

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Prospektiver Vergleich der Behandlung des Vestibularisschwannoms mittels
Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie und LINAC-Radiochirurgie
innerhalb einer Institution**

Axel Müller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls
2. apl. Prof. Dr. H. P. Niedermeyer

Die Dissertation wurde am 21.02.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

Inhalt

I. EINLEITUNG.....	4
I. 1 Einführung.....	4
I. 2 Epidemiologie.....	4
I. 3 Anatomische Aspekte, Histopathologie.....	5
I. 4 Klinisches Bild.....	6
I. 5 Diagnostik.....	7
I. 5.1 Funktionelle Tests.....	7
I. 5.2 Bildgebende Verfahren.....	8
I. 5.3 Differentialdiagnose.....	9
I. 6 Behandlungsoptionen.....	9
I. 6.1 'Wait and see'.....	9
I. 6.2 Chirurgie.....	11
I. 6.3 Strahlentherapeutische Behandlung.....	13
I. 6.3.1 Hochpräzisionsbestrahlung – Technik und biologische Überlegungen.....	13
I. 6.3.2 Das Gamma-Knife.....	14
I. 6.3.3 Der Linearbeschleuniger.....	14
I. 7 Ziel der Arbeit.....	16
II. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	17
II. 1 Patienten.....	17
II. 2 Indikation.....	18
II. 3 Bestrahlungsplanung.....	19
II. 3.1 Linearbeschleuniger.....	19
II. 3.2 Kopffixation.....	19
II. 3.2.1 Radiochirurgie.....	19
II. 3.2.2 Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie.....	20
II. 3.3 Definition des Zielvolumens und der Risikoorgane, Dosisverteilung.....	21
II. 4 Nachuntersuchungen.....	23
II. 5 Datenevaluation.....	24
III. ERGEBNISSE.....	25
III. 1 Zielvolumina.....	25
III. 2 Tumorkontrolle.....	25
III. 3 Hörfunktion.....	25
III. 4 Ertaubung.....	29
III. 5 Fazialisparese.....	29
III. 6 Trigeminessymptomatik.....	33
III. 7 Vertigo und Tinnitus.....	38
IV. DISKUSSION.....	39
IV. 1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
IV. 2 Radiochirurgie.....	40
IV. 2.1 Tumorkontrolle nach Radiochirurgie.....	40
IV. 2.2 Analyse der Risikofaktoren bzgl. Tumorkontrolle nach Radiochirurgie.....	44
IV. 2.3 Nebenwirkungen nach Radiochirurgie.....	44
IV. 2.3.1 Hörfunktion.....	44
IV. 2.3.2 Tinnitus.....	47

IV. 2.3.3	Nervus Fazialis.....	47
IV. 2.3.4	Nervus Trigemini.....	48
IV. 2.3.5	Andere Nebenwirkungen.....	49
IV. 2.4	Analyse der Risikofaktoren für Nebenwirkungen nach Radiochirurgie.....	50
IV. 3	Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie.....	52
IV. 3.1	Dosis und Fraktionierung.....	52
IV. 3.2	Tumorkontrolle.....	54
IV. 3.3	Nebenwirkungen nach Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie.....	56
IV. 3.3.1	Hörfunktion.....	56
IV. 3.3.2	Nervus Fazialis.....	58
IV. 3.3.3	Nervus Trigemini.....	60
IV. 3.3.4	Andere Nebenwirkungen.....	62
IV. 3	Radiochirurgie vs. Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie.....	62
IV. 4.1	Tumorkontrolle.....	64
IV. 4.2	Erhalt der Hörfunktion.....	64
IV. 4.3	Erhalt der Fazialis- und Trigemini-funktion.....	65
IV. 4.4	Tumorgröße.....	65
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
VI.	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN.....	67
VII.	LITERATURVERZEICHNIS UND ANHANG.....	68

I. EINLEITUNG

I. 1 EINFÜHRUNG

Vestibularisschwannome (VS) oder Akustikusneurinome sind von den Schwannschen Zellen aus wachsende, benigne Tumoren, die meist vom vestibulären Anteil des achten Hirnnerven ausgehen. Im Jahre 1910 beschrieb Henschen zum ersten Mal diesen Tumor mit seiner Anatomie und Pathologie und führte die Bezeichnung *'Akustikusneurinom'* ein - trotz der Herkunft des Tumors aus den Schwannschen Zellen. Das *'National Institut of Health'* entschied 1992: „Der Ausdruck Vestibularisschwannom wird dem Begriff Akustikusneurinom vorgezogen, da diese Tumoren aus Schwannschen Zellen entstehen und typischerweise den vestibulären anstatt den akustischen Anteil des achten Hirnnerven umfassen“. So wird in dieser Arbeit der Terminus *'Vestibularisschwannom'* (VS) gebraucht, obwohl der Begriff Akustikusneurinom in der Literatur weiter verbreitet ist. Weitere Synonyme sind: Schwann-Zell-Tumor und Schwannom.

Vestibularisschwannome finden sich im Kleinhirnbrückenwinkel sowie im inneren Gehörgang und sind durch langsames Wachstum charakterisiert. Sie können durch eine Erosion des inneren Gehörgangs lokal destruierend wirken und durch Kompression die Hirnnerven V, VII und VIII sowie ferner IX und X in Mitleidenschaft ziehen. Größere Tumore können zu einer Kompression des Hirnstamms und des IV. Ventrikels und somit zu einer Verlegung der Liquorabflusswege bis hin zum Hydrozephalus führen.

Berücksichtigt man alle Eigenschaften dieser Tumoren, so muss zwischen drei Behandlungsoptionen entschieden werden: erstens der Möglichkeit, Abzuwarten (*'wait and see'*), zweitens der Chirurgie und drittens der Strahlentherapie, also der Radiochirurgie (RC) oder der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie (SFS). Nach einem kurzen Überblick über die Behandlungsformen wird in dieser Arbeit die Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie mit der Radiochirurgie vergleichend diskutiert.

I. 2 EPIDEMIOLOGIE

VS machen etwa 8 bis 10% der Hirntumoren beim Erwachsenen aus und stellen 80 bis 90% der Tumore am Kleinhirnbrückenwinkel dar. Sie sind somit die häufigsten intrakraniellen Neurinome. Die Inzidenz beträgt etwa 13 VS / 1 Million Einwohner im Jahr, hingegen wurden bei Autopsien subklinische VS bei 1% aller Patienten gefunden (Tos et al. 2004; Eldridge et al. 1992). Die Inzidenz ist zunehmend, wohl auch bedingt durch die wachsende Zugänglichkeit der Computer-

und der Magnetresonanztomographie (Evans et al. 2005, Stagerup et al. 2004). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 55 Jahre (Evans et al. 2005), das VS kann aber auch bereits im jungen Erwachsenenalter auftreten. Mehr als 95% aller diagnostizierten VS treten einseitig auf, ohne Dominanz einer Körperhälfte. Der übrigen Tumoren zeigen sich als bilaterale VS und sind Manifestation der autosomal-dominant vererbten Neurofibromatose Typ-2 - des Morbus Recklinghausen (Eldridge et al. 1992).

Ein Risikofaktor für die Entwicklung eines VS ist das akustische Trauma (Evans et al. 2005). Im Gegensatz hierzu wird Benutzung von Mobiltelefonen auch über mehr als zehn Jahre nicht als Auslöser für die Entstehung VS angesehen (Inskip et al. 2001, Christensen et al. 2004). Auch die Überexpression des fibroblastischen Wachstumsfaktor-Rezeptor-1 korreliert positiv mit der Inzidenz und Wachstumsgeschwindigkeit der VS (O'Reilly et al. 2004).

I. 3 ANATOMISCHE ASPEKTE, HISTOPATHOLOGIE

VS sind langsam wachsende Tumoren der Schwannschen Zellen im vestibulären Anteil des achten Hirnnerven. Die Schwannome treten vorrangig an den oberen und unteren Ästen des Nervus vestibularis, vereinzelt auch am kochleären Anteil des VIII. Hirnnerven auf. Sie zeigen die gleiche Pathologie wie andere Schwannome des Körpers und sind somit durch eine Kapsel begrenzte, höckerige Tumoren, die verdrängend wachsen. Die Konsistenz ist je nach dem Anteil regressiver Veränderungen und zystischen Anteilen unterschiedlich fest, wobei kleine Tumoren oft derber sind. Die Schnittfläche ist gelblich bis graurosa.

Mikroskopisch zeigt sich das Bild einer scharf abgegrenzten Masse, in der sich Areale dicht gedrängter, palisadenförmig angeordneter Spindelzellen (Typ Antoni A) mit Regionen loser, bienenwabenartiger Struktur (Typ Antoni B) abwechseln. Degenerative Veränderungen, wie eine vaskuläre Hyalinisierung sowie das Auftreten lipidreicher Makrophagen sind häufig; hingegen ist eine maligne Degeneration in ein Fibrosarkom äußerst selten.

VS haben sowohl im inneren Gehörgang als auch im Kleinhirnbrückenwinkel nahe des Porus acusticus internus ihren Ursprung am Übergang der Glia zur Myelinscheide (Obersteiner-Redlich-Zone). Das durchschnittliche Wachstum des VS beträgt 2 mm/Jahr und bleibt meist konstant (Mirz et al. 1999), es zeigten sich jedoch auch bei wenigen Patienten Geschwindigkeiten von bis zu 25 mm/Jahr (Fucci et al. 1999). Bis zu 40% aller VS sistieren im Wachstum (Mirz et al. 1999, Modugno et al 1999), diese Zahl variiert allerdings von Autor zu Autor. Darüber hinaus besteht kein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Wachstum bei Diagnosestellung.

Es werden im Allgemeinen drei Wachstumsphasen beschrieben: Wachstum im inneren Gehörgang, zystisches Wachstum und schließlich die Kompression des Hirnstamms. Im inneren Gehörgang können so Hörnerv und Nervus facialis komprimiert werden. Bei Unterbindung des Blut-

flusses treten Hörstörungen und vestibuläre Symptome auf. Medial gelegene Tumore können eine beträchtliche Größe erreichen, bevor sie Symptome hervorrufen. Hingegen führen laterale Tumore in der Regel früh zu Hörstörungen.

Bei zystischem Wachstum kann eine Verschiebung des siebten Hirnnerven, des Hörnerven und der Arteria cerebelli inferior entstehen. Bei großen Tumorstadien kommt es zu Kompression des Nervus Trigeminus, Verlegung des vierten Ventrikels mit Obstruktion bis zur Entstehung eines Hydrozephalus, Hirnstammkompression und Einklemmung des Kleinhirnes.

I. 4 KLINISCHES BILD

Die Symptome des VS entwickeln sich oft über viele Jahre hinweg in sehr charakteristischer Reihenfolge: sie entwickeln sich aufgrund der Affektion der Hirnnerven und der Progression des Tumors. In einer Untersuchung von 1000 VS, die in einer Institution behandelt worden sind, war dabei der Nervus akustikus fast immer involviert, gefolgt vom Nervus vestibularis und dem Nervus trigeminus (Matthies et al. 1997).

Zu Beginn der Symptomatik treten Hörstörungen auf: im Anfangsstadium klagen die Patienten über eine einseitige Hörverschlechterung, insbesondere für hohe Frequenzen (z.B. beim Telefonieren) und über Ohrgeräusche (Moffat et al. 1994). Weitere Symptome sind Dreh- und Schwankschwindel (10%), Taubheitsgefühl im Gesicht (4%), Kopfschmerzen (2%), Sehfehler (1%) und Ohrenscherzen (1%).

Bei 95% der Patienten mit VS ist objektiv ein Hörverlust festzustellen, der aber nur von 2/3 der Patienten auch als solcher empfunden wird. Hierbei ist der Hörverlust normalerweise langsam fortschreitend und chronisch, bei einer mittleren Dauer von 3,7 Jahren (Matthies et al. 1997). Es sind typischerweise die höheren Frequenzen betroffen und es geht ein Verlust der Sprachdiskrimination einher. 22% der Patienten leiden unter plötzlich auftretender Taubheit, die sich wieder vollständig zurückzubilden vermag (Ogawa et al. 1991). Die Erholung eines Hörsturzes schließt deshalb ein Vestibularisschwannom nicht aus. Bei Vorliegen einer einseitigen Hörstörung muss also ein Vestibularisschwannom differentialdiagnostisch auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden.

In einer Studie von Chaimoff et al. (1999) litten 48% aller Patienten mit einem plötzlichen Hörverlust unter einem Tumor des Kleinhirnbrückenwinkels. Etwa 5% der Patienten mit VS haben eine normale Hörfunktion.

Der Nervus vestibularis ist bei 61% der Patienten mit VS betroffen (Matthies et al. 1997). Das Symptom hierbei ist eine plötzliche Gangunsicherheit, die typischerweise in milder Ausprägung und intermittierend auftritt (Gouyot et al. 1992). Obwohl der Tumor hauptsächlich den vestibulären

Anteil des achten Hirnnerven betrifft, hat das Zentralnervensystem durch das langsame Wachstum des VS Zeit, die Schädigung zu kompensieren: akuter Drehschwindel ist somit selten.

Bei 17% der Patienten kommt es zu einer Störung des Nervus trigeminus, wobei Taubheitsgefühl, Hypästhesie und Schmerzen auftreten. Bei Diagnose beträgt die durchschnittliche Dauer der Symptome 1,3 Jahre (Matthies et al. 1997).

Der Nervus facialis wird bei 6% der Patienten in Mitleidenschaft gezogen (Matthies et al. 1997). Dieser beinhaltet Geschmacks-, motorische, sekretorische und sensible Fasern. Somit treten Lähmungen der Gesichtsmuskulatur, Geschmacksstörungen der anterioren 2/3 der Zunge, sowie verminderter Tränenfluss und selten Einschränkungen der Speicheldrüse auf.

I. 5 DIAGNOSTIK

I. 5.1 FUNKTIONELLE TESTS

Grundsätzlich sollte das VS möglichst frühzeitig diagnostiziert werden, um durch eine Behandlung die Hör- und Fazialisfunktionen zu erhalten. Die funktionellen Tests konzentrieren sich auf eine Quantifizierung des audio-vestibulären Systems, den Nervus facialis und den Nervus trigeminus.

Die Inspektion des Gehörgangs bei VS zeigt im äußeren Ohr und im Mittelohr keine Auffälligkeiten. Ein sensorineuraler Verlust kann durch den Rinne-Test bestätigt werden, bei dem die Stimmgabel auf das Mastoid hinter dem Ohr der betroffenen Seite aufgesetzt wird. Wird die Stimmgabel vor den Gehörgang gehalten, so erscheint dem Patienten der Ton lauter, d.h. die Luftleitung ist besser als die Knochenleitung. Beim Weber-Test zeigt sich eine Lateralisation zur gesunden Seite: somit wird die Innenohrschwerhörigkeit angezeigt.

Bei der Gleichgewichtsuntersuchung zeigt sich ein Ausfallnystagmus bei der Provokationsprüfung, bei der thermischen Prüfung eine Unter- bis Unerregbarkeit. Die Funktion des Nervus Facialis wird mittels Elektrodiagnostik, Geschmacksprüfung, und Testung der Tränensekretion durch den Schirmer-Test vorgenommen.

Der Hörverlust wird mittels Tonschwellenaudiometrie zwischen 125 und 8000 Hz dargestellt, wobei sich typischerweise ein Hörverlust der hohen Frequenzen zeigt (Arnold et al 2005).

Bei der Sprachaudiometrie kommt es zu folgenden Veränderungen: der Test zur Sprachdiskrimination misst einen umschriebenen Verlust der Spracherkennung auf der betroffenen Seite. Dabei ist der Verlust des Sprachverständnisses meist gravierender, als zunächst durch das Audiogramm

angenommen. Das Rekrutment ist negativ. Die Stapediusreflexe fehlen nur in 50% der Fälle. Nur 5% der Patienten mit VS weisen einen normalen audiometrischen Test auf (Arnold et al 2005).

Um die Schwere des Hörverlusts einschätzen zu können wird die Gardner-Robertson-Klassifikation in Publikationen oft benutzt. Hierbei werden sowohl die Sprachdiskrimination als auch die Tonaudiometrie in fünf Stadien zusammengefasst (I= good, II = serviceable, III = nonserviceable, IV = poor, V = none), siehe Tabelle 5 (Gardner & Robertson 1988).

Die Hirnstammaudiometrie (BERA) - zur Bestimmung der Ursachen retrokochleärer Schwerhörigkeit - ist der sensitivste und billigste Test zur Diagnostik eines VS. Er besitzt die höchste Aussagekraft, aber keine vollständige Zuverlässigkeit (Arnold et al 2005).

Hierbei zeigt sich eine vergrößerte Latenz zwischen Welle I und IV im Vergleich zur gesunden Seite bei einer Treffsicherheit von mehr als 90 Prozent. Eine Verlängerung der Zeitperiode ist ein Zeichen für eine Läsion zwischen der Cochlea und dem Hirnstamm. Jedoch besteht bei der Hirnstammaudiometrie eine Rate von falsch-negativen Ergebnissen von bis zu 30% und 10% falsch-positiven Untersuchungen (Doyle 1999).

Jedwede Abnormalität der Hirnstammaudiometrie sollte mittels kranialem MR überprüft werden.

I. 5.2 BILDGEBENDE VERFAHREN

Vor dreißig Jahren wurden reguläre Röntgenbilder und die konventionelle Tomographie zur Darstellung einer Aufweitung des Inneren Gehörgangs benutzt. Zehn Jahre später benutzte man das CT in Verbindung mit Sauerstoff-Zysternographie, eine schmerzhafteste Untersuchung, bei der 4ml Sauerstoff in den Subarachnoidalraum zur Darstellung der Strukturen des inneren Gehörgangs injiziert wurden. Vor etwa 15 Jahren wurden die ersten hoch auflösenden CTs und Kontrastmittel marktreif. Um 1986 herum wurde die Gadolinium-Magnetresonanztomographie eingeführt und wurde schnell zum Mittel der Wahl bei der Diagnostik des VS (Curati et al. 1986).

Die MRT ist heute das sensitivste bildgebende Instrument zur Darstellung des Vestibularis-schwannoms und zeigt dabei zuverlässig die intrakanalikulären und Kleinhirnbrückenwinkelanteile der Neurinome an. Hierbei präsentieren die VS eine homogene Kontrastmittelanreicherung. Eine sehr präzise Ausdehnungsbestimmung ist möglich; auch kleine VS von einer Größe von 1 bis 2 Millimeter werden dargestellt - also bereits in einem Stadium, indem sie den Hörnerv noch nicht beeinflussen. Unglücklicherweise sind die hohen Kosten des MRTs der limitierende Faktor für eine Screeninguntersuchung (Murphy et al. 2002). Obwohl die Spezifität des MRTs hoch ist, können inflammatorische Prozesse oder kleine vaskuläre Prozesse falsch-positive Resultate erzeugen (Selesnick et al. 2001).

Das CT zeigt eine einseitige Erweiterung des Porus acusticus internus, manchmal auch eine Destruktion der Felsenbeinspitze. Jedoch stellen sich intrameatale VS oft auch nach Kontrastmittelgabe im CT nicht dar, somit ist das Verfahren zur Suche oder zum Ausschluss eines VS nicht geeignet. Das CT spielt aber in der Bestrahlungsplanung, vornehmlich in der Lokalisation von Zielvolumen und Risikoorganen sowie bei der Dosisplanung eine wichtige Rolle. Das CT ist wichtig für die Berechnung der Strahlendosis und Darstellung der Isodosenverteilung, sowie für die Kalkulation der Dosisvolumenhistogramme.

I. 5.3 DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die Symptomatik eines VS kann die Klinik eines Hörsturzes oder eines Morbus Menière imitieren. Desweiteren sind das primäre Cholesteatom des Kleinhirnbrückenwinkels, das Fazialisneurom, der Glomustumor des Kleinhirnbrückenwinkels sowie andere primäre oder metastatische Tumoren auszuschließen. Ferner sind die Subarachnoidalblutung und die Multiple Sklerose zu beachten.

I. 6 BEHANDLUNGSOPTIONEN

Grundsätzlich stehen ein beobachtendes Verhalten, die Mikrochirurgie und die Strahlentherapie mit ihren beiden Möglichkeiten der Radiochirurgie bzw. der fraktionierten Behandlung zur Verfügung.

I. 6.1 'WAIT AND SEE'

Die Rationale zur Entscheidung zu einer 'wait and see'-Strategie ist das langsame Tumorstadium und das Risiko möglicher Nebenwirkungen nach Bestrahlung oder chirurgischem Eingriff. Die Wachstumsrate hat, wie oben bereits angedeutet, eine große Variabilität, mit durchschnittlichen Raten von 1 bis 5 Millimeter im Jahr. Schnell wachsende Tumoren mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 2 cm im Jahr sind rar (Brackman et al. 1998). Mehrere Studien zeigten ein Tumorstadium bei über 90% der untersuchten Tumoren (Charabi et al. 1998; Wolf et al. 1996), während andere Autoren kein Tumorstadium und sogar spontanes Schrumpfen bei bis zu 70% ihrer Patienten berichteten (Nedzelski et al. 1986, Pedersen et al. 1992, Modugno et al. 1999, Walsh et al. 2000). In einer jüngeren Studie mit 127 Tumoren und konsekutiven Nachbeobachtungszeiten zwischen 3,4 und 4,8 Jahren, wurde ein Wachstum in 74 bis 85% festgestellt, während kein Wachstum oder spontanes Schrumpfen bei 15 bis 26% beobachtet werden konnte (Charabi et al. 2000).

Eine jüngste Meta-Analyse konservativer Behandlungen des Vestibularisschwannoms mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren zeigte kein Tumorwachstum bei 57% der Tumoren (Smouha et al. 2005).

Studien, die das Tumorwachstum in der 'wait and see' - Strategie im Vergleich mit der Strahlentherapie untersuchten, zeigten einen signifikanten Nutzen zu Gunsten der Behandlung. Bei 27 Patienten, bei denen der Tumor nur überwacht wurde, bemerkten Shirato et al (1999) eine mittlere Wachstumsrate von 3,87 Millimeter im Jahr, im Vergleich mit einer Tumorverkleinerung von 0,75 mm/Jahr bei SFS-Patienten ($p < 0,0001$), bei einer Nachbeobachtungszeit von 35 und 31 Monaten. In der Kontrollgruppe mussten 11 Patienten (41%) einer Notoperation unterzogen werden, in der SFS-Gruppe nur ein Patient (2%). In einer weiteren Studie verglichen Shin et al. (2003) eine Kohorte von konservativ behandelten Patienten mit den Ergebnissen in der Literatur nach Bestrahlung durch RC. Statistische Analysen zeigten, dass das Risiko eines signifikanten Wachstums bei konservativer Behandlung im Vergleich zur RC höher war ($p < 0,0001$). In der Gruppe ohne Behandlung waren 79 Patienten (64%) von insgesamt 123 Patienten stabil, bei 31 Patienten (25%) zeigte sich ein Tumorwachstum und bei 13 Patienten (11%) war eine spontane Tumorinvolution aufzeigbar. Kondziolka et al. (1998) berichteten von einem Tumorwachstum bei 76 von 199 unbehandelten Patienten (38%), im Vergleich zu 4 Rezidiven von 89 Patienten (4%) nach RC.

Klinische Untersuchungen zeigten eine Beeinträchtigung neurologischer Funktionen in allen drei Situationen: bei Beobachtung, nach Bestrahlung und nach Operation. Bei der Abschätzung des Risikos des Verlustes eines gebrauchsfähigen Gehörs ('serviceable hearing') unter der konservativen Therapie des VS, fanden Walsh et al. (2000) ein signifikantes Risiko des Hörverlusts unter konservativer Therapie und dieses Risiko erscheint größer bei Tumoren mit signifikantem Wachstum. Shirato et al. (1999) verglichen das abwartende Verhalten mit SFS: nach 5 Jahren fanden sie ein gleiches Hörvermögen in beiden Gruppen - quantifiziert durch die Gardner-Robertson-Klassifikation. Im Gegensatz hierzu brachte ein Vergleich bei 123 konservativ behandelten Patienten mit der Literatur nach RC (Shin et al 2003), dass die neurootologischen Komplikationen, also Hypästhesie im Gesichtsbereich, ($p = 0,002$), Hörverlust ($p < 0,05$) und Hydrozephalus ($p = 0,02$) öfter nach RC auftraten als bei abwartendem Verhalten. Jedoch widersprechen diese Ergebnisse der Strategie der Universität in Pittsburgh: diese verlangt die Behandlung als vorrangige Option, in Anbetracht der guten Ergebnisse der RC und des höheren Risikos von Nebenwirkungen von Patienten mit größeren Tumoren. Die 'wait-and-see' - Strategie sollte nur bei Patienten älter 70 Jahre, mit kleinen Tumoren mit vernachlässigbarer Symptomatik Anwendung finden.

Schließlich fragte Flickinger, die Ergebnisse der radiochirurgischen und mikrochirurgischen Behandlung in Hinsicht auf Tumorkontrolle und Erhalt der Hörfunktion diskutierend: „Auf was warten Sie?“, und kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung ohne Zweifel die bessere Option darstelle.

Das Konzept unserer Arbeitsgruppe:

Wenn man alle oben genannten Überlegungen in Betracht zieht, sollte die 'wait and see' - Option bei Patienten zum Einsatz kommen, die einen Tumor kleiner 7 Millimeter mit vernachlässigbarer Symptomatik aufweisen. In diesem Fall ist eine HNO + MRT Untersuchung alle 6 Monate empfohlen. Auch gilt dies für ältere Patienten (>75 Jahre), bei denen andere, dringendere medizinische Probleme drängen. Bei jeglicher Tumorprogression sollte hingegen unverzüglich behandelt werden. Das Hauptproblem hier stellt der fortschreitende Hörverlust dar. Wenn die Erhaltung der Hörfunktion angezeigt ist, sollte umso eher behandelt werden.

I. 6.2 CHIRURGIE

Die chirurgische Intervention war lange die Standardbehandlung der VS: Ziel ist die vollständige operative Entfernung des Tumors einschließlich der umgebenden Kapsel. Dabei sollte der Erhalt des Nervus facialis und der Hörfunktion, soweit diese präoperativ vorhanden, angestrebt werden. Bei der Operation existieren drei mögliche Zugangswege:

- transtemporal,
- subokzipital (retrosigmoidal),
- und translabyrinthär.

Der transtemporale und der subokzipitale Zugang bieten die Möglichkeit des Erhalts der Hörfunktion: kleinere, auf den inneren Gehörgang beschränkte Tumoren (< 1,5 cm) können meist transtemporal extradural entfernt werden. Bei allen größeren Tumoren mit erhaltungswürdigem Hörvermögen ist der subokzipitale Weg der Zugang der Wahl. Nach einer neueren Untersuchung sind die Zugänge in Betracht auf den Erhalt der Hörfunktion jedoch gleich (Colletti et al. 2005).

Bei der translabyrinthären Route müssen auf dem Weg zum Meatus acusticus internus die Innenohrstrukturen größtenteils geopfert werden. Somit wird dieser Zugang nur bei in sehr seltenen Situationen gewählt.

Die Hauptproblematik der Operation besteht in den engen Nachbarschaftsbeziehungen zum Nervus facialis einerseits und zur Brücke andererseits. Der sehr empfindliche Nervus facialis kann durch die Operation beschädigt werden, in manchen Fällen ist er bereits vom Tumor durchwachsen.

Die Ergebnisse nach der Operation sind im Allgemeinen im Hinblick auf die Tumorkontrolle sehr gut: diese rangiert zwischen 94 und 100% (siehe Tabelle 1). Die Wahrscheinlichkeit der chirurgischen Morbidität - die Hörverlust, Fazialisparese und Gleichgewichtsstörungen umfasst - ist jedoch stark von der Tumorgöße und vom Operateur abhängig. Die postoperative Beeinträchtigung des Hörorgans variiert zwischen 52 und 100%, die Fazialisneuropathie zwischen einem

und 48%, die Trigemiusneuropathie zwischen 4,7 und 10%. Andere Komplikationen wie Hydrozephalus, Blutungen, zerebellärer Ataxie oder Meningitis sind selten. Die operative Mortalität liegt meist bei 0% (siehe Tabelle 1).

Autor	Chirur. Zugang	Pat.-Anzahl	Tumor-kontrolle	Hörmin-derung %	VII Neurop. %	V Neurop. %	Hydro- cephalus %	Blutung %	Kleinhirn- ataxie %	Menin- gitis %	Morta- lität %
Morrison & King «84	TL	240	100	k.A.	38	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2
House & Hitselb. «85	TL o. MF	216	k.A.	98	17	k.A.	0	0	0	8	0,4
Hardy et al «89	TL	100	k.A.	100	40	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3
Tos & Thomson «91	TL	400	k.A.	72	19	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2
Ebersold «92	SO	256	97	81	36	k.A.	1	1	2,5	1	1
Glasscock «93	SO o. MF	161	99	64	1	k.A.	k.A.	0	0	1	0
Ojemann «93	SO	410	97	85	24	k.A.	1	k.A.	k.A.	k.A.	1
Pellet et al «93	TL o. MF	178	k.A.	63	48	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2
Ramsay & Luxfor «93	TL	65	k.A.	100	15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0
Gillman & Parnes «95	TL o. MF	71	k.A.	72	18	k.A.	0	k.A.	k.A.	k.A.	0
Buchmann et al «96	SO	96	94	52	14	k.A.	0	k.A.	k.A.	k.A.	0
Gormley et al «97	SO	179	99	62	23	k.A.	3	0	1	3	1
Nissen et al «97	TL o. SO	111	k.A.	k.A.	19	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0
Samii & Matthies «97	SO	1000	99	61	9	10	2,3	2,2	3	3	1,1
Sampath et al «97	SO o. TL	611	95	k.A.	10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1,6	0,2
Lanman et al «99	TL	190	k.A.	100	19	4,7	k.A.	1,6	12,6	3,7	0

Tabelle 1: Ergebnisse der Mikrochirurgie bei Patienten mit Vestibularisschwannomen. TL= translabyrinthärer Zugang, MF= transtemporal, SO= subokzipital (retrosigmoidal), k.A.= keine Angaben.

Wiegand und Fickel (1989) analysierten die Ergebnisse der Patienten der 'Acoustic Neuroma Association' in den USA und berichteten über die subjektiven Daten von 541 Patienten, die zwischen 1973 und 1983 mikrochirurgisch behandelt worden sind. Eine postoperative Fazialischwäche wurde bei 63% aller Fälle dargestellt, eine totale einseitige Fazialisparese trat bei 15% auf; totale Taubheit des betroffenen Ohres bei 93%, signifikante perioperative Komplikationen lagen bei 14% (Liquorrhoe bei 7%, Meningitis bei 5%, Schlaganfall bei 1%), Affektion des Auges bei 84%, Depression bei 38%, Schlafstörungen bei 26% und Schluckstörungen bei 16% der

Patienten. Dieselbe Gruppe (Wiegand et al. 1996) evaluierte ein paar Jahre später 1579 mikrochirurgisch behandelte Patienten und fand dabei eine Rate von Fazialispareisen von 44%.

Die Chirurgie des VS scheint also immer noch eine Herausforderung zu sein, die viele Jahre Erfahrung und Übung in spezialisierten Abteilungen benötigt. Die Lernkurve wird von vielen Autoren diskutiert; sie beträgt z.B. bei einem neuen Team minimal 20 Patienten, um akzeptable Ergebnisse in der postoperativen Fazialisfunktion zu erzielen (Welling et al. 1999).

I. 6.3 STRAHLENTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG

I. 6.3.1 Hochpräzisionsbestrahlung – Technik und biologische Überlegungen

Die Stereotaxie ist eine Methode zur Lokalisation eines Punktes im Körper des Patienten mit Hilfe eines externen, dreidimensionalen Koordinatensystems, welches am Körper des Patienten befestigt ist. Die Stereotaktische Bestrahlung kombiniert diese Technik mit konvergierenden Strahlen. Das Ergebnis ist eine hochpräzise Applikation der Bestrahlungsdosis in ein exakt definiertes Tumolvolumen (Zielvolumen). Das Behandlungsziel besteht dabei in einer umfassenden Bestrahlung des Tumors im Hochdosisbereich und gleichzeitiger maximaler Schonung des umgebenden Gewebes durch einen steilen Abfall der Strahlung dorthin. Eine exakte Positionierung und Applikation der Strahlen erlaubt die Definition eines Zielvolumens mit einem sehr schmal bemessenen (1 bis 2 Millimeter) oder sogar überhaupt keinem Sicherheitsabstand - somit wäre das Zielvolumen mit dem Tumor sogar deckungsgleich (Hartmann et al. 1985).

Die Bestrahlung kann dabei in einer Sitzung (RC) oder in mehreren Fraktionen (SFS) erfolgen. Das Prinzip der RC beruht auf der Erzeugung von Zelltod in einem definierten Zielvolumen. Die intensiven radiobiologischen Effekte einer einzigen Hochdosisbestrahlung können gravierende Nebenwirkungen in gesundem Gewebe im oder nahe des Tumors erzeugen. Die SFS kombiniert die Präzision der Zielerfassung und Dosisapplikation der RC mit dem radiobiologischen Vorteil der fraktionierten Bestrahlung. Dieser besteht in einer Aufteilung der Dosis in kleinere Anteile und somit in der Möglichkeit für gesundes Gewebe, während den Bestrahlungspausen Reparaturen and der DNS durchzuführen. Mit Zeitintervallen größer als sechs Stunden zwischen den Sitzungen kann das Risiko von Nebenwirkungen signifikant reduziert werden (Ling et al. 1995).

Zur Zeit stehen drei Methoden zur Verfügung:

- Partikularstrahlung (Protonen, Helium, Neon, etc.) - emittiert durch ein Zyklotron,
- Gammastrahlung - erzeugt durch Cobalt-60-Quellen (Gamma-Knife)
- und durch einen Linearbeschleuniger erzeugte, hochenergetische Photonenstrahlung.

Die stereotaktische Strahlentherapie mittels Partikel ist nur in einer limitierten Anzahl von Zentren verfügbar, während das Gamma-Knife und die Linearbeschleuniger weiter gestreut zugänglich sind.

I. 6.3.2 Gamma-Knife

Das Gamma-Knife besteht aus 201 Kobalt-60-Quellen, die auf der Oberfläche einer Hemisphäre arrangiert sind. Jede von ihnen zielt auf ein Isozentrum im gleichen Abstand von 40 cm. Jede Quelle wird von einem fixierten Kollimator gebündelt und von einem Helm gebündelt, der ebenfalls 201 Kollimatoren trägt.

Das Strahlführungssystem besteht aus einem Vorkollimator im Quellenbehälter und einem zweiten Kollimator an der Patientenliege, der wie ein Helm geformt ist und ausgetauscht werden kann. Die Helme definieren eine annähernd kugelförmige Dosisverteilung im Isozentrum mit festgelegten Durchmessern von 4, 8, 14 oder 18 Millimetern. Der zu bestrahlende Punkt im Patienten wird vor der Behandlung im Isozentrum definiert. Wenn das Ziel zu irregulär geformt ist, sind jedoch mehrere Behandlungen mit mehreren Isozentren erforderlich: durch die Summation mehrerer sphärischer Dosisapplikationen von kleinerem Durchmesser an der richtigen Stelle kann eine Dosisverteilung erreicht werden, die annähernd dem Zielvolumen entspricht. Damit ist die Dosis im Zielvolumen jedoch inhomogen, und eine steigende Anzahl von Isozentren führt auch zu höheren Zieldosen. Die radiobiologischen Konsequenzen einer inhomogenen Dosisverteilung im Tumorgewebe können bis dato nicht beurteilt werden, aber die Vorteile der Dosisreduktion im gesunden Gewebe stehen außer Zweifel (Lindquist 1995).

I. 6.6.3 Linearbeschleuniger

Linearbeschleuniger (Linacs) werden seit mehreren Jahrzehnten zur Erzeugung von Bremsstrahlung und Elektronenstrahlung für die Strahlentherapie benutzt. Wie der Co-60 Strahl, zeigt die vier und sechs Megavolt-Strahlung des Linac eine exponentiellen Abfall der Dosis mit der Tiefe, was zu einer Vergleichweisen hohen Dosis führt, die durch das gesunde Gewebe dringen muss. Dieser Nachteil wird dadurch ausgeglichen, indem mehrere Strahlen benutzt werden, die aus verschiedenen Richtungen auf das Ziel treffen, und somit die Dosis im Normalgewebe auf ein akzeptables Maß senken.

Die Applikation der Dosis ans Ziel kann dabei durch verschiedene Techniken erfolgen:

- statisch, wobei verschiedene Gantryrotationen und verschiedenen Tischwinkel benutzt werden;
- statisch-dynamisch, wobei Rotationen der Gantry und verschiedene Tischwinkel multiple nicht-koplanare Bögen erzeugen;
- und dynamische, bei denen Gantry und Behandlungstisch simultan rotieren (Metha et al. 1995).

Die Linac-basierte Strahlentherapie, die mit multiplen Bögen arbeitet, benutzt ein Set von verschiedenen zirkulären Kollimatoren, um ein kleines, kreisförmiges Feld zu erzeugen. Der Durchmesser kann hierbei größer sein (bis zu 3,5 cm) als die Kollimatorgröße im Gamma-Knife. Somit können sphärische oder ovale Ziele mit einem einzigen Isozentrum behandelt werden, wobei die Feldgröße und Bogenwinkel vorsichtig angepasst werden. Die erforderliche Dosis wird von jedem Bogen erzeugt. Die Anwendung von mehreren Isozentren wird selten praktiziert.

Irreguläre Ziele werden im Allgemeinen mit statischen Feldern bestrahlt, die mit Multileaf-Kollimatoren an die Konturen des Tumors angepasst werden. Diese bestehen aus zwei Paaren von dünnen 'leafs', die einander gegenüber angeordnet sind, und von denen sich jedes im Prinzip einzeln bewegt werden kann. Die Öffnung zwischen den 'leafs' definiert also das Strahlenfeld. Die statische oder dynamische Kontrolle der 'leafs' durch spezielle Software erlaubt die *Modulation* der Isodose, jeweils angepasst an die Morphologie des Tumors. Diese neue Bestrahlungstechnik, die eine willkürliche Dosisanpassung an jedem Ort innerhalb des Strahlenfeldes erlaubt, heißt *Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)*.

Die Stereotaktische Strahlentherapie erfordert dabei ein System zur Fixierung des Kopfes mit einem stereotaktischen Rahmen, der während der CT – und MRT Bildgebung getragen werden muss. Bei der RC wird der Rahmen invasiv durch den Neurochirurgen an der Schädelkalotte befestigt. Bei der SFS wird der Kopf nicht-invasiv fixiert, durch die Anlage einer wieder verwendbaren thermoplastischen Maske.

Die meisten stereotaktischen Systeme nutzen das CT um die stereotaktischen Koordinaten zu berechnen und um die Verteilung der Isodosen dreidimensionale darzustellen. Für die Konturen des Zielvolumens und der Risikoorgane stehen nun auch CT/MRT – Fusionsbilder zur Verfügung (siehe Abbildungen 5 & 6). In der Bestrahlungsplanung für das VS müssen folgenden anatomische Strukturen mit größter Sorgfalt behandelt werden: der Hirnstamm, der Nervus trigeminus, der Nervus facialis, die Cochlea, das Vestibularorgan und das Labyrinth.

I. 7 ZIEL DIESER ARBEIT

1. Die hohe Tumorkontrollrate und die niedrigen Nebenwirkungen nach RC oder SFS haben den Behandlungsschwerpunkt in Richtung dieser beiden Techniken verlagert.
2. Die RC erlaubt durch hohe Strahlendosis die einmalige Dosisapplikation und ist somit zeit- und kostengünstiger. Hingegen kann die SFS im theoretischen Modell durch die Ausnutzung der höheren Erholungsfähigkeit des Normalgewebes schonender für die Risikoorgane bei gleich hoher Tumorkontrolle angesehen werden. Somit kann theoretisch die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen verringert werden.

Die Frage ist jedoch, ob sich diese theoretischen Vorteile auch in der Praxis zeigen.

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren hat sich die Strahlentherapie zu einer wichtigen Behandlungsoption für das Vestibularisschwannom entwickelt. Trotzdem besteht immer noch eine Kontroverse darüber, welches radiotherapeutische Verfahren am Besten zur Anwendung kommen sollte. Es existiert eine Vielzahl von Studien, die die Techniken isoliert voneinander betrachten, aber bislang nur 3, die einen direkten Vergleich der beiden Bestrahlungsarten anstreben.

So ist das Ziel dieser Studie:

- *ein prospektiver Vergleich der RC mit der SFS in derselben Institution*
- *mit Objektivierung der Nebenwirkungen durch funktionelle Untersuchungen (Audiogramme) über einen längeren Zeitraum.*

Hierbei stehen zur Nachkontrolle zum einen die objektiv radiologische und audiometrische Datenerfassung und zum anderen die klinische Untersuchung mit der subjektiven Symptomatik im Vordergrund.

II. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

II. 1 PATIENTEN

Von Mai 1997 bis Mai 2006 wurden 123 Patienten mit Vestibularisschwannom an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München behandelt. In dieser Arbeit werden 65 Patienten besprochen, die einer RC unterzogen worden sind, sowie 36 Patienten, die mit der SFS behandelt worden sind. Alle Patienten wurden prospektiv untersucht und alle Patienten konsekutiv nachuntersucht. Ein Patient mit doppelseitigem VS, der auf der einen Seite mit RC und auf der anderen Seite mit SFS behandelt wurde, wurde in beide Gruppen aufgenommen. Hierbei wurde die Evaluation von Tumorkontrolle, des Schutzes der Hörfunktion und der Verschlechterung der Hirnnervenfunktion der entsprechenden Methode zugeteilt.

Die Nachuntersuchung umfasste für alle Patienten funktionelle Untersuchungen der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im Hause. Diese wurden vor der Behandlung, 6 Wochen danach und im Folgenden alle 6 Monate nach der Bestrahlung durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 24,6 Monate (Range: 1,5 bis 96,5 Monate) für die Patienten der SFS-Gruppe, sowie 21,4 Monate (Range: 0,75 bis 82,8 Monate) für die RC-Gruppe (siehe Tabelle 2). Während der Nachuntersuchungszeit verstarb ein Patient an amyotropher Lateralsklerose; diese stand jedoch in keiner Beziehung zum VS und seiner Behandlung.

In der RC-Gruppe waren 32 Patienten weiblich und 33 männlich. Das mittlere Alter zu Zeit der Behandlung betrug 63,6 Jahre (40-60 Jahre). In der SFS Gruppe hingegen waren 23 weibliche Patienten und 13 männliche Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug hier 56 Jahre (24 bis 80). Das VS war hier bei 22 Patienten im rechten Vestibularnerv, bei 14 Patienten im linken Vestibularnerv und bei 3 Patienten bilateral lokalisiert. In der RC-Gruppe gab es ebenfalls drei bilateral lokalisierte Schwannome, 35 rechtsseitige und 30 linksseitige.

5 Patienten litten bei Behandlungsbeginn unter Neurofibromatose Typ-2 (NF-2). Einer dieser Patienten wurde auf beiden Seiten im Hause bestrahlt, auf der einen Seite radiochirurgisch, auf der anderen stereotaktisch fraktioniert. Dieser Patient wurde, wie oben erwähnt, in beide Gruppen eingeteilt. Zwei weitere NF-2 Patienten wurden einer SFS unterzogen, wobei das VS der kontralateralen Seite vor Bestrahlungsbeginn operativ behandelt worden war. Ein weiterer NF-2 Patient wurde im Hause radiochirurgisch behandelt, während auf der Gegenseite wegen der geringen Tumorgöße ein abwartendes Verhalten ('wait and see') gewählt wurde. Bei einem Patienten, der auch doppelseitige VS hatte, wurde die Diagnose NF-2 nicht gestellt. Er bekam einseitig eine RC und auf der Gegenseite wartete man ab.

Vor der SFS wurde bei 4 Patienten der Tumor teilweise, bei 5 Patienten vollständig operativ entfernt. In diesen Fällen war die SFS Therapie für einen progredienten Tumor oder ein Rezidiv. In der RC-Gruppe traten nach 4 Totalresektionen Rezidive auf, die dann einer Strahlentherapie unterzogen wurden. In den meisten Fällen erfuhren die Patienten jedoch keine vorangehende Behandlung ihres VS.

	RADIOCHIRURGIE	STEREOTAKTISCH FRAKTIONIERTE STRAHLENTHERAPIE
1. Patientenanzahl	65	36
2. Geschlecht: - männlich - weiblich	m=33 w=32	m=13 w=23
3. Alter zum Zeitpunkt der Behandlung: range (min / max) Mittel	40 bis 80 63,6	24 bis 80 56
4. Körperseite re li	35 30	22 14
auch kontralaterales VS	3	3
5. Untersuchungszeitraum	17.06.1997 2006	14.04.1997 2006
6. Nachbeobachtungszeit (Monate) Mittelwert	21,4	24,6
7. Prä - OP Rezidive Resttumore	4 4 0	9 5 4
8. NF-2	1	3
9. Initial progredienter Verlauf im MRT	24	26

Tabelle 2: Zusammenfassung der Patientencharakteristika und Behandlungsdetails beider Gruppen.

II. 2 INDIKATION

Die klinische Diagnose wurde auf Basis einer Kernspintomographie und einer audiologischen Untersuchung durch die Klinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde im Hause gestellt.

Die Indikation zur Behandlung der VS mittels RC bzw. SFS lautete:

- Größenprogredienz in aufeinander folgenden MRT-Aufnahmen,
- extrameatales Wachstum größerer Tumore,

- und Progression der klinischen Beschwerden.

War die Indikation zur Behandlung gestellt, so kam die RC zum Einsatz bei:

- Patienten mit einem VS mit einem Maximaldurchmesser kleiner als 1,5 cm und normaler Hörfunktion der kontralateralen Seite.

Die SFS wurde angewandt bei Patienten mit:

- einem Vestibularisschwannom mit einem Durchmesser zwischen 1,5 und 2,5 cm oder bei Patienten mit Läsionen kleiner 1,5 cm aber reduzierter Hörfunktion der kontralateralen Seite.

Bei den restlichen diagnostizierten Tumoren wurde wie folgt verfahren:

- Bei kleinen Tumoren (< 0,7 cm) ohne Größenprogredienz und höchstens minimaler transienter neurologischer Symptomatik wurde 'wait and see' angewandt.
- Große Tumoren (> 2,5 cm) mit Hirnstammkompression oder Kompression des IV. Ventrikels wurden operiert.

II. 3 BESTRAHLUNGSPLANUNG

II. 3.1 LINEARBESCHLEUNIGER

Bei beiden Bestrahlungsarten kam ein Soft- und Hardwaresystem der Firma BrainLab an einem für die RC bzw. SFS geeigneten Siemens Linearbeschleuniger mit 6-MeV-Photonen zum Einsatz.

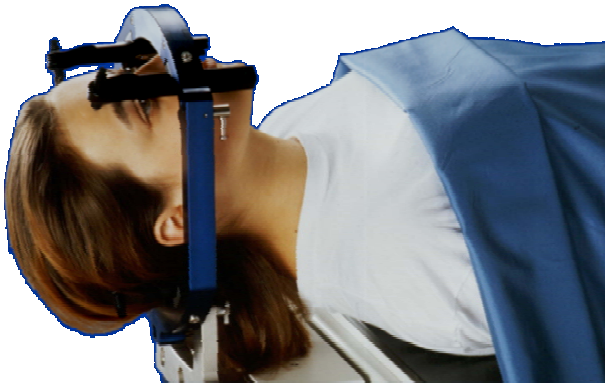
II. 3.2 KOPFFIXATION

Die Präzision der stereotaktischen Strahlentherapie wird unter anderem durch spezielle Fixationstechniken des Patientenkopfs erreicht. Je nach Indikation wird ein Stereotaxie-Ring oder eine spezielle Maskentechnik angewendet:

II. 3.2.1 Radiochirurgie

Bei der Radiochirurgie wurde der Ring zur Fixation vom Neurochirurgen unter Lokalanästhesie invasiv an der Schädelkalotte fixiert (siehe Abbildung 1). Daraufhin erfolgte innerhalb eines Tages

Bildgebung, Planung und schließlich die Bestrahlung. Die Genauigkeit der räumlichen Fixation beträgt hierbei etwa 1 mm.



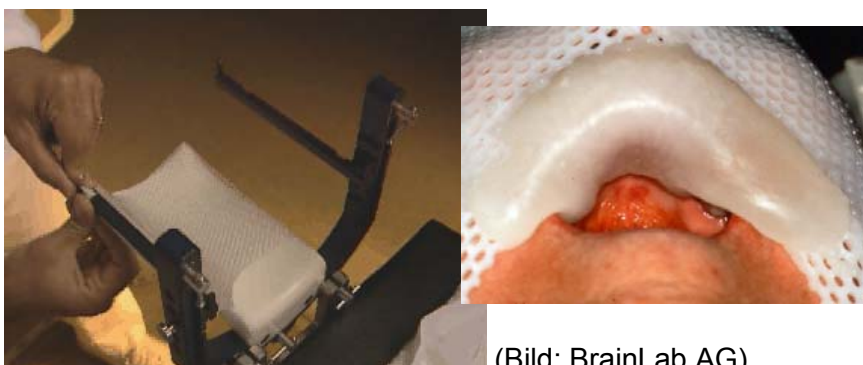
(Quelle: BrainLab AG)

Abbildung 1: Ringfixationssystem für RC

II. 3.2.2 Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie

In der fraktionierten Technik wurde eine Maske individuell für den Kopf eines jeden Patienten angefertigt. Dieses System wurde in Zusammenarbeit mit der Firma BrainLab an die verwendeten Geräte adaptiert und im Hause weiterentwickelt (Grosu et al 2001). Durch zusätzliche Versteifungen und die Verwendung einer individuellen Gebisschiene entstand ein reproduzierbares Fixationssystem mit einer Repositionierungsgenauigkeit von 1-2 mm (siehe Abbildung 2).

Zusätzlich kommt zu beiden Techniken eine Messungengenauigkeit des Planungs-CTs hinzu, da dies in Schichten von 2 mm Dicke gefahren wird.



(Bild: BrainLab AG)

Abbildung 2: Maskensystem für SFS.

Bei beiden Techniken wird über die Fixierung ein spezieller Plexiglaswürfel - der 'Positioner' - gestülpt, der die Umwandlung von Bildkoordinaten in stereotaktische Koordinaten erlaubt. Auf den Positioner werden Positionierfolien aufgeklebt, die das in der Bestrahlungsplanung markierte Isozentrum dreidimensional definieren (siehe Abbildung 4). Somit kann das im Bild festgelegte Isozentrum in das Isozentrum des Linearbeschleunigers eingestellt werden.

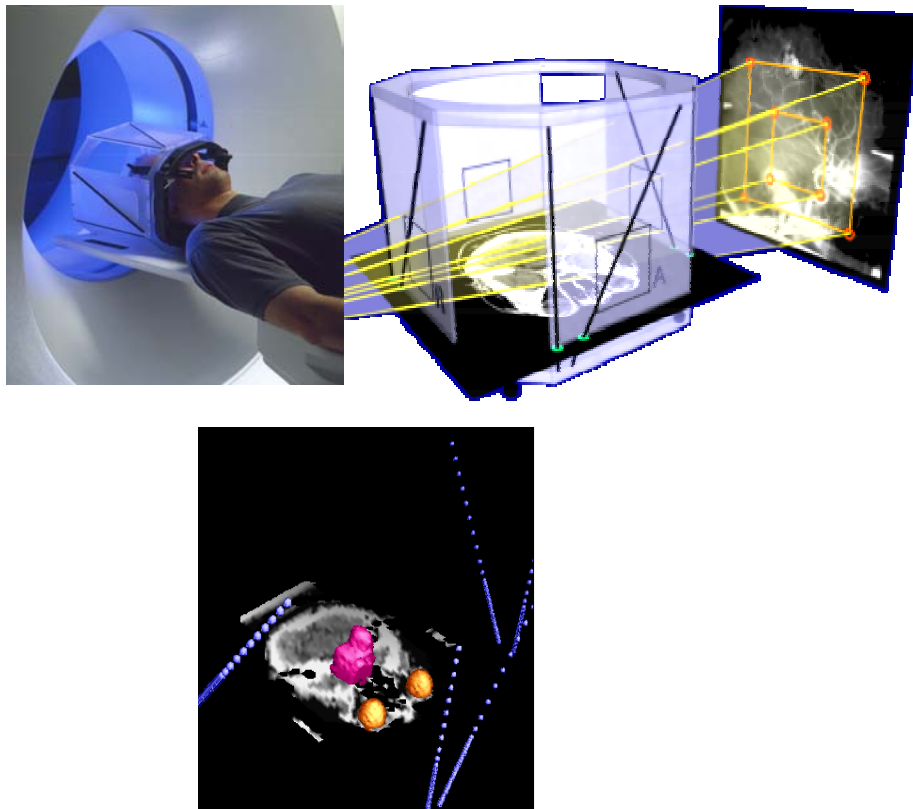


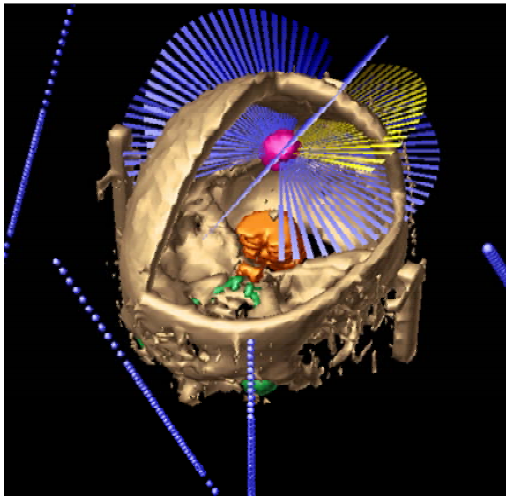
Abbildung 4: 'Positioner' zur Einstellung des Isozentrums. (Bild: BrainLab AG)

Um die Informationen aus MRT und CT verwenden zu können, werden diese dreidimensional aufgearbeitet und mittels spezieller mathematischer Algorithmen computergestützt fusioniert. Somit ist es möglich, bei der Definition von Zielvolumen und Risikostrukturen mit beiden Datensätzen zu arbeiten.

II. 2.3 DEFINITION DES ZIELVOLUMENS UND DER RISIKOORGANE, DOSISVERTEILUNG

Bei den Zielvolumina wurde versucht, eine schonende Dosisverteilung folgend der anatomischen Strukturen zu erreichen. Hierbei kam das Planungssystem der Firma BrainLAB zum Einsatz. Das geplante Zielvolumen wurde durch die kontrastmittelaufnehmende Zone in den T₁-gewichteten MRT-Bildern definiert; wobei ein 1-2 mm messender Sicherheitssaum beachtet wurde (siehe

Abbildung 5 und 6). Die Bündelung der Strahlung erfolgte mittels eines Mikromultileafkollimators mit einer Dicke der 'Leafs' von 3 mm.

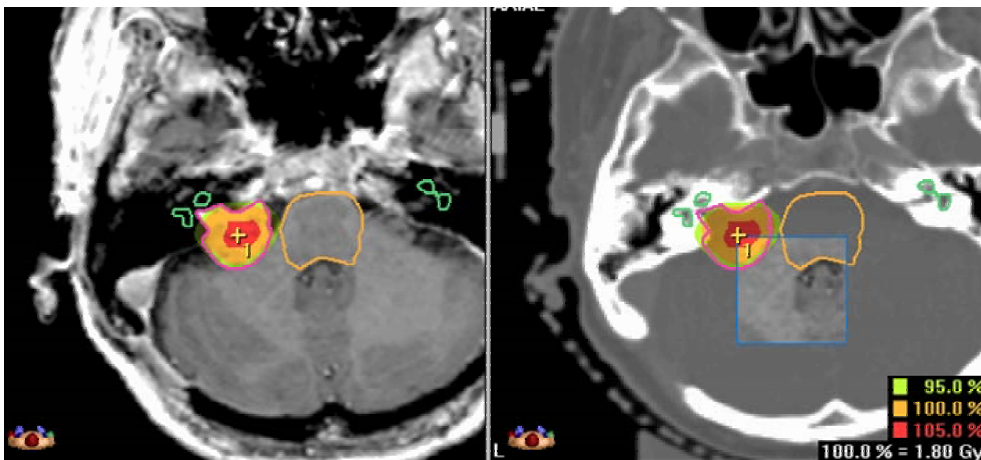


(Bild: BrainLab AG)

Abbildung 5: Dreidimensionale Darstellung des Zielvolumens, der Risikoorgane und der Bestrahlungsbögen der fusionierten CT/MRT Bilder.

Folgende *Bestrahlungsdosen* wurden appliziert:

- RC: es wurde eine Gesamtdosis von 12 Gy auf der 100%-Isodose an den Tumorrändern in einer Sitzung verabreicht.
- Bei der SFS wurde 30-mal die Dosis von 54 Gy in 1.8 Gy/Fraktion, 5x pro Woche gegeben, wobei die 100%-Isodosen 1,8 Gy pro Sitzung betragen. Die Bestrahlungsschemata für die restlichen sechs Patienten werden in Tabelle 3 aufgeführt.



(Quelle: BrainLab AG)

Abbildung 6: 100%-Isodosen (=1,8 Gy) bei SFS

Patientenanzahl	Gesamtdosis (GD) und Einzeldosen (ED)
30 mit	54 Gy GD 1,8 Gy ED
2 mit	50,4 Gy GD 1,8 Gy ED
1 mit	35 Gy GD 5 Gy ED
2 mit	30 Gy GD 3 Gy ED
1 mit	20 Gy GD 2 Gy ED

Tabelle 3: Benutzte Fraktionierungsschemata bei SFS (Gy=Gray).

Isozentren: Die Anzahl der Isozentren war wie folgt verteilt:

Anzahl der Isozentren	RADIOCHIRURGIE	STEREOTAKTISCH FRAKTIONIERT STRAHLENTHERAPIE
eins	61	36
zwei	4	0

Tabelle 4: Anzahl der Isozentren.

II. 4 NACHUNTERSUCHUNGEN

Die erste Nachsorgeuntersuchung erfolgte sechs Wochen nach Therapie-Ende, weitere folgten im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten. Anschließend folgten jährliche Kontrollen. Bei der 'wait and see'-Strategie wurden alle 6 Monate eine MRT-Bildgebung sowie ein HNO-Status durchgeführt.

Die Nachuntersuchungen umfassten stets eine Anamnese des Hörvermögens, Tinnitus, Schwindels, Funktion des N. trigeminus und des N. facialis. Hierzu wurde ein detaillierter Fragebogen eingesetzt, der die Hörfähigkeit des betroffenen sowie des kontralateralen Ohres, die Fähigkeit zu Telefonieren auf jedem Ohr, die Fähigkeit zur Sprachdiskrimination bei Hintergrundgeräuschen und der Einsatz von Hörhilfen befragte.

Zusätzlich wurde ein MRT des Schädels erstellt, anhand dessen der maximale Tumordurchmesser quantifiziert wurde. Möglichst zeitgleich erfolgt die Erhebung des HNO-Status, insbesondere der Hörfunktion; in der Regel über die Routineuntersuchungen der HNO im Hause.

Bei einigen Patienten erfolgte die Nachuntersuchung der Hörfunktion durch ihre hausärztlichen HNO-Ärzte oder Hausärzte.

Hierbei wurden folgende Parameter definiert:

- *Tumorkontrolle* wurde definiert als keine Progression im Gadolinium T₁-gewichteten Nachsorge-MRT.
- die *Hörfunktion* wurde mit dem Tonaudiogramm und Sprachaudiogramm mit Bestimmung der Einsilbenverständlichkeit sowie der Zahlenverständlichkeit getestet. Zur Einteilung diente die Klassifikation nach Gardner-Robertson (siehe Tabelle 5). Des Weiteren wurde Tympanogramme erhoben sowie der Stapediusreflex gemessen.

Auditory Grade	Hearing Level	Pure tone average / tonal loss (dB)	Speech discrimination (%)
I	Good	0-30	70-100
II	Serviceable	31-50	50-69
III	Non-serviceable	50-90	5-49
IV	Poor	91 max.	1-4
V	None	Non-testable	0

Tabelle 5: Gardner-Robertson Klassifikation

- Zur Bestimmung des Grades der *Fazialisparese*, der *Trigeminusneuropathie*, des *Tinnitus* und des *Vertigos* dienten klinische und neurologische Untersuchungen.

II. 5 DATENEVALUATION

Die Daten aus den Untersuchungen wurden aus den Fragebögen bei jeder Untersuchung in Access-Datenbanken und in Excel-Tabellen der Firma Microsoft eingegeben, ausgewertet und graphisch dargestellt.

Die audiometrischen Daten wurden von der Hals-Nasen-Ohren-Klinik im Hause erhoben, in Audiogrammen dargestellt und nach der Gardner-Robertson-Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 5).

III. ERGEBNISSE

III. 1 ZIELVOLUMINA

- das mittlere Zielvolumen bei der Radiochirurgie betrug $1,2 \text{ cm}^3$ (von $0,1$ bis $5,3 \text{ cm}^3$).
- Bei SFS-Gruppe betrug das mittlere Zielvolumen $5,5 \text{ cm}^3$ (von $0,1$ bis $19,3 \text{ cm}^3$) – siehe auch Tabelle 6. Hierbei wurden meist vier bis fünf isoelektrische Strahlenfelder benutzt, geformt durch einen Multileafkollimator mit einer Schichtdicke von 3 mm .

ZIELVOLUMINA	RADIOCHIRURGIE	STEREOTAKTISCH FRAKTIONIERT STRAHLENTHERAPIE
Tu-Volumen (cm^3)	0,1 bis 5,36	0,1 to 19,3
Mittel	1,2	5,8

Tabelle 6: Zielvolumina.

III. 2 TUMORKONTROLLE

Die Tumorkontrolle, die als keine Tumorprogression in den Nachfolge-MRTs definiert ist, betrug in der SFS-Gruppe 97% und in der RC-Gruppe 95,4%.

Die Patienten mit Tumorprogression wiesen in der RC-Gruppe ein Tumolvolumen von $0,3$ bzw. $0,4$ und $0,5 \text{ cm}^3$ auf, lagen also unter dem Mittelwert der Gesamtgruppe von $1,2 \text{ cm}^3$. Die Dosis betrug jeweils 12 Gy in einer Fraktion. In der SFS-Gruppe hatten die Patienten mit Tumorprogression ein Tumolvolumen von $1,03$ bzw. $4,04 \text{ cm}^3$, bei einem Mittelwert der Gesamtgruppe von $5,8 \text{ cm}^3$. Bei letzterem Patienten handelte es sich um die strahlentherapeutische Behandlung eines Rezidivs nach Voroperation, darüber hinaus litt dieser Patient unter Neurofibromatose Typ 2. Beide Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 54 Gray mit $1,8 \text{ Gray}$ pro Fraktion.

III. 3 HÖRFUNKTION

Vor der RC hatten 59,4% nach der Gardner-Robertson-Klassifikation ein Gehör Grad I und II ('good' oder 'serviceable hearing'). 6 Monate nach der RC hatten noch 43,8% der Patienten diese Hörfunktion, ein Jahr danach relativ gleich bleibend noch 43,5%. Nach 18 Monaten stieg

der Anteil der Patienten an, auf 52,6%, also 6% niedriger als der Ausgangswert. Es ist also eine intermittierende Hörverschlechterung bei etwa 7% der Patienten zu beobachten, bei 6% eine definitive (siehe Tabelle 7).

Vor der SFS hatten hingegen war der Ausgangswert höher: 82,4% hatten ein Gehör Grad I und II ('good' oder 'serviceable hearing') und nach 6 Monaten betrug dieser Anteil noch 76,5%. Hier sank diese Gruppe nach einem Jahr noch weiter ab (70,6%) und stieg danach wieder an (78,6%) also auf knapp 4% unterhalb des Ausgangswertes. Es zeigte sich ein intermittierende Verschlechterung von 8% und eine definitive von etwa 4% der Patienten.

40,6% der Patienten hatten ein Gehör Grad III ('nonserviceable hearing' bzw. 'poor'), bevor sie der RC unterzogen wurden. Dieser Anteil stieg gegengleich zu obigen Angaben nach 6 Monaten auf 56,3% und nach einem Jahr auf 56,5% um nach 18 Monaten bei 47,4% zu liegen.

Vor der SFS waren 17,7% der Patienten in der Gruppen Grad III und IV. Ein halbes Jahr nach Strahlentherapie stieg der Anteil auf 23,5% und nach einem Jahr auf 29,4%. Hier waren nach anderthalb Jahren noch 21,4% in diesen Gruppen zu verzeichnen.

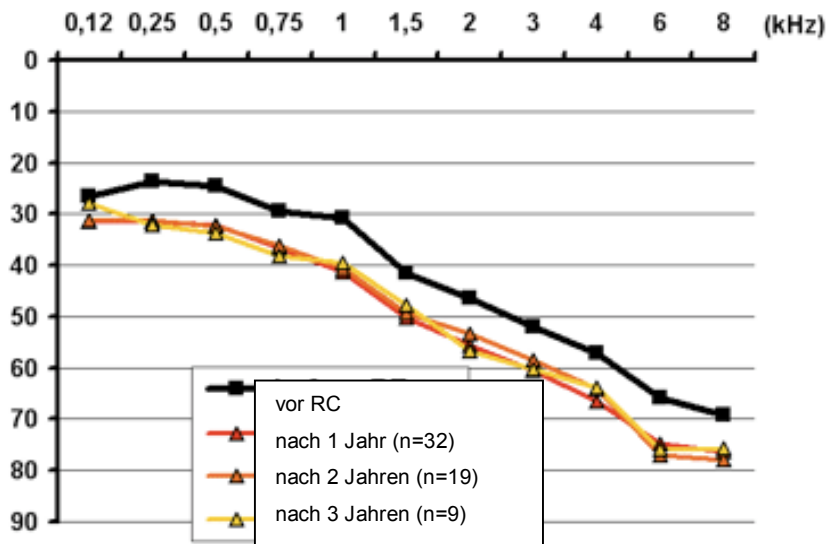
In keiner der beiden Gruppen befand sich ein Patient mit nicht-messbarem Gehör, also Gardner-Robertson Grad V (siehe Tabelle 7).

Gardner-Robertson Grad	Vor RTx RC SFS	6 Mo. nach RTx RC SFS	12 Mo. nach RTx RC SFS	18 Mo. nach RTx RC SFS
I - II	59,4 82,4	43,8 76,5	43,5 70,6	52,6 78,6
III -IV	40,6 17,7	56,3 23,5	56,5 29,4	47,4 21,4
V	0 0	0 0	0 0	0 0

Tabelle 7: Hörfunktion nach der Gardner-Robertson-Klassifikation während der Nachsorge, oben jeweils RC, unten SFS. Angaben in Prozent. RTx = Strahlentherapie.

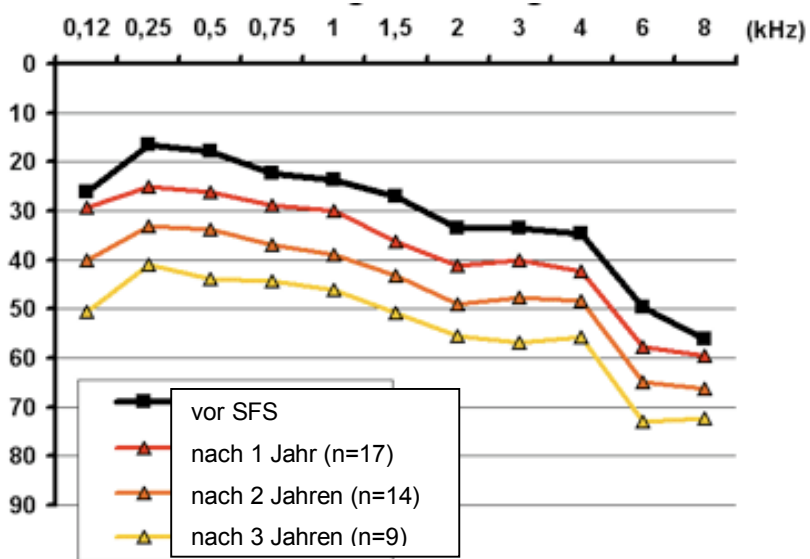
Der Verlust der Hörfunktion stellte sich in den Audiogrammen wie folgt dar:

- in der RC-Gruppe sank das Hörvermögen nach einem Jahr um etwa 8-10 dB ab und blieb in den folgenden 2 Jahren der Nachbeobachtung relativ konstant (siehe Diagramm 1).
- in der SFS-Gruppe war ein ähnlicher Hörverlust nach einem Jahr zu verzeichnen. Dieser stagnierte jedoch nicht, sondern fiel konsekutiv Jahr um Jahr weiter ab (siehe Diagramm 2).



(db)

Diagramm 1: Hörverlust nach RC, Audiogramme. (n) = Anzahl der Patienten.



(dB)

Diagramm 2: Hörverlust nach SFS, Audiogramme. (n) = Anzahl der Patienten.

Die Ausgangs- und Endkurven der Hörfunktionen sind im Vergleich in Diagramm 3 dargestellt.

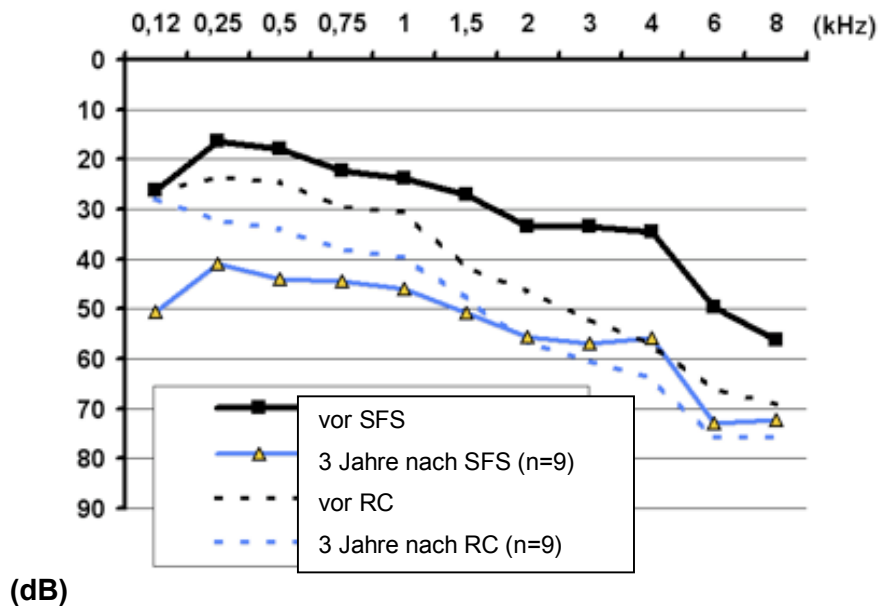


Diagramm 3: Hörverlust nach SFS und RC im Vergleich, Audiogramme.

In dB-Werten ist nach der Auswertung von 394 Audiogrammen folgendes Ergebnis festzuhalten:

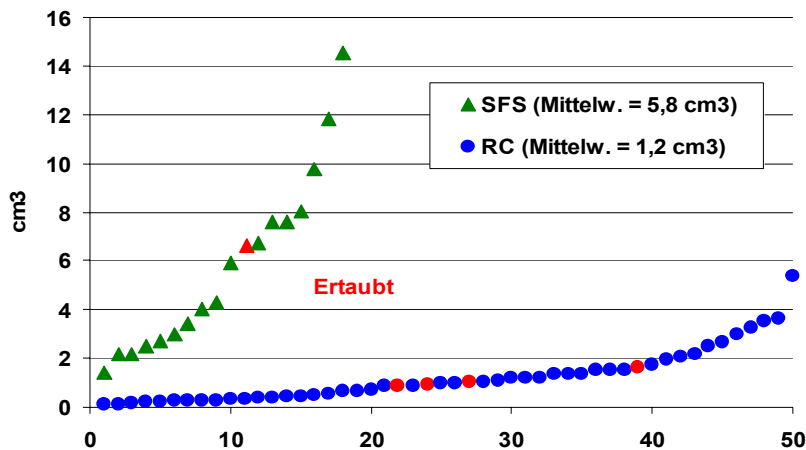
HÖRMINDERUNG (> 1 dB)	Prozent (Anzahl)	Hörminderung in dB (Mittelwert)
RC	79,3% (23/29 der Pat.)	16
SFS	88,2% (15/17 der Pat.)	27
RC + SFS	82,6% (46/38 der Pat.)	22

Tabelle 8: Prozentwerte der mittleren Hörminderung in dB.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es sowohl nach RC als auch nach SFS bei einem Teil der Patienten zu einer intermittierenden bzw. definitiven Verschlechterung des Hörvermögens kommen kann. Bei der SFS war dieser Abfall höher und fortschreitender als bei der RC.

III. 4 ERTAUBUNG

In der RC-Gruppe ertaubten objektiv 4 Patienten (6,2%), die Tumorumfänge betragen dabei im Mittelwert $1,2 \text{ cm}^3$ – siehe Diagramm 4. In der SFS Gruppe hatten die Volumina ein Mittel von $5,8 \text{ cm}^3$, wobei ein Patient objektiv ertaubte (2,8%).



(n)

Diagramm 4: Tumorumfänge und Anzahl der Ertäubungen bei SFS und RC im Vergleich.

III. 5 FAZIALISPARESE

Vor Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie hatten 4 Patienten (11,1%) eine Fazialisparese, 6 Wochen nach Bestrahlung betrug der Anteil noch 5,5%, wie auch nach einem Jahr (siehe Tabelle 9). Mehr als ein Jahr nach stereotaktischer Strahlentherapie hatten 8,3% eine Fazialisparese, was drei Patienten entspricht. Auch trat eine intermittierende Fazialisparese auf, und zwar im Zeitintervall 6 Wochen bis ein Jahr nach der Behandlung (siehe Diagramm 5). Setzt man das Symptom in Bezug zur mittleren Strahlendosis im Tumor, so ist erst bei den Patienten die mit mehr als $1,8 \text{ Gy}$ pro Sitzung behandelt worden sind, eine Chronifizierung festzustellen (siehe Diagramm 6). Im Bezug zum Tumorumfang ist kein eindeutiger Trend festzustellen (siehe Diagramm 7).

FAZIALISPARESEN	SFS	RC
Vor Bestrahlung	4 (11,1%)	4 (6,15%)
6 Wochen nach Bestrahlung - Akut	2 (5,5%)	3 (4,6%)
1 Jahr nach Bestrahlung - Subakut	2 (5,5%)	4 (6,15%)
> 1 Jahr nach Bestrahlung - Chronisch	3 (8,3%)	2 (3,1%)

Tabelle 9: Fazialisparesen vor und nach Bestrahlung im Vergleich. Prozentangaben in Bezug auf Gesamtzahl der SFS-Patienten = 36 und Gesamtzahl der RC Patienten = 65. Zur Übersicht der Zeiträume siehe Diagramme.

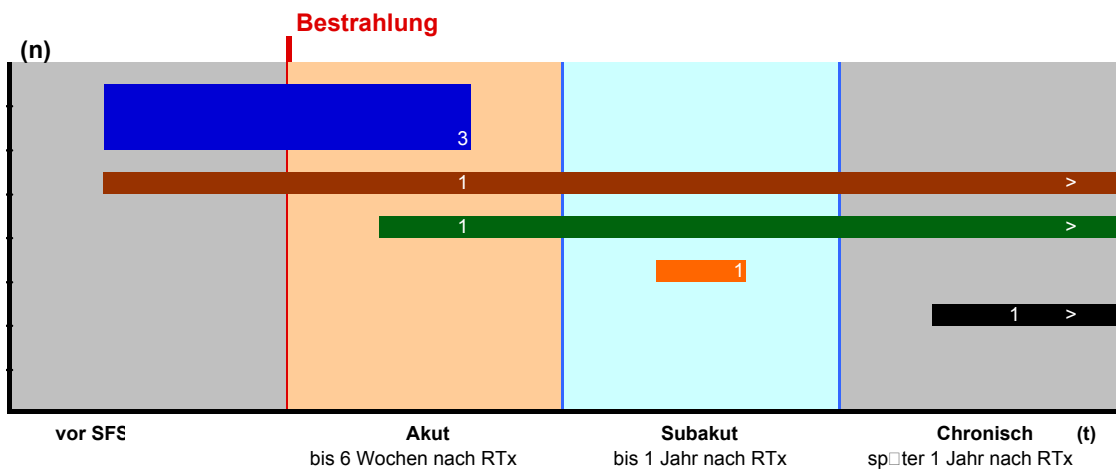


Diagramm 5: Fazialisparesen SFS – absolute Anzahl und Zeiträume.

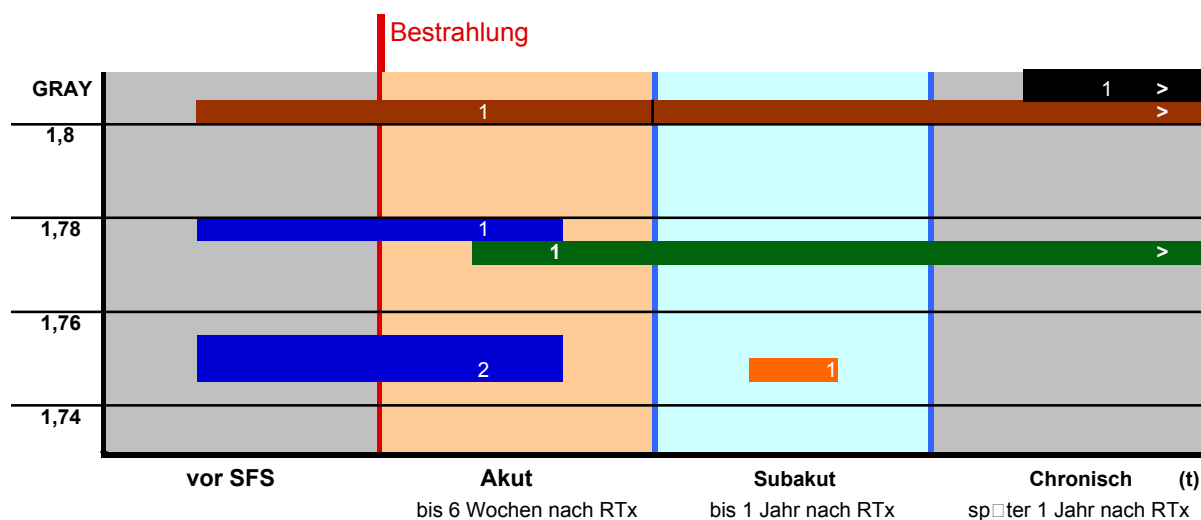


Diagramm 6: Fazialisparesen SFS im Bezug zur mittleren Strahlendosis im Tumor (1 Patient keine Angaben).

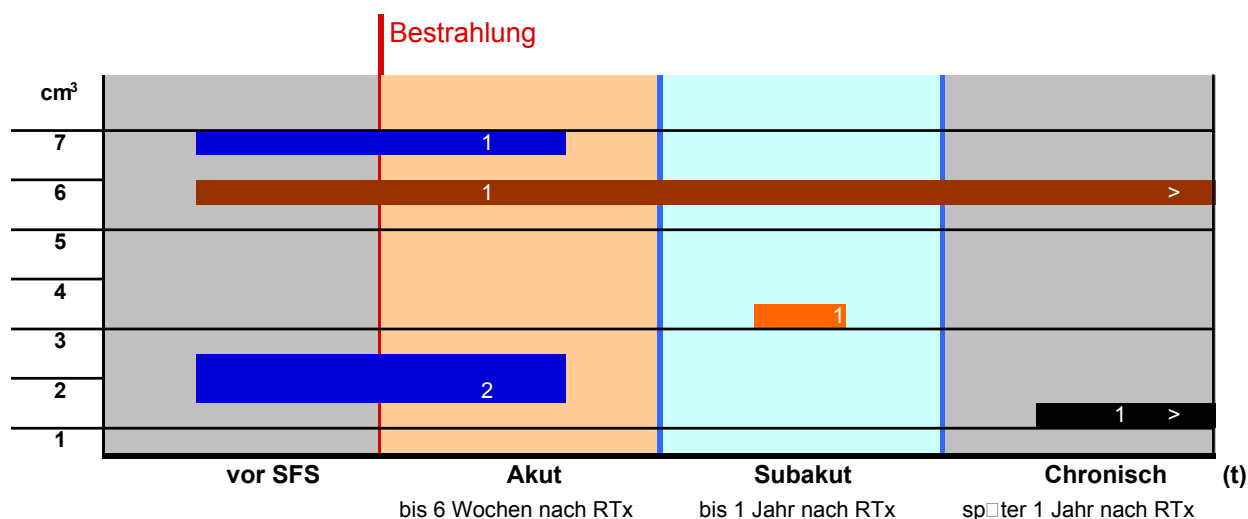


Diagramm 7: Fazialisparesen bei Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie (SFS) im Bezug zum Tumervolumen (2 Patienten keine Angaben).

Bei den Radiochirurgie-Patienten hatten 6,15% eine Fazialisparese vor der Behandlung (siehe Tabelle 9). Sechs Wochen nach Bestrahlung waren es 4,6%, ein Jahr später 6,15% und nach mehr als einem Jahr 3,1%. Hier trat bei 2 Patienten (3,1%) eine vorübergehende Parese auf; wie in der SFS-Gruppe auch hier im Zeitintervall 6 Wochen bis ein Jahr nach der Behandlung (siehe Diagramm 8). Zwei Patienten wurden hier allerdings nur bis ein Jahr nach der Strahlentherapie nachkontrolliert. Setzt man die Fazialisparesen in Bezug zu Tumervolumen und mittlerer Strahlendosis im Tumor, ist kein eindeutiger Trend erkennbar (siehe Diagramm 9 und 10).

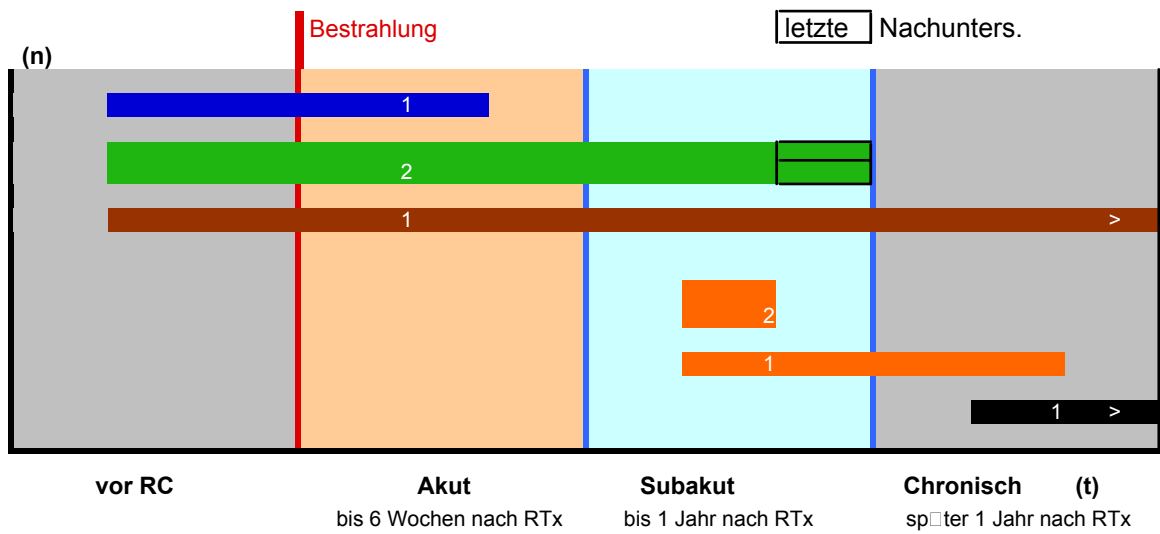


Diagramm 8: Fazialispareesen bei Radiochirurgie (RC) absolute Anzahl und Zeiträume.

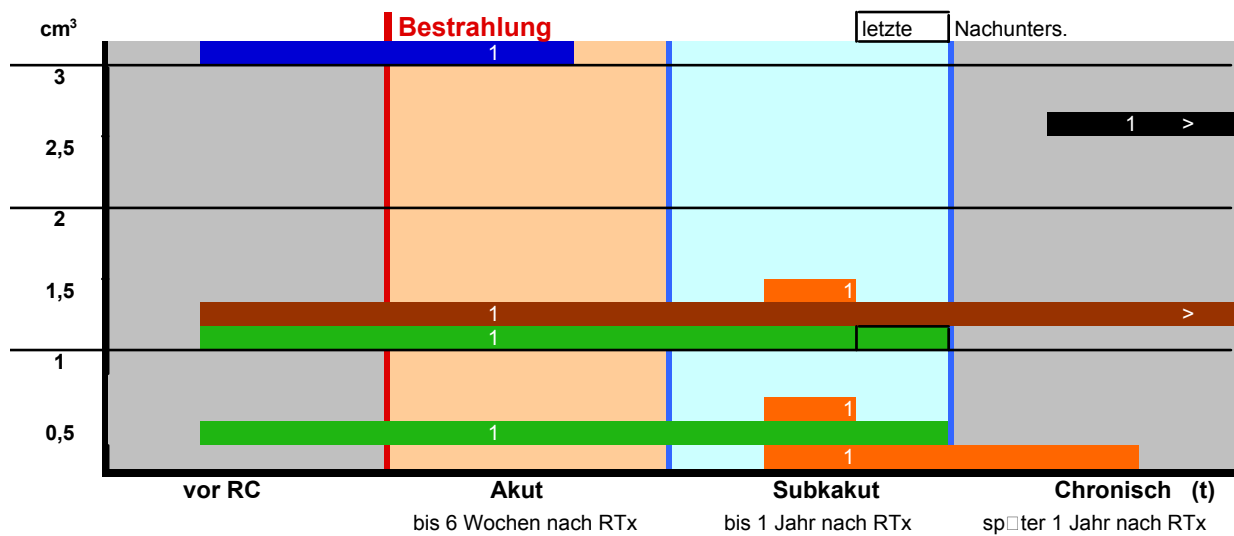


Diagramm 9: Fazialispareesen Radiochirurgie (RC) in Bezug zum Tumolvolumen

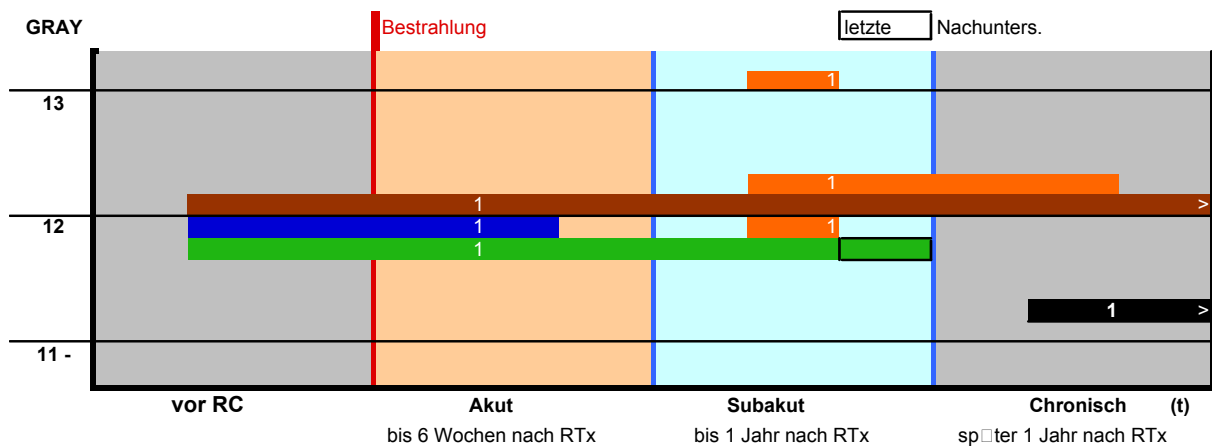


Diagramm 10: Fazialisparesen bei RC in Bezug zur mittleren Strahlendosis im Tumor.

III. 6 TRIGEMINUSSYMPTOMATIK

In der SFS-Gruppe hatten vor Bestrahlung 25% der Patienten eine Trigeminiussymptomatik. 6 Wochen nach Therapie hatten dies 13,9%, ein Jahr nach Behandlung 16,7% und nach mehr als einem Jahr noch 11,1% der Patienten (Tabelle 10 und Diagramm 11). Davon zeigten 4 Patienten (11,1%) eine vorübergehende Symptomatik.

Hier fiel auf, dass paradoxerweise eine niedrigere mittlere Strahlendosis im Tumor (bis 1,3 Gray) mehr chronifizierte Paresen zur Folge hatte als höhere Dosen (siehe Diagramm 12). Bezogen auf die Tumorumfängen hingegen entwickelten mehr Patienten mit größeren Volumina eine chronische Symptomatik ($> 11 \text{ cm}^3$) - siehe Diagramm 13.

TRIGEMINUS-NEUROPATHIEN	SFS	RC
Vor Bestrahlung	9 (25 %)	5 (7,7 %)
6 Wochen nach Bestrahlung	5 (13,9%)	8 (12,3%)
Ein Jahr nach Bestrahlung	6 (16,7%)	7 (10,8%)
> ein Jahr nach Bestrahlung	4 (11,1%)	5 (7,7%)

Tabelle 10: Trigemineusneuropathien im zeitlichen Verlauf (Prozentangaben in Bezug auf Gesamtzahl der SFS-Patienten = 36 und Gesamtzahl der RC Patienten = 65). Zur Übersicht der Zeiträume siehe Diagramm.

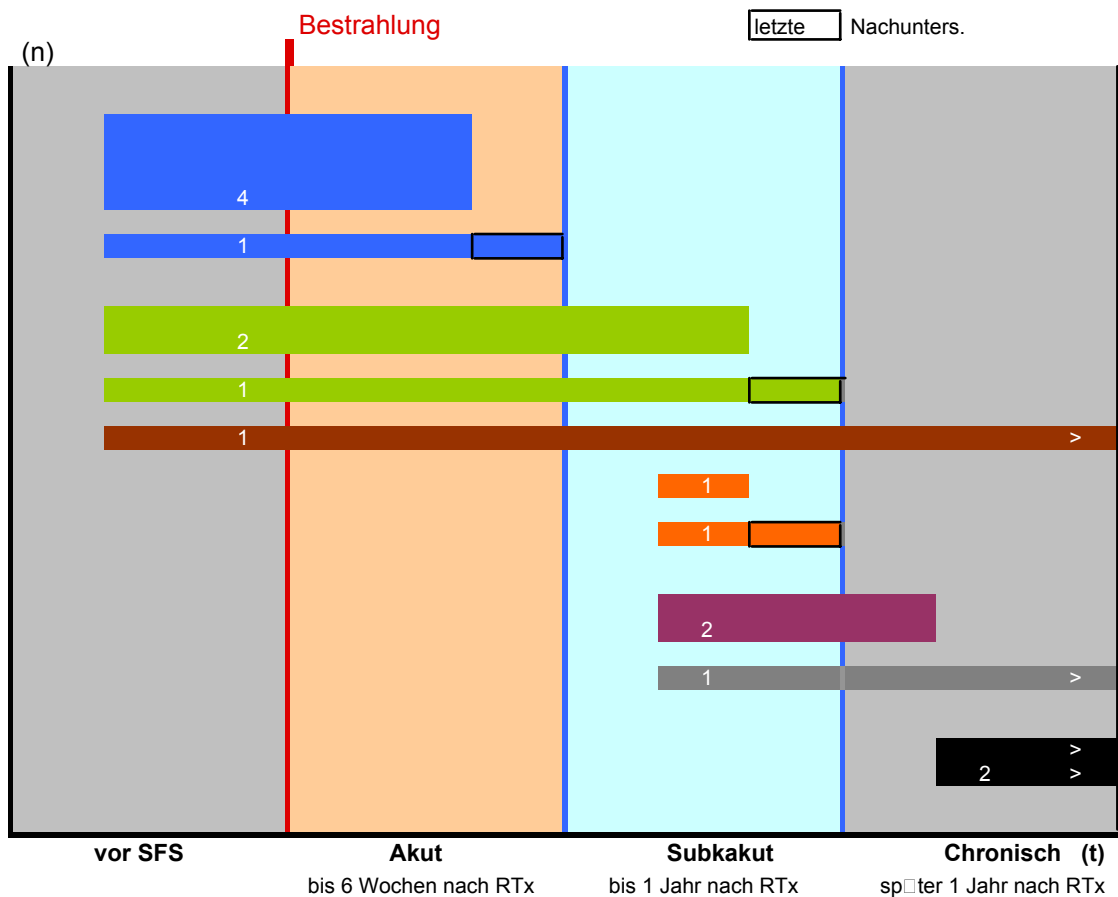


Diagramm 11: Trigemineussymptomatik bei SFS, absolute Anzahl. (n=16)

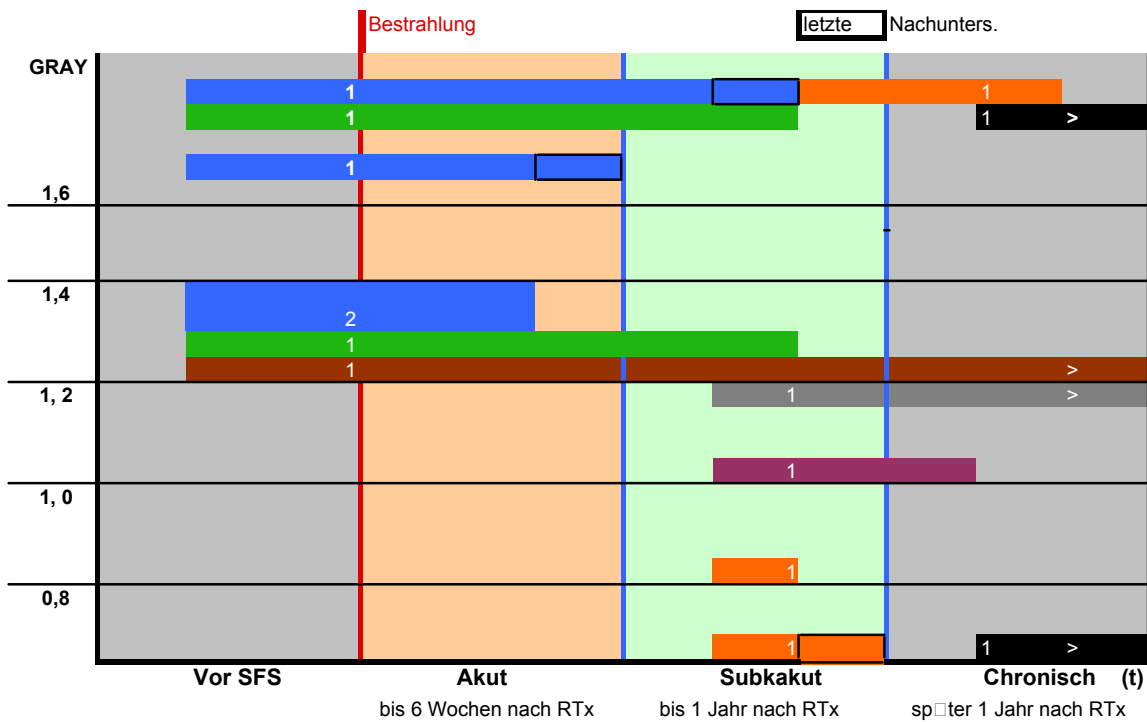


Diagramm 12: Trigeminalneuralgien bei SFS in Bezug zur mittleren Strahlendosis im Nervus trigeminus (bei 2 Patienten keine Angabe).

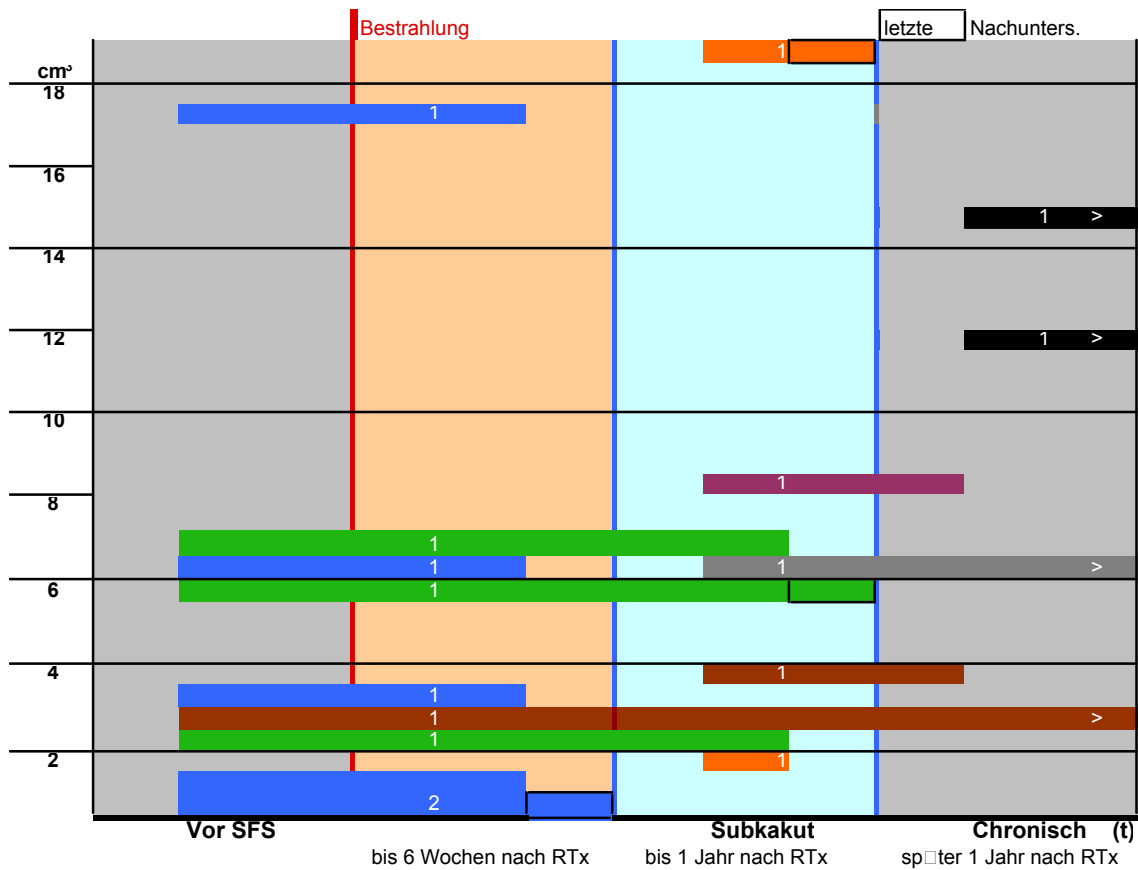


Diagramm 13: Trigeminalsymptomatik bei (SFS) in Bezug zum Tumorzvolumen.

In der radiochirurgischen Gruppe litten 7,7% der Patienten vor der Therapie unter einer Trigeminiussymptomatik. Nach 6 Wochen stieg dieser Anteil auf 12,3%, nach einem Jahr betrug er noch 10,8% und war nach länger als einem Jahr wieder auf den Ausgangswert von 7,7% zurückgekehrt (siehe Tabelle 10 und Diagramm 14). 5 Patienten (7,7%) zeigten eine transiente Symptomatik. Bezogen auf die mittlere Strahlendosis im Nervus trigeminus zeigten die Patienten, die mit höheren Dosen (etwa > 7,5 Gray) bestrahlt wurden, später auftretende Trigeminiussymptome, die dann chronisch blieben (siehe Diagramm 15). Bezogen auf das Tumervolumen entwickelten mehr Patienten mit kleinem Vestibularisschwannom eine frühere, vorübergehende Symptomatik. Währenddessen trat die Neuralgie bei Volumina größer circa 1,8 cm³ in der Regel später auf und blieb dann chronisch (siehe Diagramm 16).

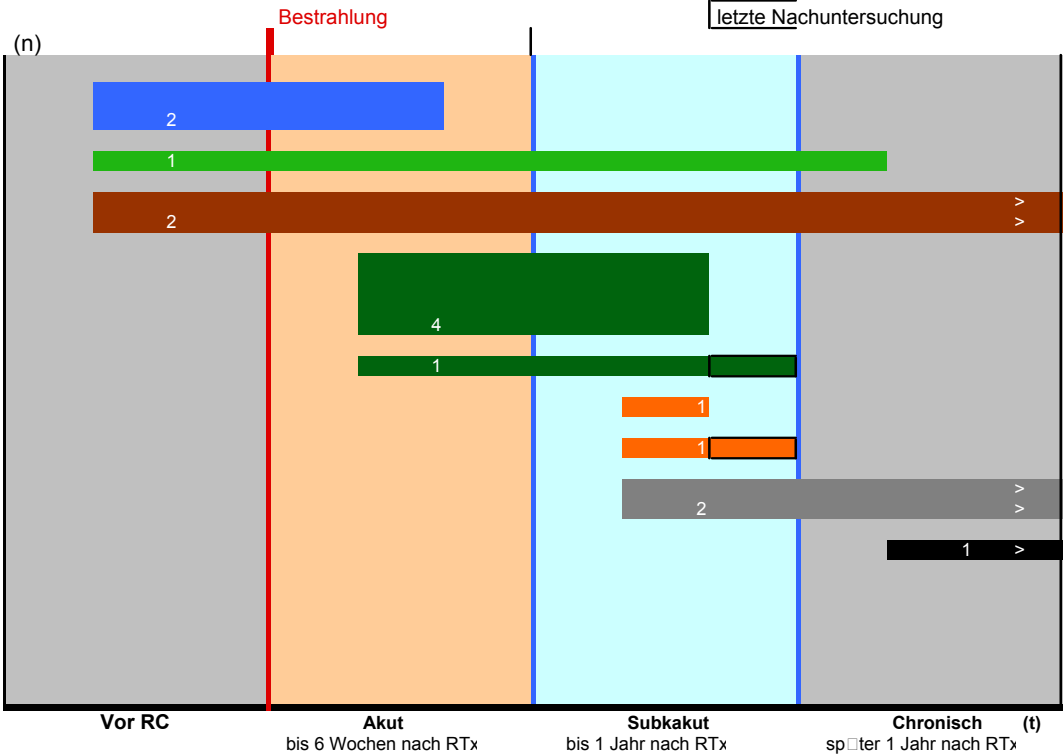


Diagramm 14: Trigeminiussymptome bei RC, absolute Anzahl (n=15).

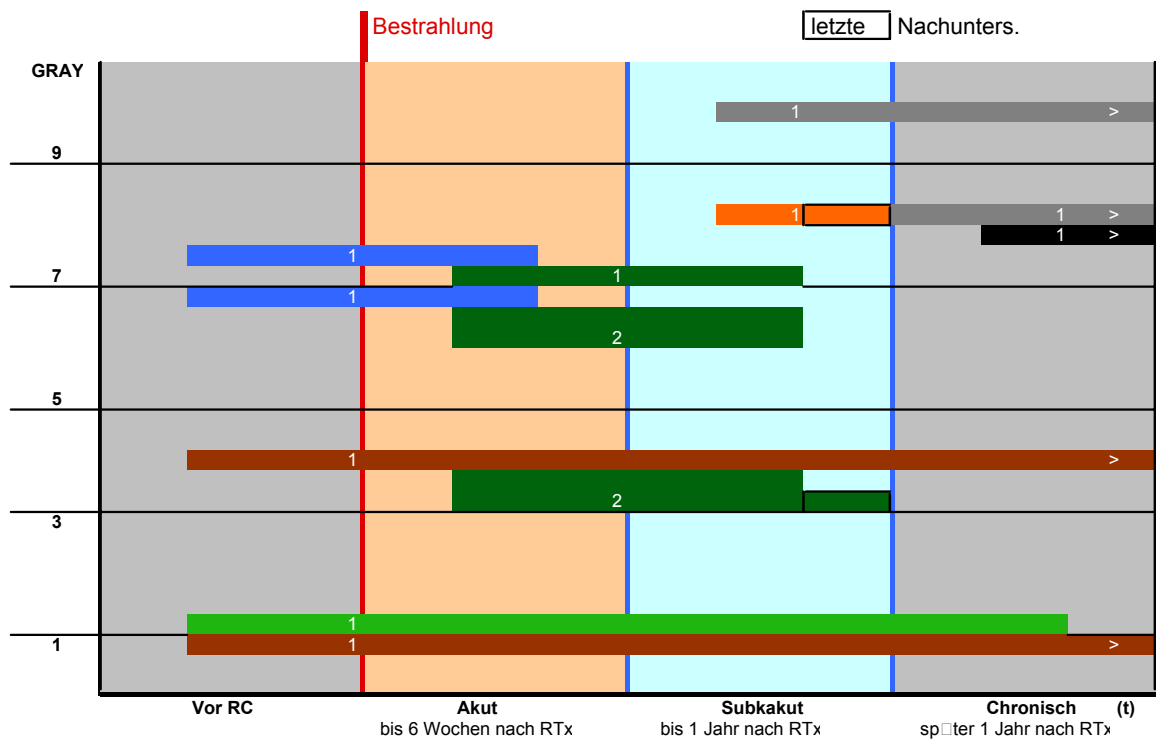


Diagramm 15: Trigeminal neuralgia in RC in Bezug zur mittleren Strahlendosis (1 Patient keine Angabe)

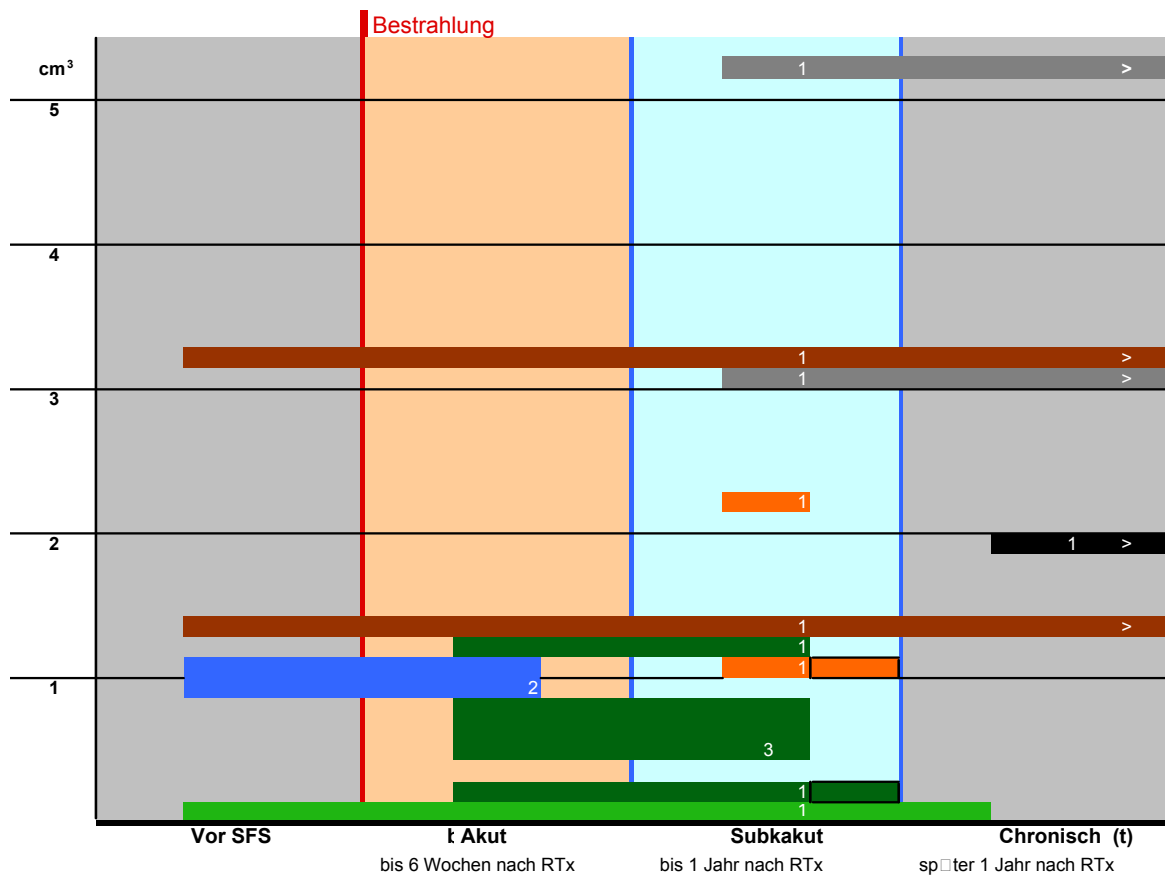


Diagramm 16: Trigeminal neuralgia in RC in Bezug zum Tumorzellen.

III. 7 VERTIGO UND TINNITUS

Diese sehr subjektiven Symptome seien wegen ihrer schwierigen Evaluierbarkeit hier nicht näher besprochen; jedoch der Vollständigkeit halber in Tabelle 11 und 12 dargestellt.

VERTIGO	SFS	RC
Vor Bestrahlung	19 (52,8%)	44 (67,7%)
6 Wochen nach Bestrahlung	16 (44,4%)	40 (61,5%)
Ein Jahr nach Bestrahlung	16 (44,4%)	37 (56,9%)
> ein Jahr nach Bestrahlung	15 (41,7%)	33 (50,8%)

Tabelle 11: Vertigo im zeitlichen Verlauf (Prozentangaben in Bezug auf die Gesamtzahl der SFS-Patienten = 36 und Gesamtzahl der RC Patienten = 65)

TINNITUS	SFS	RC
Vor Bestrahlung	18 (50%)	32 (49,2 %)
6 Wochen nach Bestrahlung	20 (55,6%)	31 (47,7%)
Ein Jahr nach Bestrahlung	23 (63,9%)	33 (50,8%)
> ein Jahr nach Bestrahlung	21 (58,3 %)	33 (50,8%)

Tabelle 12: Tinnitus im zeitlichen Verlauf (Prozentangaben in Bezug auf Gesamtzahl der SFS-Patienten = 36 und Gesamtzahl der RC Patienten = 65)

III. DISKUSSION

Diese Arbeit gehört zu einen von vieren, die die Technik der Radiochirurgie objektiv und direkt mit der Stereotaktisch Fraktionierten Bestrahlungstechnik vergleicht.

Hinzu tritt ein Vergleich der subjektiven Symptome beider Techniken.

IV. 1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

- Tumorkontrolle: die Tumorkontrollrate betrug in der SFS-Gruppe 97% und in der RC Gruppe 95,4 %.
- Hörfunktion: nach der Gardner-Robertson-Klassifikation kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Hörfunktion (RC: 7%, SFS: 8%), bei einem anderen Teil zu einer definitiven Verschlechterung hinsichtlich dieser Nebenwirkung (RC: 6%, SFS: 4%) - die aber auch ein Effekt des Tumors sein kann. Beide Techniken sind also miteinander vergleichbar.

Stellt man die Hörfunktion nach Audiogrammen dar, so zeigt sich ein Vorteil der Radiochirurgie, da sich hier ein abgesunkenes Hörvermögen auch nach drei Jahren nicht weiter verschlechtert. Bei der SFS Gruppe ist hingegen eine weiterer Abfall im Laufe der Zeit festzustellen.

- Ertaubung: trotz kleinerer Tumorumfänge erlaubten etwa doppelt so viele Patienten in der RC-Gruppe (6,2%) als in der SFS-Gruppe (2,8%).
- Fazialisparese: Bei stereotaktischer Strahlentherapie hatten vor Beginn der Therapie 11,1% eine Fazialisparese, nach mehr als einem Jahr 8,3%. Vor RC hatten 6,15% eine Fazialisparese, der Anteil halbierte sich nach über einem Jahr auf 3,1%.
Bei SFS-Behandlungen, die mehr als 1,8 Gray pro Sitzung aufwiesen, besteht eine Tendenz zu bleibendem Schaden.
- Trigeminusneuropathien: Bei der SFS hatten vor Behandlung etwa 25% der Patienten dieses Leiden, nach mehr als einem Jahr nur noch 11,1%, hier ist also bei einem Teil der Patienten eine Besserung zu verzeichnen. In der radiochirurgischen Gruppe kehrte der Wert hingegen nach länger als einem Jahr wieder auf den Ausgangswert von 7,7% zurück.

- Vertigo: Die Schwindelsymptomatik verschwand nach mehr als einem Jahr in der SFS Gruppe bei 9%, in der RC-Gruppe bei 11% der vorher bestehenden Schwindelanfälle.
- Der Tinnitus verschlimmerte sich bei 8,3% der Patienten, die zur SFS-Gruppe gehörten, bei der RC-Gruppe blieb der Anteil nahezu konstant.

IV. 2 RADIOCHIRURGIE

Die Gamma-Knife-Radiochirurgie wurde von Professor Leksell vom Institut in Karolinska 1969 in die Behandlung von Hirntumoren eingeführt. Im Lauf der Zeit entwickelte sich diese Technik von einer exotischen Methode zu einer etablierten Therapiemethode, realisierbar mit sowohl dem Gamma-Knife als auch mit dem Linearbeschleuniger. Das Ziel der Radiochirurgie ist *„das Wachstum auf lange Sicht zu stoppen, und dabei die neurologischen Funktionen zu erhalten und ein neurologisches Defizit zu verhindern“* (Kondziolka et al. 1998). Grundsätzlich ist die Therapie geprägt von einer hohen Tumorkontrollrate - der Mikrochirurgie vergleichbar - verbunden mit einer bemerkenswert niedrigeren Rate an Nebenwirkungen, insbesondere an den Hirnnerven. Die kurze Behandlungszeit und der nicht-invasive Charakter sind weitere Vorteile dieser Therapie.

IV. 2.1 TUMORKONTROLLE NACH RADIOCHIRURGIE

Die Tumorkontrolle nach Strahlentherapie (inkl. RC) ist definiert als *„keine Tumorprogression in den Nachuntersuchungs-CTs oder MRTs“*. Im Vergleich mit der Chirurgie ist dies eine völlig andere Situation. Nach der operativen Herangehensweise wird die Tumormasse in der Mehrzahl der Fälle komplett entfernt und die Tumormasse ist - auch im Vergleich eines Residualtumors - signifikant kleiner im Vergleich zum präoperativen Tumolvolumen. Diese Aspekte sollten vor Anwendung der Strahlentherapie mit dem Patienten besprochen werden. Bei manchen Patienten hat die Diagnose eines „Tumors im Kopf“ eine stark negative psychologische Wirkung und die Möglichkeit, die den Tumor komplett entfernt wird somit zunächst als die beste Behandlungsmöglichkeit erscheinen.

In unserer Abteilung wurde die Radiochirurgie bei Patienten mit einem VS von einem Maximaldurchmesser von 1,5 cm und einer normalen Hörfunktion der kontralateralen Seite durchgeführt. In unserer Studie betrug die Tumorkontrollrate der RC-Gruppe 95,4%.

Neun von zwölf Studien berichten von einem Rückgang des Tumolvolumens zwischen 9% (Duffner et al. 1997) und 75% (Prasad et al. 2000). Die durchschnittliche Zeit bis zum Beginn des Volumentrückgangs betrug in der Studie von Prasad 2,13 Jahre, aber das Tumorschrumpfen wurde über die gesamte Nachuntersuchungszeit beobachtet. Die Rate von unveränderten Tumolvolumina rangiert zwischen 17% (Prasad et al. 2000) und 91% (Duffner et al. 1997). Allerdings differierte die Art der Vermessung des Tumolvolumens von Studie zu Studie sehr - variierend von der Vermessung des maximalen Tumordurchmessers bis zur Evaluation des Volumens. Daraus folgt, dass die Unterscheidung zwischen Remission des Tumors und 'no change' letztlich nicht präzise definiert ist. Denn ohne volumetrische Vermessung können kleine Veränderungen der Tumorgöße nicht quantifiziert werden.

Ein Wiederauftreten des Tumors wurde in 20% der Fälle in der Studie von Forster et al. (1996) festgestellt, zwischen 2 und 12% in anderen Studien (Noren et al. 1993, Kondziolka et al. 1998, Prasad et al. 2000, Andrews et al. 2001 und Foot et al. 2001) und war in fünf Studien 0% (Kobayashi et al. 1994, Foote et al. 1995, Duffner et al. 1997, Meijer et al. 2003) und in unserer Gruppe. In drei von neun Studien betrug die Nachbeobachtungszeit bis zu 10 Jahren (Noren et al. 1993, Kondziolka et al. 1998, Prasad et al. 2000), was die Langzeittumorkontrolle der Radiochirurgie bekräftigt; in unserer Gruppe betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 21,4 Monate.

In der Untersuchung von Kondziolka et al. (1998) wurden bei vier von 162 Patienten Tumorrezidive festgestellt, wobei in den Jahren 4 bis 10 nach Bestrahlung keine weiteren Rezidive mehr auftraten. Im Gegensatz dazu zeigte Prasad et al. (2000) dass ein Rezidiv auch noch nach sieben Jahren nach Behandlung auftreten kann; und unterstreicht somit die Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit mit MRT-Kontrollen.

Die Reaktion des Tumorgewebes nach Radiochirurgie besteht in einer verminderten Kontrastmittelaufnahme in Tumorzentrum und in einer vorübergehendem Anstieg des Tumolvolumens, die einer Schrumpfung oder der Rückkehr zum Ausgangsvolumen vorangeht. Der zugrunde liegende Pathomechanismus dieses Phänomens ist noch nicht zur Gänze verstanden. Das zentrale 'non-enhancement' des Kontrastmittels wird von Prasad et al. (2000) in 54% der Fälle beschrieben, von Noren et al. (1993) in 70% und von Flickinger et al. (1996) in 63%. Es kann zwischen ein paar Monaten und vier Jahren nach der Behandlung auftreten und nach einer Periode von sechs Monaten bis 5 Jahren wieder verschwinden (Prasad et al. 2000). In einer Fallstudie eines operierten Falles zeigte die histologische Untersuchung eine Nekrose des Tumors (Backlund 1979). In der Radiochirurgie-Gruppe unserer Studien zeigten 13 Patienten eine Nekrose im MR binnen des ersten Jahres (zum Vergleich SFS: acht Patienten). Vielleicht wird die Ätiopathogenese dieses Phänomens zukünftig durch die biologische Bildgebung wie PET oder der MR-Spektroskopie besser verstanden werden können (Grosu et al. 2003).

Ebenfalls findet zeitweise eine vorübergehende Zunahme des Tumolvolumens statt. In den ersten 12 Monaten können sich die Tumore vorübergehend vergrößern, bevor sie schrumpfen. Dies

passiert etwa sechs Monate nach der Behandlung, kann aber auch noch 2 Jahre später stattfinden (Yu CP et al. 2000). Ein derartiger Größenanstieg war innerhalb des ersten Jahres bei unseren Patienten bei 6 Patienten zu beobachten, bei 6 Patienten nahm die TumorgroÙe im selben Zeitraum ab. (SFS: 1 zunehmend, 7 abnehmend). Nach mehr als einem Jahr zeigte sich noch eine Größenzunahme bei 3 Patienten, bei 6 nahm sie ab (SFS: 2 zunehmend, 4 abnehmend). Da diese Vergrößerungen teilweise temporär sind, könnte man von einem reaktiven Prozess sprechen. Das Erkennen dieses Phänomens kann auch zu einer scheinbaren Verbesserung der Tumorkontrolle in jüngsten Studien geführt haben.

Weil analysierte 42 radiochirurgische Studien (Weil et al. 2006). Die Tumorkontrolle war mit niedrigeren Dosen gleich der bei höheren Dosen. Weil schließt daraus, dass eine Dosis von 12-14 Gray ähnlich effektiv zu einer höheren Dosis ist (wie bereits oben besprochen). Die Tumorkontrolle variierte von 86-100% (siehe Tabelle 13). Die mediane Tumorkontrolle betrug also 94,7%, was sehr genau mit unserer Kontrollrate von 95,4% übereinstimmt. In einer Langzeitstudie beobachteten Hempel et al. (2006) 123 Patienten, die im Durchschnitt 8,2 Jahre nachuntersucht worden sind. Die Tumorkontrollrate betrug hier 96,7%. Bei der größten Anzahl in einer Studie nachuntersuchten Patienten von 1000 kommen Regis et al. (2004) bei der Gamma-Knife-Strahlentherapie auf eine Tumorkontrolle von 97%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Tumorkontrolle mit den Daten aus der Literatur korreliert. Die Radiochirurgie wird also im Hinblick auf die Tumorkontrolle von allen Autoren als eine sichere Methode eingeschätzt.

Studie	Pat. Anzahl	Tu.Vol	Technik	Med. Dosis	Nachb.-Zeit	Tumorkontrolle
		cm ³			Monate	%
Van Eck '05	78	2,3	GK	13,7	22	87
Wowra '05	111	1,6	GK	13	84	k.A.
Chung '05	187	4,1	GK	13	30	93,6
Hasagewa '05	71	6,3	GK	14,6	135	88
Landy '04	34	k.A.	GK	12	37	97
Wackym '04	29	k.A.	GK	13,5	k.A.	93,1
Flickinger '04	313	1,1	GK	13	24	96,5
Litvack '03	121	k.A.	GK	12	32	96,7
Chung '04	45	2,4	LINAC	12	27	100
Rowe '03	212	3,7	GK	15	34	92
Rowe '03	122	k.A.	GK	15,2	50	k.A.
Delbrouk '03	48	k.A.	GK	12,3	k.A.	97,9
Kondziolka '03	157	k.A.	GK	16,7	109	98,1
Meijer '03	49	k.A.	LINAC	12,5	30	k.A.
Iwai '03	51	3,6	GK	12	60	86
Unger '02	100	3,4	GK	12	76	96
Karpinos '02	75	k.A.	GK	14,5	48	90,9
Ottaviani '02	30	1,6	GK	13,4	24	86,6
Petit '01	47	k.A.	GK	12	43	95,4
Foote KD '01	149	4,8	LINAC	14	34	92,4
Bertalanffy '01	40	k.A.	GK	12	54	90,6
Andres '01	69	3	GK	12	28	98
Spiegelmann '01	44	3,8	LINAC	14,6	32	97,7
Yu '00	126	k.A.	GK	12	22	94,5
Moller '00	69	k.A.	GK	12	78	92,5
Suh '00	29	2,1	LINAC	16	49	96,5
Kida '00	20	k.A.	GK	13	34	100
Lee '01	42	k.A.	LINAC	12	25	97,6
Niranjan '99	29	k.A.	GK	14	33	100
Prasad '00	153	2,8	GK	13,2	51	92,2
Subach '99	40	4,8	GK	15,1	36	97,8
Miller '99	82	3,2	GK	16	28	96,2
Pollock '98	76	2,8	GK	15	37	93,6
Kondziolka '98	162	k.A.	GK	16,6	36	94,4
Kwon '98	88	7,6	GK	12,6	52	95,2
Ito '97	46	1,6	GK	16,8	39	95,6
Mendenhall '96	56	k.A.	LINAC	15	21	98
Flickinger '96	273	k.A.	GK	15,3	24	96,7
FooteRL '95	36	3,14	GK	18	16	100
Pollock '95	47	k.A.	GK	16,3	24	93,6
Ogunrinde '95	31	0,6	GK	16,9	24	90
Flickinger '93	134	2,75	GK	17	24	97,1
unsere Studie '07	65	1,3	LINAC	12	21,4	95,4

Tabelle 13: Tumorkontrolle nach LINAC bzw. nach GK = Gamma-Knife-Behandlung, k.A. = keine Angabe (nach Weil RS et al. 2006).

IV. 2.2 ANALYSE DER RISIKOFAKTOREN DER TUMORKONTROLLE NACH RADIO-CHIRURGIE

Der Einfluss von zwei maßgeblichen Risikofaktoren der Tumorkontrolle nach Radiochirurgie des Vestibularisschwannoms wurde von zwei Arbeitsgruppen intensiv analysiert:

Die Gruppe der Universität aus Pittsburgh untersuchte 134 Patienten mit VS und Gamma Knife-Behandlung und evaluierte folgende Faktoren in einer univarianten Analyse: Neurofibromatose, Tumordurchmesser, Minimaldosis und Maximaldosis höher als 17 Gray. Die lokale Tumorkontrolle variierte nicht signifikant mit diesen Faktoren (Flickinger et al. 1993). In einer neueren Studie derselben Gruppe (Flickinger et al. 2001) stellten die Autoren fest, dass es keinen Unterschied gab in der Tumorkontrolle bei einer Dosis am Rand des Tumors von 11 bis 13 Gray (101 Patienten) zur Tumorkontrolle bei einer Rand-Dosis von 14 bis 18 Gray (89 Patienten). Weil kommt in seiner Meta-Analyse auch bei Studien, die eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren hatten, zu demselben Ergebnis (Weil et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe der Universität von Florida quantifizierte den Einfluss der Risikofaktoren von 149 VS-Fällen, die einer Linac-Radiochirurgie unterzogen wurden. Die Autoren entdeckten einen Trend zu erhöhtem Tumorwachstum bei peripheren Dosen niedriger als 12,5 Gray. Darüber hinaus waren Tumoren mit einer komplexen Architektur und solche mit einer signifikanten Extension in den pars petrosa des Os temporale mit einem höheren Risiko bezüglich eines Rezidivs verhaftet.

Die Bestrahlungsdosis in vorgestellter Studie variierte zwischen 10 bis 25 Gray am Tumorrand. Der Trend ging aber in Richtung Reduktion der Gesamtdosis, zum einen wegen des höheren Risikos von Nebenwirkungen und zum anderen, weil radiobiologische Studien zeigten, dass eine niedrigere Dosis zu Tumorverkleinerung im Tiermodell führte (Linksey et al. 1993). Die Analyse von Foot et al. 2001 von 149 VS, die mit dem Linac behandelt wurden, zeigten, dass eine Bestrahlungsdosis unter 10 Gray am Rand des Tumors die Grenze für das größte Risiko eines Tumorwachstums darstellte, obwohl dies statistisch nicht signifikant erschien ($p = 0,207$). Zukünftige Studien müssten diese Hypothese bestätigen. Gegenwärtig liegt die erforderliche Tumordosis am Tumorrand in der Mehrzahl der Zentren zwischen 12 und 13 Gray.

IV. 2.3 NEBENWIRKUNGEN NACH RADIOCHIRURGIE

IV.2.3.1 Hörfunktion

Die Analyse der Hörfunktion wurde in den meisten Studien durch Audiogramme und mit Hilfe der Gardner-Robertson-Klassifikation vorgenommen (siehe Tabelle 14).

Autoren	Pat.-Anzahl	Follow-up Monate	Bestrahlungsdosis (Gy)	Evaluable (E) Serviceable hearing (Se) vor SFS	Hören: Keine Veränderung nach SFS	Verbesserung d. Hörens nach SFS	Verlust ES nach SFS	Schlechteres Hören nach SFS
Prasad '00	153	12-120	13,2 (mittel)	48 E 36 Se	58% E 58% Se	6% E 0% Se	31% Se	35% E 42% Se
Flickinger '04	313	24 (median)	13 (median)	225 (Se)	78 % S	1,50%	k.A.	k.A.
Kondziolka '98	162	12-120	14-20	85 E 31 Se	51% E 47% Se	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.

Tabelle 14: Hörfunktion nach Radiochirurgie. E = Evaluable, Se = Serviceable, k.A. = keine Angaben.

In unserer Studie hatten vor RC hatten 59,4% nach der Gardner-Robertson-Klassifikation ein Gehör Grad I und II ('good' oder 'serviceable hearing') – siehe Tabelle 4. 6 Monate nach Radiochirurgie hatten noch 43,8% der Patienten diese Hörfunktion, ein Jahr danach relativ gleichbleibend noch 43,5%. Nach 18 Monaten stieg der Anteil der Patienten an, auf 52,6% - also 6 Prozent niedriger als der Ausgangswert. Es ist also bei etwa 7% der Patienten eine intermittierende Hörverschlechterung zu beobachten, bei 6% eine definitive.

40,6% der Patienten hatten ein Gehör Grad III oder Grad IV ('nonserviceable hearing' bzw. 'poor'), bevor sie der radiochirurgischen Strahlentherapie unterzogen wurden. Dieser Anteil stieg gegengleich zu obigen Angaben nach 6 Monaten auf 56,3% und nach einem Jahr auf 56,5% um nach 18 Monaten bei 47,4% zu liegen.

Auch in der Untersuchung von Kondziolka et al (1998) behielten 47 % der Patienten mit 'useful hearing' (Gardner-Robertson Grad I und II) diesen Grad der Hörfunktion nach der Radiochirurgie. Die Bestrahlungsdosis am Tumorrand variierte dabei zwischen 14 und 20 Gray. Eine leichte Verbesserung der Hörfunktion konnte hingegen bei 61 % der Patienten erreicht werden.

Ergebnisse derselben Arbeitsgruppe, die ein paar Jahre später 190 Patienten mit VS mit niedrigerer Dosis (median 13 Gray) behandelten, zeigten ein signifikant höheren Erhalt der Hörfunktion ('serviceable hearing') nach radiochirurgischer Behandlung, und zwar 78%. Bei 1,5% wurden sogar eine Verbesserung der Hörfunktion 6 Jahre nach der Bestrahlung festgestellt (Flickinger et al. 2004).

In der Untersuchung von Prasad et al (2000) behielten 58% der Patienten mit 'useful hearing' (Gardner-Robertson Grad ≥ 2) ihr Hörvermögen nach Radiochirurgie. Die mittlere Dosis am Tumorrand betrug 13,2 Gray. Bei 42% der Patienten (15/36) mit 'evaluable hearing' (Gardner-Robertson Grad < 2) trat eine Verbesserung auf, ein Patient erreichte eine 'serviceable' - Hörfunktion nach der Behandlung (Tabelle 14). Die Hörfunktion blieb in den ersten zwei Jahren nach der

Behandlung konstant und verschlechterte sich erst danach. Nach fünf Jahren war bei 60% der Patienten eine Verschlechterung der Hörfunktion festzustellen.

Die Autoren fanden darüber hinaus eine signifikante reziproke Korrelation der Tumorgröße mit dem Erhalt der Hörfunktion bei einer Grenze des Tumorumfanges von 1 cm³. Darüber hinaus war das Risiko von Nebenwirkungen größer bei einer Dosis am Rand des Tumors größer 13 Gray.

Ogunrinde et al. (1995) berichteten vom Erhalt der Hörfunktion bei 55% ihrer Patienten 2 Jahre nach Radiochirurgie. Foote et al. (1995) zählten 33% der Patienten, ein Beibehalten ihres Hörvermögens drei Jahre nach der Gamma-Knife-Behandlung. Forster et al. (1996) beschrieben eine Rate von 33% nach vier Jahren. In einer retrospektiven Analyse von 487 Patienten nach Radiochirurgie über ein Intervall von 10 Jahren sah die Gruppe aus Pittsburgh eine Verbesserung der Hörfunktion bei 21 Patienten (4%) (Niranjan et al. 1999), was sie zu dem Vorschlag veranlasste, die neurologischen Defizite mit dieser Therapie nicht nur zu verhindern, sondern sie auch damit zu behandeln.

Die Gruppe aus Stanford (Chang et al. 2005) berichtet, dass 74% der Patienten mit 'serviceable hearing' diesen Grad der Hörfunktion auch nach RC behielten.

In einer Untersuchung von Sun et al. (2005) erlangten nur 52% der Patienten nach Gamma-Knife-Bestrahlung 'serviceable hearing', und nur 36% der Patienten (n=9) hatten schlussendlich den gleichen G-R-Grad wie vor der Bestrahlung. Es verlor also knapp die Hälfte der Patienten 'serviceable hearing' während der Nachuntersuchungszeit.

Bei Hempel et al. (2005) beschreiben nach Gamma-Knife-Therapie etwa 47% eine subjektive Verschlechterung der Hörfunktion nach RC, bei etwa 6% kam es zu einer subjektiven Verbesserung. Bei den objektiven Untersuchungen mittels Audiogrammen stellte er einen Hörverlust von durchschnittlich 18% dar.

Die Gründe dieser Hörverluste sind letzten Endes ungeklärt. Paek (2005) stellt drei Hypothesen zur Diskussion:

1. Direkte Schädigung des Hörapparates durch die Radiotherapie. Die maximale Dosis in der Cochlea von > 10 Gray war der einzig signifikante prognostische Faktor für einen konsekutiven Hörverlust.
2. Die Veränderung der Blutversorgung des Hörnervs nach Radiochirurgie.
3. Es könnte die Möglichkeit einer Verklebung von perineuralem Gewebe und des Tumors nach Bestrahlung kommen (Lee 2003, Nakamura 2000). Dies könnte auch die mögliche Veränderung der Kontrastmittelaufnahme nach RC erklären (Couldwell et al. 2002).

Eine andere Erklärung für die Verschlechterung des Hörvermögens könnte in der vorübergehenden Vergrößerung des Tumorumfanges nach Bestrahlung liegen.

Zur Prävention des Hörverlustes haben mehrere Studien herausgearbeitet, dass eine Gabe von Steroiden einen positiven Effekt aufweist (Aronzon 2003, Sakamoto 2001). Sie schlagen eine

Applikation bis zu 3-6 Monaten nach Bestrahlung vor. Bei unseren Patienten wurden Steroide bei sichtbarem Tumorwachstum im MRT verabreicht und bei akuter Symptomatik verabreicht. In der akuten Phase war dies bei 8 Patienten der Fall, im Laufe des ersten Jahres nach RC bei 14 Patienten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Studien vor allem in den Ausgangspunkten der Messung der Hörfunktion unterscheiden. Die Gruppen sind somit schwer miteinander vergleichbar.

In unserer Untersuchung zeigt sich in der Darstellung mittels Audiogrammen, dass ein abgesunkenes Hörvermögen sich auch bei einer Nachbeobachtungszeit größer drei Jahren nach RC nicht weiter verschlechtert.

IV.2.3.2 Tinnitus

Tinnitus wird von vielen Patienten sowohl vor als auch nach der Behandlung beschrieben. Es scheint schwer möglich, dieses sehr subjektive Symptom exakt zu quantifizieren. Prasad et al. (2000) hatten 26 Patienten mit Tinnitus zur Zeit der Behandlung. Nur 3 davon zeigten eine Verbesserung; ein Patient entwickelte Tinnitus nach der Behandlung - in den anderen Fällen blieb das Symptom unverändert. In unserer Studie litt die Hälfte der Patienten vor RC unter diesem Symptom und es blieb der Anteil der Patienten mit Tinnitus letzten Endes konstant. Hempel et al. (2006) berichten gar von 70% ihrer Patienten mit Tinnitus vor Gamma-Knife-Radiochirurgie, mit einer Tendenz zu gehäuftem Auftreten bei kleinen Tumoren. Auch hier blieb der Prozentsatz nach Therapie mit 68,2% relativ konstant.

IV. 2.3.3 Funktion des Nervus Fazialis

Fazialispareesen können vorübergehend oder permanent auftreten. Die Ergebnisse von Gamma-Knife- und Linac-Radiochirurgien sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Die Anzahl vorübergehender Fazialispareesen rangieren in der Literatur zwischen 2,1% bei Patienten, die mit 12,5 Gray mittlerer Dosis am Tumorrand (Noren et al. 1993) und 33% bei Patienten, die mit 25 Gray mittlerer Dosis am Tumorrand behandelt worden sind (Forster et al. 1996). Bei 4 von 10 analysierten Radiochirurgie-Studien wurde keine anhaltende Fazialisparese festgestellt (Noren et al. 1993 – bei Patienten mit 12,5 Gray mittlerer Dosis, Duffner et al. 1997, Prasad et al. 2000 und in unserer Studie). Die Rate permanenter Fazialispareesen betrug in den anderen Studien zwischen 2,6% nach 5 Jahren bei einer mittleren Dosis von 13 Gray (Flickinger et al. 2004) und 42% bei einer mittleren Dosis von 18 Gray (Foote et al. 1995). Bei 2 von 8 Patienten mit vor bestehender Fazialisparese beobachteten Prasad et al. (2000) eine Verbesserung der Nervenfunktion.

Kondziolka et al. (1998) zeigten eine Rate der Erholung eines Defizits des Nervus facialis von 63% nach acht Jahren (siehe Tabelle 15).

Bei unseren Radiochirurgie-Patienten hatten 6,15% eine Fazialisparese vor der Behandlung (siehe Tabelle 9). Sechs Wochen nach Bestrahlung waren es 4,6%, ein Jahr später 6,15% und nach mehr als einem Jahr 3,1%. Hier trat bei 2 Patienten (3,1%) eine vorübergehende Parese auf; wie in der SFS-Gruppe auch hier im Zeitintervall 6 Wochen bis ein Jahr nach der Behandlung (siehe Diagramm 5). Zwei Patienten wurden hier allerdings nur bis ein Jahr nach der Strahlentherapie nachkontrolliert. Setzt man die Fazialisparesen in Bezug zu Tumorzellen und mittlerer Strahlendosis im Tumor, ist hier kein eindeutiger Trend zu erkennen (siehe Diagramm 6 und 7). Auch bei Flickinger (2004) entstand keine neue Fazialisparese nach der Therapie die bleibend war; zwei Patienten litten unter einer vorübergehenden Symptomatik.

Die Fazialisparesen bessern sich also tendenziell nach Radiochirurgie, ein Auftreten als Nebenwirkung der Radiochirurgie ist als sehr unwahrscheinlich anzusehen.

Autoren	Technik	Patienten	Follow-up Monate	Dosis am Tumorrund	Initiale VII Parese (%)	Permanente VII Parese (%)
Noren '93	GK	160	12-120	19 (mean)	17	4
		94		12,5 (mean)	2,1	0
Kobayashi '94	GK	44	3 bis 20	14,8 (mean)	16	9
Foote '95	GK	36	12,5-36	18 (mean)	53	42
Forster '96	GK	15	79 (med)	25 (mean)	33	20
Duffner '97	LINAC	12	14-45	14 (mean)	16,7	
Prasad '00	GK	153	12-120	13,2 (mean)	2,3	0
Foote '01	LINAC	149	36 (med)	10 bis 14	k.A.	11,8
Flickinger '04	GK	313	24 (med)	13 (median)	k.A.	0
Meijer '03	LINAC	49	33 (mean)		k.A.	3
Hempel '05	GK	123	8,2 Jahre (mean)	13 (median)	8	8
Eigene Daten	LINAC	65	21,4 (mean)	12,0 (mean)	6	3

Tabelle 15: Neuropathien des Nervus facialis nach Radiochirurgie (RC). GK = Gamma Knife, k.A. = keine Angaben.

IV. 2.3.4 Funktion des Nervus trigeminus

Die Anzahl der Trigeminiopathien, von denen in verschiedenen Arbeiten über die Jahre berichtet wird, schwankt, abhängig von der Bestrahlungsdosis.

Flickinger et al. (1996) berichteten von 34% Trigeminiopathien in der Patientengruppe, die mit einer Dosis zwischen 17 und 20 Gray am Tumorrand behandelt worden ist, weniger - 15% in der Gruppe mit einer Dosis zwischen 14 und 16 Gray und keinen Nebenwirkungen bei den Patienten mit einer Dosis kleiner 13 Gray. Die Rate von Trigeminiopathien war sehr gering in der Studie von Prasad et al. (2000), was zu einer niedrigen Dosis von 13,2 Gray korrespondiert: 4% vorübergehende und 1,6 % permanente Dysfunktionen. Foote et al. (2001) notierten eine Rate von 29% an Trigeminiopathien bei Patienten, die bis 1994 mit höheren Dosen bestrahlt wurden und eine signifikant niedrigere Rate – von 2% in der Gruppe seit 1994 mit niedrigeren Dosen. Auch bei Flickinger (2004) zeigte sich bei acht Patienten eine vorübergehende Symptomatik, die nach sechs Jahren Nachbeobachtung bei 95% der Betroffenen wieder verschwunden war. Zwei Patienten hatte eine typische Trigeminiopathie vor der Behandlung; die bei einem blieb. Bei Chang et al. (2005) hatten 2 von 61 Patienten eine vorübergehende Trigeminiopathie, die nach 3-5 Monaten verschwand.

Bei Hempel et al. (2006) zeigt sich bei knapp 15% der Patienten eine Trigeminiopathie vor RC. Knapp 6 Prozent waren nach RC frei von Symptomatik des Trigemini; auf der anderen Seite entwickelten ebenso viele Patienten eine Taubheit im Trigeminibereich.

In der radiochirurgischen Gruppe unserer Untersuchung litten 7,7% der Patienten vor der Therapie unter einer Trigeminiopathien. Nach 6 Wochen stieg dieser Anteil auf 12,3%, nach einem Jahr betrug er noch 10,8% und kehrte nach länger als einem Jahr wieder auf den Ausgangswert von 7,7% zurück. 5 Patienten (7,7%) zeigten eine transiente Symptomatik. Drei entwickelten spät eine Trigeminiopathie (siehe Tabelle 10 und Diagramm 14).

Bezogen auf die mittlere Strahlendosis im Nervus Trigemini zeigten die Patienten, die mit höheren Dosen (etwa > 7,5 Gray) bestrahlt wurden, zeitlich später auftretende Trigeminiopathien, die einen chronischen Verlauf zeigten (siehe Diagramm 15).

Bezogen auf das Tumolvolumen entwickelten mehr Patienten mit kleinem Schwannom eine frühere, vorübergehende Symptomatik. Währenddessen trat die Neuralgie bei Volumina größer 1,8 cm³ in der Regel später auf und blieb dann chronisch (siehe Diagramm 16). Auch bei Hempel et al. (2006) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Tumore größerer Volumina.

I.V. 2.3.5 Andere Nebenwirkungen

Kondziolka et al. (1998) beschrieben einen kleinen Anteil von Patienten (4%) mit neuer oder verschlimmelter Ataxie nach Radiochirurgie. Dieselbe Gruppe zeigte bei 3% die Entwicklung eines Hydrozephalus, der einer Shuntanlage bedurfte. Die Inzidenz dieser Komplikation bezifferte 5% in der Untersuchung von Mendelhall et al. (1996), 1,5% in der Arbeit von Noren et al. (1993) und 0%

bei Prasad et al. (2000). Kontrastmittelanreicherungen - 18% bei von Mendelhall et al. (1996) oder kleine Gebiete mit Ödemen (bei 8%, Noren et al. 1993) im umgebenden Normal-gewebe sind im Allgemeinen rar.

Bei einem Patienten von Maire et al. (2006) stellte sich nach histologischer Untersuchung eines Rezidivs nach 216 Monaten eine Transformation des Vestibularisschwannoms in einen Nervenscheidentumor vom low-grade-Typ heraus.

IV. 2.4 ANALYSE DER RISIKOFAKTOREN FÜR NEBENWIRKUNGEN NACH RADIOCHIRURGIE

Die Gruppe aus Pittsburgh (Flickinger et al. 2001) evaluierte in uni- und multivarianten Analysen den Einfluß von sechs Variablen auf den Erhalt der Hörfunktion nach Gamma-Knife-Radiochirurgie. Die Anwesenheit einer Neurofibromatose war mit signifikant höherem Risiko sowohl eines Verlustes an Hörvermögen als auch eines komplettem Hörverlustes vergesellschaftet. Die Verteilung der Isodosen bedeutete ebenfalls einen statistisch signifikanten Prognosefaktor bezüglich des Erhalts der Hörfunktion, in sowohl uni- als auch in multivarianten Analysen. Hingegen waren die Minimal-, die Maximaldosis, die Anzahl der Isozentren und der Tumordurchmesser nicht statistisch signifikant für den Erhalt der Hörfunktion.

Ein paar Jahre später publizierte dieselbe Institution eine Studie, die zeigte, dass die Bestrahlungsplanung auf der Basis von CT-Bildern verglichen mit MRT einen signifikanten Prognosefaktor für den Hörverlust darstellte (Kondziolka et al. 1998). Die Anhebung der Dosis am Tumorrand bedeutete eine signifikante Korrelation mit einem Abfall des Erhalts der untersuchbaren Fähigkeit zur Sprachdiskrimination. Hingegen war Durchmesser des Tumors, die Behandlungs-isodosen, das Zielvolumen und das Alter der Kobalt-Quellen in dieser Studie nicht signifikant.

In der Studie von Ito et al. (1997) stellten demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht; Behandlungsvariablen wie periphere Dosis im Tumor und Isodosen keine signifikante Korrelation zum Erhalt der Hörfunktion dar. Neurofibromatose und Ausmaß des Tumors waren auch in der japanischen Arbeit - ähnlich der Studie aus Pittsburgh - signifikante Risikofaktoren für die Schwächung des Hörens. Zusätzlich zu diesen Parametern steigerten eine Voroperation und die Zunahme der Isozentren auch signifikant das Risiko einer Neuropathie. In einer univarianten Analyse korrelierte auch Flickinger et al. (2004) den Zusammenhang mit einer Neuropathie mit der Zunahme der Isozentren. In unserer Studie wurden 61 Patienten mit einem Isozentrum und 4 mit 2 Isozentren behandelt, letztere entwickelten eine Schwächung der Hörfunktion aber keine Neuropathie.

Eine neuere italienische Studie fand heraus, dass die Verringerung des Hörens mit der Bestrahlung der Cochlea und Maximaldosis in der Cochlea in direktem Zusammenhang steht (Ottaviani et al. 2002).

Zusammengefasst sind die signifikanten Risikofaktoren im Hinblick auf eine Neuropathie des VIII. Hirnnerven bei Patienten mit VS, die mit Radiochirurgie behandelt werden, folgende:

- Neurofibromatose,
- Tumordurchmesser,
- Dosis am Rande des Tumors,
- Planung mit CT, nicht allein MRT,
- Voroperation,
- und mehrere Isozentren.

Diese Parameter waren jedoch nicht konstant signifikant in allen Studien - sogar im selben Krankenhaus waren die Parameter in verschiedenen Patientengruppen und verschiedenen Behandlungsperioden variabel.

Was die Erhaltung des Trigemini- und Fazialisfunktion anbelangt, so identifizierte die Gruppe aus Pittsburgh (Flickinger et al. 1993) den Tumordurchmesser als einen statisch signifikanten Prognosefaktor, in sowohl uni- als auch multivarianten Analysen. VS mit einem Durchmesser kleiner als zwei Zentimeter haben ein geringeres Risiko einer Neuropathie. Weiterhin war die Anzahl der Isozentren ein signifikanter Faktor, wobei eine größere Anzahl an Isozentren ein geringeres Risiko von Nebenwirkungen darstellte. Auf der einen Seite erklären dies die Autoren durch eine konformere Bestrahlungsplanung mittels der Benutzung mehrerer Isozentren und somit in einer niedrigeren Dosis in den Tumor umgebenden Strukturen. Auf der anderen Seite spekulieren sie, dass die längere Behandlungszeit, die einer RC mit mehreren Isozentren einhergeht, einen radioprotektiven biologischen Effekt auf die subletale Schadensreparatur der gesunden Zellen einhergeht - ein Effekt ähnlich einer Dosisreduktion. Komplikationen an Nervus facialis und Nervus trigeminus nach RC waren nicht signifikant korreliert mit einer Steigerung der Maximal- oder Minimaldosis, Inhomogenitäten der Dosisverteilung oder Neurofibromatose.

Nach der Studie von Kondziolka et al. (1998) haben Patienten mit einem bereits vor RC existierendem Defizit des N. facialis oder mit Rezidiven des VS nach chirurgischem Eingriff ein höheres Risiko, eine komplette Fazialisparese zu entwickeln. In einer multivarianten Analyse war eine höhere Bestrahlungsdosis am Tumorrand sowie größere Tumoren prädestinierend sowohl für das Auftreten einer Fazialisneuropathie als auch einer Trigemini neuralgie.

Flickinger et al. (2001) fanden durch eine multivariante Analyse heraus, dass nur die steigende Dosis am Tumorrand signifikant mit dem Auftreten einer steigenden Entwicklung einer Gesichtsschwäche korrelierte. Hingegen war die Länge des bestrahlten Nervenabschnitts nicht ausschlaggebend im Hinblick auf eine Neuropathie des Nervus facialis, Nervus trigeminus oder des Gehörs.

Auch hatte das behandelte Volumen, die Isodosen-Verteilung und das Alter der Kobaltquellen keine Auswirkungen.

Die Evaluation von Foote et al. (2001) deckte weitere Risikofaktoren bei der Linac-Radiochirurgie des VS auf: die Arbeitsgruppe entdeckte einen statistisch signifikanten Anstieg der Hirnnervenkomplikationen mit peripheren Dosen von 15 Gray oder höher. Die Inzidenz nach zwei Jahren jeder Neuropathie betrug 2% bei Dosen von 12,5 Gray (oder weniger) und etwa 24% bei Dosen jenseits von 12,5 Gray. Ein signifikanter Vorhersagewert von Neuropathie war die Maximaldosis am Hirnstamm (max. > 17,5 Gray), auch hier weniger die Länge des Nerven im Strahlenfeld.

Ferner diskutierten die Autoren die Hypothese, dass die kritischen Punkte bei der Verletzung nach RC im Nucleus des Hirnnerven oder entlang der Transitionalzone des Nerven liegen würden. Ein anderer interessanter Punkt war die Entdeckung, dass die Anzahl der Isozentren und die Konformität des Bestrahlungsplans keine signifikanten Prediktoren einer Neuropathie darstellten. Weiterhin stellte eine vorangegangene Resektion auch einen signifikanten Risikofaktor dar. Die Schlussfolgerung dieser Studie war: eine definierte Dosis von 12,5 Gray am Rand des Tumors ist beste Kombination für eine maximale Tumorkontrolle und einem minimalem Risiko für Komplikationen nach RC.

IV. 3 STEREOTAKTISCH FRAKTIONIERTER STRAHLENTHERAPIE

Die SFS kombiniert den Vorteil einer hohen Präzision der dreidimensionalen Dosisapplikation mit dem biologischen Vorteil der Fraktionierung der Strahlendosis. Das Ziel der SFS ist eine Tumorkontrolle ähnlich der RC oder der Mikrochirurgie zu erreichen und dabei die Rate an Nebenwirkungen zu reduzieren - insbesondere an den Hirnnerven V, VII und VIII, die sich im Hochdosisareal befinden.

IV. 3.1 DOSIS UND FRAKTIONIERUNG

Die ersten retrospektiven Studien konventioneller fraktionierter Strahlentherapie zeigten ein hohes Maß an Tumorkontrolle und relativ wenig Nebenwirkungen. Wallner et al. (1987) evaluierten alle an der University of California behandelten Patienten mit VS zwischen 1945 und 1983. Er zeigte, dass die Rate der Rezidivtumoren mit 46% signifikant höher bei den Patienten war, die mit alleiniger subtotaler Resektion behandelt worden sind, verglichen mit den Patienten, die eine zusätzliche Strahlentherapie bekommen hatten (mit einer Dosis höher als 45 Gray): 6% Rezidive. Mit annähernd totaler Resektion plus Strahlentherapie (> 45 Gray) betrug diese sogar 0%, ohne SFS 7%. Die Autoren verzeichneten dabei keine auf die Bestrahlung zurückzuführenden Komplikationen, hierfür erfolgte jedoch auch keine systematische Nachkontrolle.

Maire et al. (1992) berichteten von 20 Patienten mit großen VS, die zwischen 1986 und 1989 mit konventioneller fraktionierter Strahlentherapie behandelt worden sind, bei einer Gesamtdosis von 51,40 Gray bei 1,8 Gray pro Tag. In drei Fällen zeigte sich hierbei eine Tumorprogression und zwei Patienten entwickelten objektive Taubheit nach der Behandlung.

Wir evaluierten die Ergebnisse der SFS in der Behandlung des VS von neuen publizierten Studien und unseren eigenen Resultaten (Tabelle 15). Bei allen Studien kam ein LINAC bzw. das Gamma-Knife zum Einsatz. Die Dosis und das Fraktionierungsschema variierte von Untersuchung zu Untersuchung: z.B. folgen fünf Studien einem konventionellen Schema, mit einer täglichen Dosis von 1,8 bis 2 Gray bis zu einer Gesamtdosis zwischen 36 und 50 Gray bei Shirato et al. (2000), 50 Gray bei Andrews et al. (2001), 54 Gray bei Varlotto et al. (1996) und 57,6 Gray bei Fuss et al. (2000). In unserer Klinik wurden Patienten mit einem VS mit einem Maximaldurchmesser größer 1,5 cm oder Patienten mit einer reduzierten Hörfunktion auf der Gegenseite und einer guten Hörfunktion auf der Seite des Vestibularisschwannoms mit SFS behandelt. Wir behandelten 30 Patienten bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gray mit 1,8 Gray pro Tag, fünf Mal die Woche – für die anderen Patienten siehe Tabelle 3, Seite 23.

In fünf Studien wurde eine hyperfraktionierte Behandlung angewandt: Ledermann et al. (1998) benutzte eine Gesamtdosis von 20 Gray mit 5 Gray pro Fraktion, 4 Mal pro Woche bei Tumoren kleiner 3 cm und 4 Gray pro Sitzung 5 Mal die Woche bei größeren Tumoren. Das Tumorumfugen wurde auch in der Studie von Williams (2002) berücksichtigt: bei VS mit einem Maximaldurchmesser kleiner 3 cm wurde eine Dosis von 25 Gray in 5 konsekutiven täglichen Fraktionen benutzt, größere Durchmesser erhielten 30 Gray in 10 aufeinander folgenden täglichen Fraktionen à 3 Gray. Die Gruppe der Stanford-Universität applizierte eine Dosis von 21 Gray in drei Fraktionen in einer Periode von 24 Stunden (Poen et al. 1999). Kalapurakal et al. (1999) führten ein wöchentliche Fraktionierungsschema durch: 30-36 Gray in sechs wöchentlichen Fraktionen. Dies geschah, weil der LINAC nur einmal pro Woche für die SFS zur Verfügung stand. Meijer et al. (2003) behandelten mit VS mit 5 mal 4 Gray und später mit 5 mal 5 Gray in einem wöchentlichen Behandlungsplan (siehe Tabelle 16).

Zusammengefasst differierten die hypofraktionierten Schemata sehr voneinander; oftmals war die Entscheidung für diese Technik eine klinische und pragmatische, die den Möglichkeiten einer Abteilung folgte.

Autoren	Pat.	Follow-up Monate	Behandlung	VOLUMEN:			Tumor- kontrolle
				Abnahme	gleichbleibend	Zunahme	
Varlotto et al '96, Boston	12	16-44	54 Gy, 1,8 Gy/d	25%	75%	0%	100%
Ledermann et al '98, Staten Island	33	24 (median)	20 Gy < 3cm, 5 Gy/d >3m, 4 Gy/d	74%	26%	0%	100%
Poen et al, '99 Stanford	32	24 (median)	21 Gy (3x7 Gy/d)	k.A.	k.A.	3%	97%
Kalapurakal et al '99, Philadelphia	19	4,5 Jahre	36 Gy-6P 30 Gy-13P 5-6 Gy/d/Woche	53%	47%	0%	100%
Fuss et al '00, Heidelberg	51	42 (mean)	57,6+/-2,5 Gy 1,8-2Gy/d	47%	52%	2%	98%
Shirato et al '00, Sapporo	65	37 (mean)	36-50 Gy 1,8-2 Gy/d	1% S, 93% C	75% S, 55% C	8%	92%
Williams '02, Baltimore	249	> 1 Jahr	25 Gy, 5 Gy/d (< 3 cm) 30 Gy, 2 Gy/d (> 3 cm)	12-13%	87-88%	0%	100%
Andrews et al '01 Philadelphia	56	29 (mean)	54 Gy, 2 Gy/d	k.A.	k.A.	3%	97%
Meijer et al '03, Amsterdam	80	33 (mean)	20 Gy o. 25 Gy 4 Gy/d, 5Gy/d	k.A.	k.A.	6%	94%
Eigene Daten 07, München	36	24,6 (mean)	54 Gy, 1,8 Gy/d (siehe Tab. 3)	30%	67%	3%	97%

Tabelle 16: Fraktionierungsschemata, Tumorumfängen und nach SFS. K.A.= keine Angabe, Gy = Gray, d = Tag, S = Solides VS, C = cystisches VS.

IV. 3.2 TUMORKONTROLLE

Die Tumorkontrolle nach SFS - die definiert ist als keine Tumorprogression in den Nachsorge-CTs oder -MRTs, variierte von 100% in 5 Studien (Varlotto et al. 1996, Ledermann et al. 1998, Kalapurakal et al 1999, Williams et al. 2002), 97% in unserer Gruppe und 92% bei Shirato et al. (2000). Bei der Studie von Fuss et al. (2000) mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten. Hier betrug die Tumorkontrolle nach 5 Jahren 97,7%. In einer jüngsten Studie von Maire et al (2006) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten beschreiben die Autoren

eine Tumorprogression bei drei Patienten, 12 und 15 Monaten nach SFS. In der Untersuchung von Meijer et al. (2003) traten alle Fälle von Tumorprogression innerhalb von drei Jahren auf. In unserer Studie betrug die Nachbeobachtungszeit der SFS-Patienten 24,6 Monate, ein Tumor wuchs 25 Monate nach SFS erneut (siehe auch Tabelle 16). Die zweite Progression trat bei einem (von insgesamt 3) Patienten mit Neurofibromatose Typ-2 in der SFS Gruppe etwa 6 Jahre nach Operation auf.

Andrews et al. (2001) bemerkten eine niedrigere Tumorkontrolle bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2: 67% (10 Patienten) vs. 97% der Gesamtgruppe (46 Patienten). Dies konnte Combs et al. (2006) nicht bestätigen. Bei Patienten mit NF-2 besteht nach 10 Jahren eine Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle von 100%. Bei Patienten ohne NF-2 betrug hier die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle nach 5 und 10 Jahren hingegen 91%. Es lässt sich also festhalten, dass eine geringe Anzahl von Vestibularisschwannomen als resistent gegen die Bestrahlung zu betrachten ist.

Die Schlussfolgerung vieler dieser Studien bestand darin, dass „längere Nachbeobachtungszeiten im Hinblick auf die Tumorkontrolle notwendig“ seien (Fuss 2000, Kagei K 1999, Williams 2002).

Einen Überblick über die Literatur gibt Tabelle 17 (nach Combs et al. 2005).

Autor	Mittlere Strahlendosis	Patienten Anzahl	Mediane Nachbeob-zeit	Tumorkontrolle %
	Gray			
Varlotto '96	54	12	26	100
Ledermann '97	20	38	24	100
Poen '99	36-50	33	24	97
Shirato '99	36-50	65	37	92
Kalapurakal '99	30-36	19	54	100
Maire '99	51	29	60	88
Kagei '99	36-44	39	24	97
Fuss '00	57,6	42	42	97,7
Andrews '01	50	56	27	92
Williams '02	25	125	21	100
Busch '02	54,6	29	34	100
Szumacher '02	50	39	21,8	95
Meijer '03	20	80	33	94
Chung '04	45	72	26	100
Selch '04	50-54	48	36	100
Combs '05	57,6	106	48.5	93
Maire '06	51	45	80	86
unsere Studie '07	20-54	36	24,6	97

Tabelle 17: Überblick über die Literatur der SFS bei Vestibularisschwannomen.

Zeigte sich hingegen eine Reduktion der Tumorgröße, so lag sie zwischen 12% (Williams 2002) und 93% bei zystischen VS (Shirato et al. 2000). Obwohl die zytischen VS signifikant größer waren als der solide Typus, waren die Raten der Tumorreduktion signifikant höher bei zystischen VS im Vergleich zu soliden: 93% vs. 31% zu Zeitpunkt drei Jahre nach Behandlung (Shirato et al.

2000). Fuss et al. (2000) berichteten von zwei Patienten mit kompletter Tumorremission nach minimaler residualer Kontrastmittelaufnahme. Eine durch zentrale Nekrose bewiesene Reaktion des Tumors trat zwischen einem und 14 Monaten nach Ende der Behandlung auf.

Innerhalb des ersten Jahres war bei einem unserer Patienten ein Größenanstieg zu beobachten, bei 7 Patienten nahm die TumorgroÙe im selben Zeitraum ab. Nach mehr als einem Jahr zeigte sich bei 2 SFS-Patienten eine Zunahme des Volumens, bei 4 nahm sie ab. Woran das unterschiedliche Ansprechen der Tumore liegt, ist bislang ungeklärt.

Zusammengefasst zeigten alle Studien, dass die Anwendung konventioneller stereotaktischer Strahlentherapie oder Hypofraktionierung bei VS in Bezug auf die Tumorkontrolle vergleichbar mit der Methode der Radiochirurgie ist.

IV. 3.3 NEBENWIRKUNGEN NACH STEREOTAKTISCH FRAKTIONIRTER STRAHLENTHERAPIE

IV.3.3.1 Hörfunktion

Wir analysierten die Resultate nach SFS in 10 publizierten Studien und fanden für die Hörfunktion 4 verschiedene klinische Situationen:

1. *gleichbleibende Hörfunktion,*
2. *Verbesserung,*
3. *Verlust des gebrauchsfähigen Gehörs,*
4. *und Verminderung des gebrauchsfähigen Gehörs.*

Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Die Hörfunktion wurde in 4 Studien mittels der Gardner-Robertson-Klassifikation quantifiziert. (Poen et al. 1999, Shirato et al. 2000, Williams et al. 2002, Andrews et al. 2001). Audiometrische Untersuchungen wurden in 4 Studien zur Rate gezogen (Varlotto et al. 1996, Ledermann et al. 1998, Fuss et al. 2000 und in unserer Studie).

In unserer Untersuchung waren vor der SFS waren 17,7% der Patienten in den Gruppen Grad III und IV. Ein halbes Jahr nach Strahlentherapie stieg der Anteil auf 23,5% und nach einem Jahr auf 29,4%. Hier waren nach 1 ½ Jahren noch 21,4% in diesen Gruppen zu verzeichnen.

In einer Studie wurde z.B. die Fähigkeit der Patienten der Telefonbenützung an der betroffenen Seite erhoben. Die Klassifikation von 'Taubheit' reichte in den verschiedenen Studien vom Verlust der Fähigkeit, Worte zu diskriminieren bis zum vollständigen Hörverlust. Es zeigt sich also eine starke Heterogenität der Evaluation der *Hörfunktion* von Studie zu Studie, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Trotzdem nehmen wir an, dass die vier oben angeführten klinischen Situationen für jede Studie definiert oder zumindest angenähert werden können (siehe Tabelle 18).

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt darstellen:

- zu 1.: eine gleichbleibende Hörfunktion nach SFS, bei Patienten die ein 'serviceable hearing' vor der Therapie angaben, rangierte zwischen 78% (Varlotta et al. 1996) und 63% (Fuss et al. 2000). Bei unserer Untersuchung betrug dieser kontinuierliche Anteil etwa 70%.
- zu 2.: Eine Verbesserung des Hörens erfolgte bei keinem Patienten in den Studien von Fuss et al. (2000), Combs (2005) und Shirato et al. (2000). Bei der Untersuchung von Varlotta et al. (1996) zeigte ein Patient von neun (11%) mit gebrauchsfähigem Gehör vor der Behandlung eine Verbesserung nach der Therapie. Kalapurakal et al. (1999) berichtete von einem Patienten von neun (11%) und Williams et al. (2002) von 10 von 56 Patienten (18%) mit einer Verbesserung der Hörfunktion aus der Gesamtzahl der Patienten mit 'evaluable hearing'.
- zu 3.: Kein Patient klagt um einen Verlust des gebrauchsfähigen Gehörs ('serviceable hearing') in den Untersuchungen von Varlotta et al. (1996), Ledermann et al. (1998), Kalapurakal et al. (1999) und Poen et al. (1999). Fuss et al. (2000) stellten ein Verlust des 'serviceable hearing' bei vier von 27 Patienten dar (15%) – wobei in allen Fällen die Diagnose mit einer NF-2 vergesellschaftet war. Bei den Patienten ohne NF-2 betrug der Erhalt der Hörfunktion nach 2 und 5 Jahren 100%. Der Verlust des 'serviceable hearing' wurde auch von Shirato et al. (2000) beobachtet und betrug 3%, wie auch bei Williams et al. (2002) 3%, 11% bei Andrews et al. (2001) 35% bei den Patienten mit evaluierbarem Hörvermögen und bei Meijer et al. (2003) 39% nach fünf Jahren.

In unserer Untersuchung hatten vor SFS 82,4% ein Gehör Grad I und II ('good' oder 'serviceable hearing') und nach 6 Monaten betrug dieser Anteil noch 76,5%. Hier sank diese Gruppe nach einem Jahr noch weiter ab (70,6%) und stieg danach wieder an (78,6%) also auf knapp vier Prozent unterhalb des Ausgangswertes. Es zeigt sich ein intermittierende Verschlechterung von acht Prozent und eine ein Erhalt des Gehörs 'serviceable hearings' bei 96% der Patienten.

Bei Combs et al. (2005) hatten 61% der Patienten vor SFS ein Gehör GR I-II. Auch hier betrug der Erhalt dieser Funktion im Langzeitergebnis ein ähnlich hoher Wert von 94% fünf Jahre nach SFS. Ebenfalls zeigte sich vorübergehender Abfall der Hörfunktion 6-10 Monate nach Bestrahlung.

Bei Patienten mit NF-2 hingegen wurde der Erhalt der Hörfunktion nur bei 64% der Patienten festgestellt.

- zu 4.: Die Verminderung des gebrauchsfähigen Gehöres nach SFS betrug zwischen 0% (Kalapurakal et al. 1999) und 56% (Williams et al. 2002), bezogen auf die Anzahl der Patienten mit 'serviceable hearing' vor der Strahlentherapie.

Die mittlere jährliche Verlustrate an Hörvermögen scheint nach SFS signifikant niedriger zu sein als vor Behandlung (Sakamoto et al. 2001).

Autoren	Pat.	Follow-up Monate	Behandlung	'Evaluable (E) u. serviceable hearing (Se) vor SFS	Hören: Keine Veränderung nach SFS	Verbesserung d. Hörens nach SFS	Verlust S Hören nach SFS
Varlotto et al '96, Boston	12	16-44	54 Gy, 1,8 Gy/d	9 P (Se)	7/9 P (78%) 7/12 (58%)	1/9 P (11%) 1/12 P (8%)	0%
Ledermann et al '98, Staten Island	33	24 (median)	20 Gy < 3cm, 5 Gy/d >3m, 4 Gy/d	k.A.	75%	15%	0%
Poen et al, '99 Stanford	32	24 (median)	21 Gy (3x7 Gy/d)				0%
Kalapurakal et al '99, Philadelphia	19	4,5 Jahre	36 Gy-6P 30 Gy-13P 5-6 Gy/d/Woche	9 P (E)	8/9 P (89%) 8/19 P (42%)	1/9 P (11%) 1/19 P (5%)	0%
Fuss et al '00, Heidelberg	51	42 (mean)	57,6+/-2,5 Gy 1,8-2Gy/d	27 P (Se)	17/27 (63%)	0%	4/27 (15%) (4 P NF-2)
Shirato et al '00, Sapporo	65	37 (mean)	36-50 Gy 1,8-2 Gy/d	32 P (Se), 49 P (E)	k.A.	0%	2/32 P (6%) 2/65 P (3%)
Williams '02, Baltimore	##	> 1 Jahr	25 Gy, 5 Gy/d (< 3 cm) 30 Gy, 2 Gy/d (> 3 cm)	36 P (Se), 56 P (E) 5 Pat. 30 Gy	25/56 P (46%)	10/56 P (18%)	3/36 P (8%) 3/56 P (5%) 0% (30 Gy)
Andrew s et al '01 Philadelphia	56	29 (mean)	54 Gy, 2 Gy/d	27 P (Se) 34 P (E)	k.A.	k.A.	1/27 P (19%)
Meijer et al '03, Amsterdam	80	33 (mean)	20 Gy o. 25 Gy 4 Gy/d,5Gy/d	55 P (E)	k.A.	k.A.	39%
Combs et al '05 Heidelberg	##	48,5 (median)	57,6 Gy 1,8 Gy/d (med.)	65 P (E)	94%	k.A.	k.A.
Eigene Daten 07, München	36	24,6 (mean)	54 Gy, 1,8 Gy/d (siehe Tab. 2)	30 P (Se) 6 P (E)	k.A.	k.A.	0%

Tabelle 18: Hörfunktion nach Stereotaktisch Fraktionierter Strahlentherapie (SFS) des Vestibularisschwannoms. k.A. = keine Angaben, P = Patienten, J = Jahre, med. = Median, E = Evaluable, Se = Serviceable, * = Evaluierung der Hörfunktion nach Gardner-Robertson-Klassifikation.

Lin et al. (2005) verzeichnen nach hyperfraktionierter Bestrahlung einen deutlichen Abfall der Hörleistung: 11 von 16 Patienten konnten vor der Therapie in Gardner-Robertson Grad I und II eingeteilt werden; nach Bestrahlung war es nur noch 1 Patient.

IV. 3.3.2 Funktion des Nervus facialis

Die Fazialisfunktion blieb bei der Mehrheit der Patienten, die mit SFS behandelt wurden ohne eine Veränderung: nur 3/10 Studien beobachteten isolierte Fälle mit andauernder Verschlechterung der Fazialisfunktion nach der Behandlung (Tabelle 19). In der Untersuchung von Meijer et al. (2003) war die behandlungsbezogene Fazialistoxizität nach 5 Jahren 2% in Tumoren kleiner als 2,5 cm und 6% in größeren VS. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,21$). Alle Fälle einer Fazialistoxizität erschienen im ersten Jahr nach der Behandlung. Diese Analyse umfasste jedoch sowohl Patienten mit SFS als auch mit RC. In unserer Studie besserte sich dieses Symptom bei knapp 3% der Behandelten.

In der Studie von Andrews et al. (2001) bezifferte sich die behandlungsbezogene Fazialisneuropathie auf 2%. Bei Poen et al. (1999) betrug sie 3%; wobei erwähnt werden muss, dass dieser Versuch eine höhere Dosis pro Fraktion und kürzere Zeitintervalle pro Fraktion benutzte (3 x 7 Gray / 24 Stunden). Bei Meijer et al. (2003) zeigten sich 2% neu aufgetretene Fazialisparesen nach 5 Jahren.

Eine transiente Fazialisparese wurde selten beobachtet: Fuss et al. (2000) zählten einen Patienten mit NF-2, der vor der Behandlung eine milde Fazialissymptomatik zeigte und eine vorübergehende Fazialisparese entwickelte. Die Verbesserung einer vor bestehenden Fazialisparese konnte auch bei einem Patienten in der Studie von Andrews et al. (2001) und Fuss et al. (2000) nachgewiesen werden. Auch in unserer Studie hatte ein Patient eine transiente Parese binnen des ersten Jahres nach SFS.

Setzt man das Symptom in Bezug zur mittleren Strahlendosis im Tumor, so ist erst bei den Patienten, die mit mehr als 1,8 Gray pro Sitzung behandelt worden sind, eine Chronifizierung festzustellen (siehe Diagramm 6).

Bei Combs et al (2005) berichten von einer bestrahlungsinduzierten Fazialistoxizität von 2,3% (2 von 88). Diese Patienten hatte allerdings NF-2.

IV. 3.3.3 Funktion des Nervus trigeminus

Bei 5 von 12 Studien blieb die Funktion des Trigeminus unverändert (siehe Tabelle 19). In den anderen 7 Arbeiten lag die Rate der post-therapeutischen Trigeminusneuropathien zwischen 1% (in unserer Studie) und 16% (Poen et al. 1999). Vorübergehende Trigeminusneuropathien wurden bei 2 Patienten beschrieben, die einen moderaten Abfall in der Sensitivität entwickelten der sich

nach 14 bzw. 31 Monaten nach der Behandlung komplett zurückbildete (Williams et al. 2002). In unserer Serie hatten 4 Patienten (11,1%) eine vorübergehende Symptomatik. Hier fiel auf, dass paradoxerweise eine niedrigere mittlere Strahlendosis im Tumor (bis 1,3 Gray) mehr chronifizierte Paresen zur Folge hatte als höhere Dosen (siehe auch Diagramm 12). Bezogen auf die Tumorumfänge entwickelten mehr Patienten mit größeren Volumina eine chronische Symptomatik ($> 11 \text{ cm}^3$) - siehe Diagramm 13.

Die Verbesserung einer bereits bestehenden Trigemini-neuropathie wurde in 2 Fällen in der Studie von Fuss et al. (2000), in einem Fall bei Andrews et al. (2001) und in einem weiteren Fall bei Varlotto et al. (1996) beschrieben. In unserer Studie fiel die Rate an Trigemini-neuropathien von 25 auf 11%.

Zusammenfassung:

Betrachtet man die Daten aus den aktuellen Studien, so ist das Risiko der Entwicklung einer Dysfunktion der Hirnnerven nach SFS sehr gering. Im Gegenteil scheint die Therapie diese Symptome zu verbessern, statt sie zu verschlechtern. Bei vor bestehender NF-2 scheint dieses Risiko etwas größer zu sein.

Autoren	Pat.	Follow-up Monate	Behandlung	VII-Neuropathie (permanent)	V-Neuropathie (permanent)
Varlotta et al '96, Boston	12	16-44	54 Gy, 1,8 Gy/d	0%	1/12 P (8%)
Ledermann et al '98, Staten Island	33	24 (median)	20 Gy < 3cm, 5 Gy/d >3m, 4 Gy/d	0%	0%
Poen et al, '99 Stanford	32	24 (median)	21 Gy (3x7 Gy/d)	3%	16%
Kalapurakal et al '99, Philadelphia	19	4,5 Jahre	36 Gy-6P 30 Gy-13P 5-6 Gy/d/Woche	0%	0%
Fuss et al '00, Heidelberg	51	42 (mean)	57,6+/-2,5 Gy 1,8-2Gy/d	0%	4%
Shirato et al '00, Sapporo	65	37 (mean)	36-50 Gy 1,8-2 Gy/d	0%	0%
Williams '02, Baltimore	249	> 1 Jahr	25 Gy, 5 Gy/d (< 3 cm) 30 Gy, 2 Gy/d (> 3 cm)	0%	0%
Andrews et al '01 Philadelphia	56	29 (mean)	54 Gy, 2 Gy/d	2%	7%
Meijer et al '03, Amsterdam	80	33 (mean)	20 Gy o. 25 Gy 4 Gy/d,5Gy/d	3%	3%
Maire et al '06, Bordeaux	45	80 (median)	51 Gy 1,8 Gy/d (mean)	0%	0%
Combs et al '05, Heidelberg	26	48,5 (median)	57,6 Gy 1,8 Gy/d (med.)	2%	3%
Eigene Daten 07, München	36	24,6 (mean)	54 Gy, 1,8 Gy/d (siehe Tab. 3)	3%	8% (+eine vorbestehende)

Tabelle 19: Nebenwirkungen durch Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie auf den V. und VII. Hirnnerv bei Patienten mit Vestibularisschwannom. Gy = Gray, d= Tag, cm = Zentimeter, C = Cystisch, S = Solid, P = Patienten.

IV. 3.3.4 Andere Nebenwirkungen

Vertigo und Gangunsicherheit sind gehäuft bei großen VS. Sie zeigen sich oft schon vor der Behandlung, können aber durch die SFS verstärkt werden. Diese Symptome sind jedoch in der Literatur nicht systematisch untersucht, da im Allgemeinen das kontralaterale Ohr das Defizit kompensieren kann. Auch die Schwierigkeit der Differentialdiagnose anderer Ursachen des Vertigos ist hierbei zu erwähnen.

In unserer Studie verschwand dieses Symptom bei etwa 9% der SFS-Patienten nach Strahlentherapie. Die Schwindelsymptomatik verschwand nach mehr als einem Jahr in der SFS Gruppe bei 9%.

Tinnitus stellt ein häufiges Symptom dar. Es kann durch die Therapie verstärkt werden, insbesondere einige Monate nach der Behandlung. Auch kam es bei unseren Patienten bei 8,3% zu einer Verschlimmerung der Symptomatik.

Wie nach RC sind auch nach SFS sind Fälle sekundär maligner Tumoren äußerst selten.

IV. 4 RADIOCHIRURGIE VERSUS STEREOTAKTISCH FRAKTIONIERTER STRAHLENTHERAPIE

Die Kontroverse zwischen der Radiochirurgie und der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie dauert an. Es gibt biologische, klinische und ökonomische Vor- und Nachteile für beide Behandlungsmethoden:

Die Fürsprecher der RC argumentieren für diese Technik, indem sie auf die radiobiologischen Charakteristika des Tumors hinweisen, und zwar vorrangig auf den extrem niedrigen Proliferationsindex (Lindsey 2000, Flickinger 2004). Durch Anwendung des linearquadratischen Modells auf ein Gewebe mit einem Verhältnis von α/β von 2,5 bis 4 ist es vorteilhaft, eine höhere Einzeldosis für das Erreichen eines biologischen Effekts zu benutzen. Das zweite Argument für die RC ist der Effekt der Bestrahlung auf die Gefäßversorgung des Tumors. Die Erfahrung der RC mit arterio-venösen Malformationen zeigt, dass die Einzeitbestrahlung der fraktionierten Bestrahlung im Erzeugen einer Obliteration kleiner Arterien und Arteriolen überlegen ist. Gruppen mit einer langen Erfahrung auf dem Gebiet der RC demonstrierten, dass die Rate an Nebenwirkungen durch eine hohe Gleichförmigkeit in der Bestrahlungsplanung gesenkt werden kann. Patienten, die vor 10-20 Jahren mit der CT-basierten Planung behandelt worden sind, entwickel-

ten einen viel höheren Prozentsatz an Nebenwirkungen im Vergleich zu den in der MRT-Ära behandelten Patienten (Lunsford et al. 1998). Somit unterstützen diese Gruppen die Notwendigkeit einer hohen Konformität in der Behandlung, die durch die Anwendung der Gamma-Knife-RC mit mehreren Isozentren besteht oder durch den LINAC und dessen Multileafkollimator gewährleistet werden kann. Ein anderer Weg, die Rate an Nebenwirkungen an den Hirnnerven zu reduzieren ist die Verordnung von niedrigeren Bestrahlungsdosen: 12-14 Gray, statt 15-20 Gray in den älteren Serien.

Die klinischen Argumente für die RC basieren auch in der größeren Erfahrung mit dieser Technik, die nun seit mehr als 20 Jahren angewandt wird. Die Rate der Tumorkontrolle ist vergleichbar mit der Mikrochirurgie und die Rate an Nebenwirkungen ist niedriger im Vergleich mit der Mikrochirurgie, was die RC zu einer vorteilhaften Methode für die Behandlung des VS macht.

Die Rationale für SFS besteht im biologischen Vorteil der Dosisfraktionierung für das normale Nervengewebe und somit in einer Reduktion der Nebenwirkungen an den Hirnnerven im Hochdosisbereich. Es ist wohlbekannt, dass der therapeutische Nutzen der fraktionierten Behandlung mit der Anzahl der Fraktionen zunimmt. Somit kombiniert die SFS die Vorteile der hohen geometrischen Präzision mit dem biologischen Vorteil der Dosisfraktionierung. Ältere Daten der konventionellen Strahlentherapie des VS zeigen, dass die Tumorkontrolle unter konventioneller Fraktionierung mit der Tumorkontrolle der Mikrochirurgie vergleichbar ist. Die verglichenen Daten verschiedener SFS-Studien in dieser Arbeit stützen diese Hypothese. Trotzdem müssen die möglichen Vorteile der SFS im Hinblick auf den Erhalt der Hirnnervenfunktionen in Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit dokumentiert werden.

Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass eine hohe Präzision der Dosisapplikation, die auf stereotaktischen Koordinaten beruht sowie eine hohe Konformität der Isodosenverteilung an den Tumorrändern die Hauptcharakteristika der Stereotaktischen Strahlentherapie darstellen. Nur Methoden, die diese Spezifikationen erfüllen, sollten als „Stereotaktische Strahlentherapie“ bezeichnet werden.

Bislang vergleichen drei Studien und die vorliegende die Radiochirurgie mit der Stereotaktisch Fraktionierten Strahlentherapie. Einen Überblick gibt Tabelle 20. Hierbei ist zu beachten, dass den Werten der Symptome 'Hören, Fazialis und Trigeminus' eine Symptomatik bereits vor der Bestrahlung einbezieht. Diese sind von Studie zu Studie verschieden, somit also nur bedingt miteinander vergleichbar. Zum genaueren Vergleich siehe unten.

Autor	Patienten RC SFS	Nachbeob. median Monate	Tumor- kontrolle %	Erhalt Hören GR I-II	Erhalt Fazialis %	Erhalt Trigeminus %
Andrews (2001)	69	9	97%	33%	98%	93%
	56	9,6	98%	81%	98%	95%
Meijer (2003)	80	33	100%	75%	93%	92%
	49	33	94%	61%	97%	98%
Chung (2004)	45	27	100%	85%	k.A.	k.A.
	27	26	100%	57%	k.A.	k.A.
unsere Studie	65	21	95%	53%	97%	89%
	32	25	97%	78%	92%	92%

Tabelle 20: Überblick der vergleichenden Studien zu RC – SFS. GR = Gardner-Robertson

IV. 4.1 TUMORKONTROLLE

Hierbei war die Tumorkontrollrate beider Methoden vergleichbar. Bei Andrews et al. (2001) betrug sie 97% in der RC und 98% in der SFS-Gruppe. Ähnliches verzeichnet Meijer et al (2003): RC hatte eine Tumorkontrollrate von 100%, die SFS 94%. In unserer Studie waren die Werte in der RC bei 95% und bei 97% in der SFS. Die Gruppe von Chung hatte in keinen Fall eine Tumorkontrollrate beobachtet.

Diese Daten stimmen mit den Studien überein, in denen die Techniken einzeln analysiert werden (siehe oben). Beide Techniken bilden somit eine sichere Alternative zu Chirurgie.

IV. 4.2 ERHALT DER HÖRFUNKTION

In der ersten Studie, die beide Techniken miteinander vergleicht, stellten Andrews et al (2001) einen signifikant höheren Erhalt der Hörfunktion bei den SFS-Patienten fest. Meijer et al (2003) vermutet dabei eine höhere Dosisinhomogenität im Zielvolumen mit höherer Maximaldosis auf den Hörnerv bei Einzeitbestrahlung. In den Studien von Meijer und Chung konnte dieser Unterschied nicht bestätigt werden. Die unterschiedlichen Fraktionierungs- bzw. Ausgangsschemata machen einen direkten Vergleich dieser Studien schwierig. Es wurden in allen vier Studien verschiedene Auswahlkriterien vor allem im Aspekt der Tumorgöße im Hinblick auf die Entscheidung für eine Technik getroffen.

In unserer Studie haben wir die Hörfunktion nach Audiogrammen dargestellt, wobei so zeigt sich ein Vorteil der Radiochirurgie abzeichnet, da hier ein abgesunkenes Hörvermögen sich auch nach

drei Jahren nicht weiter verschlechtert. Bei der SFS Gruppe ist hingegen ein weiterer Abfall im Laufe der Zeit festzustellen. Zur genaueren Evaluation sind aber noch längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

IV. 4.3 ERHALT DER FAZIALIS- UND TRIGEMINUSFUNKTION

Neben dem Hörverlust scheint auch im Hinblick auf die Nerven-toxizität des N. Fazialis wenig oder kein Unterschied zwischen den Gamma-Knife-Serien, den Linac-Behandlungen oder der Einzeit- und Mehrzeitbestrahlung zu bestehen. Die Toxizität ist im Allgemeinen gering und hat eher eine Tendenz zur Heilung.

Auch der Erhalt der Funktion des Trigeminus ist mit 84-100% in der Literatur als hoch einzuschätzen.

IV. 4.4 TUMORGRÖSSE

Wie in unserer Studie, konnten Meijer et al. (2003) keine Korrelation der Tumorgröße zu der Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle feststellen, was mit der Literatur einhergeht (Foote 2001, Varlotto 1996, Prasad 2000). Im Gegenteil, es erlaubten in unserer Untersuchung mehr Patienten mit kleineren Tumorumfängen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der Behandlung des Vestibularisschwannoms sind die Radiochirurgie (RC) und die Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie (SFS) in den letzten Jahren aufgrund ihrer hohen Tumorkontrollraten und ihrer niedrigen Rate an Nebenwirkungen in den Vordergrund getreten.

Die Frage, ob die RC oder die SFS zu bevorzugen ist, steht zur Diskussion. Bisher wurden diese Techniken in einer Vielzahl von Studien getrennt von einander betrachtet, nur drei stellten einen direkten Vergleich an.

Somit war es das Ziel dieser Studie, 101 Patienten mit Vestibularisschwannom, die entweder mit RC oder SFS behandelt wurden, innerhalb einer Institution prospektiv miteinander zu vergleichen. Hierbei wurden die Nebenwirkungen über einen langen Zeitraum sowohl über objektive, funktionelle Untersuchungen als auch durch subjektive Patientenangaben erfasst. Dies ist die erste

Arbeit, die den Erhalt der Hörfunktion bei der strahlentherapeutischen Behandlung des Vestibularisschwannoms in derart detaillierter Form darstellt.

In unserer Untersuchung wies sowohl die RC als auch die SFS eine sehr hohe Tumorkontrollrate auf (RC 95,4%, SFS 97%).

Die Hörfunktion konnte durch beide Techniken über längere Zeit erhalten werden, nur bei einem kleinen Teil kam es zu einer vorübergehenden Verschlechterung (RC: 7%, SFS: 8%) oder zu einer definitiven Abnahme des Gehörs (RC: 6%, SFS: 4%). Dies ist jedoch ebenso gut als ein Effekt des Tumors interpretierbar. In der Darstellung der Hörfunktion mittels Audiogrammen zeigte sich bei der RC keine weitere Verschlechterung eines abgesunkenen Hörvermögens im Langzeitverlauf. Bei der SFS hingegen war ein weiterer Abfall des Hörvermögens im Laufe der Zeit festzustellen.

Auch hinsichtlich der Besserung einer Fazialisparese zeigte die RC einen leichten Vorteil: in der RC-Gruppe belief sich der Anteil von Fazialisparesen vor Therapie auf 6,15%, nach über einem Jahr halbierte er sich auf 3,1%. In der SFS-Gruppe reduzierten sich die Fazialisparesen von 11,1% vor Therapie auf 8,3% mehr als ein Jahr später.

Hingegen erlaubten unter der RC etwa doppelt so viele Patienten (6,2%) als unter SFS (2,8%). Dies ist umso beachtlicher, da die SFS-Patienten die deutlich größeren Tumorumfänge aufwiesen. Ebenso konnten mehr Trigeminiopathien mit der SFS geheilt werden: der Anteil vor Therapie (25%) ging auf weniger als die Hälfte (11,1%) nach mehr als einem Jahr zurück. In der RC-Gruppe blieb der Anteil der Trigeminiopathien (7,7%) im Verlauf etwa konstant.

Bei diesem Vergleich muss beachtet werden, dass unterschiedliche Tumorumfänge den Ausschlag zur Behandlung mit der einen oder der anderen Technik gaben. Somit ist ein direkter Vergleich hieraus nur eingeschränkt möglich.

VI. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

cm = Zentimeter

cm³ = Kubikzentimeter

C = cystisch

CCT = kraniale Computertomographie

Co-60 = Cobalt 60

CT = Computertomographie

dB = Dezibel

E = evaluable

ED = Einzeldosis

GD = Gesamtdosis

GK = Gamma-Knife

Gy = Gray

GR = Gardner-Robertson-Einteilung

HZ = Hertz

J = Jahre

IMRT = Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

k.A. = keine Angabe

kHz = Kilohertz

LINAC = Linearbeschleuniger

max. = maximal

Med = Median

MF = middle fossa approach

min. = minimal

mm = Millimeter

N. = Nervus

NF-2 = Neurofibromatose Typ 2

mean = Mittelwert

MeV = Megaelektronenvolt

MRT = Magnetresonanztomographie

RC = Radiochirurgie

S = solid

Se = serviceable

SFS = Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie

SO = subokzipital (retrosigmoidal)

T₁ = T-1 gewichtete Sequenz

TL = translabyrinthärer Zugang

VS = Vestibularisschwannom

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Andrews DW, Suarez O, Goldman W, Downes MB, Bednarz G, Corn BW, Werner-Wasik M, Rosenstock J, Curran WJ Jr. 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* 50 (2001) 1265-1278
- Arnold W, Ganzer G. 'Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 4. Auflage, 9-25
- Aronzon A, Ruckenstein MJ, Bigelow DC. The efficacy of corticosteroids in restoring hearing in patients undergoing conservative management of acoustic neuromas. *Otol Neurotol*. 24 (2003) 465-8
- Backlund EO. Stereotactic radiosurgery in intracranial tumors and vascular malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 6 (1979) 3-37
- Bertalaffny A, Dietrich W, Aichholzer M. Gamma knife radiosurgery of acoustic neurinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 143 (2001) 689-95
- Buchman CA, Chen DA, Flannagan P, Wilberger JE, Maroon JC. The learning curve for acoustic tumor surgery. *Laryngoscope* 106 (1996) 1406-1411
- Brackmann DE, Kwartler JA. A review of acoustic tumors: 1983-1988. *Am J Otol* 11 (1990) 216-232
- Beck HJ, Beatty CW, Harner SG, Ilstrup DM. Acoustic neuromas with normal pure tone hearing levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 94 (1986) 96-103
- Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 50 (2002) 270-273
- Chaimoff, M, Nageris, BI, Sulkes, J. Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol* 20 (1999) 157
- Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, Lee E, Oyelese A, Adler JR Jr. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 56 (2005) 1254-61
- Charabi S, Thomsen J, Tos M, Charabi B, Mantoni M, Børgesen SE. Acoustic neuroma/vestibular schwannoma growth past, present and future. *Acta otolaryngol* 118 (1998) 327-332
- Charabi S, Tos M, Thomsen J, Charabi B, Mantoni M. Vestibular schwannoma growth: the continuing controversy. *Laryngoscope* 110 (2000) 1720-1725
- Christensen, HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 159 (2004) 277-83

- Chung HT, Ma R, Toyota B, Clark B, Robar J, McKenzie M. Audiologic and treatment outcomes after linear accelerator-based stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (2004) 1116-1121
- Chung WY, Liu KD, Shiau CY, Wu HM, Wang LW, Guo WY, Ho DM, Pan DH. Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10-year experience of 195 cases. *J Neurosurg* 102 (2005) 87-96
- Cohen NL, Lewis WS, Ransohoff J. Hearing preservation in cerebello-pontine angle tumor surgery. The NYU experience 1974-1991. *Am J Otol* 14 (1993) 423-433
- Colletti V, Fiorino, F. Is the middle fossa approach the treatment of choice for intracanalicular vestibular schwannoma? *Oral Maxillofac Surg* 132 (2005) 459-66
- Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, Huber PE, Thilmann C, Debus J. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-Term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (2005) 75-81
- Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Long-term outcome of stereotactic radiosurgery (srs) in patients with acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2006) 1341-1347
- Curati WL, Graif M, Kingsley DP, Niendorf HP, Young IR. Acoustic neuromas: Gd-DTPA enhancement in MR imaging. *Radiology* 158 (1986) 447-451
- Couldwell WT, Mohan AL. Enlargement of a vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 144 (2002) 1319-22
- Dandy W. An operation for the total extirpation of the tumors in the cerebellopontine angle. *Bull John Hopkins Hosp* 33 (1922) 344
- Delbrouck C, Hassid S, Massager N, Choufani G, David P, Devriendt D, Levivier M. Preservation of hearing in vestibular schwannomas treated by radiosurgery using Leksell Gamma Knife: preliminary report of a prospective Belgian clinical study. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 57 (2003) 197-204
- Doyle, KJ. Is there still a role for auditory brainstem audiometry in the diagnosis of acoustic neuroma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 (1999) 235
- Duffner F, Becker G, Boldt R, Voigt K, Klier R, Bamberg M, Grote EH. Five years of stereotactic radiosurgery at the University of Tübingen – a critical review of the method. *Minim Invasive Neurosurg* 40 (1997) 117-120
- Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM Jr, Quast LM. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neuroma. *J Neurosurg* 75 (1992) 901-909
- Eldridge, R, Parry, D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference. *Neurosurgery* 30 (1992) 962
- Evans, DG. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 26 (2005) 93-7

- Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, Duma CM, Kondziolka D. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumours: multivariate analysis of four year results. *Radiother Oncol.* 133 (1993) 157-163
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 36 (1996) 275-80
- Flickinger J.C, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg* 94 (2001) 1-6
- Flickinger J.C., Kondziolka D, Niranjan MC. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gray. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 60 (2004) 225-130
- Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Bova FJ, Kubilis PS. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 95 (2001) 440-449
- Foote RL Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, Stevens LN, Hu TC. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 32 (1995) 1153-1160
- Forster DMC, Kemeny AA, Pathak A, Walton L. Radiosurgery: a minimally interventional alternative to microsurgery in the management of acoustic neuroma. *Br J Neurosurg* 95 (1996) 169-174
- Fucci, MJ, Buchman, CA, Brackmann, DE, Berliner KI. Acoustic tumor growth: implications for treatment choices. *Am J Otol* 20 (1999) 495
- Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 48 (2000) 1381-1387
- Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97 (1988) 55-66
- Gillman GS, Parnes LS Acoustic neuroma management: a six year review. *J Otolaryngol* 24 (1995) 191-197
- Glasscock ME, Hays JW, Minor LB. Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. *J Neurosurg* 78 (1993) 864-870
- Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, Kameron D, Schessel D. (1997). Acoustic neuromas: results of current surgical management. *Neurosurgery* 42: 50-60
- Grosu AL, Feldmann HJ, Pinsker M, Nieder C, Kneschaurek P, Lumenta C, Molls M. Stereotaktische Strahlentherapie am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Hirnmetastasen. *Nervenarzt* 72 (2001) 770-781
- Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, Stärk S, Thamm R, Kneschaurek P, Schwaiger M, Molls M, Weber WA. Validation of a method for Automatic Fusion of CT- and C11-Methionie-PET Datasets of the Brain for Stereotactic Radiotherapy Using a LINAC. First Clinical Experience. In *J Radiation Oncology Biol Phys* 56 (2003) 1450-1463
- Guyot JP, Hauser R, Reverdin A, Berney J, Montandon PB.. Diagnosis of cerebellopontine angle tumors. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 54 (1992) 139-43

- Hardy DG, Macfarlane R, Baguley D, Moffat DA. Surgery for acoustic neurinoma. An analysis of 100 translabyrinthine operations. *J Neurosurg* 71 (1989) 799-804.
- Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linac facility. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11 (1985) 185-192
- Hasagewa T, Kida Y, Kobayashi T, Yoshimoto M, Mori Y, Yoshida J. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannoma treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *J Neurosurg* 102 (2005) 10-6
- Hempel J.M., Hempel E, Wowra B, Schichor Ch, Muacevic A, Riederer A. Functional outcome after gamma knife treatment in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263 (2006) 714-718
- House WF, Hitselberger WE. The neuro-oncologist's view of the surgical management of acoustic neuromas. *Clin Neurosurg* 32 (1985) 214-222
- Inskip, PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 344 (2001) 79-86
- Ito K, Kurita H, Sugasawa K, Mizuno M, Sasaki T. Analyses of neuro-otological complications after radiosurgery for acoustic neurinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (1997) 983-8
- Ito K, Shin M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Sasaki T. Risk factors for neurological complications after acoustic neurinoma radiosurgery: refinement from further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Aug 48 (2000) 75-80
- Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M, Uyama T. Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. *Neurosurgery* 53 (2003) 282-7
- Kagei K, Shirato H, Suzuki K, Isu T, Sawamura Y, Sakamoto T, Fukuda S, Nishioka T, Hashimoto S, Miyasaka K. Small field fractionated radiotherapy with or without stereotactic boost for vestibular schwannoma. *Radiother Oncol* 50 (1999) 341-347
- Kalapurakal JA, Silverman CL, Akhtar N, Andrews DW, Downes B, Thomas PR. Improved trigeminal and facial nerve tolerance following fractionated stereotactic radiotherapy for large acoustic neuromas. *Br J Med Radiol* 72 (1999) 1202-1207
- Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, Lu HH, Chiu JK, Butler EB, Gormley WB, Woo SY. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. Microsurgery. *Int J Oncol Biol Phys* 54 (2002) 1410-21
- Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. *Surg Neurol* 53 (2000) 383-9
- Kobayashi T, Tanaka T, Kida Y. The early effects of gamma knife on 40 cases of acoustic neurinoma. *Acta Neurochir Suppl* 62 (1994) 93-97
- Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 339 (1998) 1426-1433
- Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery*. 53 (2003) 815-21

- Kwon Y, Kim JH, Lee DJ, Kim CJ, Lee JK, Kwun BD. Gamma knife treatment of acoustic neurinoma. *Stereotact Funct Neurosur* 70 (1998) Suppl 1 57-64
- Landy HJ, Markoe AM, Wu X, Patchen SJ, Reis IM, Takita C, Abdel-Wahab MM, Wen BC, Wolfson AH, Huang DT. Safety and Efficacy oft tiered limited-dose gamma-knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuroma. *Sterotact Funct Neruorsurg* 82 (2004) 147-152
- Lanman Th, Brackmann DE, Hitselberger WE, Subin B. Report of 190 consecutive cases of large acoustic tumors removed via the translabyrinthine approach. *J Neurosurg* 90 (1999) 617-623
- Ledermann G, Lowry J, Wertheim S, Fine M, Lombardi E, Wronski M, Arbit E. Acoustic neuroma: potential benefits of fractionated stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69 (1997) 175-182
- Ledermann G, Wertheim S, Lowry J. Acoustic neuromas treated by fractionated stereotactic radiotherapy. In 'Radiosurgery', Kondziolka D (Ed), Karger, Vol. 2 (1998) 25-30
- Lee DJ, Westra WH, Staecker H, Long D, Niparko JK, Slattery WH 3rd. Clinical and histopathologic features of recurrent vestibular schwannoma (acoustic neuroma) after stereotactic radiosurgery. *Otol Neurotol* 24 (2003) 650-60
- Lee GY, Roos DE, Brophy BP. Radiosurgery for vestibular schwannomas: preliminary results of the Adelaide experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 76 (2001) 209-12.
- Linskey ME, Martinez AJ, Kondziolka D, Flickinger JC, Maitz AH, Whiteside T, Lunsford LD. The radiobiology of human acoustic schwannoma xenografts after stereotactic radiosurgery evaluation in the subrenal capsule of athymic mice. *J Neurosug* 78 (1993) 645-653
- Linskey ME. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma: a Leksell Gamma Knife Society 2000 debate. *J Neurosurg* 93 (2000) 90-95
- Lin V, Stewart C, Grebenyuk J, Stewart C, Grebenyuk J, Tsao M, Rowed D, Chen J, Nedzelski J. Unilateral acoustic neuromas: Long-term hearing results in patients managed with fractionated stereotactic radiotherapy, hearing preservation surgery. *The Laryngoscope* 115 (2005) 292-296
- Ling CC, Lo YC, Larsen DA. Radiobiophysical aspects of stereotaxic radiation treatment of central nervous system diseases. *Seminars in Radiation Oncology* 3 (1995) 192-196
- Litvack ZN, Norén G, Chougule PB, Zheng Z. Preservation of functional hearing after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus* 14 (2003) e3
- Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Acoustic neuroma management: evolution and revolution. In 'Radiosurgery', Karger, Basel Vol 2 (1998) 1174-1176
- Marie J-P, Floquet A, Darrouzet V, Guérin J, Bébéar JP, Caudry M. Fractionated radiation therapy in the treatment of stage II and IV cerebello-pontine angle neurinomas: preliminary results in 20 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 (1992) 170-178
- Maire J-P, Darrouzet V, Trouette R. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of cerebello-pontine angle neurinomas: 12 years experience in 29 cases. *J Radiosurg* 2 (1999) 7-11
- Maire J-P, Huchet A, Milbeo Y, Darrouzet V, Causse N, Célérier D, Liguoro D, Bébéar JP . Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (2006) 170-178

- Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Clinical presentation. *Neurosurgery* 40 (1997) 684-94
- Mehta M, Noyes WR, Mackie TR. Linear Accelerator Configuration for Radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology* 5 (1995) 203-212
- Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-Fraction vs. fractionated Linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular Schwannomas. A single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003) 1390-1396
- Mendenhall WM, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ. Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas. *J Neurosurg* 85 (1996) 1013-1019
- Mendenhall WM, Friedman WA, Amdur RJ. Management of Acoustic Schwannoma. *Am J Otolaryngol* 25 (2004) 38-47
- Miller R, Foote RL, Coffey RJ, Sargent DJ, Gorman DA, Schomberg PJ, Kline RW. Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 305-311
- Mirz F, Jørgensen B, Fiirgaard B, Lundorf E, Pedersen CB. Investigations into the natural history of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol* 24 (1999) 13
- Modugno GC, Pirodda A, Ferri GG, Fioravanti A, Calbucci F, Pezzi A, Ceroni AR, Pirodda E. (1999). Small acoustic neuromas: monitoring the Growth Rate by MRI. *Acto Neurochir (Wien)* 141 (1999) 1063
- Moffat DA, Baguley DM, von Blumenthal H, Irving RM, Hardy DG. Sudden deafness in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 108 (1994) 116-119
- Moller P, Myrseth E, Pedersen PH. Acoustic neuroma-treatment modalities. Surgery, gamma-knife or observation? *Acta Otolaryngol Suppl* 543 (2000) 34-7
- Morrison AW, King TT. Space-occupying lesions of the internal auditory meatus and cerebellopontine angle. *Adv Otorhinolaryngol* 34 (1984) 121-42
- Murphy MR, Selesnick SH. Cost-effective diagnosis of acoustic neurinomas: a philosophical, macroeconomic, and technological decision. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 127 (2002) 253-9
- Nakamura H, Jokura H, Takahashi K, Boku N, Akabane A, Yoshimoto T. Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Am J Neuroradiol* 21 (2000) 1540-6
- Nedzelski JM, Canter RJ, Kassel EE. Is no treatment good treatment in the management of acoustic neuromas in the elderly? *Laryngoscope* 96 (1986) 825-829
- Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 45 (1999) 753-62, discussion 762-5
- Nissen AJ, Sikand A, Welsh JE, Curto FS, Gardi J. A multifactorial analysis of facial nerve results in surgery for cerebellopontine angle. *Adv Otorhinolaryngol* 34 (1997) 121-142
- Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma Knife surgery in acoustic tumors. *Acta Neurochir Suppl* 58 (1993) 104-107

- Ogunrinde OK, Lunsford LD, Flickinger JC, Kondziolka DS. Cranial nerve preservation after stereotactic radiosurgery for small acoustic tumors. *Arch Neurol* 52 (1995) 73-9
- Ojemann RG. Management of acoustic neuromas (vestibular schwannomas). *Clin Neurosurg* 40 (1993) 498-535
- O'Reilly BF, Kishore A, Crowther JA, Smith C. Correlation of growth factor receptor expression with clinical growth in vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 25 (2004) 791-6
- Ottaviani F, Neglia CB, Ventrella L, Giugni E, Motti E. Hearing loss and changes in transient evoked otoacoustic emissions after gamma knife radiosurgery for acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (2002) 1308-12
- Paek SH, Chung HT, Jeong SS, Park CK, Kim CY, Kim JE, Kim DG, Jung HW. Hearing preservation after Gamma Knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 104 (2005) 580-90
- Pedersen BC, Jorgensen B, Halaburt H. Acoustic neuroma: observation before operation in elderly patients? In 'Proceeding of the first international conference on acoustic neuroma'. Tos M, Thomsen J (Ed.) Kugler, Amsterdam (1992), 267-271
- Pellet W, Emran B, Cannoï M. Les resultats fonctionnels de la chirurgie des neurinomes de l'acoustique unilateraux. *Neurochirurgie* 39 (1993) 24-41
- Petit JH, Hudes RS, Chen TT, Eisenberg HM, Simard JM, Chin LS. Reduced-dose radiosurgery for acoustic neuromas. *Neurosurgery* 49 (2001) 1299-306
- Perks JR, St George EJ, El Hamri K, Blackburn P, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XVI: isodosimetric comparison of photon stereotactic radiosurgery techniques (gamma knife vs. Mircomultileaf collimator linear accelerator) for acoustic neuroma- and potential clinical importance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003) 1450-1459
- Poen JC, Golby AJ, Forster KM, Martin DP, Chinn DM, Hancock SL, Adler JR Jr. Fractionated stereotactic radiosurgery and preservation of hearing in patients with vestibular schwannoma: a preliminary report. *Neurosurgery* 45 (1999) 1299-1305
- Poen JC, Golby AJ, Forster KM, Martin DP, Chinn DM, Hancock SL, Adler JR Jr. Fractionated stereotactic radiosurgery and preservation of hearing in patients with vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2003) 500-504
- Pollok BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, Jannetta PJ. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 36 (1995) 215-29
- Pollok BE, Lunsford LD, Flickinger JC, Clyde BL, Kondziolka D. Vestibular schwannoma management. Part I. Failed microsurgery and the role of delayed stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 89 (1998) 944-8
- Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 92 (2000) 745-759
- Ramsay HAW, Luxford WM. Treatment of acoustic tumors in elderly patients: is surgery wanted? *J Laryngol Otol* 107 (1993) 287-297

- Regis J, Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Pellet W. Functional outcomes of radiosurgical treatment of vestibular schwannomas: 1000 successive cases and review of the literature. *Neurochirurgie* 50 (2004) 310-11
- Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Soanes T, Rodgers J, Kemeny AA. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (2003) 1288-93
- Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Hampshire A, Seaman S, Kemeny AA. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuromas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (2003) 1536-42
- Rutherford SA, King AT. Vestibular schwannoma: what is the 'best' option? *Br J Neurosurg* 19 (2005) 309-316
- Sakamoto T, Shirato H, Takeichi N, Aoyama H, Fukuda S, Miyasaka K. Annual rate of hearing loss falls after fractionated stereotactic irradiation for vestibular schwannoma. *Radiother Oncol.* 60 (2001) 45-8
- Samii M, Matthies C. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery* 40 (1997) 248-262
- Samii M, Matthies C, Tatagiba M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis. *Neurosurgery* 40 (1997) 696-706
- Shin YJ, Lapeyre-Mestre M, Gafsi I, Cognard C, Deguine O, Tremoulet M, Fraysse B. Neurological complications after radiosurgery versus conservative management in acoustic neuromas: a systemic review-based study. *Acta Otolaryngol* 123 (2003) 59-64
- Shirato H, Sakamoto T, Sawamura Y, Kagei K, Isu T, Kato T, Fukuda S, Suzuki K, Soma S, Inuyama Y, Miyasaka K. Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (1999) 545-550
- Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N, Aoyama H, Suzuki K, Kagei K, Nishioka T, Fukuda S, Sawamura Y, Miyasaka K. Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas (VS): Comparison between cystic type and solid-type VS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (2000) 1395-1401
- Sampath P, Holliday MJ, Brem H, Niparko JK, Long DM. Facial nerve injury in acoustic neuroma surgery: etiology and prevention. *J Neurosurg* 87 (1997) 60-66
- Selch MT, Pedroso A, Lee SP, Solberg TD, Agazaryan N, Cabatan-Awang C, DeSalles AA. Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas. *J Neurosurg* 101 (2004) 362-372
- Selesnick SH, Rebol J, Heier LA, Wise JB, Gutin PH, Lavyne MH. Internal auditory canal involvement of acoustic neuromas: surgical correlates to magnetic resonance imaging findings. *Otol Neurotol.* 22 (2001) 912-6
- Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative Management of acoustic neuroma: a meta analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope* 115 (2005) 450-4
- Spiegelmann R, Lidar Z, Gofman J, Alezra D, Hadani M, Pfeffer R. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 94 (2001) 7-13

- Stagerup, SE, Tos M, Caye-Thomasen P, Tos T, Klokke M, Thomsen J. Increasing annual incidence of vestibular schwannoma and age at diagnosis. *J Laryngol Otol* 118 (2004) 622-7
- Subach BR, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette DJ, Flickinger JC, Maitz AH. Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg* 90 (1999) 815-22
- Suh JH, Barnett GH, Sohn JW, Kupelian PA, Cohen BH. Results of linear accelerator .based stereotactic radiosurgery for recurrent and newly diagnosed acoustic neuromas. In *J Cancer* 90 (2000) 145-51
- Szumacher E, Schwartz ML, Tsao M, Jaywant S, Franssen E, Wong CS, Ramaseshan R, Lightstone AW, Michaels H, Hayter C, Laperriere NJ. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of vestibular schwannomas: combined experience of the Toronto-sunnybrook Regional Cancer Center and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (2002) 75-81
- Tos M, Thomsen J. Management of acoustic neuromas. A review. *Acta Otolaryngol* 111 (1991) 616-632
- Tos, M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004) 216-220
- Unger F, Walch C, Schröttner O, Eustacchio S, Sutter B, Pendl G. Cranial nerve preservation after radiosurgery of vestibular schwannomas. *Acta Neurochir Suppl* 84 (2002) 77-83
- van Eck AT, Horstmann GA. Increased preservation of functional hearing after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 102 (2005) 204-6
- Varlotto JM, Shrieve DC, Alexander E 3rd, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas: Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1 (1996) 141-145
- Wackym PA, Runge-Samuelson CL, Poetker DM, Michel MA, Alkaf FM, Burg LS, Firszt JB. Gamma knife radiosurgery for acoustic neuromas performed by a neurotologist: early experiences and outcomes. *Otol Neurotol* 25 (2004) 752-61
- Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, Wara WM, Davis RL, Boldrey EB. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg* 67 (1987) 858-863
- Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Keller A, Rutka JA. Consequences to hearing during the conservative management of vestibular schwannomas. *Laryngoscope* 110 (2000) 250-5
- Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Keller A, Tator CH, Rutka JA. The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 25 (2000) 28-39
- Weil RS, Cohen JM, Portarena I, Brada M. Optimal dose of stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: a systematic review. *Br J Neurosurg* 20 (2006) 195-202
- Welling, DB, Slater PW, Thomas RD, McGregor JM, Goodman JE. The learning curve in vestibular schwannoma surgery. *Am J Otol* Sep 20 (1999) 644-8
- Wiegand DA, Fickel V. Acoustic neuroma – the patient’s perspective: subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy and outcome in 541 patients. *Laryngoscope* 99 (1989) 179-187

- Wiegand DA, Ojemann RG, Fickel V. Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: a report from the Acoustic Neuroma Registry. *Laryngoscope* 106 (1996) 58-66
- Williams JA. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2002) 500-504
- Wolf SR, Triebswetter F, Schneider W. Growth velocity of acoustic neurinomas: observations with magnetic resonance imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253 (1996) 75
- Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempfen A, Hempel JM, Müller-Schunk S, Tonn JC. Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile base on a 10-year experience. *J Neurosurg* 1002 (2005) 114-18
- Yu CP, Cheung JY, Leung S, Ho R. Sequential volume mapping for confirmation of negative growth in vestibular schwannomas treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 93 (2000) 82-9

Ich danke...

meinen Eltern, meinem lieben Bruder und Dr. Cornelia Wachsmuth für Ihre Liebe und Unterstützung

Frau Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu und Herrn Prof. Dr. Michael Molls für die Überlassung des interessanten Themas und das gemeinsam gelungene Filmprojekt

Herrn Dr. Claudius Fauser für die Untersuchungen in der HNO und die Erstellung der Audiogramme

Herrn Dr. Hubert Müller – ewiger Freund

... ganz herzlich!