

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

**Radiochirurgie und stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie am
Linearbeschleuniger bei Patienten mit Meningeomen**

**Wertigkeit der L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-PET-Untersuchung
als Ergänzung zu morphologischen bildgebenden Verfahren wie CT
und MRT bei der Erstellung der Therapieplanung und Definition des
Zielvolumens der Schädelbasismeningeome**

Mihaela Andreea Ciuchendea-Dobrei

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. Univ.-Prof. Dr. A. K. Buck, Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

Die Dissertation wurde am 05.08.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung:	7
1.1. Definition:	7
1.2. Epidemiologie:	7
1.3. Grading:	8
1.4. Symptome und Lokalisation:	8
1.5. Diagnostik:	9
1.5.1. CT und MRT:	9
1.5.2. PET:	10
1.6. Therapie:	11
1.6.1. Neurochirurgie:	11
1.6.2. Strahlentherapie:	12
1.6.3. Hormontherapie:	12
2. Fragestellung:	13
3. Patienten und Methoden:	15
3.1. Patienten:	15
3.1.1. Gesamtkollektiv:	15
3.1.2. PET-Patienten:	21
3.1.3. SFS-Patienten:	22
3.1.4. RC-Patienten:	28
3.2. Bildgebung:	30
3.2.1. Computertomographie:	30
3.2.2. Magnetresonanztomographie:	31
3.2.3. L-[11C-Methyl]-Methionin- Positronenemissionstomographie (MET-PET):	32
3.3. Planungssystem:	33

3.4. Bildfusion:	33
3.5. Bestrahlungsplanung:	36
3.6. Kopffixation:	37
3.7. Therapie:	37
3.7.1. Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS):	38
3.7.2. Radiochirurgie (RC):	39
4. Ergebnisse:	42
4.1. Therapieplanung:	42
4.1.1. SFS: Dosis-Risikostrukturen:	42
4.1.2. RC: Dosis-Risikostrukturen:	42
4.2. Ansprechrate und Tumorkontrolle:	42
4.3. Follow-up und klinischer Verlauf:	45
4.3.1. Bildgebung (MRT):	45
4.3.2. Ophthalmologie:	47
4.3.3. Endokrinologie:	49
4.3.4. Neurologie:	50
4.3.5. HNO-Beschwerden:	51
4.4. Einfluss von Methionin-PET-Untersuchung auf die Zielvolumen Definition:	52
5. Diskussion:	58
5.1. Alleinige Operation versus primäre Radiotherapie bzw. adjuvante Radiotherapie bei Schädelbasismeningeomen:	58
5.2. Wertigkeit der Bildgebung (MRT und CCT) für die Zielvolumendefinition und radiologische Ergebnisse nach RC und SFS der Schädelbasismeningeome:	60
5.3. Klinische Ergebnisse nach Radiochirurgie und stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie von Schädelbasismeningeomen:	65
5.4. Wertigkeit der L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-PET:	67

6. Zusammenfassung:	71
7. Literaturverzeichnis:	73
8. Tabellenverzeichnis:	77
9. Abbildungsverzeichnis:	79
10. Abkürzungsverzeichnis:	80
Danksagung:	81

1. Einleitung:

Die Medizin verlangt zunehmend für die Beantwortung der vielfältigen Fragestellungen eine Aussage über die Wertigkeit der L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung als Ergänzung zu morphologischen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) besonders bei der Erstellung der Therapieplanung und Definition des Zielvolumens von Meningeomen bei Patienten mit Schädelbasismeningeomen die stereotaktisch radiochirurgisch oder fraktioniert am Linearbeschleuniger bestrahlt werden sollen.

1.1. Definition:

Intrakranielle Meningeome machen ca. 15-20% der primären intrakraniellen Tumoren aus. Unter diesem Begriff sind die von den Deckzellen der harten Hirnhaut, der Dura mater, ausgehenden Tumoren zusammengefasst, die von außen gegen das gesunde Hirngewebe langsam und verdrängend wachsen und dabei Hirnnerven und Gefäße umschließen können.

1.2. Epidemiologie:

Man geht von etwa sechs Erkrankten pro 100.000 Menschen aus. Davon haben ca. 90% WHO Grad I. Weniger als 10% weisen die maligne Form des Tumors auf.

Frauen erkranken 2- bis 3mal so häufig an einem Meningeom wie Männer, so dass frühzeitig ein geschlechtsspezifischer hormoneller Einfluss angenommen wurde. In der Schwangerschaft kann das Wachstum der Meningeome beschleunigt verlaufen. Eine mögliche Erklärung sind die in den Tumorzellen regelmäßig (57-67%) vorhandenen Progesteron-Rezeptoren.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr, verschob sich aber im Lauf der Jahrzehnte in höhere Altersgruppen. In den letzten Jahren werden aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung zunehmend symptomatische Meningeome bei Patienten über 75 Jahren diagnostiziert.

1.3. Grading:

Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den Meningeomen drei WHO-Grade:

- WHO-Grad I: Diese Tumore machen über 85% aller Meningeome aus, sind gutartig, operabel und prognostisch günstig.
- WHO-Grad II: Atypisches Meningeom. Diese Tumore zeichnen sich durch ein erhöhtes Wachstumspotential aus. Sie machen etwa 10% aller Meningeome aus und haben selbst nach kompletter operativer Entfernung eine hohe Rezidivrate. Deshalb sind regelmäßige Nachkontrollen erforderlich.
- WHO-Grad III: Anaplastische Meningeome. Sie machen 2-3% aller Meningeome aus.

Meningeome metastasieren extrem selten.

Multiple Meningeome kommen in etwa 5-8% der Fälle vor. Durch verbesserte diagnostische Verfahren wie Computer- und Kernspintomographie wurden sie in den letzten Jahren immer häufiger festgestellt worden.

1.4. Symptome und Lokalisation:

Zerebrale Meningeome treten an bestimmten Prädilektionsstellen auf. Sie entwickeln sich vorwiegend im Keilbeinbereich, an der Schädelkonvexität, im Brückenwinkel, Tentorium und in der Olfaktoriusgrube. Meningeome, die den Sehnerv umwachsen, sogenannte Optikusscheidenmeningeome und die in den Hirnkammern gelegenen Ventrikelmeningeome kommen selten vor.

Manchmal wachsen die Meningeome nach außen durch den Schädelknochen. Die meisten Meningeome wachsen sphärisch oder globulär unter Beibehaltung ihrer soliden Masse. Seltener können sie auch im Spinalkanal vorkommen, wo sie sich durch die üblichen Zeichen der spinalen Raumforderung manifestieren.

Die klinischen Symptome sind somit von der intrakraniellen Lage abhängig. Je nach Lage treten Hirnnervenausfälle auf und damit Sehstörungen, Hörstörungen, Gefühlstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Lähmungserscheinungen, Kopfschmerzen und/oder Krampfanfälle. Manchmal fallen die Betroffenen auch durch eine Änderung der Persönlichkeit auf.

1.5. Diagnostik:

Die klinische Diagnose, die Erstellung der Therapieplanung mit der genauen Definition des Zielvolumens und die Tumornachkontrolle basieren bei Meningeomen auf den Daten von CCT, MRT und PET:

- CCT: Sie wird für die Darstellung der knöchernen Strukturen und zur Berechnung der Bestrahlungsdosis verwendet
- MRT: Die MRT stellt mit großer Genauigkeit die Weichteile dar
- PET: In der PET wird das Vorhandensein von vitalem Tumorgewebe und dessen Stoffwechselaktivität gezeigt

Neben der Bildgebung sind eine neurologische Untersuchung sowie, je nach Tumorlokalisation ggf. eine endokrinologische, augenärztliche und/oder HNO-ärztliche Untersuchung erforderlich.

1.5.1. CT und MRT:

Die beiden Schnittbildverfahren CT und MRT sind heute die apparativen Untersuchungsverfahren der Wahl und wenig belastend für den Patienten (es sei denn er leidet unter Klaustrophobie).

Die Lagebeziehung eines runden, manchmal auch polyzyklisch geformten, Kontrastmittel aufnehmenden Tumors zur Dura lässt an ein Meningeom denken. Im Randbereich der Kontaktfläche findet sich häufig eine charakteristische Verdickung der Dura.

Als Kriterien für langsames Wachstum und damit eher Gutartigkeit des Tumors sind eine abgerundete Konfiguration mit guter Abgrenzbarkeit gegen umliegendes Hirngewebe, Verkalkungen, homogene Kontrastmittelanreicherung und fehlende Nekrosezonen zu nennen. Hingegen sind unregelmäßige Grenzen mit fließendem Übergang ins umgebende Hirngewebe, wechselnde Kontrastmittelanreicherung und auslaufende Gewebszipfel als Zeichen höhergradiger Meningeome anzusehen. Selten gibt es zystische Meningeome, die eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme zeigen.

Bei Rezidivmeningeomen im Bereich der Schädelbasis kann es selbst mit der Magnetresonanztomographie gelegentlich schwierig sein, zwischen Rezidiv und Narbengewebe zu unterscheiden. In diesen Fällen kann dann der Einsatz von nuklearmedizinischen Untersuchungen, z.B. der Positronen-Emissions-Computertomographie mit radioaktiv markiertem Methionin bei der Entscheidung zur Bestrahlung eines Tumorrezidivs helfen.

1.5.2. PET:

Nuklearmedizinische Verfahren wie L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-PET-Untersuchung gewinnen in der Primär- und Rezidivdiagnostik von Meningeomen zunehmend an Bedeutung. Sie geben zusätzliche Information über Stoffwechsel und Morphologie der Hirntumoren und dienen somit der direkten Darstellung vitalen Tumorgewebes [41].

Die PET ist ein hoch entwickeltes Schnittbildverfahren, welches die Aktivitätsverteilung Positronen emittierender Radionuklide, die gezielt in den Organismus eingeschleust werden, quantitativ darstellt. Radioaktiv markierte organische Verbindungen bewahren in ihrer Verwendung als Radionuklide ihre ursprüngliche physiologische Funktion und erlauben dadurch eine nicht invasive Messung von Stoffwechselprozessen, Rezeptorverhalten oder Blutflusses [23;46].

Besonders bei onkologischen Fragestellungen gewinnt die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik mittels der PET zunehmend an Bedeutung [46].

Radioaktiv markiertes Methionin zur Darstellung des Aminosäuretransports ist zur Diagnostik intrakranieller Tumore eingesetzt worden. Die wichtigsten Vorteile dieses Tracers in der Neuro-Onkologie sind:

- Hohe Sensitivität bei der Tumorabgrenzung
- Der Transport des Methionins über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt durch die Hirn eigene Aminosäuretransportsysteme. Daher ist für eine Methionin-Anreicherung keine Störung der Blut-Hirn-Schranke nötig.
- Eine Methionin-Anreicherung in der nicht pathologisch veränderten Hirnsubstanz erfolgt auf niedrigem Niveau.

Daher ergeben sich folgende Indikationen zur L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-PET-Bildgebung:

1. für Bestimmung der Tumorausdehnung zur verbesserten Zielvolumensdefinition vor Strahlentherapie,
2. postoperativ zur Abgrenzung von Resttumorgewebe gegenüber unspezifischen postoperativen Veränderungen,
3. zur Differenzierung eines Tumorrezidivs versus Nekrose nach Operation oder Strahlentherapie.

Die kurze physikalische Halbwertszeit von 20 Minuten dieses Tracers beeinträchtigt jedoch stark seinen klinischen Einsatz; dieses bleibt auf wenige PET-Zentren mit hauseigenem Zyklotron beschränkt.

1.6. Therapie:

Die Tumorentfernung mittels Operation und die Strahlentherapie sind die wichtigsten therapeutischen Optionen.

1.6.1. Neurochirurgie:

Die radikale Tumorentfernung ist die Therapie der ersten Wahl, mit der lange rezidivfreie Intervalle zu erzielen sind. Dabei kann eine voraus geführte Angiographie das Ausmaß der Gefäßversorgung zeigen und kann somit hilfreich für die Operationsplanung sein.

Nach kompletter Resektion von Meningeomen ist mit einer lokalen Tumorkontrollrate von 90% zu rechnen, sodass in der Regel eine postoperative Strahlentherapie nicht angezeigt ist [27].

Der Versuch einer Totalexstirpation kann aber an dem in Knochen und Hirnstrukturen infiltrierenden Wachstum, der Ummauerung von Gefäßen und Nerven sowie einer die Dura flächenhaft überziehenden Aussaat von Tumorknoten scheitern. Ebenso wenig lassen sich ausgedehnte, in die Orbita und Nasennebenhöhlen eingebrochene Meningeome vollständig reseziieren [2].

1.6.2. Strahlentherapie:

Nach subtotaler Resektion liegt die 5-Jahres-Rezidivrate bei 30-60%; sie kann nach retrospektiven Studien durch eine zusätzliche postoperative Radiotherapie auf 15-32% gesenkt werden. Entsprechend steigt durch eine Strahlenbehandlung die 5-Jahre-Überlebensrate von ca. 50% auf annähernd 80% [1;44].

Für kleine Meningeome kommt alternativ zur Tumorresektion die stereotaktische Radiochirurgie infrage [10].

Auch wenn Patienten die Operation verweigern oder diese sowohl aufgrund eines ungünstigen Tumorsitzes als auch hoher Komorbidität inoperabel sind, wird die primäre Strahlentherapie als Therapie der Wahl angeboten.

Nach operativer Behandlung von malignen (WHO III) Meningeomen wird in der Regel eine postoperative Strahlenbehandlung durchgeführt. Durch zusätzliche Bestrahlung wurde die progressionsfreie 5-Jahre-Überlebensrate von 15 auf 80% angehoben [9].

Die stereotaktische Strahlentherapie am Linearbeschleuniger ist eine moderne Bestrahlungsmethode die mit Hilfe dreidimensionaler Koordinaten eine konformale, kleinvolumige, hochdosierte Präzisionsbestrahlung ermöglicht [15]. Sie basiert auf dem Prinzip der Konvergenzbestrahlung.

- Wenn die gesamte Bestrahlungsdosis in einer Sitzung appliziert wird, wird die Behandlungsmethode Radiochirurgie (RC) genannt.
- Wird die gesamte Bestrahlungsdosis in wenigen, relativ hoch dosierten Sitzungen appliziert, wird die Behandlungsmethode Stereotaktisch Fraktionierte Radiotherapie (SFS) genannt. Die fraktionierte Bestrahlung hat als Ziel eine bessere Schonung des Normalgewebes und wird fast ausschließlich am Linearbeschleuniger oder Tomotherapiebeschleuniger durchgeführt.

1.6.3. Hormontherapie:

Die Expression von Östrogen-und Progesteronrezeptoren, ein Meningeomwachstum während der Schwangerschaft und ein häufigeres Auftreten bei Patientinnen mit Mammakarzinom haben darauf hingewiesen, dass eine Hormonabhängigkeit des Tumorwachstums bei Meningeomen vorliegt.

Erste Versuche mit einer antihormonellen Therapie (z.B. mit dem Anti-progesteron Mifepriston) haben jedoch noch nicht beweisen können, dass durch den Einsatz dieser Behandlung eine wirksamere Kontrolle der Meningeome gelingt [18].

2. Fragestellung:

Die stereotaktische Strahlentherapie mit dem Linearbeschleuniger bei Patienten mit Meningeomen wird in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München seit 1999 durchgeführt. Seit 2001 wird außer CCT und MRT für die Erstellung der Therapieplanung und Definition des Zielvolumens auch ¹¹C-Methionin-Positronen-Emissions-Tomographie (MET-PET) verwendet.

In der Dissertation werden die Behandlungsergebnisse der stereotaktischen Bestrahlung am Linearbeschleuniger bei Patienten mit Meningeomen dargestellt.

Die Studie basiert hauptsächlich auf der statistischen Auswertung der Bildgebung (MRT, CCT und MET-PET) und der klinischen (augenärztlichen, neurologischen, HNO und endokrinologischen) Befunde nach der stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie oder radiochirurgische Behandlung. Insbesondere werden Tumorkontrolle und Entwicklung der klinischen Symptomatik nach der Bestrahlung berücksichtigt.

Es wird auch die Wertigkeit der ¹¹C-Methionin-Positronen-Emissions-Tomographie (MET-PET) als Ergänzung zu morphologischen bildgebenden Verfahren wie CCT und MRT bei der Erstellung der Therapieplanung und Definition des Zielvolumens analysiert und diskutiert. Verwendet wird die Planungssoftware BRAINSCAN der Firma BrainLAB AG (Heimstetten) die eine vollautomatische Bildfusion multimodaler Datensätze ermöglicht.

Die Zielsetzungen der Arbeit waren:

- Integration der ¹¹C-Methionin-PET-Datensätze in die stereotaktische Bestrahlungsplanung bei Schädelbasismeningeome
- Validierung der Güte der automatischen Bildfusion der CT/MRT-Datensätze mit ¹¹C-Methionin-PET-Daten
- Darstellung des Einflusses der ¹¹C-Methionin-PET auf die Bestrahlungsplanung der Schädelbasismeningeome anhand klinischer Beispiele

Die PET-Untersuchung mit Verwendung des Aminosäuretracers ^{11}C -Methionin wurde von Ericson 1985 [11] in der Diagnostik der Hirntumoren beschrieben, sowohl bei niedriggradigen als auch bei hochgradigen Meningeomen WHO II und WHO III.

Methyl- ^{11}C -L-Methionin (MET) ist eine natürlich vorkommende neutrale Aminosäure mit nur geringer Anreicherung in der gesunden weißen und grauen Substanz, die eine genauere Darstellung der Meningeome als zum Beispiel ^{18}F -Fluordesoxyglucose darstellt [36]. Die Methioninanreicherung in Meningeomen erfolgt schneller und stärker als im gesunden Hirngewebe, was zu einer besseren Demarkierung des Tumors führt.

Nyberg et al. [34] haben 1997 eine gleichmäßige Aufnahme des Tracers in Meningeomen beschrieben. Das Methionin-Anreicherungsverhalten zeigt somit einen guten Kontrast zwischen Tumorgewebe und normalem Hirngewebe.

1999 wurde von Iuchi [24] gezeigt, dass eine nicht gleichmäßige MET-Anreicherung signifikant mit der Aktivität des proliferierenden Tumors (Ki-67 Index) korreliert.

Die Studie von Gudjonsson et al. [19] zeigte auch dass die strahlentherapeutische Behandlung der Meningeome mit Protonen zu einer durchschnittlichen Reduktion der Methionin-Anreicherung um 19,4% führt, unterstützt durch den funktionellen Aspekt der Bildgebung. [19].

In den bisherigen Studien über die MET-PET/MRT/CT-Fusion wurde gezeigt dass die MET-PET-Untersuchung zusätzliche Informationen zur Gross Tumor Volume (GTV)-Delimitierung liefern kann [14] und das minimalisiert die Variabilität in der Definition des Zielvolumens der Meningeomen der unterschiedlichen Planungsärzte [16].

In der Literatur gibt es noch keine Daten, welche die Ausbreitung der Meningeome in der MET/PET und CT/MRT quantifizieren und diese drei Untersuchungen basierend auf der Bildfusion miteinander vergleichen. Seit integrierte PET/CT-Scanner zunehmend und verbreitet zugänglich sind, kommt einer solchen Analyse eine große Bedeutung zu. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit evaluiert, ob durch die Aminosäuren-PET mit ^{11}C -Methionin und durch die Fusion morphologisch orientierter Bildgebung einerseits (MRT/CT) und biologisch-funktionell orientierter Bildgebung (MET-PET) andererseits eine bessere Zielvolumendefinition im Vergleich zur alleinigen MRT/CT, im Sinne einer dreidimensionalen Strahlentherapieplanung, in der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie möglich ist.

3. Patienten und Methoden:

3.1. Patienten:

3.1.1. Gesamtkollektiv:

Von Januar 2000 bis Dezember 2006 wurden 137 Patienten mit Meningeomen an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München mit stereotaktischer Strahlentherapie am Linearbeschleuniger behandelt.

Die stereotaktisch fraktionierte Strahlenbehandlung (SFS) wurde an 121 Patienten angewandt, die restlichen 16 wurden radiochirurgisch behandelt.

Bestrahlungsart	Patienten Anzahl (n)	Prozent vom 137 (%)
SFS	121	88,3%
RC	16	11,7%
<small>SFS: stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie, RC: Radiochirurgie</small>		

Tabelle 1: Anzahl behandelte Patienten

Der weibliche Anteil der Patienten lag mit einer Anzahl von 100 bei 73%, der männliche Anteil mit einer Anzahl von 37 bei 27%.

Geschlecht	Patienten Anzahl (n)	Prozent vom 137 (%)
Weiblich	100	73
Männlich	37	27

Tabelle 2: Geschlechtseinteilung

Das Tumolvolumen lag zwischen 1,41 cm³ und 120,74 cm³.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58 Jahren (Minimum 24 Jahre, Maximum 86 Jahre).

Die mediane Nachbeobachtungszeit (von Januar 2000 bis Dezember 2006) lag bei 32 Monaten (Mittelwert 33,8 Monate; Minimum 1 Monate; Maximum 77 Monate).

	Min	Max	Mittelwert	Median
Follow-up Zeit in Monaten	1	77	33,8	32
Alter (Jahre)	24	85	58	59
Tumorvolumen (PTV) cm³	1,41	120,74	30,71	21,57
PTV: Planning Target Volume				

Tabelle 3: Patientencharakteristika

53 Patienten (38,7%) erhielten eine primäre Radiotherapie, 34 Patienten (24,8%) wurden postoperativ am Tumorrest behandelt und bei 50 Patienten (36,5%) wurde eine Radiotherapie des Tumorrezidivs nach Operation durchgeführt.

Bestrahlungssituation	Patienten Anzahl (n)	Prozent vom 137 (%)
primär	53	38,7
Rezidive	50	36,5
Tumorrest	34	24,8

Tabelle 4: Bestrahlungssituation

Die meisten vorbehandelten Patienten (82) hatten eine Operation, zwei Patienten wurden sowohl operiert als auch bestrahlt.

Vorbehandlung OP	Patienten Anzahl (n)	Prozent vom 137 (%)
OP	82	59,8
OP und RT	2	1,5
OP: Operation, RT: Radiotherapie		

Tabelle 5: Vorbehandlung

Bei 69 (50,4%) Patienten war die Diagnose histologisch gesichert und der WHO-Grad bekannt. Diese waren wie folgt verteilt: WHO I: 52 (38%) und WHO II: 17 (12,4%). Bei den übrigen 68 (49,6%) basierte die Diagnose auf bildmorphologischen Kriterien.

WHO-Grad	Patienten Anzahl (n)	Prozent vom 137 (%)
I	52	38
II	17	12,4
Keine histologische Sicherung (radiologisch Grad I-II)	68	49,6

Tabelle 6: WHO-Grad

Bei allen Patienten wurde eine diagnostische Computertomographie des Schädels durchgeführt, eine Kernspintomographie des Schädels bei 133 (97%) und eine PET-Untersuchung bei 60 Patienten (43,8%). Alle drei bildgebenden Verfahren wurden bei 59 (43%) Patienten durchgeführt.

Eine Bildfusion mittels CT/MRT erfolgte bei 133 Patienten.

Bei 32 Patienten wurde eine Bildfusion mittels aller drei Verfahren CT/MRT/PET durchgeführt.

Diagnostische Bildgebung	Anzahl Patienten (n)	Prozent vom 137 (%)
CT	137	100
MRT	133	97
PET	60	43,8
CT+MRT	133	97
CT+MRT+PET	32	23,6

Tabelle 7: Diagnostische Bildgebung/ Bildgebungsfusion vor Strahlentherapie

Lokalisation der Meningeome:

In unserem Patientenkollektiv sind die Meningeome intrakraniell, die meisten an der Schädelbasis lokalisiert. Fast die Hälfte der Läsionen (40,2%) waren Keilbeinflügelmeningeome, 36 Läsionen (26,3%) wuchsen im Sinus cavernosus, sechs (4,4%) waren Optikusscheidenmeningeome. Frontobasal wuchsen zehn (7,3%), am Tentorium befanden sich neun (6,6%), petroclival zehn Läsionen (7,3%), am Tuberculum Sellae drei Läsionen (2,2%) und im Kleinhirnbrückenwinkel befanden sich neun (6,6%) Meningeome. Im Parasagittal/ Falx-Bereich befanden sich 16

(11,6%) Meningeome, Temporal wuchsen drei (2,2%) Meningeome. Die restliche 11 (8%) Läsionen hatten andere Lokalisationen.

Die Verteilung der Tumorlokalisation ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Sinus cavernosus	36	26,3
Keilbeinflügel	55	40,2
Optikussscheide	6	4,4
Frontobasal	10	7,3
Tentorium	9	6,6
Parasagittal/Falx	16	11,6
Petroclival	10	7,3
Tuberculum Sellae	3	2,2
Kleinhirnbrückenwinkel	9	6,6
Temporal	3	2,2
Andere Lokalisationen	11	8,0

Tabelle 8: Lokalisation der Meningeomen

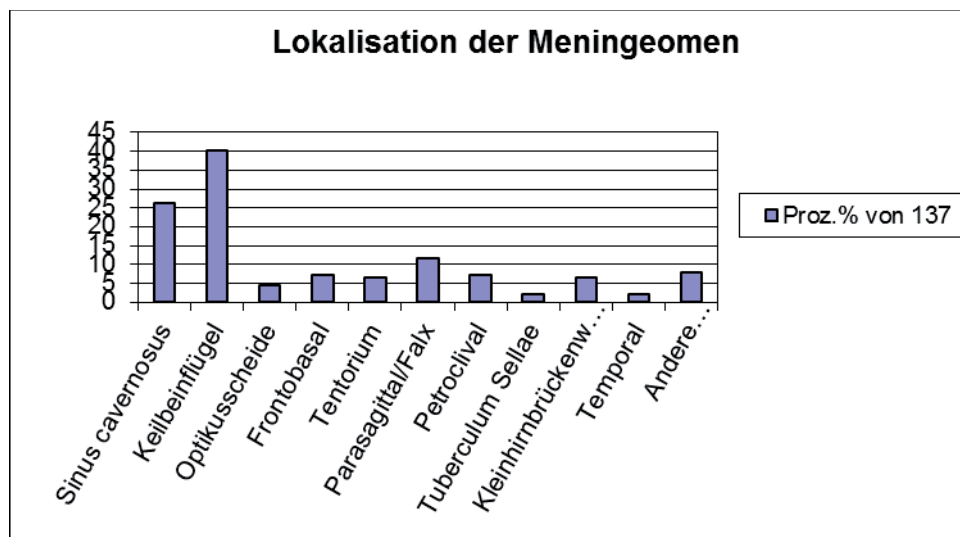


Abbildung 1 Lokalisation Meningeome

Klinische Symptomatik vor Strahlentherapie:

96 (70,1%) Patienten zeigten vor der strahlentherapeutischen Behandlung Sehstörungen, zehn (7,3%) Patienten litten unter endokrinologischen Störungen, 86 (62,8%) zeigten neurologische Symptomatik und 27 (19,7%) hatten HNO-Beschwerden.

Beschwerden vor Strahlentherapie	Anzahl Patienten mit Beschwerden (n)	Prozent vom 137 (%)
Sehstörung	96	70,1
Endokrinologisch	10	7,3
HNO	27	19,7
Neurologisch	86	62,8

Tabelle 9: Beschwerden vor Strahlentherapie I

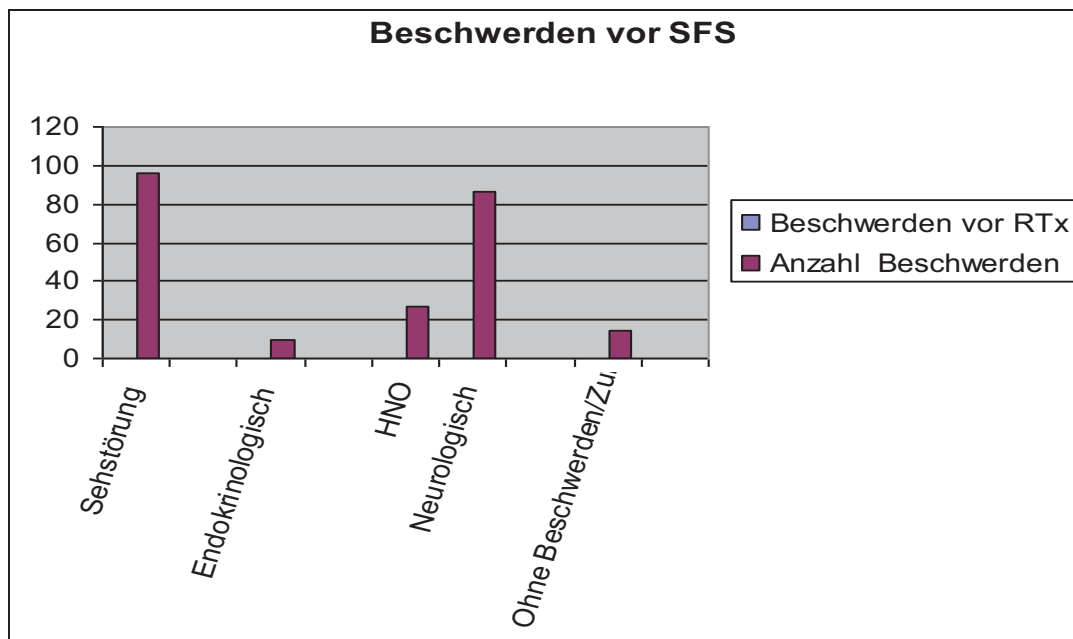


Abbildung 2 Beschwerden vor SFS

Die Sehstörungen manifestierten sich als Gesichtsfeldeinschränkungen bei 16 Patienten, Diplopie bei Okulomotorius/ Trochlearis- und/oder Abducensparese bei 28 Patienten, Lidödem bei fünf Patienten, Ptosis- und Lidparese bei elf Patienten, Druck im Orbitabereich und Exophthalmus bei 23 Patienten.

Die Erhebung des neurologischen Status vor Beginn der Strahlentherapie ergab bei drei Patienten das Vorliegen einer Facialisparese, 13 Patienten litten unter Trigemiusneuralgie und zehn Patienten unter Trigemius Hyp-/Dysästhesie, 21 Patienten hatten Kopfschmerzen und zwei Patienten erlitten Krampfanfälle. 37 Patienten litten unter anderweitigen neurologischen Störungen wie Schwindel (15 Patienten), Gangunsicherheit (acht Patienten), Hemiparese (elf Patienten), Müdigkeit und Konzentrationsstörung (drei Patienten).

Die vor Strahlentherapie durchgeführte HNO-Untersuchung zeigte bei 15 Patienten das Vorliegen von Hörstörungen und Presbyakusis, Hypakusis und Tinnitus bei je sechs Patienten.

Die meisten Patienten litten unter mehreren klinische Symptome gleichzeitig. 22 Patienten hatten gar keine Beschwerden, die Diagnose des Meningeoms war ein Zufallsbefund.

Die wichtigsten Patientenbeschwerden sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Gesichtsfeldeinschränkung	16	11,7
Diplopie+III/IV/VI-Parese	28 (15+7+2+4)	20,4
Trigeminusneuralgie	13	3,5
Facialisparese	3	2,2
Trigeminus Hyp-/ Dysästhesie	10	7,3
Kopfschmerzen	21	15,3
Sehstörung	49	35,8
Lidödem	5	3,65
Ptosis + Lidheberparese	11 (7 + 4)	8
Druck Orbita	8	5,8
Exophthalmus	15	10,9
Krampfanfälle	2	1,5
Schwindel+ Gangunsicherheit	23 (15+8)	16,8
Hörstörung+Presbyakusis	15 (14+1)	10,9
Hypakusis	6	4,4
Tinnitus	6	4,4
Hemiparese	11	8,0
Müdigkeit und Konzentrationsstörung	3	2,2
Endokrine Störung	10	7,3

Tabelle 10: Beschwerden vor Strahlentherapie II

3.1.2. PET-Patienten:

In der Studie wurde von März 2001 bis April 2004 bei 32 Patienten als Ergänzung zur CT und MRT eine MET-PET-Untersuchung vor dem Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung durchgeführt und die Bildgebung fusioniert.

Die Patienten waren nicht selektioniert sondern wurden in der Reihenfolge ihres Behandlungsbeginns in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien waren Patienten mit Schädelbasismeningeomen (zwei Patienten mit Optikuscheidenmeningeom) mit Indikation zur stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie/Radiochirurgie und zur Durchführung einer MET-PET-Untersuchung.

Die untersuchte Gruppe bestand aus 23 Frauen und neun Männern (im Verhältnis 1,6:1) mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren (Minimum 38 Jahre; Maximum 76 Jahre).

Geschlecht	Patienten Anzahl (n)	Prozent von 32 (%)
Weiblich	23	71,9
Männlich	9	28,1

Tabelle 11: Geschlechtseinteilung PET-Patienten

Ein Patient von 32 hatte ein WHO Grad II Meningeom, 23 operierte Patienten WHO Grad I.

Bei acht (25%) Patienten wurde eine primäre Radiotherapie durchgeführt. Eine histopathologische Untersuchung fand vorher nicht statt, Anamnese und Untersuchung sowie die bildgebende Diagnostik sprachen aber für benigne Meningeome.

WHO-Grad	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 32 (%)
I	23	71,8
II	1	3,1
Keine histologische Sicherung (radiologisch Grad I-II)	8	25

Tabelle 12: WHO-Grad PET-Patienten

24 Patienten erhielten eine postoperative strahlentherapeutische Behandlung: 12 dieser Patienten (37,5%) erhielten eine Radiotherapie bei Tumorrezidiv und bei 12 Patienten (37,5%) wurde der Tumorrest postoperativ bestrahlt.

Bestrahlungssituation	Anzahl Patienten (n)	Prozent (von 32 Patienten) (%)
primär	8	25
Rezidive	12	37,5
Tumorrest	12	37,5

Tabelle 13: Bestrahlungssituation bei PET-Patienten

Von den 137 Meningeompatienten wurde die stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie bei 121 (88,3%) angewandt, die restlichen 16 (11,7%) wurden radiochirurgisch behandelt.

3.1.3. SFS-Patienten:

Charakteristika:

In der Patientengruppe mit SFS betrug die Anzahl der Frauen 91 (75,2%), die Anzahl der Männer 30 (24,8%) und das Verhältnis weiblich/männlich lag bei 3:1.

Geschlecht	Patientenanzahl (n)	Prozent vom 121 (%)
Weiblich	91	75,2
Männlich	30	24,8

Tabelle 14: Geschlechtseinteilung der Patienten mit SFS

Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre (Minimum 28 Jahre, Maximum 86 Jahre). Die mediane Nachbeobachtungszeit (von Januar 2000 bis einschließlich 2006) lag bei 32 Monaten (Mittelwert 34,2 Monate; Minimum 3 Monate; Maximum 77 Monate).

	Min	Max	Mittelwert	Median
Follow-up in Monaten	3	77	34,2	32
Alter (Jahre)	27	85	57,4	59

Tabelle 15: Patientencharakteristika SFS

Bei 62 (51,2%) Patienten war die Diagnose histologisch gesichert und der WHO-Grad bekannt. Diese waren wie folgt verteilt: WHO° I: 50 (41,3%) und WHO° II 12 (9,9%). Bei den übrigen 59 (48,8%) basierte die Diagnose auf bildmorphologischen Kriterien.

WHO-Grad	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 121 (%)
I	50	41,3
II	12	9,9
Keine histologische Sicherung (radiologisch Grad I-II)	59	48,8

Tabelle 16: WHO-Grad bei stereotaktisch fraktioniert bestrahlten Patienten

Bei allen Patienten wurde eine diagnostische CT des Schädels durchgeführt, eine MRT des Schädels bei 117 (96,7%) und PET-Untersuchung bei 60 Patienten (49,6%). Alle drei bildgebenden Verfahren wurden bei 59 (43%) Patienten durchgeführt.

Eine Bildfusion mittels CT/MRT erfolgte bei 117 Patienten.

Bei 32 Patienten wurde eine Bildfusion mittels aller drei Verfahren CT/MRT/PET durchgeführt.

Diagnostische Bildgebung	Anzahl Patienten SFS (n)	Prozent vom 121 (%)
CT	121	100
MRT	117	96,7
PET	60	49,6
Fusion CT/MRT	117	96,7
Fusion CT/MRT/PET	32	26,4

Tabelle 17: Diagnostische Bildgebung/ Fusion der Bildgebung vor fraktionierter Strahlentherapie

Tumorlokalisation bei stereotaktisch fraktioniert bestrahlten Patienten:

In dem Kollektiv der stereotaktisch fraktioniert bestrahlten Patienten waren 55 der Läsionen (45,5%) Keilbeinflügelmeningeome, 36 Läsionen (29,8%) wuchsen im Sinus cavernosus, sechs (5%) waren Optikusscheidenmeningeome, frontobasal wuchsen auch sechs (5%), am Tentorium befanden sich sieben (5,8%), petroclival zehn Läsionen (8,3%), am Tuberculum Sellae drei Läsionen (2,5%) und im Kleinhirnbrückenwinkel befanden sich neun (7,4%) Meningeome. Im Parasagittal/Falx Bereich befanden sich sieben (5,8%) Meningeome, temporal wuchsen zwei (1,7%) Meningeome, und die anderen elf (9,1%) Läsionen hatten andere Lokalisationen.

Die Verteilung der Tumorlokalisation bei Patienten die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Lokalisation	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 121 (%)
Keilbeinflügel	55	45,5
Sinus cavernosus	36	29,8
Petroclival	10	8,3
Kleinhirnbrückenwinkel	9	7,4
Tentorium	7	5,8
Parasagittal/ Falx	7	5,8
Optikusscheide	6	5,0
Frontobasal	6	5,0
Tuberculum Sellae	3	2,5
Temporal	2	1,7
Andere Lokalisationen	11	9,1

Tabelle 18: Meningeomlokalisation bei Patienten mit fraktionierter Bestrahlung

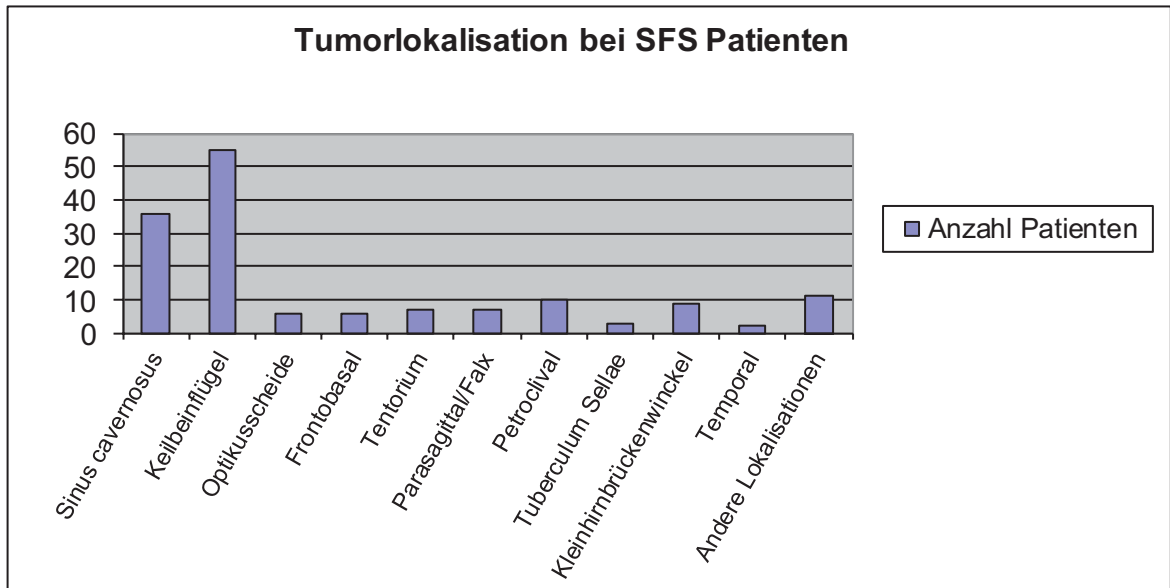


Abbildung 3 Tumorlokalisation bei SFS Patienten

Beschwerden vor SFS:

Die meisten Meningeompatienten, die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden, hatten vor dem Therapiebeginn Beschwerden, oft mehrere Beschwerden gleichzeitig. So wurde über insgesamt 132 Sehstörungen bei 96 Patienten berichtet, zehn Patienten litten unter endokrinologischen Störungen, 76 zeigten neurologische Symptomatik und 26 hatten HNO-Beschwerden.

Beschwerden	Anzahl Beschwerden (n)
Sehstörungen	132
Endokrinologisch	10
HNO	26
Neurologisch	76

Tabelle 19: Beschwerden vor SFS I

Die Sehstörungen manifestierten sich als Gesichtsfeldeinschränkungen bei 16 Patienten, Diplopie bei Okulomotorius/Trochlearis- und/oder Abducensparese bei 28 Patienten, Lidödem bei fünf Patienten, Ptosis- und Lidparese bei 11 Patienten, Druck im Orbitabereich und Exophthalmus bei 23 Patienten.

Die Erhebung des neurologischen Status vor Beginn der Strahlentherapie ergab bei drei Patienten das Vorliegen einer Facialisparese, 13 Patienten litten unter Trigeminasneuralgie und zehn Patienten unter Trigeminas-Hyp/Dysästhesie und 20 Patienten hatten Kopfschmerzen. 30 Patienten litten unter anderweitigen neurologischen Störungen wie Schwindel (14 Patienten), Gangunsicherheit (sieben Patienten), Hemiparese (acht Patienten), Müdigkeit und Konzentrationsstörung (ein Patient).

Die vor Strahlentherapie durchgeführte HNO-Untersuchung zeigte bei 14 Patienten das Vorliegen von Hörstörungen und Presbyakusis, Hypakusis und Tinnitus bei je 6 Patienten.

14 Patienten hatten gar keine Beschwerden, die Diagnose des Meningeoms war ein Zufallsbefund.

	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 121 (%)
Gesichtsfeldeinschränkung	16	13,2
Diplopie+III/IV/VI-Parese	28 (15+7+2+4)	23,1
Trigeminusneuralgie	13	10,7
Facialisparese	3	2,5
Trigeminus Hyp/Dysästhesie	10	8,3
Kopfschmerzen	20	16,5
Sehstörung	49	40,5
Lidödem	5	4,1
Ptoisis + Lidparese	11 (7 + 4)	9,1
Druck Orbita	8	6,6
Exophthalmus	15	12,4
Krampfanfälle	0	0
Schwindel+ Gangunsicherheit	21 (14+7)	17,3
Hörstörung+Presbyakusis	14 (13+1)	11,6
Hypakusis	6	4,9
Tinnitus	6	4,9
Hemiparese	8	6,6
Müdigkeit und Konzentrationsstörung	1	0,8
Endokrine Störung	10	8,3
Keine Beschwerden/Zufallsbefund	14	11,6

Tabelle 20: Beschwerden vor SFS II

3.1.4. RC-Patienten:

Patientencharakteristika:

16 Läsionen wurden in einer Sitzung radiochirurgisch behandelt.

Das Patientengut setzte sich aus neun Frauen (56,3%) und sieben Männer (43,7%), Verhältnis weiblich/männlich 1,3:1, mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (Min. 24 Jahre; Max. 76 Jahre).

Geschlecht	Patientenanzahl (n)	Prozent vom 16 (%)
Weiblich	9	56,3
Männlich	7	43,7

Tabelle 21: Geschlechtseinteilung der Patienten mit RC

Bei sechs (37,5%) Patienten war die Diagnose histologisch gesichert und der WHO-Grad bekannt. Diese waren wie folgt verteilt: WHO° I: zwei (12,5%) und WHO° II vier (25%). Bei den übrigen zehn (62,5%) basierte die Diagnose auf bildmorphologischen Kriterien.

WHO-Grad	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 16 (%)
I	2	12,5
II	4	25
Keine histologische Sicherung (radiologisch Grad I-II)	10	62,5

Tabelle 22: WHO-Grad bei radiochirurgisch behandelten Patienten

Bei allen Patienten wurde als diagnostische Bildgebung sowohl eine CCT als auch eine MRT durchgeführt.

Eine PET-Untersuchung wurde nicht gemacht.

Beschwerden vor RC:

Elf Meningeompatienten, die radiochirurgisch bestrahlt wurden, hatten vor Therapiebeginn Beschwerden, auch mehrere Beschwerden gleichzeitig: die meisten

(zehn) Patienten klagten über neurologische Symptomatik, nur ein Patient hatte HNO Beschwerden.

Die Erhebung des neurologischen Status vor Therapie ergab bei zwei Patienten das Vorliegen von Schwindel (ein Patient) und Gangunsicherheit (ein Patient), ein Patient hatte Kopfschmerzen, zwei Patienten litten unter Krampfanfällen, drei Patienten hatten eine Hemiparese und zwei Patienten zeigten Müdigkeit und Konzentrationsstörungen.

Die vor Strahlentherapie durchgeführte HNO-Untersuchung zeigte nur bei einem Patienten das Vorliegen von Hörstörungen.

Fünf Patienten waren beschwerdefrei, die Diagnose des Meningeoms war ein Zufallsbefund.

Beschwerden	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 16 (%)
Neurologisch	10	62,5
HNO	1	6,25
Keine Beschwerden/ Zufallsbefund	5	31,25

Tabelle 23: Beschwerden vor RC

Tumorlokalisation bei radiochirurgisch behandelten Patienten:

In dem Kollektiv der radiochirurgisch bestrahlten Patienten, waren 4 Läsionen (25%) frontobasal lokalisiert, am Tentorium befanden sich 2 (12,5%), temporal wuchsen 1 und im Parasagittal/Falx Bereich befanden sich 9 (56,25%) Meningeome.

Die Verteilung der Tumorlokalisation bei Patienten die in einer Sitzung radiochirurgisch bestrahlt wurden ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Lokalisation	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 16 (%)
Frontobasal	4	2
Tentorium	2	12,5
Parasagittal/Falx	9	56,25
Temporal	1	6,25

Tabelle 24: Tumorlokalisation bei RC-Patienten

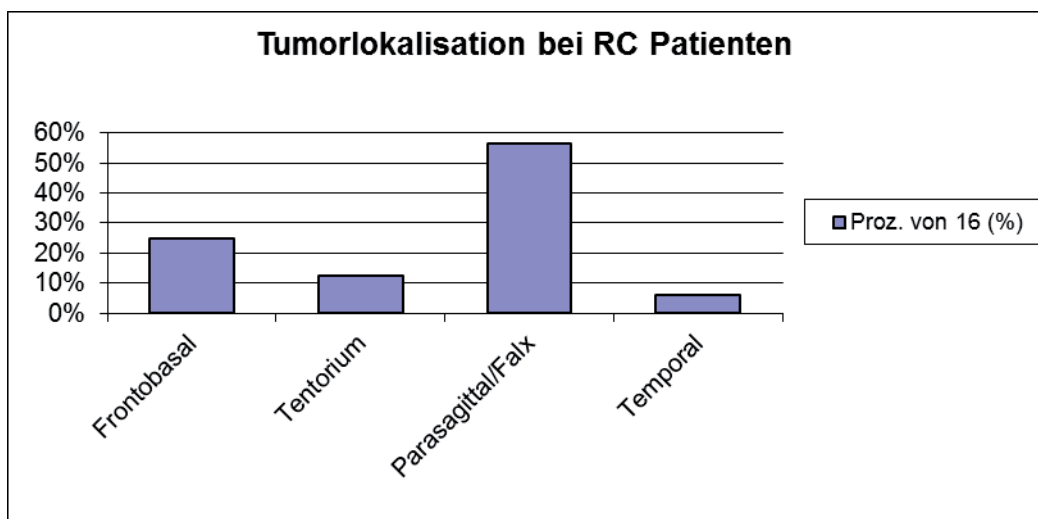


Abbildung 4: Tumorlokalisation bei RC Patienten

3.2. Bildgebung:

3.2.1. Computertomographie:

Die Grundlage der Bestrahlungsplanung der Meningeome stellt der Datensatz durch die Computertomographie gewonnen. Die CT-Bildgebung für die Bestrahlungsplanung erfolgt in der Klinik für Strahlentherapie bei allen Meningeompatienten.

Die Computertomographie wurde an einem Siemens Somatom AR-HP Scanner vorgenommen. Es wurde der gesamte Schädel vom Foramen magnum bis zum Vertex untersucht. In der Tumorregion und im Bereich der Risikostrukturen erfolgten die Aufnahmen mit einer kontinuierlichen 2 mm-Schichtdicke, im restlichen Bereich vom Foramen magnum bis zum Vertex wurde die Schichtdicke auf 5 mm erhöht.

Die Durchführung der CCT erfolgt mit dem Kopffixationssystem und mit dem Lokalisationssystem. Die Patienten werden identisch zur Lagerung bei Bestrahlung gelagert. Der Kopf wird mit einer jeweils individuell angefertigten thermoplastischen Maske (BrainLAB) am CT-Scanner und während der Bestrahlung am Bestrahlungsgerät fixiert. Für die stereotaktische Lokalisierung wurde der original BrainLAB-Lokalisierungsrahmen verwendet, der in eindeutiger Position an der Maske befestigt war. Auf dem BrainLAB-Lokalisierungsrahmen befanden sich noch 15 zusätzlich angebrachte externe Referenzmarker, die für die nachfolgend beschriebene Goldstandard-Bildfusion angebracht waren. Diese wurden in einer vorher definierten Anordnung von jeweils fünf Markern auf der anterioren und auf beiden lateralen Seiten des Lokalisierungsrahmens befestigt.

Diese Marker waren sowohl in den CT- als auch in den Transmissions-PET Aufnahmen sichtbar und ihre Mittelpunkte konnten mit hoher Genauigkeit identifiziert werden.

Zur besseren Tumorkontrastierung wurde allen Patienten 200 ml Kontrastmittel intravenös appliziert.

Über Netzwerk wurden anschließend alle CT-Daten zum Planungssystem transferiert.

3.2.2. Magnetresonanztomographie:

Die Magnetresonanztomographie (MRT) für die Therapieplanung erfolgte bei 133 Meningeompatienten (97%) und fand am Tag der CT-Untersuchung oder zeitnah versetzt mit einem maximalen Zeitintervall von einer Woche statt. Dafür wurde ein 1.5 Tesla Scanner Gyroscan ACS-NT Philips verwendet.

Nach Injektion von Kontrastmittel (0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA Gadolinium-diethylenetriaminepentacetic acid) wurden axiale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 1 mm im Bereich der Läsion, der Schädelbasis und der Augen gewonnen. Außerhalb dieser Strukturen betrug die Schichtdicke 4 bis 5 mm. Die Schichtung lag senkrecht zum Hauptmagnetfeld und erfolgte vom Foramen magnum bis zum Vertex.

Im Gegensatz zur CT-Untersuchung wurde der Kopf nicht fixiert sondern frei und möglichst bewegungsarm gelagert.

3.2.3. L-[11C-Methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie (MET-PET):

Zeitnah zur CT-Untersuchung, entweder am gleichen Tag oder mit einem maximalen Zeitintervall von einer Woche, erfolgte auch die L-[11 C-Methyl]-Methionin-Positronenemissionstomographie bei 60 Meningeompatienten (43,8%).

Das als Tracer verwendete L-[11 C-Methyl]-Methionin wurde im RDS 112 Zyklotron der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik im Haus hergestellt. ¹¹C-methyliodide und Homocystein waren die Ausgangsubstanzen für die Synthese von L-[11 C-Methyl]-Methionin [7]. Die spezifische Aktivität des L-[11 C-Methyl]-Methionin betrug jeweils mehr als 18,5 GBq/μmol.

Die PET-Aufnahmen wurden am ECAT HR+ PET-Scanner (CTI/Siemens) der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt (Siemens Medical Solutions).

Die Lagerung der Patienten erfolgte analog zur Lagerung im CT, fixiert mit Maske und Stereotaxierahmen. Da für die PET-Scanner-Liege, anders als für die CT-Liege, vom Hersteller keine Fixationsvorrichtung für den Stereotaxierahmen vorgesehen ist, war der Stereotaxierahmen nicht räumlich eindeutig mit der Liege verbunden, sondern wurde für jeden Patienten erneut aufgelegt.

Vor der Untersuchung musste von den Patienten eine Karenzzeit von vier Stunden eingehalten werden, um ernährungsbedingte Schwankungen des Aminosäurestoffwechsels zu vermeiden und die Untersuchungsbedingungen zu standardisieren. 15 Minuten vor Beginn der Bildakquisition wurden den Patienten 300-400 MBq des Tracers L-[11 C-Methyl]-Methionin intravenös verabreicht. Ein 15minütiger statischer Emissions-Scan wurde im 2D-Aufnahmemodus 15 Minuten nach der Methionin-Injektion aufgenommen. Ohne Umlagerung oder Bewegung des Patienten folgte dann ein Transmissions-Scan von 10 Minuten Dauer mit ca. 1,5 Millionen Koinzidenz-Ereignissen pro Schicht.

Die Emissionsdaten wurden bezüglich Abschwächung, Streustrahlung und zufälliger Koinzidenz korrigiert und durch gefilterte Rückprojektion rekonstruiert.

Nach der Bildakquisition und Bildnachverarbeitung wurden die Bilddaten über das Netzwerk der Klinik zum Planungssystem der Strahlentherapie transferiert.

3.3. Planungssystem:

Nach der Übertragung aller Datensätze in das Planungssystem (Windows NT, Pentium II, 400 Mhz) standen dort von jedem Patienten CT-, von 133 Patienten MRT- (T1, ggf. zusätzlich T2) und von 60 Patienten PET-Volumendatensätze zur Verfügung. Mit der Konvertierungssoftware PatXfer (BrainLAB TM) wurden die ursprünglichen Bilddaten in ein BrainLAB-spezifisches Dateiformat konvertiert und in das Planungsprogramm BrainScan 5.0 importiert.

Zur Therapieplanung standen axiale, koronare und sagittale Ansichten zur Verfügung. Risikostrukturen und Zielvolumen konnten eingezeichnet und als dreidimensionale Objekte definiert werden. Eine Option zur dreidimensionalen Rekonstruktion erlaubte die Visualisierung der Lagebeziehung der Objekte zueinander. Um zusätzliche Bilddatensätze direkt in die Visualisierung und Planung mit einbeziehen zu können, bestand die Option zu Bildfusion.

3.4. Bildfusion:

Zur Bildfusion wurde ein Datensatz - hier der CT-Datensatz - als Referenz-Datensatz festgelegt. Außerdem gehen in das Programm der Bestrahlungsplanung bei 133 Patienten auch die Datensätze einer Schädel-MRT des Patienten ein.

Aus der CCT erhält man mit Hilfe eines speziellen Lokalisationssystems dreidimensionale, schädelinterne Koordinaten und die für die Dosisberechnung notwendigen Hounsfield-Werte. Die Abbildungstreue der computertomographischen Bildgebung ist hoch, die anatomische Information jedoch nicht immer ausreichend.

Bei der MRT ist die anatomische Information über die Weichteile hoch, im Gegensatz zur CCT können auch kleine Strukturen wie z.B. Chiasma opticum, Nervus opticus, Hypophyse, Hypothalamus gut dargestellt werden. Die Abbildungstreue der MRT-Bildgebung kann durch Verzeichnungen und Artefakte trotzdem gemindert sein.

Um die Informationen aus beiden Datensätzen, der CCT und der MRT, nutzen zu können, werden beide Datensätze dreidimensional aufgearbeitet und anhand anatomischer Landmarken (innere Kontur der Schädelkalotte, der Meatus acusticus internus, die Seitenventrikel, des Hirnstammes etc.) mit Hilfe spezieller Software fusioniert. Somit kann man bei der Definition der Risikostrukturen und des Zielvolumens je nach Notwendigkeit mit dem Datensatz aus der CCT arbeiten.

In Zusammenarbeit mit der Firma Brain-LAB wurde eine Software zur Aufarbeitung und Fusionierung der Datensätze entwickelt. Die im Planungsprogramm zur Verfügung stehenden Optionen zur Fusion waren:

- Vollständig manuelle Fusion
- Fusion über Objektpaare
- Automatische Bildfusion über einen Algorithmus zur voxelbasierten Registrierung

Die Visualisierung der fusionierten Datensätze erfolgte durch die simultane Darstellung beider Datensätze in rekonstruierten korrespondierenden Schichten.

Durch die Bildfusion von CT und Kontrastmittel unterstützter MRT wurde bei 133 Patienten GTV (gross tumor volume) abgegrenzt (GTV-CT/MRT).

Bei 32 Patienten mit Schädelbasismeningeom wurde durch MET-PET Untersuchung ein zweites GTV abgegrenzt (GTV-PET).

Die Bilder wurden unter Verwendung der MET-PET/CT/MRT-BrainLAB Fusionssoftware analysiert. Die automatische Bildfusions-Software (BrainLAB), die von Grosu et al. [14] validiert wurde, basiert auf der Messung wechselseitiger Informationen, erfordert keine Benutzer-Interaktion und eliminiert folglich im Prozess der Bildfusion jegliche Abweichung zwischen den einzelnen Untersucher.

Das Ausmaß der überlappenden Bereiche von GTV-CT und GTV-PET wurde berechnet und das durch die ergänzende Modalität sich ergebende zusätzliche Volumen wurde bestimmt.

Die hohe Präzision und mangelnde Störanfälligkeit bei der Ko-Registrierung der Bilder macht Vorrichtungen für eine Kopf-Fixierung bei PET und MRT-Bilder entbehrlich.

Gross Tumor Volume (GTV)-Abgrenzung:

Die Tumorumfänge wurden in allen Schichten, in der sie sichtbar waren, manuell von einem erfahrenen Radioonkologen mit neuroradiologischer Erfahrung umrandet. Das Prinzip der GTV-Definition in allen drei bildgebenden Verfahren CT, MRT und PET wurde 2006 in unserer Klinik beschrieben [16] und hat sich als fester Bestandteil des klinischen Alltags entwickelt.

Anhand von sichtbaren anatomischen Strukturen im CT (Knochenfenster und Kontrastmittelanreicherung der Weichteile) und T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit der Gadoliniumanreicherung, welches ein Korrelat zu Tumorgewebe darstellt, wurde GTV-MRT/CT definiert. Das resultierende GTV beinhaltet die ganze sichtbare Tumormanifestation in der Bildgebung: CT und MRT.

In einem zweiten Schritt wurde jenes Tumolvolumen definiert, das hohe Methionin-Anreicherung zeigte (GTV-PET).

Die Fensterung wurde festgelegt mit Hilfe optimaler Abgrenzung der Tumorränder in MRT/CT und MET/PET in dem Bereich, wo Tumor und normales Hirngewebe sich überlappen. Somit können in diesem Bereich die Tumorränder mit guter Präzision delimitiert werden.

In der Annahme, dass es sich bei der PET-Aufnahme um eine homogene Anreicherung handelt, wurde die sich damit ergebende Grenze zwischen Tumor und Normalgewebe für die Tumolvolumen-Definition in MET-PET verwendet.

Quantitative Analyse des Tumorumens:

Die durch die Bildfusion gewonnene Datenanalyse der Überlappungsvolumina [17] ist in Abbildung 5 dargestellt.

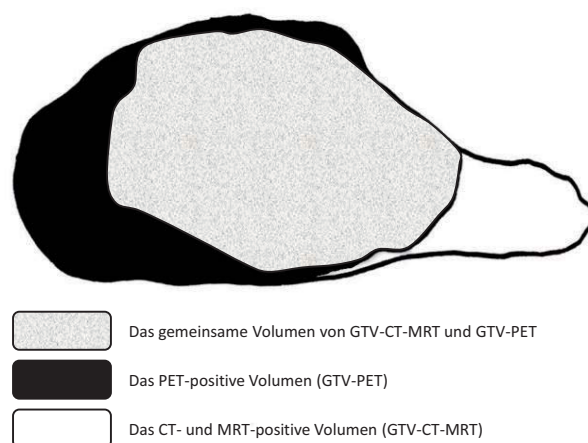


Abbildung 5: Datenanalyse der Überlappungsvolumina

Vol-MRT/PET: Das Volumen pathologischer Veränderungen in MRT und CT und gleichzeitig pathologischer Methionin-Aufnahmen in den MET-PET-Aufnahmen

Das vergrößerte Volumen vGTV-PET: Das Volumen, in dem die Methionin-Aufnahme in der PET über die Kontrastmittelanreicherung in der MRT oder CT hinausging

Das vergrößerte Volumen vGTV-MRT: Das Volumen, in dem die Kontrastmittelanreicherung in der MRT über die Methionin-Aufnahme in der PET hinausgeht

vGTV-PET/GTV-MRT/CT: Anteil des vGTV-PET Volumens im Vergleich zu dem Volumen in MRT/CT

vGTV-MRT/GTV-MRT/CT: Anteil des vGTV-MRT Volumens im Vergleich zu dem gesamten Volumen in MRT/CT

3.5. Bestrahlungsplanung:

Das Ziel der Bestrahlungsplanung ist, das Zielvolumen im 100% Isodosenbereich homogen zu erfassen. Gleichzeitig sollen die Risikoorgane maximal geschont werden.

Bei der konformalen dreidimensionalen Bestrahlung mit Mikromultileaf-Kollimatoren sind folgende Schritte in der Planung notwendig:

- Lokalisation des Isozentrums
- Definition der Zahl der Bestrahlungsfelder
- Definition des Gantrywinkels für jedes Feld
- Definition der Tischposition für jedes Feld
- Definition der im Isozentrum applizierten Dosis pro Feld
- Die Normierung erfolgt wie bei der Rotationsbestrahlung auf die 100% Isodose am Tumorrand. Die Isodosenkurven werden in allen drei Dimensionen dargestellt.

In Dosisvolumenhistogrammen wird die Relation des bestrahlten Volumens (%) zur applizierten Dosis (%) in Form eines Diagramms für das Zielvolumens und für die Risikoorgane dargestellt.

Die Zielvolumenkonturierung erfolgte auf der Basis von CT/MRT-Bildfusion. Als Planungsvolumen wurde die makroskopisch sichtbare Meningeomregion mit einem von Lokalisation und WHO-Grad abhängigen Sicherheitssaum von 2 – 10 mm definiert.

Eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung senkt dabei den Anteil des mit bestrahlten, gesunden Hirngewebes um 15 bis 20% und ist die Basis stereotaktischer Hochpräzisionsbestrahlung [15].

3.6. Kopffixation:

Spezielle Fixationstechniken des Patientenkopfes erlauben eine hochpräzise stereotaktische Bestrahlung. Je nach Indikation wurde eine spezielle Gesichtsmaske oder ein Stereotaxiering verwendet.

Bei den Patienten, die fraktioniert bestrahlt wurden, erfolgte die Kopffixierung mittels der stereotaktischen Gesichtsmaske (validierte Lagerungsgenauigkeit von 1-2 mm). Das thermoplastische Maskenmaterial wurde in einem Wasserbad erwärmt und am Kopf des Patienten individuell modelliert. Durch die Fixierung des Oberkiefers mit einem an der Maske befestigten Abdruck wurden die Kopfbewegungen in cranio-caudaler Richtung verhindert. Außerdem wurde die Repositionierungsgenauigkeit erhöht, so dass die Maske für die stereotaktische fraktionierte Bestrahlung geeignet ist. Als invasives Verfahren konnte die Ringfixation nur bei der Einzeitbestrahlung verwendet werden. Der Ring wurde in Lokalanästhesie mit vier Schrauben an der Schädelkalotte befestigt. Die Kopfrepositionierungsgenauigkeit war hoch, lag bei 0,5 mm.

3.7. Therapie:

Von 137 Patienten mit Schädelbasismeningeomen die in dem Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2006 untersucht wurden, wurden 121 (88,3%) Patienten mit Schädelbasismeningeom WHO °I – °II mittels SFS und 16 (11,7%) Patienten mittels RC behandelt.

3.7.1. Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS):

Die SFS ist eine stereotaktische Behandlungsmethode, die eine hochdosierte Präzisionsbestrahlung des Zielvolumens durch Applikation der gesamten Bestrahlungsdosis in wenigen, relativ hoch dosierten Einzelsitzungen ermöglicht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit (von Januar 2000 bis Dezember 2006) lag bei 32 Monaten (Mittelwert 33,8 Monate; Minimum 1 Monate; Maximum 77 Monate).

Das Tumolvolumen betrug im Durchschnitt 32,6 cm³, Median 25,9 cm³ (Min 2,02 cm³, Max 120,74 cm³).

Die Einzeldosen, die auf das Zielvolumen fraktioniert appliziert wurden, lagen im Durchschnitt bei 1,8 Gy, zwei Patienten erhielten fraktioniert 2 Gy. Die Gesamtdosis lag median bei 54 Gy, die minimale applizierte Dosis lag bei 45 Gy, die maximale Dosis bei 56 Gy.

Bei einer Patientin wurde eine Gesamtdosis von 45 Gy appliziert aufgrund von Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei bekanntem Non-Hodgkin-Lymphom. Neun Patienten (7,4 %) erhielten 50,4 Gy Gesamtdosis als 1,8 Gy Einzeldosis, 13 (10,7%) Patienten wurden mit 52,2 Gy a 1,8 Gy behandelt, ein Patient erhielt 55,8 Gy Gesamtdosis, ein Patient erhielt 56 Gy á 2 Gy Einzeldosis und alle anderen 96 Patienten (79,3%) wurden mit Gesamtdosen von 54 Gy behandelt. Es wurden bei allen Patienten fünf Fraktionen wöchentlich verabreicht.

	Min	Max	Mittelwert	Median
Tumolvolumen (cm³)	2,02	120,74	32,6	25,9
Anzahl Fraktionen gesamt (n)	25	31	29,7	30
Anzahl Fraktionen/Woche (n)	5	5	5	5
Einzeldosis (Gy)	1,8	2	1,8	1,8
Gesamtdosis (Gy)	45	56	53,5	54

Tabelle 25: Bestrahlungsvolumen und Dosis bei der fraktioniert bestrahlten Patienten

In der folgenden Tabelle (26) wird die Anzahl der Patienten mit den einzelnen Gesamtdosen dargestellt.

Gesamtdosis SFS (Gy)	Anzahl Patienten (n)	Prozent (von 121 Patienten) (%)
45	1	0,8
50,4	9	7,4
54	96	79,3
52,2	13	10,7
55,8	1	0,8
56	1	0,8

Tabelle 26: Gesamtdosen bei einzelnen fraktioniert bestrahlten Patienten

Bei 47 Patienten wurde eine primäre Bestrahlung des Tumors durchgeführt, die restlichen 73 Patienten wurden vorher operiert und ein Patient mit einem WHO-Grad II Meningeom wurde sowohl operiert als auch vor neun Jahren stereotaktisch fraktioniert bestrahlt.

Vorbehandlungsart OP/OP und Strahlentherapie	Anzahl Patienten (n)	Prozent vom 121 (%)
OP	73	60,3
OP und Strahlentherapie	1	0,8

Tabelle 27: Vorbehandlungsart OP/OP und Strahlentherapie vor unsere Therapie

Die Tumoren, die nach einer vorher durchgeführten OP bestrahlt wurden, waren entweder Tumorreste (34 Patienten), wenn intraoperativ aufgrund der problematischen Tumorlokalisierung der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte oder Tumorrezidive (40 Patienten).

3.7.2. Radiochirurgie (RC):

Die stereotaktische RC ist eine Behandlungsmethode, die eine hochdosierte Präzisionsbestrahlung des Zielvolumens durch Applikation der gesamten Bestrahlungsdosis in einer Einzelsitzung ermöglicht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit (von Januar 2000 bis Dezember 2006) lag bei 25,5 Monaten (Mittelwert 31,2 Monate; Minimum 1 Monat; Maximum 75 Monate).

Es wurde ein durchschnittliches Tumolvolumen von 4,9 cm³ (Median 4,9 cm³; Minimum 1,4 cm³; Maximum 9,5 cm³) behandelt.

Die mediane Gesamtdosis lag bei 16 Gy (Mittelwert 15,9 Gy; Minimum 14 Gy; Maximum 17 Gy) wie folgend verteilt: zwei (12,5%) Patienten erhielten 14 Gy, vier (25%) Patienten erhielten 15 Gy, vier (25%) Patienten erhielten 16 Gy, sechs (37,5%) Patienten erhielten 17 Gy.

	Min	Max	Mittelwert	Median
Follow-up in Monaten	1	75	32,2	25,5
Tumolvolumen (cm³)	1,4	9,4	4,9	4,9
Dosis (Gy)	14	17	15,9	16

Tabelle 28: Bestrahlungsvolumen und Dosis bei radiochirurgisch bestrahlten Patienten

In der folgenden Tabelle (29) wird die Anzahl der Patienten mit den einzelnen radiochirurgisch einmalig applizierter Dosis dargestellt.

Einzeldosis Radiochirurgie (Gy)	Anzahl Patienten (n)	Prozent vom 16 (%)
14	2	12,5
15	4	25,0
16	4	25,0
17	6	37,5

Tabelle 29: Dosis bei radiochirurgisch bestrahlten Patienten

Bei sechs Patienten wurde eine primäre Bestrahlung des Tumors durchgeführt, die restlichen zehn Patienten wurden bei Tumorrezidiv nach OP bestrahlt.

Therapie	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 16 (%)
Primäre Radiochirurgie	6	37,5
Radiochirurgie bei Rezidiv	10	62,5

Tabelle 30: Art der Therapie: primär oder bei Tumorrezidiv

Ein Patient von den Operierten wurde schon einmal vor acht Jahren radiochirurgisch bestrahlt.

Vorbehandlung OP/OP und Strahlentherapie	Anzahl Patienten (n)	Prozent vom 16(%)
OP	9	56,25
OP und Strahlentherapie	1	6,25

Tabelle 31: Vorbehandlung: OP/OP und Strahlentherapie

4. Ergebnisse:

4.1. Therapieplanung:

4.1.1. SFS: Dosis-Risikostrukturen:

Die Dosisverteilung in der stereotaktischen Bestrahlung wird in optimaler Weise an das zu bestrahlende Zielvolumen angepasst.

Die Zielvolumina bei allen 121 Patienten, die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden, erhielten bei den einzelnen Fraktionen Minimalwerte (D_{min}) variierend zwischen 0,9 und 1,9 Gy (Mittelwert 1,6 Gy, Median 1,6 Gy). Die Maximalwerten (D_{max}) der einzelnen Fraktionen variierten zwischen 1,8 Gy und 2,5 Gy (Mittelwert 1,9 Gy, Median 1,9 Gy)

Durch spezielle Bestrahlungstechniken wird ein steiler Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens erreicht, um eine maximale Schonung des gesunden Gewebes und insbesondere der sehr strahlenempfindlichen Risikostrukturen (Augen, Sehbahn, Sella turcica, Hypophyse, Hypothalamus, Hirnnerven, Ohren etc.) zu gewährleisten, so dass diese Strukturen nur einen minimalen Teil der Dosis einer Fraktion erhielten .

4.1.2. RC: Dosis-Risikostrukturen:

Bei 16 Läsionen wurden im Rahmen der radiochirurgischen Behandlung Einzeldosen zwischen 14 Gy und 17 Gy (bezogen auf die 100% Isodose am Tumorrund) appliziert. Zehn Meningeome wurden aufgrund der TumorgroÙe ($> 3,5$ cm) oder der Nähe zu kritischen Regionen (Chiasma, Hirnstamm etc.) mit Einzeldosen kleiner als 17 Gy (bezogen auf die 100% Isodose am Tumorrund) bestrahlt.

4.2. Ansprechrate und Tumorkontrolle:

Die Ansprechrate und die Tumorkontrolle wurden sowohl auf Basis der MRT (130 Patienten) und CT (vier Patienten) als auch mittels klinischer Kontrolluntersuchungen definiert. Die Nachuntersuchung erfolgte bei allen Patienten mit Follow-up im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr halbjährlich und schließlich jährlich. Bei jeder Untersuchung wurde der maximale Durchmesser der Läsion in der MRT mit dem initialen Befund vor der Therapie verglichen.

Bestrahlung	MRT	Prozent %	CT	Prozent %
SFS	115	95 (von 121)	3	2,3 (von 121)
RC	15	93,75 (von 16)	1	6,25 (von 16)
SFS: Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie, RC: Radiochirurgie				

Tabelle 32: Bildgebende Nachkontrolle bei fraktioniert bestrahlten Patienten

Die Ansprechrate zeigt, bei wie vielen Läsionen nach stereotaktischer Strahlentherapie eine partielle oder eine komplette Remission beobachtet wurde. In unserem Patientenkollektiv lag die Ansprechrate bei 26,3%.

36 Meningeompatienten (26,3%) zeigten eine partielle Remission: 35 (25,50%) nur in MRT und ein Meningeompatient sowohl in der MRT als auch in der CCT. Davon wurden 31 Patienten (22,6%) mit SFS und fünf (3,6 %) Patienten mit RC behandelt.

Zehn Läsionen (7,3%) sprachen nicht an, waren im weiteren Verlauf progredient.

85 Meningeome (63,5%) stellten sich im Verlauf unverändert dar: 84 Läsionen nur in der MRT, zwei Läsionen sowohl in MRT als auch in CCT. Bei einem Patienten wurde wegen Metallartefakten zur Nachkontrolle nur CCT als Bildgebung durchgeführt.

MRT	Anzahl Pat. Gesamt (n)	Prozent von 137 (%)	Anzahl Pat. SFS (n)	Prozent von 121 (%)	Anzahl Pat. RC (n)	Prozent von 16 (%)
Remission	36	26,3	31	25,6	5	31,2
Progression	10	7,3	10	8,3	0	0
Status idem	84	61,3	74	61,2	10	62,5
SFS: Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie, RC: Radiochirurgie						

Tabelle 33: Tumorveränderung in MRT nach SFS

CT	Anzahl Pat. Gesamt (n)	Prozent von 137 (%)	Anzahl Pat. SFS (n)	Prozent von 121 (%)	Anzahl Pat. RC (n)	Prozent von 16 (%)
Remission	1	0,7	1	0,8	0	0
Progression	0	0	0	0	0	0
Status idem	3	2,2	2	1,7	1	6,2

SFS: Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie, RC: Radiochirurgie

Tabelle 34: Tumorveränderung in CT nach SFS

Die Tumorkontrolle wird als keine weitere Zunahme des Tumolvolumens in den MRT-oder CCT-Kontrolluntersuchungen definiert. Dieses bezieht sich auf die gesamte Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten.

In unserem Kollektiv liegt die Tumorkontrollrate bei 93%, bei 127 Patienten von 137 wurde keine weitere Progression des Tumors sowohl in der MRT (120 Patienten 89,6%) als auch in der CT (vier Patienten 2,9%), bei einem Patienten erfolgte die bildgebende Nachkontrolle sowohl mit MRT als auch mit CT. Vier Patienten verstarben (andere Ursachen), eine Nachkontrolle erfolgte nicht.

87,3% der Patienten zeigten nach sechs Jahren Follow-up-Zeit ein progressionsfreies Überleben was in der folgenden Kaplan Meier Kurve dargestellt ist (Abbildung 1).

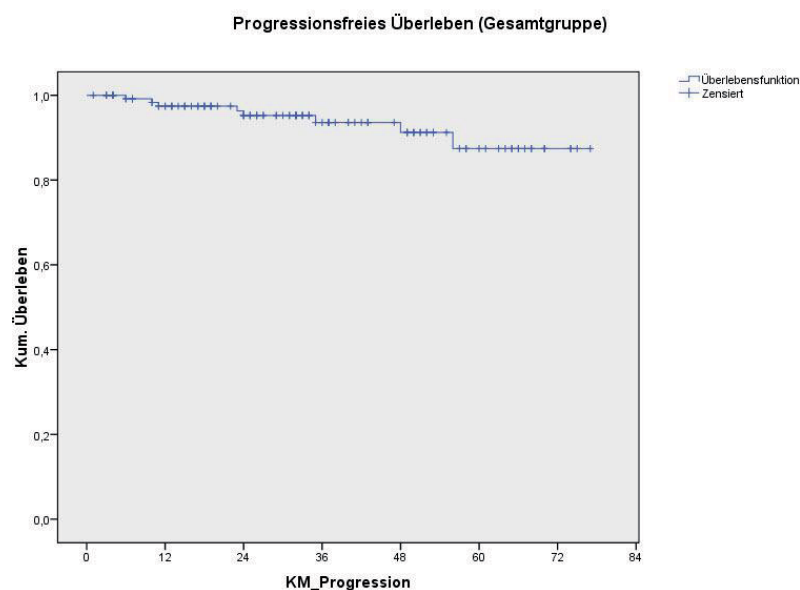


Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben der Gesamtgruppe

4.3. Follow-up und klinischer Verlauf:

Die Nachsorgenuntersuchungen erfolgten im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr halbjährlich und schließlich jährlich ab dem dritten Jahr. Als Bildgebung wurde eine MRT und in vier Fällen auch eine CT des Schädels durchgeführt. Die klinische Untersuchung bestand aus: augenärztlichen, endokrinologischen, neurologischen und HNO-Untersuchungen.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten (1 – 77 Monate, Median: 32 Monate) sind vier Patienten verstorben: ein Patient aufgrund einer Tumorblutung, zwei aus anderen internistischen Gründen, und bei einem Patienten war die Todesursache unklar. Es traten zehn (7,3 %) Rezidive auf, davon bei zwei Patienten mit WHO I, vier Patienten mit WHO °II und vier Patienten ohne histologische Graduierung.

4.3.1. Bildgebung (MRT):

4.3.1.1. SFS Patienten:

Bei 115 Patienten die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden, wurde bei der Nachkontrolle eine MRT, bei zwei Patienten eine CT und bei einem Patienten sowohl eine MRT als auch eine CT Untersuchung durchgeführt. Vier Patienten verstarben, eine Nachkontrolle war dabei nicht möglich.

	Anzahl Patienten MRT (n)	Prozent (von 121) (%)	Anzahl Patienten CT (n)	Prozent (von 121) (%)
SFS	115	95	3	2,3
SFS: Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie				

Tabelle 35: Bildgebende Nachkontrolle nach SFS

Von den untersuchten Patienten zeigte sich in der MRT bei 31 Patienten (22,6%) eine Remission, bei zehn Patienten zeigte sich eine Tumorzunahme und bei 74 Patienten war keine Veränderung des Tumors nachweisbar.

MRT-Veränderungen	Anzahl Patienten (n) SFS	Prozent von 121 (%)
MRT Remission	31	25,6
MRT Progression	10	8,3
MRT Status idem	74	61,2

Tabelle 36: MRT-Veränderungen bei SFS Patienten

Die mediane Remissionszeit lag bei 30 Monaten. Bei einem Patienten zeigte sich in der MRT eine Tumorremission schon drei Monate nach der fraktionierten Bestrahlung.

MRT-Veränderungen	Min	Max	Mittelwert	Median
Remission (Monate)	3	66	31	30
Progression (Monate)	6	66	32	32

Tabelle 37: Follow-up Zeit der Tumorveränderung bei SFS Patienten

In der Computertomographie zeigte sich bei einem Patienten eine Tumorverkleinerung. Tumorgrößenkonstanz wurde in den weiteren zwei durchgeführten CT's nachgewiesen.

CT-Veränderungen	Anzahl Patienten SFS (n)	Prozent von 137 (%)
CT Remission	1	0,7
CT Status idem	2	1,5

Tabelle 38: CT-Veränderungen bei SFS Patienten

Bei dem Patienten, bei dem nur CT aufgrund des Schrittmachers durchgeführt wurde, zeigte sich bildgebend die Remission zwei Jahre (26 Monate) nach der Bestrahlung.

4.3.1.2. RC Patienten:

Bei 15 Patienten die radiochirurgisch mit einer einzigen Fraktion bestrahlt wurden, erfolgte die bildgebende Nachkontrolle mittels MRT und bei einem Patienten mittels CT.

	Anzahl Patienten MRT (n)	Prozent von 16 (%)	Anzahl Patienten CT (n)	Prozent von 16 (%)
RC	15	93,75	1	6,25

Tabelle 39: Bildgebende Nachkontrolle bei RC Patienten

Von den untersuchten Patienten zeigte sich in der MRT bei vier Patienten (25%) eine Remission, Progression war nicht nachzuweisen und bei elf Patienten erfolgte keine Tumorveränderung.

MRT-Veränderungen	Anzahl Patienten RC (n)	Prozent von 16 (%)
MRT Remission	4	25
MRT Status idem	11	68,8

RC: Radiochirurgie

Tabelle 40: CT-Veränderungen bei RC Patienten

Bei dem Patienten mit CT-Nachkontrolle zeigte sich auch keine Tumorveränderung

Die mediane Remissionszeit lag bei 31 Monaten, bei einer Patientin zeigte sich in der MRT bereits ein Jahr nach der Bestrahlung eine Tumorremission.

	Min	Max	Median	Mittelwert
Monate Remissionseintritt MRT RC	13	35	31	28

Tabelle 41: Monate Remissionseintritt in MRT bei RC Patienten

4.3.2. Ophthalmologie:

Bei 96 Patienten (70%) zeigten sich ophthalmologische Beschwerden bei der Diagnosestellung, bei einigen dieser Patienten lagen mehrere ophthalmologische Symptome gleichzeitig vor.

Bei 40 Patienten wurde eine objektive Untersuchung von einem mit uns zusammenarbeitenden Augenarzt nach einem von uns festgelegten Protokoll vor und nach der Bestrahlung durchgeführt.

Die Nachkontrollen zeigten bei 16 Patienten (40%) eine Verbesserung der ophthalmologischen Beschwerden. Bei 19 Patienten (47,5%) ergab sich ein unveränderter ophthalmologischer Befund.

Fünf Patienten, die fraktioniert bestrahlt wurden zeigten eine Verstärkung der Beschwerden, was auf die nahe Lokalisation der Tumore zum Nervus opticus zurückzuführen ist: ein Sinus cavernosus Meningeom und vier Keilbeinflügelmeningeome, zwei davon mit Sinus cavernosus Infiltration. Die applizierten Einzeldosen auf dem Nervus opticus der betroffenen Seite oder Chiasma opticus bei Sinus cavernosus Infiltration lagen zwischen 1,35 Gy ED und 1,85 ED.

Nach radiochirurgischer Therapie wurde bei den Patienten keine Visusveränderung festgestellt.

Visusveränderung	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 40 (%)
Unverändert	19	47,5
Verschlechterung	5	12,5
Verbesserung	16	40

Tabelle 42: Visusveränderung (Untersuchung nach Protokoll)

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 22 Monaten (min. sechs Monate, max. 54 Monate)

	Min	Max	Median	Mittelwert
Monate Follow-up Augen	6	54	22	22

Tabelle 43: Ophthalmologisches Follow-up (Untersuchung nach Protokoll)

Bei den anderen 56 Patienten erfolgten die augenärztlichen Untersuchungen bei unterschiedlichen niedergelassenen Ophthalmologen. Im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachkontrollen wurden diese Patienten befragt. In 12 Fällen (21,4 %) zeigte sich eine Verbesserung und in 3 Fällen (5,4%) eine Verschlechterung

der vor Bestrahlung bestehender Symptomatik. Bei 41 Patienten (73,2%), ergab sich ein unveränderter ophthalmologischer Befund.

Visusveränderung	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 56 (%)
Unverändert	41	73,2
Verschlechterung	3	5,4
Verbesserung	12	21,4

Tabelle 44: Visusveränderung (Untersuchung durch Niedergelassene)

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 32 Monaten (min. drei Monate, max. 77 Monate)

	Min	Max	Median	Mittelwert
Monate Follow-up Augen	3	77	32	34

Tabelle 45: Ophthalmologisches Follow-up (Untersuchung durch Niedergelassene)

Alle diese Patienten wurden stereotaktisch fraktioniert bestrahlt.

Nach radiochirurgischer Therapie wurde bei den Patienten keine Visusveränderung festgestellt.

4.3.3. Endokrinologie:

Vor der strahlentherapeutischen Behandlung wurden 42 Patienten aufgrund der Hypophysen-nahen Lage des Tumors endokrinologisch untersucht. Davon zeigten nur acht Patienten eine Hypophyseninsuffizienz

Von allen Patienten, die vor Strahlentherapie endokrinologisch untersucht wurden, erfolgten bei nur 30 Patienten endokrinologische Nachsorge-Untersuchungen. Bei einem Patienten zeigte sich Besserung der Hypophysenfunktion und bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung festgestellt. Bei allen diesen Patienten wurde eine fraktionierte Bestrahlung durchgeführt.

Von den radiochirurgisch behandelten Patienten erfolgte nur bei einem Patienten endokrinologische Untersuchung vor- und nach der Bestrahlung. Die

Hypophysenfunktion vor der Bestrahlung war unauffällig und als Folge der Therapie kam es zu keiner Funktionsveränderung.

Hypophysenfunktion	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Gesamtpatienten	42	30,7
Hypophyseninsuffizienz vor Bestrahlung	8	5,8
Hypophyseninsuffizienz nach Bestrahlung	8	5,8

Tabelle 46: Hypophyseninsuffizienz vor/nach Bestrahlung

Hypophysenfunktionsveränderung nach Bestrahlung	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Verbesserung	1	0,7
Unverändert	30	21,9
Verschlechterung	1	0,7

Tabelle 47: Veränderung der Hypophysenfunktion nach Bestrahlung

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 12,5 Monaten (min. ein Monat, max. 62 Monate)

Follow-up	Min	Max	Median	Mittelwert
Monate	1	62	12,5	19,1

Tabelle 48: Endokrinologisches Follow-up

4.3.4. Neurologie:

4.3.4.1. Neurologische Beschwerden bei SFS Patienten:

84 Patienten mit Meningeomen klagten vor der fraktionierten Bestrahlung über neurologische Symptomatik.

Bei 24 Patienten, die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden zeigten sich nach Radiotherapie Veränderungen des neurologischen Status: 21 Patienten (15,3%) zeigten eine Verbesserung der neurologischen Beschwerden und nur bei drei Patienten war eine Verschlechterung der Neurologie festzustellen.

60 Patienten zeigten eine unveränderte neurologische Symptomatik.

Neurologische Veränderungen nach SFS	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Verbesserung	21	15,3
Unverändert	60	43,8
Verschlechterung	3	2,2

Tabelle 49: Neurologische Veränderung nach SFS

4.3.4.2. Neurologische Beschwerden bei RC Patienten:

Von 16 radiochirurgisch behandelten Patienten erfolgte bei zehn Patienten, die vor der Radiotherapie neurologische Beschwerden hatten, eine neurologische Nachkontrolle: kein Patient zeigte eine Verschlechterung der Beschwerden, lediglich bei zwei Patienten verbesserte sich die Symptomatik und zehn Patienten zeigten keine Veränderung.

Neurologische Veränderungen nach RC	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Verbesserung	2	1,4
Unverändert	8	5,8

Tabelle 50: Neurologische Veränderung nach radiochirurgischer Bestrahlung

4.3.5. HNO-Beschwerden:

Alle Patienten die vor der Radiotherapie HNO Beschwerden zeigten, erhielten eine stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie.

HNO-Veränderungen nach Bestrahlung	Anzahl Patienten (n)	Prozent von 137 (%)
Verbesserung	2	11,1
Unverändert	15	83,3
Verschlechterung	1	5,6

Tabelle 51: HNO Veränderung nach SFS

Bei drei Patienten zeigten sich nach Radiotherapie Veränderungen des HNO Status: zwei Patienten zeigten eine Verbesserung der HNO Beschwerden und nur bei einem Patienten war eine Verschlechterung mit Schwindel und Gangunsicherheit festzustellen.

60 Patienten zeigten einen Status idem.

4.4. Einfluss von Methionin-PET-Untersuchung auf die Zielvolumen

Definition:

Alle Meningeomen, bei denen eine PET-Bildgebung durchgeführt wurde, waren in dieser Bildgebung gut zu sehen.

Bei drei Patienten (9,4%) waren die zwei Volumina GTV-MRT/CT und GTV-PET gleich groß. Beide von uns definierten Volumina des Tumors zeigten in der Bildgebung die gleiche Ausdehnung.

Bei 24 (75%) Patienten war das Volumen GTV-MRT/CT größer als das Volumen GTV-PET. Bei den restlichen fünf Patienten zeigte sich die Ausdehnung des Tumors in der MET-PET/Bildgebung also das Volumen GTV-PET größer als das Volumen in der MRT/CT Bildgebung (GTV-MRT/CT).

Das gemeinsame Volumen GTV-MRT/CT und GTV-PET zeigte einen Mittelwert von $19,4 \pm 18 \text{ cm}^3$ (median $13,6 \text{ cm}^3$) und bewegt sich zwischen $1,5\text{-}58,9 \text{ cm}^3$.

Eine Zusammenfassung der gemessenen Volumina zeigt die folgende Tabelle (Tab 50) und ist in dem Bild Nr. 7 abgebildet.

		Mittelwert	SD	Min	Max	Median
GTV-PET	cm ³	21.0	18.7	1.9	61.2	14.7
GTV-MRT/CT	cm ³	24.7	21.4	2.0	87.1	18.1
Gemeinsames Volumen GTV-MRT/PET	cm ³	19.4	18.0	1.5	58.9	13.6
vergrößertes GTV-PET (vGTV-PET)	cm ³	1.6	1.7	0.0	7.2	1.1
vergrößertes GTV- MRT/CT (vGTV-MRT/CT)	cm ³	5.3	5.2	0.5	28.2	4.3
vGTV-PET / GTV-MRT/CT (ratio)	(%)	9.4	10.7	0.0	42.9	4.6
vGTV-MRT/CT / GTV-PET (ratio)	(%)	25.1	16.5	8.0	69.8	22.2
SD: Standard Deviation, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert						

Tabelle 52: Gemessene Tumolvolumen bei 32 Patienten basierend auf die Bildgebung PET und CCT/MRT oder auf alle 3 zusammen

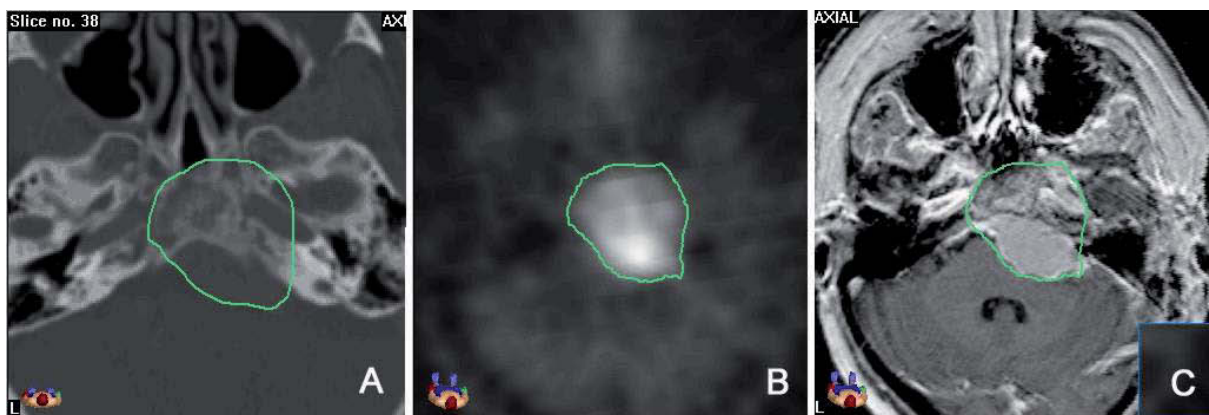


Abbildung 7: Schädelbasismeningeom in CT (A), PET (B) und MRT (C)

Wir gehen davon aus, dass eine Veränderung von ± 1 cm³ in GTV auch zu wichtigen Veränderungen des PTV führt.

Bei zwei Patienten waren sowohl das vergrößerte Volumen vGTV-MRT/CT als auch das vergrößerte Volumen vGTV-PET kleiner als 1 cm³. Für diese Patienten hat sich die MET-PET Untersuchung nicht als signifikante Hilfe zur Abgrenzung von GTV oder PTV gezeigt.

Allgemein gesehen, war das vergrößerte Volumen vGTV-PET klein (Mittelwert $1,6 \pm 1,7 \text{ cm}^3$, Median $1,1 \text{ cm}^3$), das bedeutet dass das oben genannte Volumen in 14 Fällen (44%) unter 1 cm^3 lag, in neun Fälle (28%) lag zwischen 1 und 2 cm^3 , und größer als 2 cm^3 war in neun Fällen (28%).

Die Patienten mit vergrößertem vGTV-PET größer als den Mittelwert $1,6 \text{ cm}^3$ werden aufgelistet in der Tabelle 51.

Nr.	Operation vor RT	WHO	GTV-MRT/CT	GTV-PET	gemeinsame GTV-MRT/PET	vGTV-PET	vGTV-PET / GTV-MRT/CT
1	nein	Histol. nicht gesichert	7.4	8.7	6.5	2.2	29.7 %
2	ja	I	47.6	45.7	43.6	2.1	4.4 %
3	ja	I	13.2	14.4	11.8	2.6	19.7 %
5	ja	I	29.6	26.1	25.1	1.8	6.1 %
8	ja	I	17.8	15.0	13.3	1.7	9.6 %
11	ja	II	10.2	10.2	7.7	2.5	24.5 %
13	nein	Histol. nicht gesichert	55.5	52.0	49.8	2.3	4.1 %
17	nein	Histol. nicht gesichert	64.8	56.0	53.2	2.8	4.3 %
18	ja	I	59.9	61.2	55.2	6.0	10.0 %
23	nein	Histol. nicht gesichert	17.4	19.6	14.6	5.0	28.7 %
24	ja	I	65.6	57.6	55.9	1.7	2.6 %
31	ja	I	16.8	22.5	15.3	7.2	42.9 %
Alle Volumen wurden in cm^3 gemessen							

Tabelle 53: Patienten mit vGTV-PET größer als das durchschnittliche Volumen von 1.6 cm^3

Das größte vGTV-PET Volumen lag bei 7,2 cm³. Bei drei Patienten mit dem größten Volumen vGTV-PET (> 5 cm³) führte das zu einer besseren Visualisierung des Tumervolumens (GTV) der Knochenregion in der Methionin-PET Bildgebung (Abbildung 9).

Der Anteil des vergrößerten Volumens vGTV-PET zu GTV-MRT/CT war generiert um die prozentuale Ausdehnung des GTV mit der Hilfe der Methionin-PET-Bildgebung als zusätzliche Bildgebungsmethode besser definieren zu können.

Die durchschnittliche Rate lag bei 9,4% ±10,7% (median 4.6 %).

Die größte prozentuale Ausdehnung in der Methionin-PET-Bildgebung lag bei 42,9% bei einem Patienten mit Clivusinfiltration durch Meningeom.

Das durchschnittliche vergrößerte Volumen vGTV-MRT lag bei 5,3±5,2 cm³ (median 4.3 cm³).

In drei Fällen (9%) war das Volumen kleiner als 1 cm³, in acht Fällen betrug die Größe zwischen 1 und 3 cm³ und in 12 Fällen war das Volumen größer als 5 cm³ (38%) (Abbildung 8).

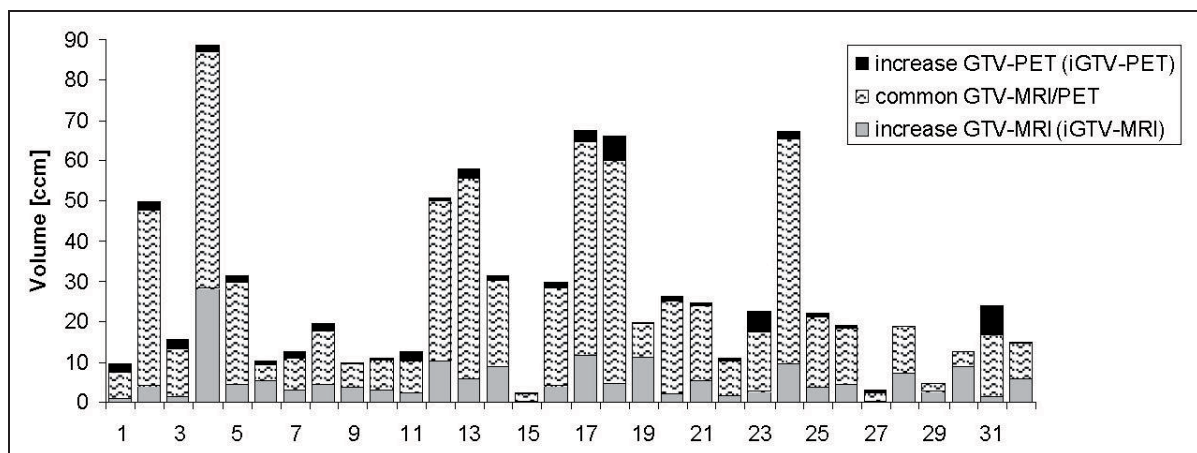


Abbildung 8: Tumorvolumina in PET, CT/MRT und deren Fusion

In der Tabelle 52 werden alle Patienten aufgelistet, bei denen das vergrößerte vGTV-MRT größer als der Durchschnittswert von 5,3 cm³ ist. Ein Patient davon hat ein Optikuscheidenmeningeom. Bei diesem Patienten resultierte das vergrößerte Volumen vGTV-MRT auch aus der Mitbeteiligung des Nervus opticus von der anderen Seite, weil die Kontrastmittelanreicherung an der Nervenscheide angrenzte.

Das größte vGTV-MRT betrug 28,2 cm³ und zeigte sich bei einem Patienten mit einem großen Meningeomrezidiv acht Jahre nach OP.

Nr.	OP vor RT	WHO	GTV-CT/MRT	GTV-PET	Gemein. GTV-MRI/PET	Vergröß. GTV-MRT	vGTV-MRT / GTV-MRT/CT
4	ja	1	87,1	60,4	58,9	28,2	59,78%
6	nein	histol. nicht gesichert	9,2	4,6	3,8	5,5	32,38%
12	ja	I	50	40,6	39,8	10,2	20,40%
13	nein	histol. nicht gesichert	55,5	52	49,8	5,8	10,45%
14	ja	I	30,5	22,7	21,7	8,7	28,52%
17	nein	histol. nicht gesichert	64,8	56	53,2	11,6	17,90%
19	ja	I	19,4	8,8	8,2	11,1	57,22%
21	ja	I	23,7	18,9	18,1	5,6	23,63%
24	ja	I	65,6	57,6	55,9	9,7	14,79%
28	ja	I	18,6	11,6	11,3	7,3	39,25%
30	ja	I	12,6	3,9	3,9	8,8	69,84%
32	ja	I	14,8	9,4	9,1	5,7	38,51%
Alle Volumina wurden in cm ³ gemessen							

Tabelle 54: Patienten mit einem vGTV-MRT größer als das durchschnittliche Volumen von 5.3 cm³

Ein Beispiel für ein ausgedehntes vergrößertes vGTV-MRT wird in Abbildung 9 dargestellt

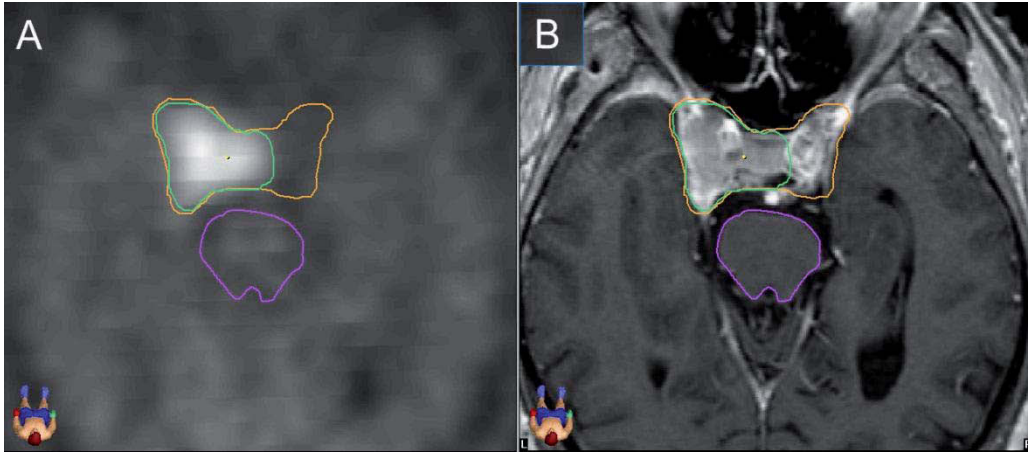


Abbildung 9: Vergrößertes vGTV-MRT (B) im Vergleich zu GTV-PET (A)

Der durchschnittliche Anteil des PET-negativen aber MRT positiven Volumens zu GTV MRT/CT lag bei $25,1\% \pm 16,5\%$ (Durchschnitt $22,2\%$, Range $8-69,8\%$) und deckt einen relativ großen tumorverdächtigen Bereich im MRT auf.

Angenommen dass bei unseren Patienten 2 cm^3 als Grenzbereich definiert wurde um das vergrößerte vGTV-PET oder vGTV-MRT jeweils in das endgültige GTV einzuschließen, wurde das PTV nach Durchsicht der PET-Bilder in 28% der Fällen (9 Patienten) erweitert und in 72% der Fällen verkleinert oder gar nicht verändert.

Die Ergänzung mit Methionin-PET Bildgebung zur GTV-Definition hat sich nur in drei Fällen als sehr hilfreich gezeigt. In den anderen Fällen hat die MET-PET-Untersuchung kleine Anteile des Tumors zusätzlich gezeigt, die im CT und MRT nicht zu sehen waren. Die durchschnittliche Größe dieser Volumina lag bei $1,6 \pm 1,7\text{ cm}^3$. Die durchschnittliche prozentuale Vergrößerung von GTV durch die Verwendung von MET-PET-Untersuchung als eine zusätzliche bildgebende Methode lag bei $9,4\% \pm 10,7\%$.

5. Diskussion:

5.1. Alleinige Operation versus primäre Radiotherapie bzw. adjuvante Radiotherapie bei Schädelbasismeningeomen:

Die stereotaktische Strahlentherapie am Linearbeschleuniger der gutartigen Hirntumoren sowohl als Einzeitbestrahlung als auch als fraktionierte Therapie hat sich in den letzten Jahren als wichtige Therapiemethode etabliert.

In dieser Arbeit haben wir gezeigt dass die stereotaktische Strahlentherapie der gutartigen Schädelbasismeningeome eine sicher durchführbare Therapie mit niedrigem Risiko für Spättoxizität ist und dabei sehr gute Tumorkontroll- und krankheitsfreie Überlebensraten aufweist.

Die Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung der Schädelbasismeningeome bestand zum einen in der Behandlung von postoperativen Tumorresten und – rezidiven. Zum anderen ergab sich die Indikationsstellung aufgrund von Lokalisation oder Komorbidität für inoperable Tumoren.

Die Therapie der ersten Wahl bei Meningeomen ist deren komplette Resektion zusammen mit dem duralen Anteil. Eine komplette Resektion ohne Verletzung von Hirnnerven oder Gefäßen ist aber leider oft nicht möglich. Dies hat zum Teil eine schwere neurologische Symptomatik oder zerebrale Blutungen mit letalem Ausgang zur Folge.

Die Mortalität bei mikrochirurgischen Angriffen liegt derzeit bei 0-7% und schwerwiegende neurologische Defizite aufgrund von intraoperativen Hirnnervenverletzungen treten mit einer Häufigkeit von 8-26% auf [8;35].

Die stereotaktische Strahlentherapie der Schädelbasismeningeome als schonendere nichtinvasive Therapiemöglichkeit sowohl der primären Tumore als auch der Tumorreste/-rezidive mit niedrigerer Komplikationsrate als die bei Operationen, wurde in mehreren Studien gezeigt.

Wenn man die Studien von Jesus et al. [5] und Matthiesen et al. [30] analysiert, so zeigt sich, dass die Tumorkontrollrate desto höher liegt je besser der Tumor reseziert wurde. Es wurde aber in mehreren Studien gezeigt, dass eine komplette Resektion der Schädelbasismeningeome ohne gleichzeitige Erhöhung des Morbiditätsrisikos sehr schwer sei.

Lieutaud et al. [43] haben 2007 die Langzeitergebnisse der alleinigen Operation ohne adjuvante Radiotherapie bei 100 Patienten mit Sinus cavernosus Meningeomen über median 8,3 Jahre beobachtet. Die Mortalitätsrate lag bei 5%, zwei Patienten hatten ausgeprägte Hemiplegie oder Aphasie. Visusverschlechterung war bei 19% der Patienten nachzuweisen, bei weiteren eine Verschlechterung der Okulomotoriusfunktion und bei 24% Verschlechterung der Funktion des Nervus trigeminus. Die Verschlechterung der Beschwerden zeigte sich am meisten als Folge der Operationen im Sinus Cavernosus.

Die Studien von Barbaro et al. [1] und Taylor et al. [44] haben die Langzeitergebnisse bei Patienten mit alleiniger OP und Patienten mit adjuvanter Radiotherapie verglichen. Hierbei zeigte sich die große Effizienz der Radiotherapie.

In der Studie von Debus et al. [6] wurden 189 Patienten aufgrund eines relativ großen Schädelbasismeningeoms mit medianem Targetvolumen von 52,5 ml (5,2-370 ml) stereotaktisch vom 1985 bis 1998 bestrahlt. Die mediane Follow-up Zeit lag bei 35 Monaten. Das Gesamtüberleben für 5 Jahre lag bei 97% und für 10 Jahre bei 96%. Die lokale Kontrolle dieser Untersuchung lag bei 98%. In dieser Studie zeigten 14 % (n=26) der Patienten eine partielle Tumorregression, 2% (n=5) eine Progression und die anderen 84% (n=158) Status idem.

In unserem Kollektiv lag die mediane Follow-up Zeit bei 32 Monaten, das Gesamtüberleben für 6½ Jahre lag bei 97,1%. In diesem Zeitraum zeigte sich bei unseren Patienten ein Ansprechen von 26,3% und war damit höher ist als das in der Studie von Debus mit 14% beschriebene. Die Tumorkontrolle lag in unserem Kollektiv bei 93%, leicht geringer als bei Debus.

Insgesamt sind unsere Daten mit denen von Debus vergleichbar und zeigen, dass die stereotaktische Strahlentherapie eine wirkungsvolle Therapie der Schädelbasismeningeome mit guter Ansprechrage und Tumorkontrolle darstellt, sowohl als primäre Therapie als auch zur Operation ergänzend.

5.2. Wertigkeit der Bildgebung (MRT und CCT) für die Zielvolumendefinition und radiologische Ergebnisse nach RC und SFS der Schädelbasismeningeome:

Für eine sehr genaue Darstellung des Zielvolumens mit dem Ziel, die umgebenden Risikostrukturen zu schonen, ist eine sehr präzise Bildgebung notwendig.

Goldsmith et al. [12] haben die Ergebnisse nach Radiotherapie bei Meningeompatienten, bei denen die Bestrahlungsplanung auf der Fusion MRT/CCT basierte, mit den Strahlentherapieergebnissen von Patienten, bei denen das Bestrahlungsvolumen nur auf Operationsbericht basierte, verglichen. In dieser Studie zeigte sich eine deutlich bessere Prognose nach fünf Jahren bei Patienten mit MRT/CCT im Vergleich mit Patienten ohne diese Bildgebung.

Die Ansprechrate und Tumorkontrolle nach Radiotherapie wird außerdem anhand von MRT oder CCT Kontrolluntersuchungen definiert. Nur durch Vergleich von prätherapeutischen Bildern mit Follow-up-Bildern kann das radiologische Ansprechen nach Bestrahlung beurteilt werden.

Meningeome stellen sich in der Bildgebung (CCT und MRT) als kontrastmittelaufnehmende Strukturen dar. Nach ausreichender Kontrastmittelgabe entsprechen das Volumen und die Konfiguration in der Bildgebung dem realen Volumen und der Konfiguration der Läsion.

In der Studie von De Salles et al. [4] wurde vor Bestrahlung bei 40 Patienten eine MRT durchgeführt. Die Nachkontrolle bei diesen Patienten erfolgte sowohl klinisch als auch mittels Bildgebung (MRT). Nach einer Beobachtungszeit von sieben Jahren zeigte sich eine Tumorkontrollrate von 90% für WHO-Grad I Meningeome und 86% für WHO-Grad II Meningeome.

130 Patienten aus unserem Kollektiv erhielten eine MRT-Untersuchung und vier Patienten eine CT als bildgebende Nachkontrolle. Bei einem Patienten erfolgte die bildgebende Nachkontrolle sowohl mittels MRT als auch mittels CT. Aus diesem Patientengut waren 115 Patienten fraktioniert bestrahlt und 15 Patienten radiochirurgisch behandelt.

Eine Remission zeigte sich bei 36 Patienten in der Kernspintomographie und bei einem Patienten in der Computertomographie. Von den 37 Patienten mit Remission

wurden 32 (26,4% von 121) Patienten stereotaktisch fraktioniert bestrahlt. Die Gesamtdosis variierte zwischen 45 und 56 Gy (median 54 Gy), die applizierten Einzeldosen zwischen 1,8 und 2 Gy.

Die übrigen fünf (31,2% von 16) Patienten waren radiochirurgisch mit Einzeldosen zwischen 14 und 17 Gy behandelt.

Beide Patientengruppen (SFS und RC) zeigten somit gute Remissionsraten.

Eine Tumorprogression war nur in der Kernspintomographie bei zehn (7,3% von 137) Patienten nachweisbar. Diese zehn Patienten wurden fraktioniert bestrahlt, kein radiochirurgisch behandelte Patient zeigte eine Progression.

Computertomographisch war bei keinem der untersuchten Patienten eine Tumorprogression nachweisbar.

Bei allen übrigen Patienten fand sich radiologisch ein unveränderter Befund in der Nachkontrolle.

Diese Daten korrelieren mit den Literaturdaten.

Maguire et al. [29] berichtete 1999 über 28 Patienten mit Sinus cavernosus Meningeomen, die mit fraktionierter konformaler Radiotherapie behandelt wurden. Drei (10,3%) von 28 Patienten zeigten nach 41 Monaten eine Tumorprogression. Die mediane verabreichte Dosis lag bei 53,1 Gy. Die Tumorkontrollrate betrug 92%.

In der Studie von Debus et al. [6] wurde 2001 ein radiologisches Ansprechen, definiert als Reduktion des Tumolvolumens um mindestens 50%, in 14 % der Fälle nach SFS dokumentiert.

Selch et al. [42] berichtete 2004 über 45 Patienten mit Sinus cavernosus Meningeomen, die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden. Die Gesamtdosen variierten zwischen 42,5 und 54 Gy (median 50,4 Gy). Die Follow-up-Zeit median lag bei 36 Monaten (min. 12 Monate, max. 53 Monate). Nach Behandlung kam es in 18% der Fälle zu partieller Remission, bei 80% der Patienten ist die Tumorgröße konstant geblieben. Ein (2% von 45) Patient zeigte ein Lokalrezidiv nach 18 Monaten.

In der Studie von Milker-Zabel [32] mit 317 Meningeompatienten, die mit medianen Gesamtdosen von 57,6 Gy und medianer Einzeldosis von 1,8 Gy stereotaktisch fraktioniert bestrahlt wurden, ergab sich für 72 (23%) Patienten radiomorphologisch eine partielle Remission. 223 (70%) Patienten zeigten einen unveränderten Befund.

Auch Henzel et al. [22] berichteten 2006 über 224 Patienten mit Sinus cavernosus infiltrierenden Meningeomen, die stereotaktisch fraktioniert bestrahlt (183 Patienten) oder radiochirurgisch (elf Patienten) behandelt wurden. 30 Patienten erhielten eine hypofraktionierte Bestrahlung. Die SFS wurde bis zu einer Gesamtdosis von 55,8 Gy median (min. 50,4 Gy, max. 67,5 Gy) mit Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy durchgeführt. Die Radiochirurgie wurde mit einer einmalig applizierten Dosis von 15-18 Gy durchgeführt. Die mediane Follow-up Zeit lag bei 36 Monaten (min. 12, max. 100). Das 5-Jahre-Überleben betrug 93%, das progressionsfreie-Überleben 97%. Die Tumolvolumenreduktion betrug 30,3 % 18 Monate nach Bestrahlung.

Die Ergebnisse der klinischen Studien über die stereotaktisch fraktionierte strahlentherapeutische Behandlung der Schädelbasismeningeome sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studien SFS	Anzahl Patienten (n)	Tumorvolumen median (ml)	Mediane Dosis (Gy)	Follow-up median (Jahre)	Tumorkontrolle %
Maguire et al. 1999	28	-	53,1	3,4	92
Debus et al. 2001	189	52,5	56,8	2,9	98,3
Jalali et al. 2002	41	57,2	50-55	1,8	100
Selch et al. 2004	45	14,5	56	3	100
Debus et al. 2006	57	35,2	57,6	6,5	100
Henzel et al. 2006	183	20,5	55,8	3	96,9
Eigene Ergebnisse	121	25,9	54	2,8	93%

Tabelle 55: Studien über fraktionierter Strahlentherapie bei Schädelbasismeningeomen

Die ersten Berichte über die Wirkung der Radiochirurgie bei Meningeomen waren vielversprechend.

Engenhardt et al. [10] verwiesen 1990 als erste auf die hohe Tumorkontrollrate dieses Verfahrens. Im Langzeitverlauf kam es aber zu einer hohen Inzidenz (42%) von Spätkomplikationen.

Hakim et al. [20] kamen 1998 zu ähnliche Ergebnisse bei 113 Patienten mit Meningeomen. Das progressionsfreie Überleben betrug 96% nach zwei Jahren. Dabei erlitten jedoch 14 Patienten schwere Komplikationen mit Neuropathien, Ödem- und Nekrosenbildung.

Beide Arbeiten kommen zum Schluss, dass die Radiochirurgie für kleine Meningeome ein geeignetes Verfahren darstellt.

Valentino et al. [45] berichtete 1993 über 72 Patienten, die bei Dosen zwischen 15 und 45 Gy keine Toxizität zeigten und empfahl die Radiochirurgie als gute Alternative zur mikrochirurgischen Exstirpation bzw. bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko für einen chirurgischen Eingriff.

In der Studie von Iwai et al. [25] wurden 42 Patienten radiochirurgisch mit einer medianen Einzeldosis von 11 Gy behandelt. Die mediane Follow-up Zeit betrug 50 Monate. Es zeigte sich in diesem Zeitraum eine Tumorkontrolle von 90,5%, Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Die Ergebnisse der klinischen Studien über die stereotaktische Radiochirurgie der Schädelbasismeningeome sind in der Tabelle 54 zusammengefasst.

Studien RC	Patienten Anzahl (n)	Tumorzvolumen (ml)	Dosis median (Gy)	Follow- up Median (Jahre)	Tumorkontrolle %
Chang & Adler 1997	24	6,8	17,7	3,8	100
Pendl & al. 1998	43	15,4	13,2	3,25	100
Roche & al. 2000	80	5,8	15	2,5	93
Shin et al. 2001	40	4,3	18	3,5	86,4
Lee et al. 2002	79	6,5	15	4,9	96
Nicolato et al. 2002	122	8,3	14,6	4,1	97,5
Spiegelmann et al. 2002	42	8,4	14	3	97,5
Iwai et al. 2003	42	14,7	11	4,1	90,5
Kuo et al. 2004	139	3,4	15	3,5	97,8
Pollock 2005	49		15,9	4,8	100
Henzel et al. 2006	11	7,3-7,5	-	3	97%
eigene Ergebnisse	16	4,9	16	2,2	100

Tabelle 56: Studien über radiochirurgische Strahlentherapie bei Schädelbasismeningeomen

5.3 Klinische Ergebnisse nach Radiochirurgie und stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie von Schädelbasismeningeomen:

In der Literatur wird eine Verbesserung der klinischen Symptomatik nach stereotaktischer Strahlentherapie von Schädelbasismeningeome beschrieben.

Eine Verbesserung der Dysfunktion des Nervus oculomotorius wurde von Roche et al. [39] bei acht von 54 bestrahlten Patienten berichtet.

Die Rückbildung unterschiedlicher Neuropathien wurde auch von Chang & Adler [3] bei acht von 19 behandelten Patienten beschrieben.

Klinische Besserung von Beschwerden zeigte sich auch in der Studie von Pollock & Stafford [38] 36 Monate nach Radiochirurgie.

In der Analyse von Debus 2001 [6] zeigten 19,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich vorbestehender neurologischer Defizite wie beispielsweise Diplopie, Exophthalmus, Trigeminydysästhesie und Kopfschmerzen nach medianem Follow-up von 6,5 Jahren.

Drei Patienten berichteten über subjektive Visusverschlechterung nach fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie. Ophthalmologische Untersuchungen konnten diese Verschlechterung jedoch nicht bestätigen.

In der Literatur wird über eine Morbiditätsrate von 3,6-5,5% nach Strahlentherapie berichtet, die sich als Hirnödeme, Visusverschlechterung, Hemiparesen, kognitive Veränderungen und vom Nervus trigeminus verursachte Beschwerden manifestiert [12].

Kondziolka et al. [26] und Kwon et al. [28] berichten darüber hinaus über das Risiko intratumoraler Blutungen nach Radiochirurgie.

In der Studie von Roche et al. [39] hat sich nur bei einem Patienten eine Verschlechterung der Abducensfunktion gezeigt, bei 43% der Patienten kam zu Verbesserung einer vorbestehenden Ophthalmoparese.

In der Studie von Kwon et al. [28] kam es 2002 zu keiner Verschlechterung der Okulomotoriusfunktion nach Radiochirurgie bei den 156 radiotherapierten Patienten. Lediglich fünf Patienten zeigten eine Dysfunktion des Nervus trigeminus. Vier dieser

Patienten entwickelten chronische Beschwerden. Bei drei Patienten bestanden die Beschwerden bereits schon vor Radiochirurgie.

Im Vergleich zur Literatur wurde in unserer Studie zum ersten Mal bei einer großen Anzahl der Patienten die klinische Wirkung der stereotaktischen fraktionierten Radiotherapie und Radiochirurgie bei Patienten mit Schädelbasismeningeomen ausgewertet, sowohl ophthalmologisch, neurologisch und HNO-ärztlich, als auch endokrinologisch.

Bei 40 Patienten bei denen ophthalmologisches Follow-up über fast zwei Jahre (median) im Rahmen eines von uns festgelegten Protokolls erfolgte, zeigte sich nach der Therapie in 40% der Fälle (16 Patienten) eine objektive Verbesserung der Beschwerden (ophthalmologisch verifiziert). Eine Visusverschlechterung zeigten fünf Patienten (12,5%) bei denen die Meningeome im Sinus cavernosus oder Nervus opticus nah lokalisiert waren. Alle diese Patienten, sowohl mit Visusverschlechterung als auch mit Visusverbesserung nach Radiotherapie wurden fraktioniert bestrahlt. Die weitere 19 SFS Patienten (47,5%) zeigten keine Visusveränderung.

Weitere 56 Patienten mit augenärztlichen Beschwerden vor Bestrahlung wurden bei unterschiedlichen niedergelassenen Augenärzten untersucht und von uns im Rahmen der Nachkontrollen befragt: 12 Patienten (21,4%) zeigten Verbesserung, 3 (5,4%) Patienten Verschlechterung und die weitere 41 (73,2) Patienten keine Veränderung der Beschwerden.

Neurologische Symptomatik zeigten vor Bestrahlung 84 SFS-Patienten und zehn RC-Patienten. Nach der fraktionierten Therapie kam es zu Besserung der Beschwerden bei 21 Patienten (17,4% von 121 Patienten), und zu einer Verschlechterung der Symptomatik bei nur drei Patienten (2,5% von 121 Patienten). Als Folge der Radiochirurgie kam es zu keiner neurologischen Verschlechterung, eine Verbesserung der Beschwerden zeigten zwei Patienten.

18 Patienten, die fraktioniert bestrahlt wurden, zeigten vor SFS Beschwerden im HNO-Bereich. Bei zwei Patienten kam nach der Radiotherapie zu Verbesserung der Beschwerden, ein Patient zeigte eine Verstärkung der Beschwerden, bei den anderen 15 Patienten wurde ein Status idem festgestellt.

42 Patienten wurden vor Bestrahlung aufgrund der Lokalisation des Meningeoms im Sinus cavernosus endokrinologisch untersucht: bei acht Patienten wurde eine Hypophyseninsuffizienz festgestellt. Nach Bestrahlung kam es bei einem Patienten

zu Verbesserung der Hypophyseninsuffizienz. Eine Verschlechterung war ebenfalls nur bei einem Patienten nachweisbar. Acht Patienten litten nach Therapie weiterhin an Hypophyseninsuffizienz.

Allgemein gesehen, zeigten die meisten Patienten bei langer Follow-up-Zeit von über sechs Jahren einen stabilen Zustand ohne Tumorzunahme und ein großer prozentualer Anteil der Patienten zeigte eine Verkleinerung des Tumors mit Verbesserung der ophthalmologischen Beschwerden und der neurologischen Symptomatik. Eine Verschlechterung der Hirnnervenfunktion war jedoch in manchen Fällen durch die Tumorlokalisation trotz hochpräziser Therapie unvermeidbar. Die Anzahl der Patienten mit Progression ist aber so niedrig und die Anzahl der Patienten, die davon profitiert haben (Tumorgrößenkonstanz bzw. Remission) so groß, dass man aus unseren Ergebnissen in Übereinstimmung mit den Literaturergebnissen folgern kann, dass die stereotaktische Strahlentherapie eine schonende, nicht invasive Therapieoption bei Schädelbasismeningeomen darstellt.

5.4 Wertigkeit der L-[Methyl-11 C] Methionin (MET)-PET:

Die stereotaktische Strahlentherapie ermöglicht eine Reduktion des bestrahlten Volumens des gesunden Gewebes und bleibt nach wie vor die Methode der Wahl zur Behandlung gutartiger Hirntumore wie zum Beispiel der Meningeome.

Für das Ziel der Reduktion von Nebenwirkungen trotz exzellenter Tumorkontrollraten, spielt die genaue Bestimmung der Tumorgrenzen eine sehr wichtige Rolle. Zur Verbesserung der Genauigkeit in der Abgrenzung des Tumorgewebes von normalem Gewebe in Regionen, in denen die anatomische Bildgebung wie MRT und CT nicht beweiskräftig sind, könnte die Methionin-PET-Bildgebung dank ihrer funktionellen bildgebenden Kapazität zur genauen Definition des bestrahlten Volumens beitragen.

Wir haben in dieser Arbeit das GTV-Volumen, das mit der Standardbildgebung wie MRT und CT definiert wurde, mit dem GTV verglichen, das durch die erweiterte Tracer-Aufnahme in der Methionin-PET-Bildgebung bei 32 Patienten mit Schädelbasismeningeomen definiert wurde.

Hierbei zeigte sich, dass nur in drei Fällen (9,4%) die zusätzliche Methionin-PET-Untersuchung bei Patienten mit Schädelbasismeningeomen die Größe des zu bestrahlenden Volumens beeinflussen konnte. Unserer Erfahrung nach würden sich dabei v.a. kleinere Bestrahlungsvolumina ergeben.

Bei einem Großteil der Patienten mit großem vGTV-MRT/CT wurden auch nichttumoröse, aber hyperintense Areale in der Kernspintomographie wie z.B. Dura-Reaktion nach vorangegangener Operation, Sinus cavernosus oder Sella turcica erfasst. Mit der Methionin-PET-Untersuchung konnte in nur drei Fällen Tumorgewebe nachgewiesen werden, welches in der Standardbildgebung MRT und CT nicht nachgewiesen werden konnte.

Unserer Erfahrung nach kann die MET-PET-Bildgebung besonders an Stellen, wo eine ossäre Infiltration vorliegt, bei der GTV-Abgrenzung hilfreich sein. Es ist bekannt, dass eine Infiltration von ossären Strukturen durch Meningeome mit konventioneller Bildgebung, insbesondere bei operierten Patienten, gelegentlich schwer zu diagnostizieren ist.

Pieper et al. konnten 1999 [37] beweisen, dass von 35 Patienten, bei denen sich intraoperativ eine Hyperostosis zeigte, nur bei 26 Patienten eine Hyperostosis in der konventionellen Bildgebung deutlich zu erkennen war [37]. Daraus folgend könnte die MET-PET-Untersuchung zur Abklärung des Vorliegens einer ossären Infiltration beitragen. Darüber hinaus kann die MET-PET-Bildgebung bei Vorliegen einer ossären Infiltration zur besseren Abgrenzung des Tumors im Knochen herangezogen werden.

Die Bildfusion mit automatischer Bildfusions-Software erfolgte mit großer Genauigkeit, sie basiert auf der Messung wechselseitiger Informationen, erfordert keine Benutzer-Interaktion und eliminiert daher jegliche Abweichung. Wir sind somit sicher, dass die GTV-Veränderungen nicht Folge einer ungenauen Bildfusion sind und die Differenzberechnung verlässlich fehlerfrei verlief.

Die durchschnittliche Abweichung des auf Intensität basierten, „automatic-CT/MET-PET-Fusionsalgorithm“ (BrainScan 5.21) im Vergleich mit einem externen Marker basierend auf Standard betrug $2,4 \pm 0,5$ mm (berechnet als ein Vektor mit dreidimensionaler Abweichung in schon publizierten Studien [14]). Trotzdem, kann die eher geringe Auflösung der PET (4-5 mm) einen Teil der kleinen Unterschiede zwischen GTV-PET und GTV-MRT erklären.

Im Vergleich mit den Ergebnissen, die von anderen Arbeitsgruppen publiziert wurden, können diese Daten kontrovers diskutiert werden.

Rutten et al. [40] untersuchten 13 Patienten mit Schädelbasismeningeomen, die vor der Radiotherapie operiert wurden. Die Untersuchung erfolgte nach Radiotherapie

mit aminacid tracer [18F]-thyrosine (FET). Diese Arbeitsgruppe hat festgestellt, dass die Läsionen im PET in 38% der Fälle ausgedehnter sind als die in der MRT. Nur in einem Fall 8% ergab sich eine kleinere Läsion [40]. Dies widerspricht jedoch unserer Beobachtung, da die Läsionen sich bei 75% unserer Patienten in der Kernspintomographie ausgedehnter darstellen als in der MET-PET-Bildgebung.

Obwohl die Aufnahmemechanismen für MET und FET unterschiedlich sind, erklärt das unserer Meinung nach nicht die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Beobachtungen. Unsere eigene Erfahrung mit der Tumor-Tracer-Aufnahme von MET im Vergleich zu FET für Zielvolumendefinition bei Patienten mit Gliomen und Hirnmetastasen zeigten eine sehr gute Korrelation zwischen den beider Tracer-Aufnahmen für die Tumorlokalisierung und Zielvolumendefinition bei 42 Patienten [13].

Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse beider Studien könnte auf den grundlegenden Prinzipien der Tumorkonturierung in der MRT, die wahrscheinlich unterschiedlich sind, basieren. Von Rutten et al. wurde bereits diskutiert, dass eine einheitliche optimale Methode der Tumorkonturierung noch nicht bekannt ist und daher die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe mit den Ergebnissen einer anderen nicht verglichen werden können [40].

Diese Aussage wurde auch durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt. Diese zeigte, dass durch die PET eine Reduktion der relativen hohen Beobachtungsvariabilität der Zielvolumendefinition bei Schädelbasismeningeomen zwischen Beobachter gleicher Klinik erzielt werden kann.

Meningeome zeigen eine hohe Expression von Subtype 2 der Somatostatin-Rezeptoren, was in einer Studie von Milker-Zabel et al. gezeigt wurde [33]. Es wurden 26 Patienten mit intrakraniellen Meningeomen mit Hilfe eines Somatostatin-Analogen [68Ga]-Octreotide (DOTATOC) als Tracer untersucht. Planungsvolumina (PTV) mit Sicherheitssaum wurden verglichen. Das PTV-MRT/CT beinhaltete 1-2 mm Sicherheitsabstand zum gesunden Hirngewebe, 3 mm zu den angrenzenden ossären Strukturen und 5 mm entlang der Dura. Das PTV-PET Volumen beinhaltete nur 2 mm Sicherheitsabstand zu allen nahe liegenden Strukturen.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen war das festgelegte mediane Volumen in CT und MRT größer als das DOTATOC-PET-Volumen. In unseren Beobachtungen kamen wir zu den gleichen Ergebnissen, obwohl in unseren Studien das GTV ohne Sicherheitssaum definiert wurde. In der DOTATOC-Studie kam es in 38% der Fälle

zu einer PTV Erweiterung nach Betrachtung der PET-Bildgebung. In 62% der Fälle wurde das PTV verkleinert oder blieb unverändert.

Angenommen, dass bei unseren Patienten 2 cm³ der Grenzbereich um das vergrößerte vGTV-PET oder das vGTV-MRT entsprechend in das finale GTV einzuschließen beträgt, die entsprechende Prozente würden bei 28% und 81% liegen. Diese Ergebnisse stimmen dann mit den Ergebnissen von der DOTATOC-Studie überein.

Obwohl Somatostatin-Rezeptor-Tracer wie 68Ga-DOTATOC eine hohe Spezifität und einen großen Anteil des Tumors darstellen [21], sind Aminosäuren-Tracer wie MET oder FET unserer Erfahrung nach besser für die Bildfusion, die auf der Messung wechselseitiger Informationen beruht. Die grundlegende Aktivität dieses Tracers ermöglicht die Bildfusion ohne Notwendigkeit externer Markierungen mit dem Vorteil, dass die PET ohne Kopffixation durchgeführt werden kann.

Außerdem zeigen nicht alle Meningeome eine Expression der Somatostatin-Rezeptoren [31], während hingegen alle Meningeome bei unseren Patienten und auch bei den Patienten von Rutten et al. eine Aminosäuren-Aufnahme zeigen [40].

Um die Empfehlung zur PET-Verwendung für GTV-Definition zu begründen, ist eine Analyse der Rezidive nach SFS, die auf die Bildfusion MRT/CT/PET basiert unbedingt notwendig. Darüber hinaus besteht Bedarf an histologischen Korrelationen.

6. Zusammenfassung:

Der Stellenwert der stereotaktischen Strahlentherapie bei Schädelbasismeningeomen wird derzeit intensiv in wissenschaftlichen Studien untersucht wegen der problematischen Lokalisation dieser Meningeome. Die Grenzen der Stereotaxietechnik werden bei diesen Tumoren durch das Nekroserisiko mit Funktionsverlust der angrenzenden Hirnstrukturen/Hirnnerven bestimmt, welches durch eine steile Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehung gekennzeichnet ist.

Ziel der Studie war es, die klinischen Ergebnisse nach stereotaktischer Strahlentherapie (Radiochirurgie und stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie) am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Schädelbasismeningeomen zu evaluieren.

Dabei wurden Ansprechrate, Tumorkontrolle und Nebenwirkungen untersucht.

Das Patientengut setzte sich aus 137 Patienten zusammen, 100 Frauen und 37 Männer mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 32 Monaten. 121 Läsionen wurden stereotaktisch fraktioniert bestrahlt, die restlichen 16 Patienten erhielten eine Radiochirurgie.

Die Ansprechrate betrug 26,3 %. Die Tumorkontrolle, die sich auf die ganze Beobachtungszeit von 77 Monaten bezieht, lag bei 93 %.

Als Folge der Bestrahlung kam es bei vielen Patienten zur Besserung der vor Radiotherapie bestehenden Beschwerden: Visusverbesserung bei insgesamt 28 Patienten von denen 16 Patienten im Rahmen eines von uns festgelegten Protokolls, 21 Patienten zeigten Verbesserung der Neurologie, HNO-Verbesserung bei zwei Patienten und bei einem Patienten Verbesserung der Hypophysenfunktion.

Im Vergleich dazu zeigten nur wenige Patienten eine Verschlechterung der vor Radiotherapie bestehenden Symptomatik: Visusverschlechterung zeigten acht Patienten (bei fünf erfolgte die Nachkontrolle im Rahmen des Protokolls), zwei Patienten klagten über eine Verschlechterung der Neurologie und nur bei einem Patienten kam zur Verschlechterung der Hypophysenfunktion.

Bei allen anderen Patienten kam es bei einer Nachbeobachtungszeit von über sechs Jahren zu keiner Veränderung von Tumorgröße oder klinischen Beschwerden.

Vier Patienten starben in diesem Zeitraum aus anderen Gründen.

Die Therapie der Wahl bei Meningeomen ist die Operation. Aufgrund der Lokalisation ist aber das Operationsrisiko oft hoch, so dass die stereotaktische Strahlentherapie eine gute Therapieoption darstellt. Die stereotaktische Strahlentherapie hat gegenüber der Operation oder Re-Operation im Falle eines Rezidivs den Vorteil von niedrigerer Morbidität und Mortalität, was wir in unserer Studie gezeigt haben.

Die Bilderfusion MRT/CT/PET hilft zur besseren GTV-Abgrenzung bei Schädelbasismeningeomen. Diese Methode soll weiter mit Hilfe von histologischen Korrelationen und genaue Analyse der Tumorrezidive nach Radiotherapie geprüft werden.

7. Literaturverzeichnis:

- [1] Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM: Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 1987; 20(4):525-528.
- [2] Carella RJ, Ransohoff J, Newall J: Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery* 1982; 10(3):332-339.
- [3] Chang SD, Adler JR, Jr.: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 1997; 41(5):1019-1025.
- [4] De Salles AA, Frighetto L, Grande CV, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Selch MT, Wallace R, Ford J: Radiosurgery and stereotactic radiation therapy of skull base meningiomas: proposal of a grading system. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76(3-4):218-229.
- [5] De JO, Sekhar LN, Parikh HK, Wright DC, Wagner DP: Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery* 1996; 39(5):915-919.
- [6] Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001; 19(15):3547-3553.
- [7] Del Fiore G, Schmitz F, Plenevaux A: Fast routine production of L-(11C-methyl)methionine with A1203/KF in a disposable unit. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1995; 37:746-748.
- [8] DeMonte F, Smith HK, Al-Mefty O: Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 81(2):245-251.
- [9] Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, Chiu JK: Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 37(2):177-188.
- [10] Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van KG, Wannemacher M: Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(4):1021-1026.
- [11] Ericson K, Lilja A, Bergstrom M, Collins VP, Eriksson L, Ehrin E, von HH, Lundqvist H, Langsrom BB, Mosskin M: Positron emission tomography with ([11C]methyl)-L-methionine, [11C]D-glucose, and [68Ga]EDTA in supratentorial tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9(4):683-689.
- [12] Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA: Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994; 80(2):195-201.

- [13] Grosu AL, Astner ST, Riedel E: O-(2-(18F)Fluorethyl)-L-Tyrosine- versus L-(Methyl-11C) Methionine-PET in brain tumors (manuscript in preparation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
- [14] Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, Stark S, Thamm R, Kneschaurek P, Schwaiger M, Molls M, Weber WA: Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and 11C-methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(5):1450-1463.
- [15] Grosu AL, Stark S, Feldmann HJ, Kneschaurek P, Leonardi M, Lumenta C, Molls M: [Stereotactic convergence irradiation with linear accelerator. Imaging, technique and clinical indications]. *Rontgenpraxis* 1998; 51(1-2):9-15.
- [16] Grosu AL, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwaiger M, Molls M, Nieder C: 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):339-344.
- [17] Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, Gumprecht H, Jaeger R, Schwaiger M, Molls M: L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1):64-74.
- [18] Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991; 74(6):861-866.
- [19] Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A, Ericson H, Bergstrom M, Nyberg G: Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of 11C-L-methionine PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(12):1793-1799.
- [20] Hakim R, Alexander E, III, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, Stieg PE, Black PM: Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998; 42(3):446-453.
- [21] Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, Macke HR, Eisenhut M, Debus J, Haberkorn U: Characterization of 68Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2005; 46(5):763-769.
- [22] Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhart-Cabillic R: Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2006; 59(6):1188-1194.
- [23] Nuklearmedizin. Hermann HJ. Urban&Fischer, München, Wien, Baltimore, 1998, 4.
- [24] Iuchi T, Iwadate Y, Namba H, Osato K, Saeki N, Yamaura A, Uchida Y: Glucose and methionine uptake and proliferative activity in meningiomas. *Neurol Res* 1999; 21(7):640-644.

- [25] Iwai Y, Yamanaka K, Nakajima H: The treatment of skull base meningiomas--combining surgery and radiosurgery. *J Clin Neurosci* 2001; 8(6):528-533.
- [26] Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, Tator CH, Fleming JF, Vanderlinden RG, Schutz H: Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *J Neurosurg* 1987; 67(6):852-857.
- [27] Kortmann RD, Bamberg M: Zentralnervensystem. In: Molls M, Bamberg M, Sack H, editors. *Radioonkologie: Klinik*. München: Zuckschwerdt Verlag, 2004: 951-1017.
- [28] Kwon Y, Ahn JS, Jeon SR, Kim JH, Kim CJ, Lee JK, Kwun BD, Lee DH, Kim SY: Intratumoral bleeding in meningioma after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002; 97(5 Suppl):657-662.
- [29] Maguire PD, Clough R, Friedman AH, Halperin EC: Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1):75-79.
- [30] Mathiesen T, Lindquist C, Kihlstrom L, Karlsson B: Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996; 39(1):2-7.
- [31] Meewes C, Bohuslavizki KH, Krisch B, Held-Feindt J, Henze E, Clausen M: Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas. *J Nucl Med* 2001; 42(9):1338-1345.
- [32] Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3):809-816.
- [33] Milker-Zabel S, Zabel-du BA, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, Haberkorn U, Debus J: Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1):222-227.
- [34] Nyberg G, Bergstrom M, Enblad P, Lilja A, Muhr C, Langstrom B: PET-methionine of skull base neuromas and meningiomas. *Acta Otolaryngol* 1997; 117(4):482-489.
- [35] O'Sullivan MG, van Loveren HR, Tew JM, Jr.: The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997; 40(2):238-244.
- [36] Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J, Kanno I, Murakami M, Yasui N, Mineura K, Uemura K: Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fludeoxyglucose F 18 and L-methyl-11C-methionine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(2):345-353.
- [37] Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D: Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999; 44(4):742-746.

- [38] Pollock BE, Stafford SL: Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5):1427-1431.
- [39] Roche PH, Regis J, Dufour H, Fournier HD, Delsanti C, Pellet W, Grisoli F, Peragut JC: Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 93 Suppl 3:68-73.
- [40] Rutten I, Cabay JE, Withofs N, Lemaire C, Aerts J, Baart V, Hustinx R: PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report. *J Nucl Med* 2007; 48(5):720-725.
- [41] Schober O, Meyer GJ: [Evaluation of brain tumors using positron emission tomography]. *Radiologe* 1992; 32(6):282-289.
- [42] Selch MT, Ahn E, Laskari A, Lee SP, Agazaryan N, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Frighetto L, Desalles AA: Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1):101-111.
- [43] Sindou M, Wydh E, Jouanneau E, Nebbal M, Lieutaud T: Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. *J Neurosurg* 2007; 107(5):937-944.
- [44] Taylor BW, Jr., Marcus RB, Jr., Friedman WA, Ballinger WE, Jr., Million RR: The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(2):299-304.
- [45] Valentino V, Schinaia G, Raimondi AJ: The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 122(1-2):60-70.
- [46] Weber WA, Avril N, Schwaiger M: Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(8):356-373.

8. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Anzahl behandelte Patienten	15
Tabelle 2: Geschlechtseinteilung	15
Tabelle 3: Patientencharakteristika.....	16
Tabelle 4: Bestrahlungssituation.....	16
Tabelle 5: Vorbehandlung.....	16
Tabelle 6: WHO-Grad	17
Tabelle 7: Diagnostische Bildgebung/Bildgebungsfusion vor Strahlentherapie	17
Tabelle 8: Lokalisation der Meningeomen	18
Tabelle 9: Beschwerden vor Strahlentherapie I	19
Tabelle 10: Beschwerden vor Strahlentherapie II	20
Tabelle 11: Geschlechtseinteilung PET-Patienten.....	21
Tabelle 12: WHO-Grad PET-Patienten.....	21
Tabelle 13: Bestrahlungssituation bei PET-Patienten.....	22
Tabelle 14: Geschlechtseinteilung der Patienten mit SFS	22
Tabelle 15: Patientencharakteristika SFS.....	23
Tabelle 16: WHO-Grad bei stereotaktisch fraktioniert bestrahlten Patienten.....	23
Tabelle 17: Diagnostische Bildgebung/ Fusion der Bildgebung vor fraktionierter Strahlentherapie	23
Tabelle 18: Meningeomenlokalisierung bei Patienten mit fraktionierter Bestrahlung ..	24
Tabelle 19: Beschwerden vor SFS I	25
Tabelle 20: Beschwerden vor SFS II	27
Tabelle 21: Geschlechtseinteilung der Patienten mit RC.....	28
Tabelle 22: WHO-Grad bei radiochirurgisch behandelten Patienten	28
Tabelle 23: Beschwerden vor RC	29
Tabelle 24: Tumorlokalisierung bei RC-Patienten.....	30
Tabelle 25: Bestrahlungsvolumen und Dosis bei der fraktioniert bestrahlten Patienten	38
Tabelle 26: Gesamtdosen bei einzelnen fraktioniert bestrahlten Patienten	39
Tabelle 27: Vorbehandlungsart OP/OP und Strahlentherapie vor unsere Therapie .	39
Tabelle 28: Bestrahlungsvolumen und Dosis bei der radiochirurgisch bestrahlten Patienten	40
Tabelle 29: Dosis bei radiochirurgisch bestrahlten Patienten	40

Tabelle 30: Art der Therapie: primär oder bei Tumorrezidiv	41
Tabelle 31: Vorbehandlung: OP/OP und Strahlentherapie	41
Tabelle 32: Bildgebende Nachkontrolle bei fraktioniert bestrahlten Patienten	43
Tabelle 33: Tumorveränderung in MRT nach SFS	43
Tabelle 34: Tumorveränderung in CT nach SFS	44
Tabelle 35: Bildgebende Nachkontrolle nach SFS	45
Tabelle 36: MRT-Veränderungen bei SFS Patienten	46
Tabelle 37: Follow-up Zeit der Tumorveränderung bei SFS Patienten	46
Tabelle 38: CT-Veränderungen bei SFS Patienten	46
Tabelle 39: Bildgebende Nachkontrolle bei RC Patienten	47
Tabelle 40: CT-Veränderungen bei RC Patienten	47
Tabelle 41: Monate Remissionseintritt in MRT bei RC Patienten	47
Tabelle 42: Visus-Veränderung (Untersuchung nach Protokoll)	48
Tabelle 43: Ophthalmologisches Follow-up (Untersuchung nach Protokoll)	48
Tabelle 44: Visus-Veränderung (Untersuchung durch Niedergelassene)	49
Tabelle 45: Ophthalmologisches Follow-up (Untersuchung durch Niedergelassene)	49
Tabelle 46: Hypophyseninsuffizienz vor/nach Bestrahlung	50
Tabelle 47: Veränderung der Hypophysenfunktion nach Bestrahlung	50
Tabelle 48: Endokrinologisches Follow-up	50
Tabelle 49: Neurologische Veränderung nach SFS	51
Tabelle 50: Neurologische Veränderung nach radiochirurgischer Bestrahlung	51
Tabelle 51: HNO Veränderung nach SFS	52
Tabelle 52: Gemessene Tumolvolumen bei 32 Patienten basierend auf die Bildgebung PET und CCT/MRT oder auf alle 3 zusammen	53
Tabelle 53: Patienten mit vGTV-PET größer als das durchschnittliche Volumen von 1.6 cm ³	54
Tabelle 54: Patienten mit einem vGTV-MRT größer als das durchschnittliche Volumen von 5.3 cm ³	56
Tabelle 55: Studien über fraktionierter Strahlentherapie bei Schädelbasismeningeomen	62
Tabelle 56: Studien über radiochirurgische Strahlentherapie bei Schädelbasismeningeomen	64

9. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 Lokalisation Meningeome	18
Abbildung 2 Beschwerden vor SFS	19
Abbildung 3 Tumorlokalisation bei SFS Patienten	25
Abbildung 4: Tumorlokalisation bei RC Patienten.....	30
Abbildung 5: Datenanalyse der Überlappungsvolumina	35
Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben der Gesamtgruppe	44
Abbildung 7: Schädelbasismeningeom in CT (A), PET (B) und MRT (C)	53
Abbildung 8: Tumorzvolumina in PET, CT/MRT und deren Fusion	55
Abbildung 9: Vergrößertes vGTV-MRT (B) im Vergleich zu GTV-PET (A)	57

10. Abkürzungsverzeichnis:

(C)CT	(Cranium)-Computertomographie
ED	Einzeldosis
FET	O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosin
GD	Gesamtdosis
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure
GTV	Gross tumor volume
GTV-CT/MRT	GTV definiert durch CT- und MRT-Bildgebung
GTV-PET	GTV definiert durch PET-Bildgebung
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KM	Kontrastmittel
MET	Methyl-11C-L-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning target volume
RC	Radiochirurgie
RT	Radiotherapie
SFS	Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-tomographie
vGTV-MRT	Das Volumen, in dem die Kontrastmittelanreicherung in der MRT über die Methionin-Aufnahme in der PET hinausgeht
vGTV-PET	Das Volumen, in dem die Methionin-Aufnahme in der PET über die Kontrastmittelanreicherung in der MRT oder CT hinausgeht
VOL	Volumen
WHO	World Health Organisation

Danksagung:

Herrn Professor Dr. med. M. Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, danke ich herzlichst für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Anca-Ligia Grosu, Ärztliche Direktorin der Klinik für Strahlenheilkunde der Universität Freiburg. Als Betreuerin und Mentorin der Arbeit möchte ich Ihr für die Überlassung des Themas, für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für die Geduld und für Ihre exzellente und kontinuierliche Betreuung danken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Frau Oberärztin Dr. Sabrina Astner, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, danke ich herzlichst für ihre professionelle Unterstützung mit vielen wertvollen Ratschlägen und für die konstruktiven Diskussionen mit ihr.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Ärzten/-innen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie der Technischen Universität München bedanken, die mir mit klinischen und technischen Ratschlägen stets zur Seite standen.

Ganz herzlich möchte ich auch meinem Kollegen Herrn Dr. med. Reinhard Thamm danken, der mir in der Aufbereitung von statistischen Daten und in technischen Fragen am Computer eine große Hilfe war.

Große Dankbarkeit möchte ich vor allem auch meiner ganzen Familie ausdrücken, meiner Mutter Monica Dobrei, meiner Schwester Ioana Dobrei, meinem Ex-Mann Bogdan Ciuchendea und meinen Kinder Audrey und Richie, auf deren Unterstützung ich mich während des gesamten Studiums und während der Entstehung der Doktorarbeit verlassen konnte.

Ein herzliches Dankeschön all denen, die hier nicht namentlich erwähnt sind und die dennoch ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.