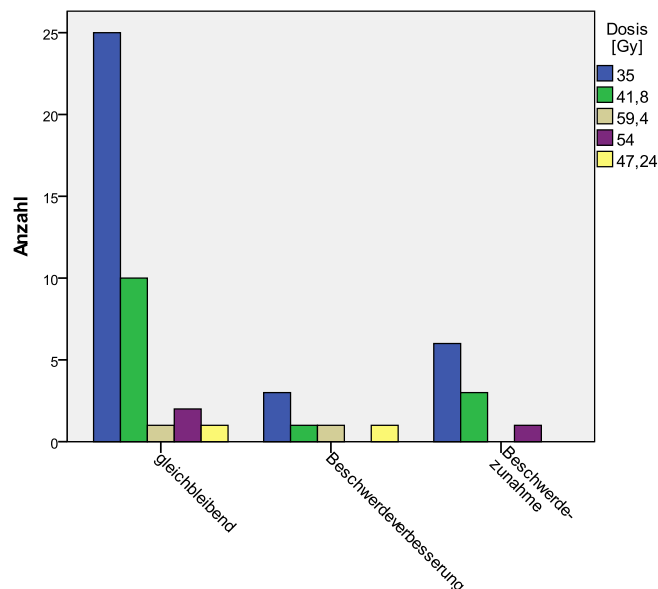


Abbildung 33: Symptomatikveränderungen des N. cochlearis nach FSRT in Abhängigkeit der Gesamtdosen als Anzahl (n=55)

4.3.3.3 Cortisonbedarf unmittelbar nach Intervention

Bei einigen Patienten kam es direkt nach der Bestrahlung zu einer vorübergehenden Zustandsverschlechterung, was einer vorübergehenden Schwellung des umliegenden Hirngewebes zuzuschreiben ist. Dazu gehörten, neben den VS-typischen Symptomen, Übelkeit, Erbrechen sowie allgemeine Schwäche. Bei massiven Beschwerden erhielten die Patienten dreimal täglich 8mg Cortison mit anschließendem Ausschleichen.

Tabelle 18: Bedarf an Cortisongabe in Abhängigkeit der Gesamtdosen nach FSRT

		Dosis [Gy]					Gesamt	
		35	41,8	59,4	54	47,24		
Cortisongabe notwendig	nein	Anzahl	21	12	1	2	1	37
		% der Gesamtzahl	38,9%	22,2%	1,9%	3,7%	1,9%	68,5%
	ja	Anzahl	13	2	1	1	0	17
		% der Gesamtzahl	24,1%	3,7%	1,9%	1,9%	,0%	31,5%
Gesamt		Anzahl	34	14	2	3	1	54
		% der Gesamtzahl	63,0%	25,9%	3,7%	5,6%	1,9%	100,0%

4.3.4 Korrelationen

4.3.4.1 Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle

4.3.4.1.1 Der Einfluss des Patientenalters auf die lokale Kontrolle

Bei der FSRT waren die Patienten mit lokaler Kontrolle im Schnitt 60 Jahre alt (SD: 13,793) und die Patienten mit Tumorprogression 70 Jahre alt (SD: 7,703).

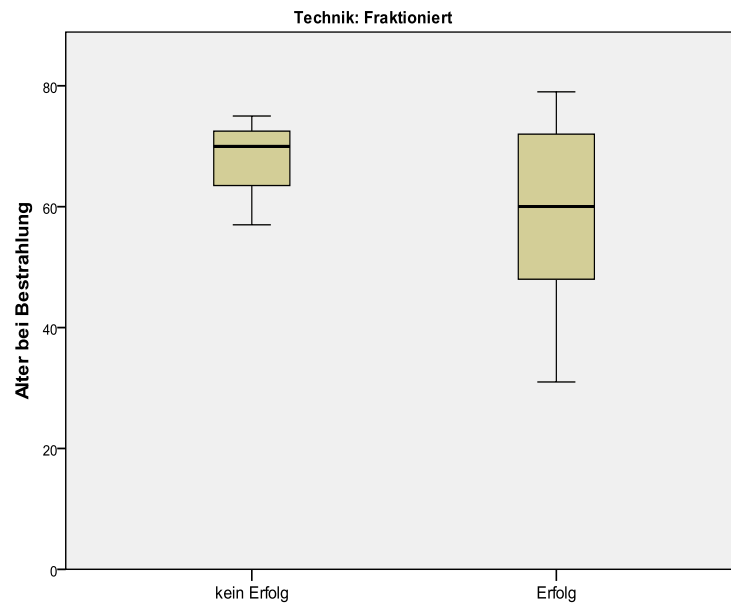


Abbildung 34: Analyse des Therapieerfolges in Abhängigkeit des Patientenalters bei FSRT (p=0,217)

Wie bei der SRS konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Therapieerfolg nachgewiesen werden ($p=0,231$). Allerdings gibt der negative Regressionskoeffizient ($\beta=-0,061$) an, dass mit fortgeschrittenem Patientenalter eher weniger Erfolg zu erwarten ist.

4.3.4.1.2 Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle

Auch hier wurde untersucht, ob das Geschlecht des Patienten ein Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle ist. Zwar traten nur bei den weiblichen Patienten Misserfolge auf, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,120$).

Die nachfolgende Graphik zeigt den Therapieerfolg in Abhängigkeit des Geschlechts.

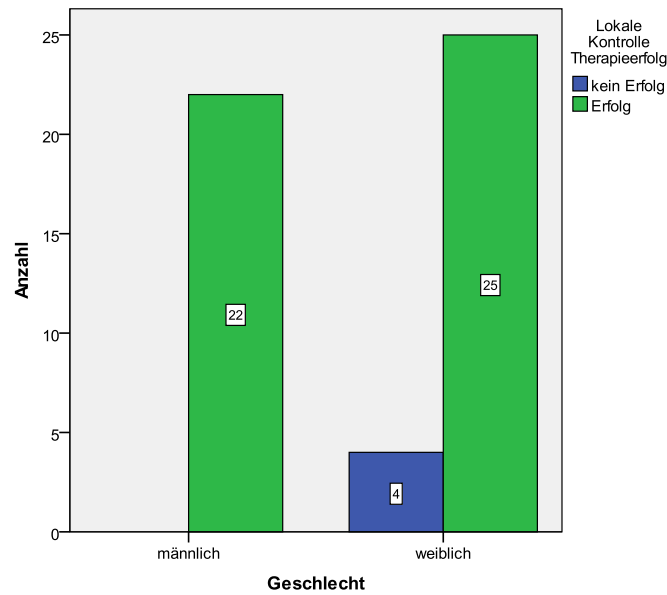


Abbildung 35: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Geschlechtes als absolute Werte bei FSRT (n=51)

Auch die Überlebensfunktion bzw. Langzeitverlauf des Therapieerfolges zeigt keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

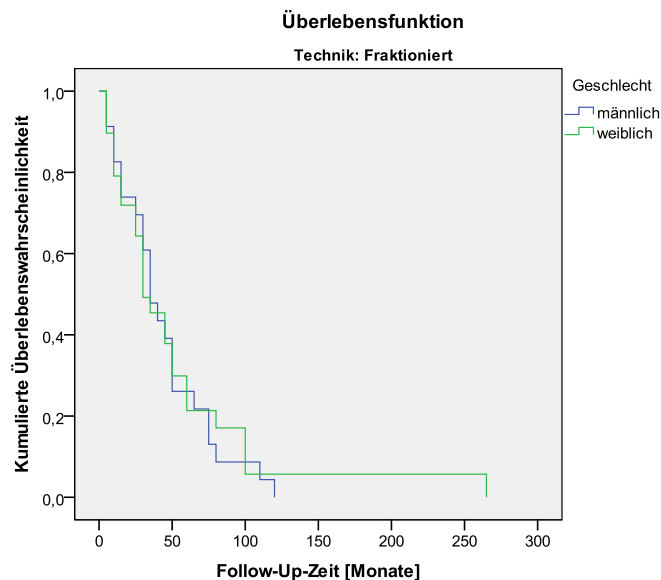


Abbildung 36: Der Einfluss des Geschlechtes auf die lokale Kontrolle bei FSRT (p=0,12)

4.3.4.1.3 Der Einfluss der Dosis auf die lokale Kontrolle

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der eingesetzten Gesamtdosis und der lokalen Kontrolle nachzuweisen, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hier wurde zwar kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen ($p=0,736$), jedoch zeigt der negative Regressionskoeffizient ($\beta = -0,147$), dass möglicherweise eine höhere Gesamtdosis einen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

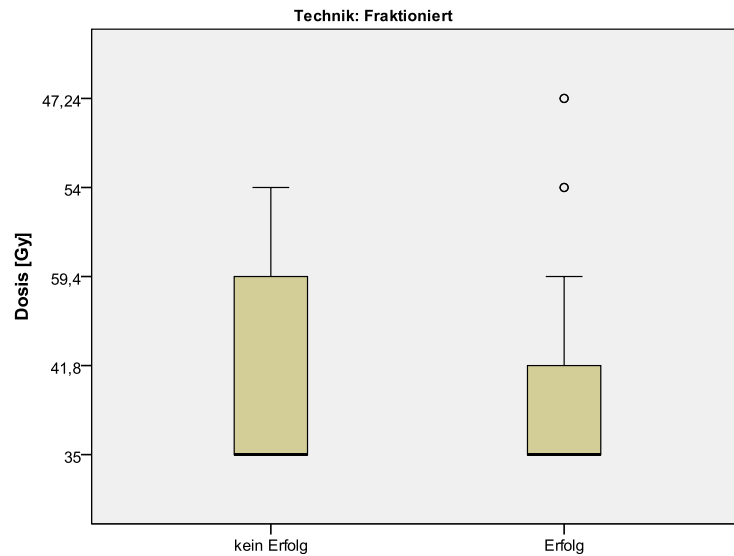


Abbildung 37: Statistische Analyse der lokalen Kontrolle und der Gesamtdosis bei FSRT ($p=0,736$)

Im Folgenden werden die Langzeitverläufe der jeweiligen Gesamtdosen betrachtet.

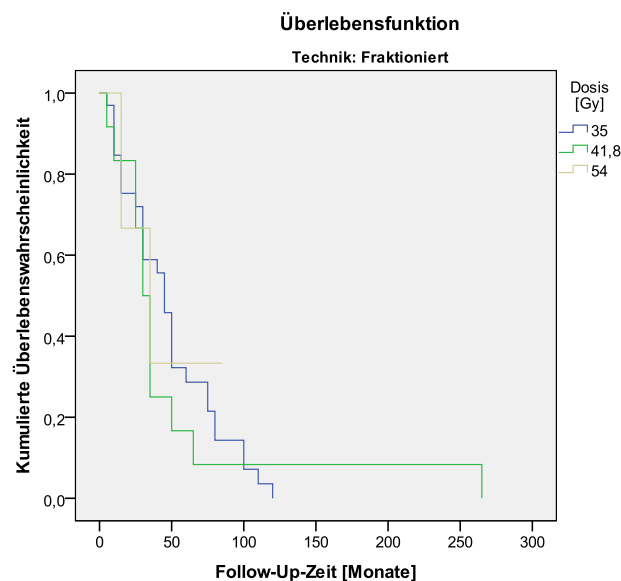


Abbildung 38: Der Einfluss der Gesamtdosen auf die lokale Kontrolle bei FSRT ($p=0,736$)

4.3.4.1.4 Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle

Die Ausdehnung des Tumors beeinflusst nicht signifikant den Therapieerfolg ($p=0,334$).

Tabelle 19: Lokale Kontrolle in Abhängigkeit der Tumorausdehnung bei FSRT (n=51)

			Lokale Kontrolle Therapieerfolg		Gesamt
			kein Erfolg	Erfolg	
Ausdehnung	extrameatal	Anzahl	0	4	4
		% der Gesamtzahl	,0%	7,8%	7,8%
	intrameatal	Anzahl	0	4	4
		% der Gesamtzahl	,0%	7,8%	7,8%
	beides	Anzahl	3	37	40
		% der Gesamtzahl	5,9%	72,5%	78,4%
	verdrängend	Anzahl	1	2	3
		% der Gesamtzahl	2,0%	3,9%	5,9%
Gesamt	Anzahl		4	47	51
	% der Gesamtzahl		7,8%	92,2%	100,0%

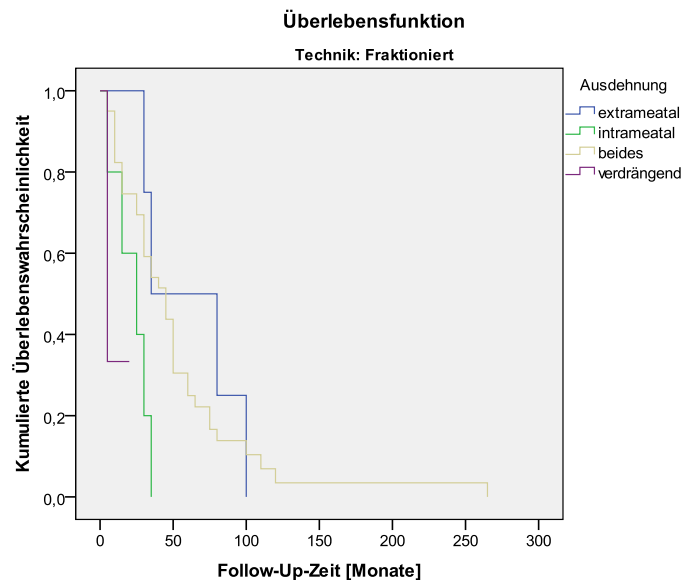


Abbildung 39: Der Einfluss der Tumorausdehnung auf die lokale Kontrolle bei FSRT ($p=0,334$)

4.3.4.1.5 Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle

Die Lage des Tumors in Bezug auf die betroffene Körperseite spielt für eine positive Beeinflussung des Erfolges keine Rolle ($p= 0,341$).

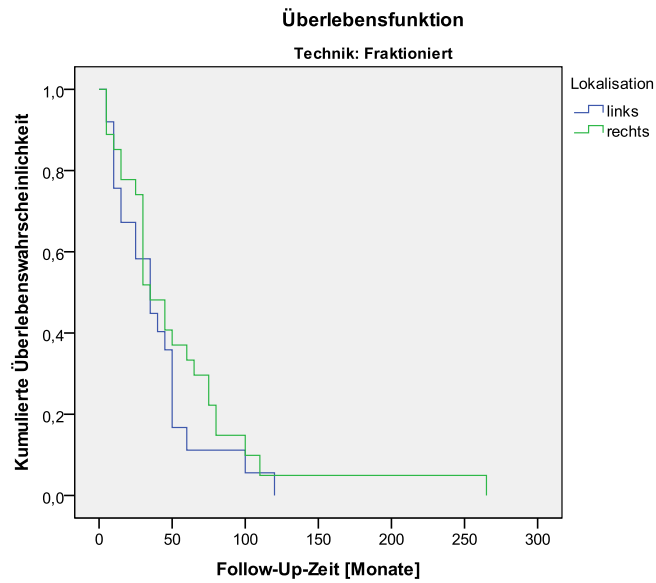


Abbildung 40: Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die lokale Kontrolle bei FSRT ($p=0,341$)

4.3.4.1.6 Der Einfluss einer Komorbidität von Neurofibromatose II auf die lokale Kontrolle

Wie bei der SRS nimmt eine Begleiterkrankung mit NF II keinen statistisch relevanten Einfluss auf die lokale Kontrolle ($p= 0,149$).

In der nachfolgenden Abbildung wird die geringe Fallzahl der NFII-Patienten ($n=2$) deutlich.

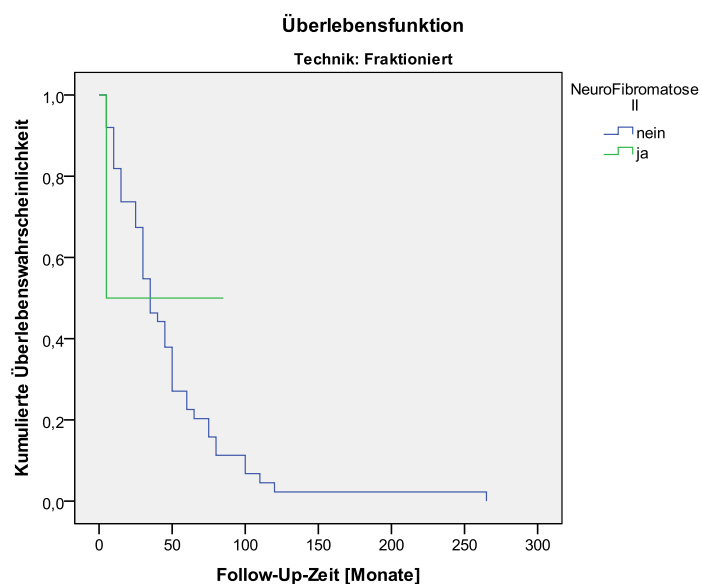


Abbildung 41: Der Einfluss von NF II auf die lokale Kontrolle ($p=0,149$)

4.3.4.1.7 Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle

Bei der FSRT erhielten 30,9% der Patienten eine postinterventionelle Cortisonbehandlung aufgrund intermittierender strahlentherapeutischer Nebenwirkungen. Hier zeigte sich, dass sich eine Behandlung mit Cortison nicht auf die lokale Kontrolle auswirkt ($p=0,581$).

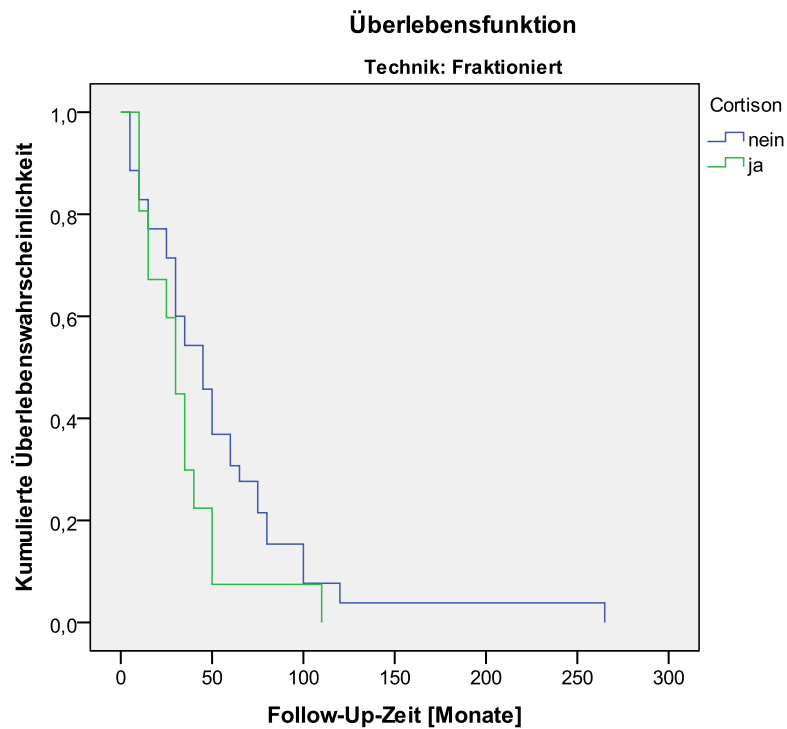


Abbildung 42: Der Einfluss einer adjuvanten Cortisonbehandlung auf die lokale Kontrolle ($p=0,581$)

4.3.4.1.8 Der Einfluss von Voroperationen auf die lokale Kontrolle

Von allen Patienten mit FSRT waren 22% neoadjuvant operiert worden. Diese Eingriffe beeinflussten das Ergebnis der Radiotherapie nicht signifikant ($p=1,0$).

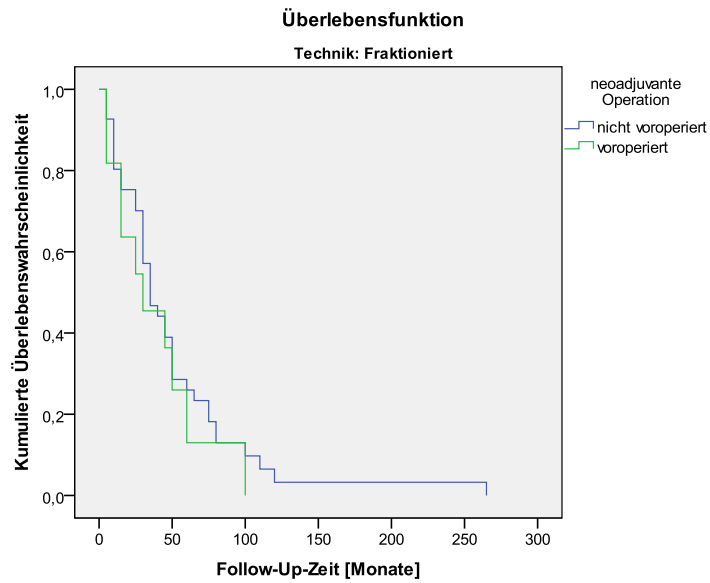


Abbildung 43: Der Einfluss von einer neoadjuvanten Operation auf die lokale Kontrolle (p=1)

Die nachfolgende Abbildung zeigt die lokale Kontrolle in Bezug auf die Anzahl der stattgehabten Operationen.

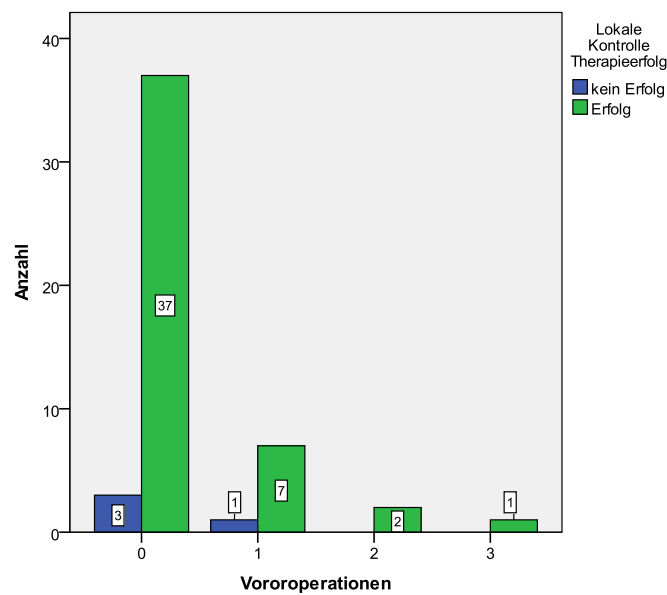


Abbildung 44: Zusammenhang zwischen der Anzahl von Voroperationen auf den Therapieerfolg bei FSRT (n=51)

4.3.4.2 Einflussfaktoren auf die Veränderung der Begleitsymptome

4.3.4.2.1 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus

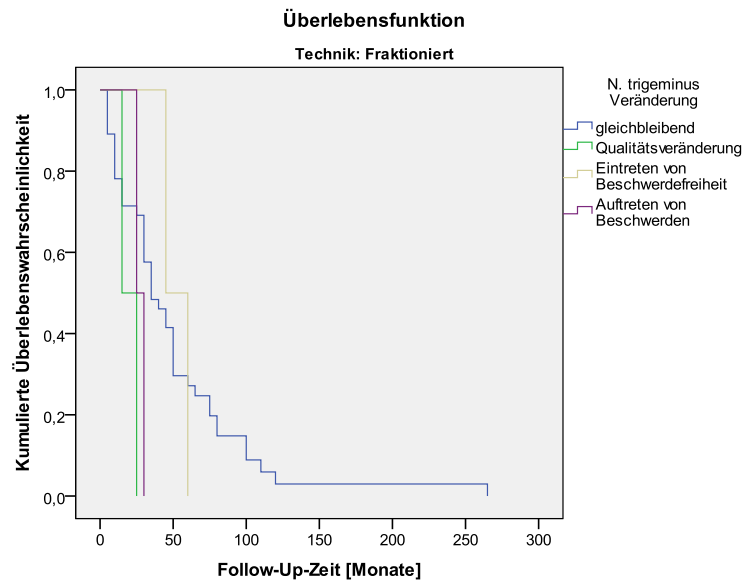


Abbildung 45: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. trigeminus bei FSRT ($p= 1$)

Die lokale Kontrolle beeinflusste statistisch nicht die Veränderungen bzgl. der N. trigeminus-Symptomatik ($p= 1$).

Wie bei der SRS zeigt auch hier die One-way ANOVA, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Veränderungen hinsichtlich des N. trigeminus durch Radiotherapie gibt ($p= 0,976$).

Auch andere Parameter wie das Geschlecht, die Gesamtdosis, die Ausdehnung des VSs, die Lokalisation, NF II, eine adjuvante Cortisonbehandlung oder mögliche neoadjuvante chirurgische Maßnahmen machten keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus bei FSRT

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,12
Gesamtdosis	0,397
Ausdehnung	0,17
Lokalisation	0,868
NF II	1
Cortisonbehandlung	1
Voroperationen	0,427

4.3.4.2.2 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis

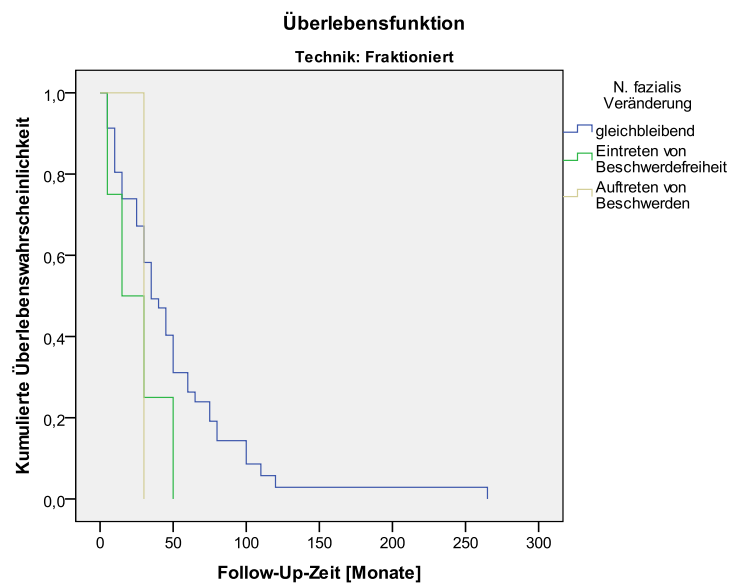


Abbildung 46: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis bei FSRT (p=0,88)

Bei der Analyse, welche Faktoren die Veränderungen in der Fazialissymptomatik beeinflussen, zeigten sich alle Parameter bis auf die adjuvante Cortisontherapie als statistisch unauffällig (siehe Tabelle21).

Tabelle 21: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. facialis bei FSRT

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,659
Gesamtdosis	0,498
Ausdehnung	0,582
Lokalisation	0,666
NF II	0,205
Voroperationen	0,269

Während alle Patienten ohne Cortisontherapie keine Veränderungen verzeichneten, so kam es bei der anderen Gruppe neben gleichbleibenden Beschwerden in 70,6% der Fälle auch zu einem Neuaufreten in 11,8% der Fälle, aber auch zu Beschwerdefreiheit in 17,6% der Fälle. Dieser Zusammenhang war mit $p=0,002$ statistisch hochsignifikant.

4.3.4.2.3 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis

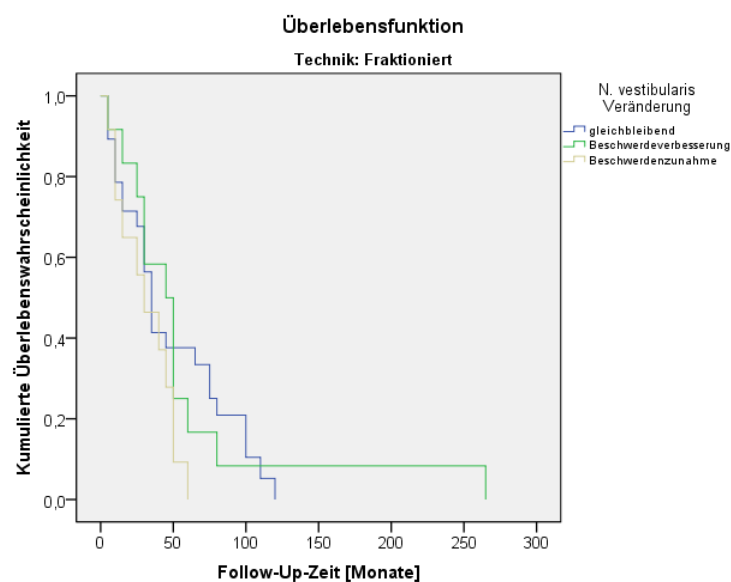


Abbildung 47: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei FSRT ($p=0,799$)

Die ANOVA ergibt bei der Analyse des Alters als Einflussfaktor keine signifikanten Korrelationen ($p=0,169$).

Bis auf das Geschlecht des Patienten waren auch alle weiteren Korrelationsanalysen statistisch unauffällig (siehe Tabelle 22).

Bei den Patienten mit gleichbleibender Symptomatik waren die Männer deutlich häufiger vertreten, während bei den Fällen mit Beschwerdezunahme die Frauen häufiger repräsentiert waren ($p=0,026$).

Tabelle 22: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis bei FSRT

Variable	p-Wert
Gesamtdosis	0,568
Ausdehnung	0,126
Lokalisation	0,25
NF II	1
Cortisonbehandlung	0,232
Voroperationen	0,768

4.3.4.2.4 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. Tinnitus

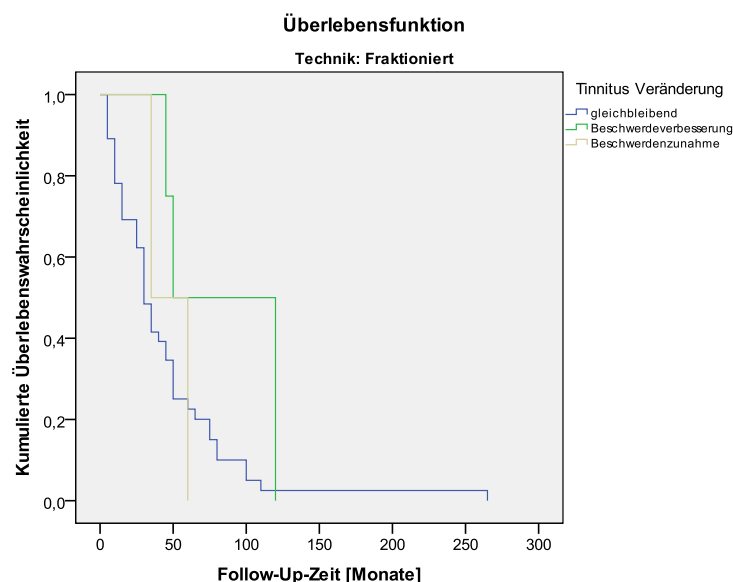


Abbildung 48: Der Einfluss der lokalen Kontrolle auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des Tinnitus bei FSRT ($p=0,397$)

Weder die ANOVA zeigte eine Korrelation mit dem Patientenalter ($p=0,132$), noch konnten durch weitere Analysen Zusammenhänge zu anderen möglichen Einflussfaktoren gefunden werden (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des Tinnitus bei FSRT

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,1
Gesamtdosis	0,066
Ausdehnung	1
Lokalisation	0,666
NF II	0,205
Cortisonbehandlung	0,362
Voroperationen	0,397

4.3.4.2.5 Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis

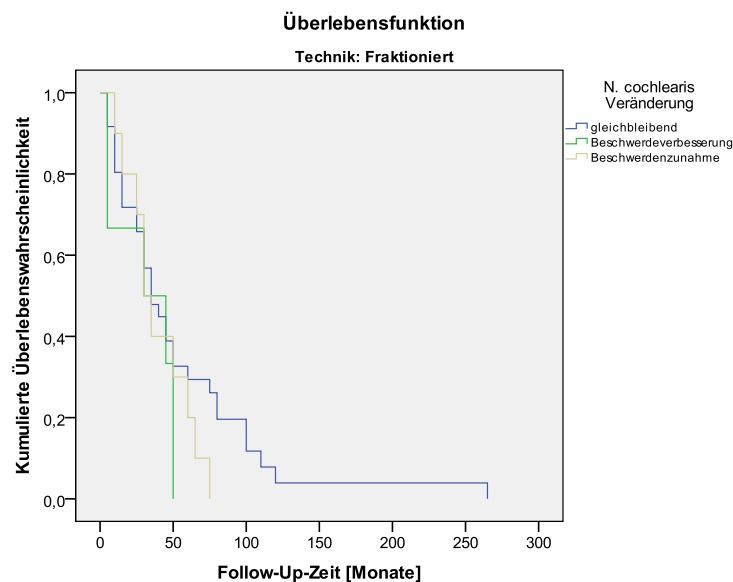


Abbildung 49: Der Einfluss der lokalen Kontrolle bzgl. des N. cochlearis bei FSRT ($p=0,736$)

Die ANOVA konnte auch das Patientenalter als möglichen Einflussfaktor ausschließen ($p=0,941$).

Die Analyse der weiteren Einflussvariablen ergab keinerlei statistisch relevante Zusammenhänge zu den Beschwerdeveränderungen bzgl. des Gehörs (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Einflussfaktoren auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis bei FSRT

Variable	p-Wert
Geschlecht	0,635
Gesamtdosis	0,968
Ausdehnung	0,096
Lokalisation	0,697
NF II	0,234
Cortisonbehandlung	0,796
Voroperationen	0,123

4.4 Stereotaktische Radiochirurgie versus fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

Neben der Auswertung der einzelnen Techniken der Radiotherapie wurden auch beide miteinander statistisch verglichen.

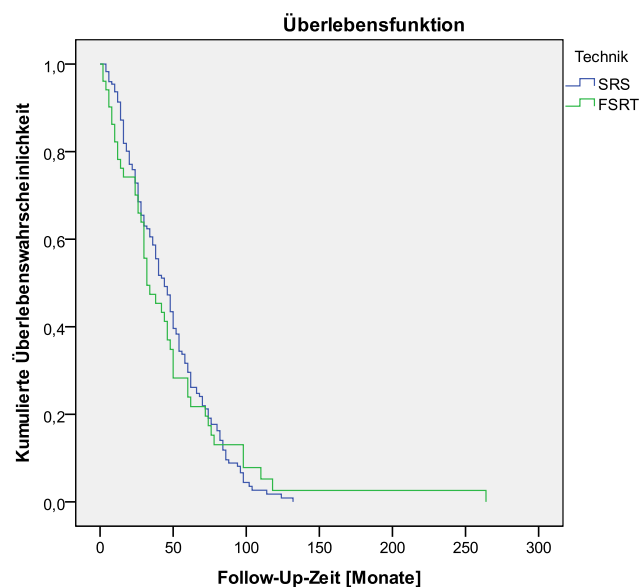


Abbildung 50: Der Einfluss der Technik auf den Langzeitverlauf der lokalen Kontrolle (p=0,29)

Die statistische Analyse hat gezeigt, dass die Technik keinen Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle darstellt ($p=0,29$). Dies spiegeln auch die Kurven des Langzeitverlaufes wieder.

So dominierte bei beiden Techniken der Therapieerfolg. Bei der SRS hatten 88% der Patienten und bei FSRT 92,2% eine lokale Kontrolle.

4.4.1 Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. trigeminus

Tabelle 25: Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. trigeminus (n=237)

		N. trigeminus Veränderung				Gesamt
		gleichbleibend	Qualitätsveränderung	Eintreten von Beschwerdefreiheit	Auftreten von Beschwerden	
Technik SRS	Anzahl	155	0	8	19	182
	% innerhalb von Technik	85,2%	,0%	4,4%	10,4%	100,0%
FSRT	Anzahl	49	2	2	2	55
	% innerhalb von Technik	89,1%	3,6%	3,6%	3,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	204	2	10	21	237
	% innerhalb von Technik	86,1%	,8%	4,2%	8,9%	100,0%

Eine Qualitätsveränderung trat signifikant häufiger bei der FSRT auf als bei SRS ($p=0,045$).

4.4.2 Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. fazialis

Tabelle 26: Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. fazialis (n=236)

			N. fazialis Veränderung			Gesamt
			gleichbleibend	Eintreten von Beschwerdefreiheit	Auftreten von Beschwerden	
Technik SRS	Anzahl	168	2	11	181	
	% innerhalb von Technik	92,8%	1,1%	6,1%	100,0%	
FSRT	Anzahl	49	4	2	55	
	% innerhalb von Technik	89,1%	7,3%	3,6%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	217	6	13	236	
	% innerhalb von Technik	91,9%	2,5%	5,5%	100,0%	

Bei der statistischen Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Technik und der Beschwerdeveränderung nachgewiesen werden ($p=0,048$). So trat vor allem bei Patienten mit FSRT eine Beschwerdefreiheit ein.

4.4.3 Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. vestibularis

Tabelle 27: Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. vestibularis (n=237)

			N.vestibularis Veränderung			Gesamt
			gleichbleibend	Beschwerdeverbesserung	Beschwerdezunahme	
Technik SRS	Anzahl	104	52	26	182	
	% innerhalb von Technik	57,1%	28,6%	14,3%	100,0%	
FSRT	Anzahl	29	12	14	55	
	% innerhalb von Technik	52,7%	21,8%	25,5%	100,0%	
von Gesamt	Anzahl	133	64	40	237	
	% innerhalb Technik	56,1%	27,0%	16,9%	100,0%	

Ein statistischer Zusammenhang konnte hier nicht nachgewiesen werden ($p=0,146$).

4.4.4 Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. Tinnitus

Tabelle 28: Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. Tinnitus (n=237)

Technik * Tinnitus Veränderung durch STX Kreuztabelle						
			TinnitusVeränderung			Gesamt
			gleichbleibend	Beschwerdeverbesserung	Beschwerdezunahme	
Technik SRS	Anzahl	133	26	23	182	
	% innerhalb von Technik	73,1%	14,3%	12,6%	100,0%	
FSRT	Anzahl	49	4	2	55	
	% innerhalb von Technik	89,1%	7,3%	3,6%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	182	30	25	237	
	% innerhalb von Technik	76,8%	12,7%	10,5%	100,0%	

Eine unveränderte Symptomatik war vor allem bei der FSRT überrepräsentativ. Ein signifikanter Zusammenhang konnte hier mit $p=0,045$ nachgewiesen werden.

4.4.5 Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderung bzgl. des N. cochlearis

Tabelle 29: Der Einfluss der Technik auf die Beschwerdeveränderungen bzgl. des N. cochlearis (n=237)

Technik * N. cochlearis Veränderung durch STX Kreuztabelle						
			N. cochlearis Veränderung			Gesamt
			gleichbleibend	Beschwerdeverbesserung	Beschwerdezunahme	
Technik SRS	Anzahl	114	19	49	182	
	% innerhalb von Technik	62,6%	10,4%	26,9%	100,0%	
FSRT	Anzahl	39	6	10	55	
	% innerhalb von Technik	70,9%	10,9%	18,2%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	153	25	59	237	
	% innerhalb von Technik	64,6%	10,5%	24,9%	100,0%	

Der Unterschied zwischen den beiden Techniken war statistisch unauffällig ($p=0,448$).

5 Diskussion

Vestibularisschwannome sind gutartige und langsam wachsende Tumore, für deren Behandlung mehrere Optionen zur Verfügung stehen. Als Möglichkeiten stehen die „wait and see“- Strategie, die chirurgische Intervention und die Radiotherapie zur Auswahl (Murphy et al. 2011). Dr. Leksell behandelte 1969 zum ersten Mal VS mit Radiotherapie, wodurch seitdem die Bestrahlung als Alternativmethode angewandt wird (Abram et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse von 249 Patienten mit einem VS retrospektiv ausgewertet, die sich im Zeitraum von 1997 bis 2008 an der Charité in der Klinik für Radioonkologie und Strahlenheilkunde in Behandlung begaben. Ziel dieser Studie war, den Einfluss der Bestrahlung auf das Wachstumsverhalten herauszufinden, ebenso wie sich die Symptome durch die Therapie verändern.

5.1 Diskussion der demographischen Daten

In der vorliegenden Studie wurden 249 Patienten am Linearbeschleuniger bestrahlt. Davon waren 45,8% Männer und 54,2% Frauen. Das mittlere Alter lag bei 57,75 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit lag im Durchschnitt bei 36,2 Monaten. 1,2% der Patienten litten an NFII. Die folgende Tabelle zeigt die hierzu genannten Angaben in der Literatur.

Tabelle 30: Demographische Daten der betrachteten Studien
(GK= Gamma-knife, Linac=Linearbeschleuniger, CK=Cyber-knife)

Autor	Jahr	Technik	GK/ Linac/ CK	n	Männer	Frauen	Medianes Follow-up [Monate]	Medianes Alter [Jahre]
Rutten et al.	2007	SRS	Linac	26	38%	62%	49 (16-84)	67
Lobato-Polo et al.	2009	SRS	GK	55	56,4%	43,6%	Mind 48	35
Karpinos et al.	2002	SRS	GK	75	31,5%	69,4%	48 (3-84)	62,5
Myrseth et al.	2009	SRS	GK	60	43,3%	56,6%	48	57,5
Kalogeridi et al.	2009	SRS	Linac	20	25%	75%	55 (36-84)	66
Roos et al.	2011	SRS	Linac	44	59,1%	40,9%	128 (108-184)	63
Chopra et al.	2007	SRS	GK	216	53,7%	46,3%	68 (max. 143)	56,5

Spiegelmann et al.	2001	SRS	Linac	44	40,9%	59,1%	32 (12-60)	57
Iwai et al.	2007	SRS	GK	25	52%	48%	89 (36-132)	48
Flickinger et al.	2004	SRS	GK	313	52,4%	47,6%	24 (max 115)	56
Timmer et al.	2009	SRS	GK	97	53,6%	46,4%	-	56
Varughese et al.	2012	SRS	GK	45	57,7%	42,2%	50 (23-86)	53,2
Wowra et al.	2012	SRS	GK /CK	386	45,6%	54,4%	Mind 36	55,5
Chombs et al.	2005	FSRT	GK	106	44,3%	55,6%	48,5 (3-172)	61
Phi et al.	2009	FSRT	GK	30	53,3%	46,6%	48,5 (14-100)	32,5
Rasmussen et al.	2012	FSRT	Linac	42	47,6%	52,4%	60 (24-144)	57
Poen et al.	1999	FSRT	Linac	33	63,3%	36,4%	6-24	50
Williams et al.	2002	FSRT	Linac	125	56,8%	43,2%	21,6 (12-68,4)	54,1
Meijer et al.	2003	FSRT/SRS	Linac	129	-	-	33 (12-107)	56
Collen et al.	2011	FSRT/SRS	Linac	119	48,7%	51,3%	62 (6-136)	59
Kondziolka et al.	1998	FSRT/SRS	GK	162	44%	56%	-	60
Andrews et al.	2001	FSRT/SRS	GK/ Linac	125	45,6%	54,4%	117	59
Combs et al.	2010	FSRT/SRS	Linac	200	42%	58%	75 (2-22)	-
Kopp et al.	2011	FSRT/SRS	Linac	115	49,6%	50,4%	32,1 (2,4-97,2)	59,6
Langenberg et al.	2012	FSRT/SRS	Linac	37	43%	57%	40 (16-79,5)	61,6
Pollock et al.	2006	FSRT/SRS	GK	46	58,7%	41,3%	42 (12-62)	53,9

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass nicht nur in der vorliegenden Studie häufiger Frauen bestrahlt wurden, sondern dass dies auch oft in der Literatur zu finden ist. Bildet man aus den angegebenen Studien einen Durchschnittswert, so wurden mit 51,5% minimal mehr Frauen einer Behandlung mit strahlentherapeutischem Ansatz unterzogen. Von einem relevanten Geschlechterunterschied lässt sich somit nicht sprechen.

In der aktuellen Studie betrug die Nachbeobachtungszeit 36,2 Monate, womit viele Studien eine längere Nachbetreuungszeit vorweisen. Die geringste Nachbetreuung wiesen Poen et al. mit teils 6 Monaten auf und die längste Roos et al. mit 128 Monaten.

Bildet man aus den Angaben der verschiedenen Studien bezüglich des Patientenalters den Median, so erhält man einen Durchschnitt von 55,8 Jahren. Auch der Altersdurchschnitt unserer Studie weicht hiervon nicht nennenswert ab und deckt sich somit auch mit den Angaben in der Literatur.

In unserer Analyse litten 5,2% der Patienten an einem rein extrameatalen, 29% an einem rein intrameatalen und 64,1% an einem intra- und extrameatalen VS. 1,6% litten an einem verdrängend wachsenden VS.

Rutten et al. beschrieb 2007, dass bei 7% seiner Patienten der Tumor ausschließlich intrameatal lag und bei 69% intra- und extrameatal. 11,5% der Tumore wuchsen verdrängend. Kalogeridi et al. dagegen hatte keinen Patienten mit einem rein intrameatal gelegenen Tumor, sondern 35% mit einem extrameatalen und 75% mit intra- und extrameatalem Wachstum. Karpinos et al. 2002 verzeichnete 31,9% intrameatale, 30,1% extrameatale und 38,8% intra- und extrameatale Tumore. Iwai et al. 2007 schloss nur Patienten mit intrameatalem VS in seine Studie ein. Die Patienten bei Combs et al. 2005 litten mit 12,3% an einem rein intrameatalen VS, 3,7% an einem extrameatalen und 83,9% an einem intra- und extrameatalen Tumor.

Insgesamt bilden die intra- und extrameatal wachsenden Tumoren in allen Studien, wie in der vorliegenden Arbeit, die Mehrheit.

Eine der aktuelleren und mit größerem Patientenkollektiv in Deutschland durchgeführten Studien wurde von Combs et al. 2010 veröffentlicht. In Heidelberg wurden über einen 18-Jahres-Zeitraum 200 Patienten mit einem VS bestrahlt. Davon waren 42% Männer und 58% Frauen, was der Geschlechterverteilung in unserer Studie sehr ähnelt. Allerdings wurde von Combs mit 8% deutlich häufiger eine Assoziation mit NFII registriert im Vergleich zu unserer Arbeit (1,2%).

Welche Seite von dem Tumor betroffen war, deckt sich in etwa mit unserer Studie. Bei Combs et al. traten 49% der VS rechts, 50% links und 1% bilateral auf. Auch in unserer Arbeit konnte keine Assoziation des Tumors zu einer bestimmten Seite gezeigt werden (rechts: 51%, links: 49%).

18% der Patienten von Combs et al. unterzogen sich im Vorfeld bereits einer chirurgischen Intervention, was sich mit unseren 18,9% in etwa deckt. Combs berichtet, dass zwischen der chirurgischen Intervention und einer Tumorprogression bzw. der Strahlentherapie ein Zeitraum von durchschnittlich 58 Monaten (1-240 Monaten) lag. Diesbezüglich wurden in unserer Studie keine Untersuchungen vorgenommen.

Bei Combs wurden alle Patienten erstmalig sechs Wochen nach Intervention gesehen, dann in einem Drei-Monats-Abstand im ersten Jahr. Danach wurde das Intervall auf sechs Monate

erweitert, bis letztendlich eine Kontrolle jährlich erfolgen konnte. Dieses Prinzip wurde auch an der Charité verfolgt, jedoch traten hier häufig Abweichungen auf, da ein Großteil der Patienten ihren Wohnort außerhalb Berlins hatte und durch die weitere Anreise flexiblere Nachbeobachtungstermine benötigte. Unsere Nachbeobachtungszeit lag mit 36,2 Monaten deutlich unter der von Combs (75 Monate).

Eine weitere sehr aktuelle Studie aus Deutschland wurde von Kopp et al. 2011 veröffentlicht. Hier wurden von Mai 1997 bis Juni 2007 115 Patienten bestrahlt. Davon waren 49,6% Männer und 50,4% Frauen. Diese Verteilung ist nahezu identisch mit der in unserer Arbeit.

Wie bei Combs et al. wurden auch bei Kopp et al. mehr Patienten mit NFII (3,5%) verzeichnet. Über die Ausdehnung bzgl. intra- und/oder extrameatal wurden in der Arbeit von Kopp et al. keine Angaben gemacht. 43,5% der Tumore lagen hier auf der linken Seite und 56,5% auf der rechten, wobei genau betrachtet von allen Patienten 5,2% an einem bilateralen VS litten.

7,9% der Patienten erhielten bereits vor Bestrahlung eine chirurgische Intervention.

Als mittlere Follow-up-Zeit wurden 32,1 Monate angegeben. Die Nachsorge wurde wie folgt gestaltet: Kontrolle nach sechs Wochen nach Therapieende, danach alle sechs Monate für die nächsten zwei bis drei Jahre. Bei jedem Kontakt wurden MRT-Aufnahmen angefertigt sowie Symptome anhand von Befragung, Tests und Fragebögen evaluiert.

5.2 Vergleich mit Ergebnissen der stereotaktischen Radiochirurgie in der Literatur

Bei der strahlentherapeutischen Behandlung von VS stehen verschiedene Methoden zur Auswahl. Es besteht die Möglichkeit zur stereotaktischen Radiochirurgie und der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie. Da in unserer Studie beide Techniken angewandt wurden, sollen die Ergebnisse getrennt im Nachfolgenden diskutiert werden. Die Ergebnisse hierzu in der Literatur sind in Tabelle 31 aufgelistet.

Tabelle 31: Literaturergebnisse von SRS bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten

Autor	Jahr	Dosis	Symptome	Wachstumsverhalten
Wowra et al.	2012	12,8 Gy	Toxizität Gehör: 31,1% „alltagstaugliches Gehör“ bei 75,1% erhalten Toxizität N. facialis: 1,8% Toxizität N. trigeminus: 2,1%	

Varughese et al.	2012	32,6 Gy (24-40)	Gehör: 79% Kontrolle N. fazialis normal: prä-STX: 98%, post-STX: 93% Schwindel: prä-STX: 44%, post-STX: 24% Tinnitus: prä-STX: 80%, post-STX: 89%	5-Jahres-Kontrollrate: 93,9%
Timmer et al.	2009	19,9 Gy (16-25,5)	Gehör: besser/gleich 78% Tinnitus: besser/gleich: 75% Schwindel: besser/gleich: 78% N. fazialis Störung: besser/gleich 92% N. trigeminus Störung: besser/gleich 82%	
Flickinger et al.	2004	13 Gy (12-13)	N. fazialis: 0% Toxizität N. trigeminus Störung: 95,6% Kontrolle Gehör: 70,3% Kontrolle	98,6% Kontrolle
Iwai et al.	2008	12 Gy	Toxizität N. fazialis: 4% Toxizität N. vestibularis: 8% Gehör: 64% Kontrolle	Regress: 88% Status idem: 8% Progress: 4%
Spiegelmann et al.	2001	14,5 Gy (11-20)	Toxizität N. fazialis: 8% Gehör: 71% Kontrolle Toxizität N. trigeminus: 18%	Regress: 75% Status idem: 23% Progress: 2,3%
Roos et al.	2011	12 Gy, 14 Gy	Toxizität N. fazialis: 8% Gehör: 24% 10-Jahres-Kontrolle Toxizität N. trigeminus: 18%	Regress: 62% Status idem: 36% Progress: 1%
Chopra et al.	2007	13 Gy (12-13)	Toxizität N. fazialis: 0% Gehör: 97% Kontrolle N. trigeminus: 94,9% Kontrolle	98,3% 10-Jahres-Kontrollrate
Kalogeridi et al.	2009	11-12 Gy	Toxizität N. fazialis: 0% Toxizität N. trigeminus: 0%	Regress: 58% Status idem: 42% Progress: 0%
Myrseth et al.	2009	12 Gy	Gehör: Zunahme HB-Skala D von 42,3% auf 61,6% Toxizität N. fazialis: 1,8% Schwindel: Besserung bei 3,3% Tinnitus Zunahme: 1,3%	
Karpinos et al.	2002	14,5 Gy	Tinnitus besser/gleich 73,5% Toxizität N. fazialis: 0% Schwindel: besser/gleich 77,6%	Regress: 36,4% Status idem: 54,4% Progress: 9%

			Toxizität Gehör: 34,7%	
Lobato-Polo et al.	2008	13 Gy (11-20)	N. fazialis: 97% Kontrolle Gehör: 88% Kontrolle N. trigeminus: 93% Kontrolle	Regress: 66% Status idem: 26% Progress: 18%
Rutten et al.	2007	10-14 Gy	Gehör: 69% Kontrolle Toxizität N. trigeminus: 8% Toxizität N. fazialis: 0%	Regress: 88% Status idem: 8% Progress: 4%
Kondziolka et al.	1998	16 Gy	N. fazialis: 79% Kontrolle Toxizität N. vestibularis: 4% Gehör: 51% Kontrolle	Regress: 38,1% Status idem: 58,8% Progress: 3,1%
Aktuelle Studie		13,5 Gy	N. trigeminus: 89,6% Kontrolle N. fazialis: 93,9% Kontrolle N. vestibularis: 85,7% Kontrolle Tinnitus: 87,4% Kontrolle N. cochlearis: 73% Kontrolle	Regress: 42,3% Status idem: 45,7% Progress: 12%

Der Großteil der Studien verwendete eine Dosis unter 15 Gy, lediglich Kondziolka et al., Varughese et al. und Timmer et al. setzten höhere Dosen ein.

In unserer Studie konnten wir eine Verbesserung bzw. gleichbleibende Symptomatik bzgl. N. trigeminus in 89,6% der Behandlungsfälle erzielen. Betrachtet man die vorliegenden Studien, so deckt sich unser Ergebnis mit den Angaben der anderen Autoren. Als einzige Abweichung geben Kalogeridi et al. eine Toxizität von 0% an, alle anderen Ergebnisse geben Werte von 82%-95% Kontrolle an.

Eine Schädigung des N. fazialis durch das VS, aber auch durch die strahlentherapeutische Intervention ist möglich. In den wenigeren Fällen, so auch in unserer Studie mit 6,1%, trat jedoch durch die Radiochirurgie eine Verschlechterung der Symptomatik ein. Durch die übrigen Studien, in welchen die Toxizität der Bestrahlung mit 0-8% angegeben ist, wird jedoch gezeigt, dass das Risiko, eine zusätzliche Schädigung des N. fazialis durch die stereotaktische Radiochirurgie zu bewirken, relativ gering ausfällt, aber möglich ist.

62,6% unserer Patienten litten bereits vor unserer Behandlung an einem Schwindel. Von diesen Patienten profitierten 28,6% im Sinne einer Beschwerdeverbesserung durch die Radiochirurgie. Somit konnte insgesamt bei 85,7% aller Patienten eine Verbesserung oder zumindest ein Gleichbleiben der Beschwerden erzielt werden. Auch bei Varughese et al. verringerte sich die Anzahl von Schwindelpatienten um 20%. Timmer et al. beschreiben eine Kontrolle der Schwindelsymptomatik mit 78%, Iwai et al. mit 92%, Karpinos mit 77,6% und Kondziolka mit 96%. Insgesamt beschreiben alle Autoren, dass eine Verbesserung und eine Verschlechterung

möglich ist, jedoch wurde die Variable „Schwindel“ selten in den Studien mit einbezogen, so dass eine aussagekräftige Vergleichbarkeit bisher nicht gegeben ist.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie als VS-typisches Symptom Tinnitus untersucht. Durch die Radiochirurgie konnte bei 73,1% ein Steady state und bei 14,3% sogar eine Verbesserung erreicht werden. Bei 12,6% verschlechterte sich allerdings die Beschwerdeintensität. In der Literatur ist hierüber nur wenig zu finden. Bei Varughese et al. vergrößerte sich die Anzahl an Patienten mit Tinnitus von 80% auf 89%. Bei Timmer et al. lag die Kontrolle im Sinne von verbesserter oder gleichbleibender Intensität bei 75% und damit unter unserem Ergebnis. Allerdings wurde hier auch eine deutlich höhere Bestrahlungsdosis angewandt. Ebenso beschreiben Karpinos et al. eine geringere Kontrollrate mit 73,5%, wobei hier eine ähnliche Dosis mit 14,5 Gy zum Einsatz kam. Wieso in unserer Studie eine bessere Kontrollrate erzielt wurde, lässt sich anhand der geringen Datenlage nicht eruieren.

Da vor allem das Gehör durch den Tumor in Mitleidenschaft gezogen wird, stellt dies die größte Herausforderung dar, insbesondere im Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden. In unserem Fall blieb bei 62,6% das Hörvermögen nach Intervention gleich, bei 10,4% verbesserte sich das Hörvermögen und bei 26,9% trat eine Verschlechterung ein. In der Literatur weichen hierzu die Angaben weit voneinander ab. Die geringste Kontrollrate beschreiben Roos et al. mit 24% und die höchste Chopra et al. mit 97%. Insgesamt befindet sich unsere Rate von 73% im Mittelfeld. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Erfolg bezüglich Hörvermögen sehr wahrscheinlich von vielen Faktoren abhängig ist und nur schwer eine Aussage bzgl. Outcome möglich ist.

Der Erfolg einer strahlentherapeutischen Intervention definiert sich auch am Wachstumsverhalten nach Intervention. Erreicht man einen Wachstumsstopp oder eine Reduktion von Tumormasse, so spricht man von Tumorkontrolle. In unserer Studie konnte dies bei 88% aller Patienten mit stereotaktischer Radiochirurgie erreicht werden. Damit liegt unser Ergebnis knapp unter denen der Literatur. Hier findet man tendenziell höhere Erfolgsraten mit 90,8% (Karpinos et al. 2002) bis 100% (Kalogeridi et al. 2009), wobei Kalogeridi et al. von den betrachteten Studien die geringste Fallzahl aufweisen. Prinzipiell ist jedoch ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit einer Tumorkontrolle durch stereotaktische Radiochirurgie durchaus realistisch ist.

5.3 Vergleich mit Ergebnissen der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie in der Literatur

Als Alternative zur stereotaktischen Radiochirurgie steht die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie zur Verfügung. Diese wurde bei 59 unserer Patienten angewendet. Bei der Literaturrecherche fiel aufgrund der geringen Anzahl von veröffentlichten Studien (siehe Tabelle 32) auf, dass diese Art der Strahlenbehandlung bisher eher eine untergeordnete Rolle spielt.

Tabelle 32: Literaturergebnisse von FSRT bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten

Autor	Jahr	Dosis	Symptome	Wachstumsverhalten
Combs et al.	2005	57,6 Gy	Gehör: NF II-negative-Pat.: 98% Kontrolle NF II-positive-Pat.: 64% Kontrolle Toxizität N. trigeminus: 3,4% Toxizität N. fazialis: 2,4%	5-Jahres-Kontrollrate: 93%
Phi et al.	2009	24,4 Gy (18,1-28)	Gehör: 33% Kontrolle Toxizität N. fazialis: 5,6% Toxizität N. trigeminus: 2,8% Toxizität N. vestibularis: 3%	Regress: 39% Status idem: 31% Progress 31%
Rasmussen et al.	2012	54 Gy	Toxizität Gehör: 31% Toxizität N. fazialis: 4,7% Toxizität N. trigeminus: 0%	10-Jahres-Kontrollrate: 85%
Poen et al.	1999	21 Gy	Gehör: 77% Kontrolle Toxizität N. fazialis: 3% Toxizität N. trigeminus: 16% Toxizität N. vestibularis: 6%	Regress: 34% Status idem: 63% Progress: 3%
Williams et al.	2002	25-30 Gy	Gehör: besser/gleich: 69,8% Toxizität N. fazialis: 0% Toxizität N. trigeminus: 0,8%	Regress: 12% Status idem: 88% Progress: 0%
Aktuelle Studie		35 Gy, 41,8 Gy, 47,24 Gy, 54 Gy, 59,4 Gy	N. trigeminus: 92,7% Kontrolle, 3,6% Qualitätsveränderung N. fazialis: 96,4% Kontrolle N. vestibularis: 74,5% Kontrolle Tinnitus: 96,4% Kontrolle N. cochlearis: 81,8% Kontrolle	Regress: 52,9% Status idem: 39,2% Progress: 7,8%

Betrachtet man die verschiedenen Gesamtdosen, die bei den verschiedenen Studien zum Einsatz kamen, so fällt auf, dass in unserer Studie mit 59,4 Gy die höchsten Dosen verwendet wurden. Allerdings applizierten wir diese lediglich bei 3,4% der FSRT-Patienten. Am häufigsten setzten wir eine Gesamtdosis von 35 Gy mit ca. 61% ein. Da uns insgesamt relativ wenige Veröffentlichungen vorliegen, lässt sich ein eindeutiger Trend, was die optimale Bestrahlungsdosis betrifft, nicht erkennen.

Eine Schädigung des N. trigeminus kann bereits vor Bestrahlung bestehen und durch die Intervention beeinflusst werden. Insgesamt fällt eine negative Auswirkung bzgl. Beschwerdeintensität in allen Studien relativ gering aus. Die größte Toxizität beschreiben Poen et al. mit 16%, wobei hier die geringste Gesamtdosis mit 21 Gy appliziert wurde. Einzig in unserer Studie wurde die Qualität der Beschwerden mit einbezogen. Bei 3,6% der Patienten trat eine Veränderung der Qualität, aber nicht der Intensität auf.

Vergleicht man die Angaben zu den Ergebnissen bzgl. des N. fazialis, so sieht man, dass die Schädigungsrate in allen Studien unter 5% liegt und damit die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie kein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung darstellt. Williams et al. geben sogar eine Toxizität bei 0% an. In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang mit einer notwendigen posttherapeutischen Cortisongabe nachweisen ($p=0,002$). Schwindel im Sinne einer Beteiligung des N. vestibularis wurde nur bei zwei weiteren Studien als Variable in die Auswertung mit einbezogen. Poen et al. geben eine Toxizität von 6% an und Williams et al. deutlich weniger mit 0,8%. Verglichen mit unserem Ergebnis fallen diese Ergebnisse deutlich besser aus, allerdings wurden in unserer Studie auch höhere Gesamtdosen eingesetzt. Außerdem trat eine Verschlechterung signifikant häufiger bei Frauen auf ($p=0,026$). Tinnitus als Begleitsymptom wurde in keiner der Studien als Variable mit in die Berechnungen einbezogen. Somit ist kein Vergleich unseres Ergebnisses möglich.

Die Beeinträchtigung des Gehörs wurde allerdings bei allen Autoren berücksichtigt. Combs et al. trennen die Ergebnisse auf in Patienten, welche von NFII betroffen waren und welche nicht. Hier fällt deutlich eine negative Beeinflussung des Ergebnisses durch die Komorbidität auf. So verzeichnet sie eine Kontrollrate von 98% bei Patienten ohne NFII und eine Rate von 64% bei NFII-positiven Patienten. Während die restlichen Angaben eine Toxizität um ca. 30% wiedergeben, so beschreiben Phi et al. ein deutlich schlechteres Ergebnis mit lediglich 33% Kontrollrate. Allerdings wurden hier auch nur Patienten mit NF II in die Studie eingeschlossen. Möglicherweise erklärt dies auch die vergleichsweise niedrigere lokale Kontrollrate von 70%. Die restlichen Autoren erzielten eine Kontrollrate von 85% bis 100% (Williams et al. 2002). Somit ist unser Ergebnis mit 79,7% gering unter den angegebenen Werten.

5.4 Vergleich mit Ergebnissen von gemischten Studien in der Literatur

Aufgrund der geringen Anzahl isolierter Studien mit FSRT werden im Weiteren nun Studien zum Vergleich herangezogen, welche beide Techniken, also auch SRS, zur Behandlung von VS angewendet haben (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Literaturergebnisse von gemischten Studien bzgl. Symptome und Wachstumsverhalten

Autor	Jahr	Dosis	Symptome	Wachstumsverhalten
Meijer et al.	2003	SRS: 10 Gy, 12 Gy FSRT: 20Gy, 25 Gy	N. fazialis: 97% Kontrolle mit FSRT 93% Kontrolle mit SRS Gehör: 61% Kontrolle mit FSRT 75% Kontrolle mit SRS N. trigeminus: 98% Kontrolle mit FSRT 92% Kontrolle mit SRS	5-Jahres-Kontrollrate: Tumor >2,5cm: 94% Tumor <2,5cm: 96%
Collen et al.	2011	SRS: 12,5 Gy (11-14) FSRT: 2x25 Gy, 4x10 Gy, 3x10 Gy	N. Fazialis: 88% Kontrolle (83% SRS, 97% FSRT) Gehör: 68% Kontrolle (82% SRS, 59% FRST)	5-Jahres-Kontrollrate: 95%
Andrews et al.	2001	SRS: 12 Gy FSRT: 50 Gy	N. fazialis: 98% Kontrolle Gehör: Zunahme in GR III-IV: 47% in SRS, 14,7% FRST N. trigeminus: 95% Kontrolle mit SRS 93% Kontrolle mit FSRT	SRS: 98% Kontrollrate FSRT: 97% Kontrollrate
Combs et al.	2010	SRS: 13 Gy FSRT: 57,6 Gy	Toxizität von Tinnitus: SRS: 3%, FSRT: 2,9% Toxizität N. trigeminus: SRS: 7%, FSRT: 3% Gehör: 69% Kontrolle Toxizität N. fazialis: SRS: 17%, FSRT: 2%	10-Jahres-Kontrollrate: 96%
Kopp et al.	2011	SRS: 12 Gy FSRT: 54 Gy	Gehör: SRS: 85% Kontrolle FSRT: 79% Kontrolle Toxizität N. trigeminus: SRS: 13%, FSRT: 0%	SRS: 98,5% Kontrollrate FSRT: 97% Kontrollrate

			Toxizität N. fazialis: SRS 0%, FSRT: 0%	
Langenberg et al.	2011	SRS: 12-12,5 Gy FSRT: 54 Gy		Regress: 65% Status idem: 22% Progress: 13%
Aktuelle Studie		SRS: 13,5 Gy FSRT: 35 Gy, 41,8 Gy, 47,24 Gy, 54 Gy, 59,4 Gy	SRS: N. trigeminus: 89,6% Kontrolle N. fazialis: 93,9% Kontrolle N. vestibularis: 85,7% Kontrolle Tinnitus: 87,4% Kontrolle N. cochlearis: 73% Kontrolle FSRT: N. trigeminus: 92,7% Kontrolle, 3,6% Qualitätsveränderung N. fazialis: 96,4% Kontrolle N. vestibularis: 74,5% Kontrolle Tinnitus: 96,4% Kontrolle N. cochlearis: 81,8% Kontrolle	Gesamt: Regress: 44,7% Status idem: 44,2% Progress: 11,1%

In allen Studien wurden mit der SRS-Technik vergleichbare Applikationsdosen verwendet, während auch hier die Dosen bei der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie wieder erheblich schwanken. Jedoch lässt sich ein Trend zu tendenziell etwas höheren Dosen erkennen. So setzten Andrews et al., Combs et al., Kopp et al. und Langenberg et al. Gesamtdosen zwischen 50 Gy und 57,6 Gy ein. Bei Kopp et al. wurden Patienten, die an einem Tumor <1,5cm Durchmesser litten, einzeitig mit 12 Gy (59,1%) bestrahlt und alle größeren Tumore fraktioniert mit 54 Gy (40,9%).

Betrachtet man die vorliegenden Daten inklusive unserer Studie bzgl. des N. trigeminus, so scheint die fraktionierte Radiotherapie der stereotaktischen Radiochirurgie überlegen zu sein, wobei die Abweichungen zwischen den Techniken insgesamt alle unter 15% liegen. Einzig bei Andrews et al. gelang eine bessere Kontrolle mit der stereotaktischen Radiochirurgie. Bei uns trat signifikant häufiger eine Veränderung in der Beschwerdequalität bei FSRT-Patienten auf (p=0,045).

Eindeutiger sind die Ergebnisse bzgl. des N. fazialis. In allen Studien, außer von Andrews et al., welcher keine getrennten Angaben hierzu machte, ist die fraktionierte stereotaktische

Radiotherapie der stereotaktischen Radiochirurgie überlegen. Dies deckt sich auch mit unseren Ergebnissen (SRS: 93,9% Kontrolle; FSRT: 96,4 Kontrolle), wobei vor allem eine neu erlangte Beschwerdefreiheit durch die fraktionierte Radiotherapie signifikant häufiger zu verzeichnen war ($p=0,048$).

Auch die in diesem Kapitel herangezogenen Veröffentlichungen machten keine Angaben zu einer Schwindelsymptomatik. Kopp et al. beschreiben zwar den Schwindel als Symptom ebenfalls vor und nach Bestrahlung befragt zu haben, jedoch wurde dieses Thema im Verlauf nicht weiter erläutert. In unserer Studie zeigt sich ein Vorteil für die SRS.

In unserer Arbeit profitierten mehr Patienten von der fraktionierten Radiotherapie bzgl. Tinnitus als von der stereotaktischen Radiochirurgie (96,4% vs. 87,4%). Insbesondere eine stabile Symptomatik trat signifikant häufiger auf ($p=0,045$). Lediglich Combs et al. bezogen dieses Symptom 2010 in ihre Arbeit mit ein. Sie verzeichneten jedoch nur einen vernachlässigbaren Vorteil zugunsten FSRT (2,9% Toxizität vs. 3%).

Die Beeinträchtigung des Gehörs möglichst auf dem Niveau vor Bestrahlung zu halten oder im optimalen Falle sogar zu verbessern ist ein Ziel, mit welchem sich alle der Autoren beschäftigten. Die Datenlage gibt unterschiedliche Ergebnisse wieder. Meijer et al., Collen et al. und Kopp et al. erreichten eine bessere Kontrolle mit stereotaktischer Radiochirurgie, wohingegen Andrews et al., Combs et al. wie wir ein positives Outcome mit der fraktionierten Radiotherapie verzeichnen. Insgesamt lässt sich häufig eine Mitbeteiligung des Gehörs durch Bestrahlung nicht verhindern. Allerdings ist eine Unterscheidung zwischen strahlentherapeutischer Nebenwirkung und altersbedingter Erscheinung in vielen Fällen nicht möglich.

In unserer Studie wurde Cortison bei Patienten eingesetzt, die nach Intervention einen starken Anstieg an Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schindeln und Ähnliches zeigten.

In der Literatur sind hierzu nur wenige Angaben zu finden. Lediglich Combs et al. 2010 machten dazu Angaben. Im Gegensatz zu unserem Bedarfseinsatz wurde bei Combs routinemäßig 20 mg Dexamethason eine Stunde vor und sechs Stunden nach Bestrahlung zusammen mit einem H₂-Blocker als Magenschutz allen Patienten verabreicht.

Kim et al. veröffentlichten 2011 eine Studie zum Cortisoneinsatz bei der Bestrahlung von VS. Hierbei wurden drei Patientengruppen miteinander verglichen: In der ersten Gruppe hatten alle Patienten vor und nach Bestrahlung ein alltagstaugliches Gehör (Gardner-Robertson Klasse I und II), in der zweiten Gruppe hatten vor Bestrahlung alle ein gutes, danach ein schlechtes Gehör und erhielten deshalb Cortison (30 mg pro Tag bis Eintritt von Verbesserung). Als Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, die zwar eine Verschlechterung des Hörvermögens aufwiesen,

jedoch keine Cortisontherapie erhielten. Kim et al. konnten zwar keinen Unterschied in dem alltagstauglichen Gehör zwischen der Cortisongruppe und der Kontrollgruppe finden, jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Reintonaudiometrie, wo die Cortisongruppe positivere Ergebnisse erzielen konnte (51,5 dB vs. 63,7 dB, $p=0,025$).

Weitere Angaben dazu fehlen in der Literatur, so dass allgemein über eine positive Beeinflussung des Therapieerfolges keine Aussage möglich ist, sondern lediglich eine Tendenz zu erkennen ist.

5.5 Vergleich mit Ergebnissen der Chirurgie im Rahmen von „comparative effectiveness research“

Für die Behandlung eines VS steht neben der „wait and see“-Strategie und der Bestrahlung auch die Möglichkeit der chirurgischen Intervention zur Verfügung (Konziolka 2008).

Im Folgenden sollen auszugsweise Studien dargestellt werden, bei denen der Versuch einer chirurgischen Resektion unternommen wurde.

Chen et al. veröffentlichten 2010 eine Studie mit 145 Patienten, die an einem VS mittels suboccipitalem Zugangsweg operiert wurden. Patienten, die vorher bereits am Gamma Knife bestrahlt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen (3,5%). Vor der Operation litten 64,1% der Patienten an Tinnitus, 95,9% an schweren Gehöreinbußen bzw. an totalem Hörverlust, 39,6% an Schwindel, 37,2% an Sensibilitätsstörungen im Gesicht und 21% zeigten eine Beeinträchtigung des N. facialis. Im Follow-up waren 79,3% der Patienten bzgl. neurologischer Symptome (ausgenommen Symptome des N. facialis und N. vestibulocochlearis) beschwerdefrei. Der N. facialis konnte in 79,3% der Fälle verschont werden. Bei 4,8% musste eine End-zu-End-Anastomose konstruiert werden. Bei der Mehrheit (96,6%) gelang eine totale Resektion.

In der Studie von Samii et al. 2006 wurden VS von 200 Patienten mittels retrosigmoidalem Zugangsweg operiert. 9,5% der Patienten hatten bereits im Vorfeld eine chirurgische und 2,5% eine strahlentherapeutische Intervention. Vor dem Eingriff litten 31% der Patienten an einer Beteiligung des N. trigeminus, 6,5% des N. facialis, 94% des N. cochlearis, 49,5% des N. vestibularis und 49,5% wiesen Ohrgeräusche auf. Eine totale Resektion konnte in 98% der Fälle erreicht werden. Anatomisch konnte der N. facialis in 98,5% der Fälle verschont werden. 59% der Patienten zeigten postoperativ eine exzellente Funktion des N. facialis (House-Brackmann Grad I und II), 16% eine gute (House-Brackmann Grad III), eine mäßige 17% (House-

Brackmann Grad IV) und eine stark beeinträchtigte bis hin zur fehlenden Funktion 8% (House-Brackmann Grad V und VI). Somit wurde durch die Intervention insgesamt die Symptomatik bzgl. des N. facialis verbessert. Hier konnte eine deutliche Korrelation zur Tumorgröße festgestellt werden ($p < 0,05$). Ein funktionelles Hörvermögen konnte in 51% erhalten werden. Der Erfolg war hier abhängig von der Tumorgröße, der Ausdehnung und dem präoperativen Hörvermögen ($p < 0,05$). Die Anzahl von Patienten mit Tinnitus konnte deutlich reduziert werden. Symptome bzgl. des N. trigeminus verschwanden bei allen Patienten und Beschwerden bzgl. des N. vestibularis konnten auf 5,5% reduziert werden. Allerdings entwickelten 2% ein temporäres cerebrosпинаles Flüssigkeitsleck. Ein Patient (0,5%) litt im Verlauf an Rhinorrhoe, wodurch eine chirurgische Maßnahme notwendig wurde. 1,5% zeigten einen Hydrocephalus und erhielten eine temporäre externe Ventrikeldrainage. In zwei Fällen (1%) wurde mittels CT eine intracranielle Hämorrhagie entdeckt, welche allerdings konservativ behandelt werden konnte. 1,5% der Patienten wiesen im CT epidurale Lufteinschlüsse auf, die chirurgisch beseitigt werden mussten. Des Weiteren entwickelten 4,5% der Patienten andauernde postoperative Kopfschmerzen.

Wind et al. veröffentlichten 2011 eine Studie mit 176 Patienten, die mittels aller drei Möglichkeiten der chirurgischen Intervention (retrosigmoidaler, transtemporaler und translabyrinthärer Zugangsweg) behandelt wurden. Als Ziel der Operation stand der Erhalt des Gehörs im Focus, weshalb vorher und nachher Audiometrien durchgeführt wurden sowie das subjektive Empfinden mittels Fragebögen eruiert wurde. Postoperativ zeigte sich, dass viele Patienten zwar subjektiv eine Verminderung des Hörvermögens wahrnahmen, obwohl dies in einigen Fällen nicht den audiometrischen Testergebnissen entsprach. Am häufigsten wurden Hintergrundgeräusche als störend empfunden. Diese Abweichung zwischen subjektiver Empfindung und Messungen war statistisch signifikant ($p=0,005$). Allerdings zeigte sich auch generell eine signifikante Hörminderung nach Operation ($p=0,05$).

Arts et al. 2006 entfernten die VS seiner 73 Patienten über den transtemporalen Operationsweg. Bei ihm hatte neben dem Gehör auch die Schonung des N. facialis eine hohe Priorität. Von allen Patienten, die vorher einer AAO-HNO A oder B angehörten, gelang es ihm, dies bei 73% postoperativ zu erhalten. Eine Schonung des N. facialis gelang in 96% aller Fälle. Allerdings entwickelten 8% aller Patienten ein cerebrosпинаles Flüssigkeitsleck.

Der retrosigmoidale Zugangsweg wurde von Di Maio bei seinen 192 Patienten 2009 beschrieben. Auch hier wurde vor allem die Auswirkung der Operation auf die Toxizität bzgl. N. facialis und N. cochlearis begutachtet. Nach AAO-HNO Klassifikation konnte bei 21,4% ein alltagstaugliches Gehör gesichert werden und die Funktion des N. facialis blieb nach House-

Brackmann-Skala anschließend in Klasse 1 oder 2 bei 93,6%. Weiter wurden peri- und postoperative Komplikationen beschrieben. So wurde bei einem Patienten eine externe Ventrikeldrainage wegen eines Hydrocephalus notwendig. Außerdem kam es bei einem Patienten zu einer postoperativen Wundinfektion und ein weiterer Patient entwickelte eine Pseudomeningozele. In einem anderen Fall litt der Patient unter einer Kleinhirndysfunktion, welche sich vor allem im Gangbild äußerte. Zusätzlich wurde ein Todesfall verbucht. Hier handelte es sich um einen großen Tumor, so dass es während der Operation zu Verletzung eines Kleinhirngefäßes kam und damit verbunden zu einer Kleinhirnschwellung, so dass die Patientin trotz Kraniektomie postoperativ verstarb.

In der Studie von Bloch et al. 2010 wurde lediglich das Outcome bzgl. des N. facialis untersucht. Insgesamt wurden 624 Patienten einer chirurgischen Intervention zugeführt, wobei jedoch alle drei operativen Zugangswege zum Einsatz kamen. Dass jemand bereits vorher operiert wurde oder sich einer strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen hatte, wurde ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten, welche bereits vorher massive Einschränkungen im Sinne einer House-Brackmann-Klasse drei oder größer hatten, ebenfalls ausgeschlossen. So konnte bei 59% aller eingeschlossenen Patienten ein Schutz des N. facialis erreicht werden und bei 41% verschlechterte sich die Symptomatik zu Klasse drei bis sechs. Ein signifikanter Zusammenhang konnte mit der initialen Tumorgröße nachgewiesen werden ($p < 0,01$).

Eine der größten Studien wurde 2012 von Ammar et al. mit 1865 Patienten veröffentlicht. Hier wurde die Operation ausschließlich über den translabyrinthären Zugangsweg durchgeführt. Eine Totalresektion wurde in 92,33% erreicht. Von den 7,6% subtotal resezierten Tumoren war das Wachstumsverhalten bei 5,6% progredient. Postoperativ verblieben 59,87%. Ammar et al. beschreiben in ihrer Arbeit sehr ausführlich die zusätzlich aufgetretenen Komplikationen: cerebrospinale Flüssigkeitsleck (0,85%), Meningitis (0,1%), intracranielle Blutung (0,8%), abdominelles subcutanes Hämatom (3,48%), retroauriculäres subcutanes Hämatom (0,75%), Hemiparese (0,05%), seitliche Sinusvenenthrombose (0,05%), Lähmung des N. abducens (0,53%), cerebelläre Ataxie (0,69%), Aphasie (0,05%), Keratitis (0,1%) und Tod (0,1%). Auch hier wurde ein signifikanter Zusammenhang mit der Tumorgröße bzgl. N. facialis gemessen ($p = 0,001$).

In der nachfolgenden Tabelle werden drei Studien vorgestellt, die den direkten Vergleich von Strahlentherapie und Chirurgie unternahmen.

Tabelle 34: Vergleich von chirurgischen und strahlentherapeutischen Ergebnissen in der Literatur (AAO-HNO: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; ns: nicht signifikant)

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Technik	Signifikanzen
Pollock et al.	2006	n=82: 44% Chirurgie 56% Gamma Knife	Chirurg. Zugangswege: retrosigmoidal, translabyrinthär und über die mittlere Schädelgrube Bestrahlung: 12,2 Gy – 26,4 Gy	N. fazialis: Bestrahlung besser: 96% vs. 75%; p < 0,01 N.cochlearis (Klasse A oder B von AAO-HNO): Bestrahlung besser: 63% vs. 5%; p < 0,001 N. vestibularis: Bestrahlung besser: p < 0,02 Quality of life: Operation besser bzgl. körperlicher Schmerzen: p < 0,02 Tinnitus und Kopfschmerzen: ns Patientenalter: Operation deutlich jünger: p=0,03
Karpinos et al.	2002	n=96: 18,7% Chirurgie 81,3% Gamma Knife	Chirurg. Zugangswege: retrosigmoidal, translabyrinthär und über die mittlere Schädelgrube Bestrahlung: durchschnittlich 14,5 Gy	N. cochlearis: ns, überhaupt messbares Gehör: Bestrahlung besser: 57,5% vs. 14,4%; p=0,01 N. fazialis: Bestrahlung besser: p=0,002 N. trigeminus: Bestrahlung besser: p=0,004 Tinnitus: Chirurgie besser: p=0,04 N. vestibularis: ns Isodosis/ Isocenter/ Tumorgröße und andere Symptome: ns Zugangsweg und andere Symptome: ns Tumorgröße: bei Bestrahlung kleinere VS: p < 0,05 Wachstumsverhalten durch Behandlung: ns Krankenhausaufenthaltsdauer: bei Bestrahlung kürzer: p < 0,01 Postinterventionelle Komplikationen: Bestrahlung besser: p < 0,01
Myrseth et al.	2009	n=88: 31,8% Chirurgie 68,2% Gamma Knife	Chirurg. Zugangswege: suboccipital Bestrahlung: 12 Gy	N. cochlearis: Bestrahlung besser: p < 0,001 N. fazialis: Bestrahlung besser: p < 0,001 N. vestibularis: ns Tinnitus: ns Glasgow Benefit Score: Bestrahlung besser bzgl. total, physisch und generell: p=0,006, p=0,006, p < 0,03; sozial: ns

Patientenalter: ns

Patientenanzahl: Bestrahlung deutlich
mehr: p=0,001

Interessanterweise wurde bei keiner der genannten Studien eine Randomisierung vorgenommen. Die Zuteilung der Gruppen entstand auf Grund der eigenen Entscheidung der Patienten. In einigen Fällen mussten Patienten der Strahlentherapie zugeteilt werden, da eine Operationsfähigkeit nicht gegeben war (Myrseth et al. 2009). Alle schlossen Patienten mit NFII aus und behandelten nur Patienten mit unilateralem VS.

Karpinos et al. schlossen, im Vergleich zu den anderen beiden Autoren (Pollock et al.: Größe <3 cm, Myrseth et al.: Größe ≤ 25 mm), auch größere Tumore ein.

Pollock et al. analysierten nicht, wie sich eine Tumorkontrolle der beiden Techniken unterscheidet, weshalb er auch nur bedingt die Bestrahlung als Präferenz angab, denn man müsse die Langzeitergebnisse der Bestrahlung diesbezüglich noch berücksichtigen. Auch Myrseth et al. hatten diesen Punkt nicht in ihre Analysen mit einbezogen.

Da aber eine Tumorreduktion und im besten Falle eine totale Resektion bei einer operativen Herangehensweise das Ziel ist, schneidet hier die Chirurgie erwartungsgemäß deutlich besser ab. Insgesamt wird deutlich, dass die meisten Studien zur operativen Herangehensweise meist nur wenige VS-typische Symptome in ihre Beobachtung mit einbeziehen. Meist liegt das Augenmerk auf dem N. facialis oder noch häufiger auf dem Gehör. Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen strahlentherapeutischer und chirurgischer Behandlung durchführen zu können, müsste eine standardisierte Evaluation gleicher Variablen angewendet werden.

6 Schlussfolgerung

Zur Behandlung von VSs stehen dem Patienten verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl. Bisher galt die operative Herangehensweise als Goldstandard. Hierbei können sehr gute Ergebnisse bezüglich der Tumorreduktion erzielt werden (Rutten et al. 2007, Meijer et al. 2003, Collen et al. 2011).

Seit Einführung der Bestrahlung als Behandlungsmöglichkeit durch Dr. Leksell 1969 steigt jedoch die Anzahl an Tumoren, die bestrahlt werden. Jedoch lassen sich hier keine eindeutigen Behandlungsstrategien mit genauen Beschreibungen von Therapieempfehlungen in der Literatur finden.

Die Entscheidung für eine der Behandlungsoptionen sollte mit dem Patienten individuell sorgfältig getroffen werden. Hierbei spielen eventuelle Komorbiditäten, das Patientenalter und eventuelle Symptome, die bereits aufgetreten sind, eine Rolle.

Wenn der Patient sich für eine Bestrahlung entscheidet, so ist eine penible Vor- und Nachsorge sehr wichtig, um eventuelle strahlentherapeutische Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel, Übelkeit usw. frühzeitig mit Cortison behandeln zu können.

Des Weiteren haben unsere Ergebnisse sowie die der Literatur gezeigt, dass es keinen positiven Einfluss hat, hohe Dosen einzusetzen, sondern es besser ist, eher niedrigere Therapiedosen anzuwenden (Meijer et al. 2003, Combs et al. 2010, Collen et al. 2011, Andrews et al. 2001). Beide Techniken bieten Vor- und Nachteile für den eventuellen Ausgang bzw. Erfolg für die Therapie. Auch wenn unsere Ergebnisse keine Signifikanz aufwiesen, so ergaben sich Hinweise auf einen Vorteil zugunsten der stereotaktischen Radiochirurgie für ältere Patienten bezüglich einer Tumorreduktion.

Mittels fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie lassen sich die strahlentherapeutischen Nebenwirkungen aufgrund der Schonung des umliegenden Gewebes verringern. Aber vor allem lassen sich insgesamt gesehen bessere Ergebnisse bzgl. der Hirnnervenfunktionen erzielen.

Wurde im Anschluss aufgrund einer strahlentherapeutischen Nebenwirkung eine Cortisontherapie nötig, so wirkte sich dies nach unseren Untersuchungen fast in allen Bereichen negativ für den Behandlungserfolg aus. Dieser Effekt ist bisher nicht weiter geklärt und bedarf sicherlich weiterer Studien.

Bezüglich der Tumorreduktion lassen sich mit der Bestrahlung sehr gute Ergebnisse erzielen, auch wenn diese nicht mit den chirurgischen Ergebnissen vergleichbar sind.

Allerdings hat sich hier noch kein einheitlicher Maßstab in Bezug auf die Messmethode etabliert. So wird teilweise das Tumolvolumen gemessen und manchmal der Tumordurchmesser. Diese Tatsache erwies sich auch in unserer Studie als Problem, da zum Teil bei einem Patienten unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden. Van de Langenberg et al. veröffentlichten 2008 eine Studie zu diesem Problem und kamen zu dem Ergebnis, dass eine volumetrische Messung genauere Ergebnisse in Bezug auf das Wachstumsverhalten liefert als eine zweidimensionale Messung. Um noch bessere Vergleiche im Wachstumsverhalten der Tumore unter Bestrahlung anstellen zu können, sollte in der Zukunft die dreidimensionale Messung als Standard in der Verlaufsbegutachtung von VS eingeführt werden.

7 Zusammenfassung

Vestibularisschwannome sind gutartige Tumore, ausgehend von der Myelinscheide von Nervenfasern. Am häufigsten treten sie am vestibulären Anteil des VIII. Hirnnervens auf und sind vor allem im Kleinhirnbrückenwinkel oder im inneren Gehörgang gelegen. Zumeist ist nur eine Seite des Gehirns betroffen, jedoch kann dieser Tumor als Komorbidität bei Neurofibromatose Typ II auch beidseitig auftreten. Mit einer Inzidenz von 1/100.000 Einwohnern pro Jahr ist diese Erkrankung nicht selten und fordert deshalb die Frage nach Behandlungsmöglichkeiten. Als Therapien stehen folgende Optionen zur Auswahl: ein abwartendes Verhalten unter stetiger Kontrolle, eine chirurgische Resektion oder die Bestrahlung mittels Gamma-knife oder Linearbeschleuniger.

Da in der Literatur keine allgemeingültigen Therapieleitlinien zu finden sind, haben wir die Patienten, die sich an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité im Zeitraum von 1998 bis 2008 am Linearbeschleuniger bestrahlen lassen haben erfasst und unter Einbeziehung der Dosis, der Applikationsart (einzeitig oder fraktioniert) und der tumorspezifischen Symptome (Affektion des N. trigeminus, N. facialis, N. vestibularis, N. cochlearis und Tinnitus) die Effekte betrachtet. Insgesamt wurden 249 Patienten in die Studie eingeschlossen.

In unserer Untersuchung wurden zuerst die Ergebnisse beider Techniken einzeln analysiert und schließlich miteinander verglichen. Bezüglich des Tumolvolumens gab es keine signifikanten Unterschiede. Jede Technik hatte in verschiedenen Untersuchungsmerkmalen kleine Vorteile. Dominiert zum Beispiel als Symptom eine Beeinträchtigung des N. facialis, so ist dem Patienten

eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie zu empfehlen. Steht vor allem eine Tumorreduktion im Vordergrund, so empfiehlt sich für ältere Patienten eine stereotaktische Radiochirurgie. Aufgrund der guten Resultate der tumorspezifischen Symptome in beiden Gruppen bleibt die zu verwendende Technik weiterhin eine individuelle Entscheidung. Allerdings zeigten unsere Ergebnisse auch, dass Frauen in beiden Gruppen einen Nachteil bezüglich einer Schwindelsymptomatik im Vergleich zu Männern hatten, was sicherlich bei der Therapieentscheidung mitberücksichtigt werden sollte.

Damit ist die Bestrahlung als Behandlungsoption bezüglich Tumorreduktion nicht so effektiv wie eine chirurgische invasive Entfernung, jedoch ist das Behandlungsrisiko deutlich geringer. Sofern die Möglichkeit einer Bestrahlung besteht, sollte sie deshalb als mindestens gleichwertige Option neben der chirurgischen Entfernung beziehungsweise dem abwartenden Verhalten mit dem betroffenen Patienten diskutiert werden, da eine Operation wieder mit anderen Risiken wie zum Beispiel Infektion, Blutung oder auch eines Liquorlecks einhergeht.

Literaturverzeichnis

Abram S, Rosenblatt P, Holcomb S. "Stereotactic Radiation Techniques in the Treatment of Acoustic Schwannomas". *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 571-588

Ahn MS, Jackler RK, Lusitg LR. „The early history of the neurofibromatosis. Evolution of the concept of neurofibromatosis type 2". *Arch Otolaryngol* 1996; 122: 1240-1249

Andrews DW, Suarez O, Goldman HW et al. "Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1265-1278

Arthurs BJ, Lamoreaux WT, Giddings NA et al. "Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: case report and review of literature". *World J Surg Oncol* 2009; 18; 7: 100

Bennett M, Haynes DS. "Surgical Approaches and Complications in the Removal of Vestibular Schwannomas". *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 589-609

Bonneville F, Sarrazin J-L, Marsot-Dupuch K et al. „Usual lesions of the cerebellopontine angle. A segmental approach". *RadioGraphics* 2001; 21: 419-438

Chen L, Chen LH, Ling F, Liu YS, Samii M, Samii A. "Removal of vestibular schwannoma and facial nerve preservation using small suboccipital retrosigmoid craniotomy". *Chin Med J* 2010; 123(3): 274-280

Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. "Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 845-851

Collen C, Ampe B, Gevaert T et al. „Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e503-9

Combs SE, Volk S, Schulze-Ertner D, Huber PE, Thilmann C, Debus J. „Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FRST): long-term results in 106 patients treated in a single institution“. *Int J Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 75-81

Combs SE, Welzel T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J. „Differences in clinical results after linac-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas“. *Int J Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 193-200

Conley GS, Hirsch BE. “Stereotactic radiation treatment of vestibular schwannoma: indications, limitations and outcomes”. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18(5): 351-6

Fortnum H, O'Neill C, Taylor R et al. “The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost-effectiveness and natural history”. *Health Technol Assess* 2009; 13(18): iii-iv, ix-xi, 1-154

Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. “Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas”. *J Neurosurg* 2006; 105: 657-661

Holst B, Grunwald IQ, Brill G, Reith W. „Differenzialdiagnose von Raumforderungen im Kleinhirnbrückenwinkel“. *Radiologie* 2004; 44: 1113-1137

Imhof H, Henk CB, Dirisamer A, Czerny C, Gstöttner W. „CT und MRT tumoröser Veränderungen des Schläfenbeins“. *Radiologie* 2003; 43: 219-226

Iwai Y, Yamanaka K, Kubo T, Tsunemasa A. „Gamma knife radiosurgery for intracanalicular acoustic neuromas“. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 993-997

Kalogeridi MA, Georgolopoulou P, Kouloulis V, Kouvaris J, Pissakas G. „Long-term results of LINAC-based stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: The Greek experience“. *J Cancer Res Ther* 2009; 5(1): 8-13

Karpinos M, Teii BS, Zeck O et al. „Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery“. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1410-1421

Kim JW, Kim DG, Paek SH et al. "Efficacy of Corticosteroids in Hearing Preservation after Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: A Prospective Study". *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 25-33

Kondziolka D, Lunsford LD. "Future Perspectives in Acoustic Neuroma Management". *Prog Neurol Surg* 2008; 21: 247-54

Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. "Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas". *N Engl J Med* 1998; 339(20): 1426-1433

Kopp C, Fauser C, Müller A. „Stereotactic fractionated radiotherapy and linac radiosurgery in the treatment of vestibular schwannoma-report about both stereotactic methods from a single institution“. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1485-1491

Likhterov I, Allbright RM, Selesnick SH. "LINAC Radiosurgery and Radiotherapy Treatment of Acoustic Neuromas". *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 541-570

Lobato.Polo J, Kondziolka D, Zorro O, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. "Gamma knife radiosurgery in younger patients with vestibular schwannomas". *Neurosurgery* 2009; 65(2): 294-300

Matthies C, Samii M. „Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation“. *Neurosurgery* 1997; 40: 1-9

Meijer OWM, Vdertrop WP, Baayen JC, Slotman BJ. "Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(5): 1390-1396

Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. „Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study“. *Neurosurgery* 2009; 64: 654-663

Myrseth E, Pedersen PH, Møller P, Lund-Johansen M. „Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how?“. *Acta Neurochir* 2007; 149: 647-660

Murphy ES, Suh JH. „Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review“. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79 (4): 985-997

Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL et al. “Patients outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery”. *Neurosurgery* 2006; 59(1): 77-85

Roland PS, Eston D. „Stereotactic radiosurgery of acoustic tumors“. *Otolaryngol Clin N Am* 2002; 35: 343-355

Roos DE, Potter AE, Brophy BP. “Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: what happens lon term?”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 82(4): 1352-5

Roos DE, Potter AE, Zacest AC. “Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time”. *Radiother Oncol* 2011; 101(3): 420-4

Rutherford SA, King AT. “Vestibular schwannoma management: what is the “best” option?”. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 309-316

Rutten I, Baumert BG, Seidel L et al. „Long-term follow-up reveals low toxicity of radiosurgery for vestibular schwannoma“. *Radiother Oncol* 2007; 82(1): 83-89

Samii M, Gerganov V, Samii A. „Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via retrosigmoid approach in a series of 200 patients“. *J Neurosurg* 2006; 105: 527-535

Schaller B. „Die Chirurgie des Kleinhirnbrückenwinkels. Teil1: Allgemeine Bemerkungen“. *HNO* 2003; 51: 284-295

Schick B, Iro H. „Aktuelles Manegement bei Vestibularisschwannomen“. In: Biesinger B, Iro H. *HNO, Praxis heute, Schwindel*. Springer Verlag Heidelberg: 2007: 88-97

Schick U, Unterberg A. "Akustikusneurinome (Vestibularisschwannome) Behandlung aus neurochirurgischer Sicht". HNO 2011; 59(1): 16, 18-21

Schlote W, Riede U-N, Wiestler OD. „Nervensystem“. In: Riede UN, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme, Stuttgart, New York: 2004: 1112-1115

Schwager K. "Therapie des Akustikusneurinoms (Vestibularisschwannoms) aus der Sicht der HNO-Heilkunde". HNO Springer Verlag 2011; 59(1): 22, 24-30

Seol HJ, Jung HW, Park SH, et al. "Aggressive vestibular schwannomas showing postoperative rapid growth- their association with decreased p27 expression". J Neurooncol 2005; 75(2): 203-207

Spiegelmann R, Lidar Z, Gofman J, Alezra DA, Hadani M, Pfeffer R. „Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma“. J Neurosurg 2001; 94: 7-13

Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. "The natural history of vestibular schwannoma". Otol Neurotol 2006; 27(4):547-552

Stuschke M. „Grundlagen der Radioonkologie“ in Rübbe H. Uroonkologie, II. Springer Verlag Heidelberg 2007: 97-101

Unger F, Dominikus K, Haselsberger K. „Stereotaktische Radiochirurgie und Radiotherapie bei Akustikusneurinomen“. HNO Springer Verlag 2011; 59(1): 31-37

Unger F, Walch C, Papaefthymiou G, Trummer M, Eustacchio M, Pendel G. "Die Radiochirurgie des Akustikusneurinoms als minimal-invasive Alternative zur Mikrochirurgie". HNO Springer Verlag 1999; 47: 1046-1051

Van De Langenberg R, De Bondt BJ, Nelemans PJ, Baumert BG, Stokross RK. „Follow-up assessment of vestibular schwannomas: volume quantification versus two-dimensional measurement“. Neuroradiology 2008; 51: 517-524

Wiegand DA, Fickel V. „Acoustic neuroma -the patient’s perspective. Subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy and outcome in 541 patients“.Laryngoscope 1989; 99(2): 179-187

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Barbara Müllner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Wirksamkeit der stereotaktischen Radiochirurgie und der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie bei Vestibularisschwannomen (Akustikusneurinomen) – Ergebnisse der Charité (1997 – 2008)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Stefanie Barbara Müllner

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach, Direktor der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin, für die Möglichkeit, diese Studie anhand des Patientenstammes seiner Klinik durchführen zu können und die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation.

Spezieller Dank gebührt meinem Betreuer PD Dr. med. H. Badakhshi, welcher mir in vielen Stunden helfend zur Seite stand und mit viel Geduld und Motivation zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und half durchwegs mit konstruktiven Vorschlägen. Dank seiner Bereitschaft, Wissen weiterzugeben, konnte ich stets von seiner fachlichen Qualifikation in höchstem Maße profitieren.

Ferner danke ich dem gesamten Team der Hochschulambulanz der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Campus Virchow Klinikum für die stetige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die hilfreiche Kooperation.

Vor allem möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Archives, insbesondere bei Frau Sharpe, bedanken, die uns immer freundlich und tatkräftig bei der Aktenbeschaffung unterstützt haben.

Herrn Dr. Sander, Leiter der radiologischen Praxis in Berlin (Luisenstr. 12), danke ich für die unkomplizierte Bereitstellung aller Nachsorgeergebnisse unserer gemeinsamen Patienten.

Am Herzen liegt mir auch der Dank an meine Familie und meine Freunde für die stets aufbauenden Worte während der gesamten Zeit meiner Dissertation.