Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Untersuchung der Strahlendosis an der Cochlea bei Patienten mit Vestibularis-Schwannom nach Radiotherapie, sowie die Auswirkung auf die Hörminderung

Geraldine Anna Bihoi

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation: 1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. apl. Prof. Dr. Jochen Gaa

Die Dissertation wurde am 24.01.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.06.2022 angenommen.

Betreuerin: Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mentorin: Dr. Kerstin A. Kessel

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **V**

Tabellenverzeichnis ..... **VI**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VIII**

1 Einleitung **1**

1.1 Motivation 1

1.2 Fragestellung 2

1.3 Grundlagen 2

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie 3

1.3.2 Klassifikation 3

1.3.3 Lokalisation 4

1.3.4 Symptome 5

1.3.5 Diagnostik 6

1.3.6 Therapieoptionen 7

1.3.7 Biologische Äquivalenzdosis 10

2 Material und Methoden **11**

2.1 Patientenkollektiv 11

2.1.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs 11

2.1.2 Patientencharakteristika nach Gardner-Robertson-Klassifikation 12

2.1.3 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik 14

2.2 Methodik der Datenerfassung 14

2.2.1 Klinische Patientenparameter 15

2.2.2 Volumetrische Analyse 15

2.2.3 Statistische Auswertung 18

2.2.4 Biologische Äquivalenzdosis Patientenkollektiv ab Mai 2008 19

3 Ergebnisse **24**

3.1 Für das gesamte Patientenkollektiv 24

3.1.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis 24

3.1.2 Brauchbares Hörvermögen 27

3.1.3 Gardner Robertson Klassifikation 28

3.1.4 Cochlea Volumen und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson Klassifikation 36

3.2 Für die Patientengruppe ab Mai 2008: mittels Biologischen Äquivalenzdosis 41

3.2.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis 41
3.2.2 Brauchbares Hörvermögen 45
3.2.3 Gardner Robertson Klassifikation 47
3.2.4 Volumen der Cochlea und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson Klassifikation 53

4 Diskussion 61

4.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis 61
4.2 Brauchbares Hörvermögen 61
4.3 Gardner-Robertson-Klassifikation 63
4.4 Volumen der Cochlea und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson-Klassifikation 64
4.5 Analyse des Patientenkollektives ab Mai 2008 mittels BED 66
4.5.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis 67
4.5.2 Brauchbares Hörvermögen 67
4.5.3 Gardner-Robertson-Klassifikation 68
4.5.4 Volumen der Cochlea mit Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson-Klassifikation 69
4.6 Ausblick und Limitationen 70
4.6.1 Konturierung der Cochlea 70
4.6.2 Patientenkollektiv 71
4.6.3 Biologische Äquivalenzdosis – Patientenkollektiv ab Mai 2008 72
4.6.4 Ausblick 73

5 Zusammenfassung 75

Literaturverzeichnis X

Anhang XIV

Danksagung XVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der horizontalen CT-Schnittbilder mit Konturierung des PTV. 16
Abbildung 2: Dosisvolumenhistogramm 18
Abbildung 3: Darstellung der Veränderung der GRK nach RT eingeteilt in Hörvermögen verbessert = 2; gleich geblieben = 0; verschlechtert = 1 jeweils für die FSRT und die RS-Gruppe 29
Abbildung 4: Darstellung der GRK-Grade I-V vor RT eingeteilt in FSRT und RS 30
Abbildung 5: Darstellung der GRK-Grade I-V nach RT eingeteilt in FSRT und RS 30
Abbildung 6: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“ nach RT . 38
Abbildung 7: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS nach RT ab Mai 2008 43
Abbildung 8: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“ nach RT ab Mai 2008 56
Abbildung 9: Median BED (Gy) gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“ nach RT ab Mai 2008 56
Abbildung 10: FSRT-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben“; „verschlechtert“; „verbessert“ XIV
Abbildung 11: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben“; „verschlechtert“; „verbessert“. XIV
Abbildung 12: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 110% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben“; „verschlechtert“; „verbessert“. XV
Abbildung 13: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben“; „verschlechtert“; „verbessert“. XV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der VS nach Koos (Erickson et al., 2019; Hassepass, Bulla, Aschendorff, & Maier, 2012, p. 839, Tab. 1) 4
Tabelle 2: Gardner-Robertson-Klassifikation (Maier, Grauvogel, Laszig, & Ridder, 2011, p. 426, Tab. 1)..... 7
Tabelle 3: Übersicht der Patientencharakteristika (Kessel et al., 2017, Tab. 1)..... 12
Tabelle 4: Hörvermögen vor und nach RT nach der GRK (Kessel et al., 2017, Tab. 2)..... 13
Tabelle 5: Hörvermögen verändert vor und nach RT anhand der GRK (Kessel et al., 2017, Tab. 2) 13
Tabelle 6: Abweichende Bestrahlungspläne RS, FSRT 14
Tabelle 7: Übersicht der Patientencharakteristika des Patientenkollektivs ab Mai 2008 n=56..... 19
Tabelle 8: Hörvermögen vor und nach RT nach der Gardner-Robertson-Skala für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56..... 20
Tabelle 9: Hörvermögen verändert vor und nach RT anhand der Gardner-Robertson-Skala beim Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56 21
Tabelle 10: Biologische Äquivalenzdosis für die RS-Patientengruppe nach Mai 2008..... 22
Tabelle 11: Biologische Äquivalenzdosis für die FSRT-Patientengruppe nach Mai 2008..... 22
Tabelle 12: Ergebnisse der Konturierung der Cochlea und der Auswertung der Bestrahlungspläne per Dosisvolumenhistogramm..... 25
Tabelle 13: Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse anhand des Mann-Whitney-U-Tests für das gesamte Patientenkollektiv zu oben genannten Variablen. Signifikanz < 0,05 ist in der Tabelle blau hinterlegt 26
Tabelle 14: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT und Vergleich zwischen den Patienten mit nach RT weiterhin brauchbarem Hörvermögen und den Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen verloren haben..... 27
Tabelle 15: GRK-Grad I und II nach RT..... 28
Tabelle 16: Vergleich der Veränderung der GRK zwischen den Bestrahlungsgruppen FSRT und RS nach RT .. 28
Tabelle 17: Veränderungen der Gardner-Robertson-Klassifizierung vor und nach RT jeweils für FSRT und RT nach Graden eingeteilt und in % ausgedrückt..... 30
Tabelle 18: FSRT: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V) 32
Tabelle 19: FSRT: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V) 32
Tabelle 20: FSRT: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V) 33
Tabelle 21: FSRT: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V) 33
Tabelle 22: RS: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V) 34
Tabelle 23: RS: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V) 34
Tabelle 24: RS: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I,II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V) 34
Tabelle 25: RS: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V) 35
Tabelle 26: Gruppen FSRT (n=94) und RS (n=45) in Subgruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“: Median des Cochlea-Volumens (ccm); Min. Dosis (Gy); Max. Dosis (Gy); Cochlea-Volumen (%) bei $V_{10\text{-}100\%}$ der Gesamtdosis für das gesamte Patientenkollektiv 36
Tabelle 27: Darstellung der Patienten (n), deren Cochlea mit >100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde aufgeteilt nach FSRT- und RS-Gruppe, sowie nach Hörvermögen nach RT in „gleichgeblieben“, „verschlechtert“, „verbessert“ 38
Tabelle 28: Signifikanz und Effektstärke der FSRT und RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1–4. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt 40
Tabelle 29: Ergebnisse der Konturierung der Cochlea und der Auswertung der Bestrahlungspläne per Dosisvolumenhistogramm als Median und Spannweite für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 41
Tabelle 30: Gegenüberstellung medianes Cochlea-Volumen (ccm) und medianes BED (Gy) für die Werte V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100 der Gruppen FSRT und RS..... 42
Tabelle 31: Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse anhand des Mann-Whitney-U-Tests für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 zu oben genannten Parametern. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt..... 44

Tabelle 32: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, anteilig am gesamten Patientenkollektiv ihrer Bestrahlungsgruppe; sowie der Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten haben, anteilig am Patientenkollektiv, das vor RT ein brauchbares Hörvermögen hatte. Gilt für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 45
Tabelle 33: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT und Vergleich zwischen den Patienten mit nach RT weiterhin brauchbarem Hörvermögen und den Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen verloren haben für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 46
Tabelle 34: Veränderungen der Gardner-Robertson-Klassifizierung vor und nach RT jeweils für die FSRT- und RS-Gruppen nach Graden eingeteilt und in % ausgedrückt, für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56..... 48
Tabelle 35: FSRT: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V) 50
Tabelle 36: FSRT: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V) 50
Tabelle 37: FSRT: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V) 50
Tabelle 38: FSRT: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V) 51
Tabelle 39: RS: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V) 51
Tabelle 40: RS: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V) 51
Tabelle 41: RS: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V) 52
Tabelle 42: RS: GRK–Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V) 52
Tabelle 43: Gruppen FSRT (n=41) und RS (n=15) in Subgruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“: Median des Cochlea-Volumens ccm); Min. Dosis (Gy); Mediane Dosis (Gy); Mittelwert Dosis (%); Max. Dosis (Gy); BED (Gy); Cochlea-Volumen (%), das mit x% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, ausgedrückt in $V_{10,20,30,40,50,60,70,75,80,85,90,95,100}$; BED (Gy) für die Vx-Werte; für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 anhand der BED 54
Tabelle 44: Signifikanz und Effektstärke der FSRT-Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt..... 59
Tabelle 45: Signifikanz und Effektstärke der RS-Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt 59
Tabelle 46: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 2, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verbessert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant 59
Tabelle 47: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK verschlechtert nach RT gegen GRK verbessert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant 60
Tabelle 48: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK nicht verschlechtert, also gleichgeblieben und verbessert, nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Patienten mit GRK-Grad V vor RT wurden ausgeschlossen. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant 60

Abkürzungsverzeichnis

BED	Biologische Äquivalenzdosis
CT	Computertomographie
ccm	Kubikzentimeter
dB	Dezibel
DVH	Dosisvolumenhistogramm
ED	Einzeldosis
FSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GD	Gesamtdosis
GRK	Gardner-Robertson-Klassifikation
Gy	Grey
HV	Hörvermögen
kHz	Kilohertz
LQM	Linear-quadratisches Modell
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OP	Operation
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
RS	Radiochirurgie [eng: Radiosurgery]
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
VS	Vestibularis-Schwannom
Vx	Volumen der Cochlea (%), das x% der Dosis erhalten hat
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Die Diagnose eines Hirntumors ist für den betroffenen Patienten immer ein einschneidendes Ereignis. Häufig geht der Erkrankung ein langwieriger Prozess mit unterschiedlichsten Symptomen voraus, manchmal kann es allerdings auch ganz akut zu einer Diagnose kommen. Dies hängt häufig von der Art des Tumors, seiner Lokalisation und seiner Malignität ab. Um die Einteilung zu erleichtern, wurde daher von der WHO eine Klassifikation der Hirntumore 2007 erstellt und 2016 erweitert (Louis et al., 2007; Schulz-Schaeffer, 2017).

Relevant für diese Arbeit sind nur die Tumore des WHO-Grades I, hierbei handelt es sich um gutartige Tumore, die durch ein verdrängendes und langsames Wachstum auffallen (Wolfgang Wick, Andreas Unterberg, & Jürgen Debus, 2016b). Nichtsdestotrotz verursachen auch diese Tumore Symptome, unter denen die Betroffenen stark leiden. Aufgrund des langsamen Wachstums und der untypischen Symptome kann die Diagnosefindung erschwert werden. Dies hat zur Folge, dass das Wachstum stetig voranschreitet und auch die Symptome sich verschlechtern, bis zu einem Punkt, an dem sie trotz einer erfolgreichen Therapie nicht mehr reversibel sind. Bei einer zu großen Ausdehnung des Tumors steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das umliegende Gewebe mit einer Radiotherapie (RT) mitbehandelt und so geschädigt wird.

In dieser Arbeit wird die RT des Vestibularis-Schwannoms (VS) untersucht, welches trotz seiner gutartigen Dignität, Lebensqualität vermindernde Symptome – vornämlich Hörminderung - verursacht und unbehandelt zum Tod führen kann. Ziel ist es nicht nur eine Remission des Tumors zu erreichen, sondern auch Therapieoptionen zu finden, welche die Symptome lindern.

1.1 Motivation

Aufgrund der gutartigen Dignität des Vestibularis-Schwannoms hat dieser Hirntumor eine ausgesprochen niedrige Mortalität, trotzdem verursacht er durch sein verdrängendes Wachstum und seine diffizile Lokalisation schwere Symptome, welche die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Zu den häufigsten klinischen Symptomen, welche am häufigsten zur Diagnose des VS und zu dessen Therapie führen, zählen einseitige Hörstörungen ohne otologische Ursache, sowie seltener auch Schwindel oder Tinnitus (Lin & Crane, 2017; Wolfgang Wick, Andreas Unterberg, & Jürgen Debus, 2016a). Jedoch ist es durch eine Therapie nicht immer möglich, die Symptome zu verbessern; es kann durch die Therapie in manchen Fällen gar zu einer Verschlechterung kommen.

In den vergangenen Jahren hat sich zusätzlich zum mikrochirurgischen und abwartenden Behandlungskonzept zunehmend die RT als Therapieoption für klein- bis mittelgroße Vestibularis-Schwannome durchgesetzt. Es gibt zwei Methoden der RT: die Radiochirurgie (RS), einmalige Bestrahlung mit einer hohen Dosis; und die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT), niedrig

dosierte Einzeldosen täglich über mehrere Wochen verteilt. Aufgrund der niedrigen Mortalitätsrate der Patienten mit Vestibularis-Schwannom ist das primäre Ziel die Optimierung des Therapiekonzeptes zur Verminderung der Nebenwirkungen und folglich die Steigerung der Lebensqualität.

1.2 Fragestellung

Seit vielen Jahren haben sich in der Radiotherapie des Vestibularis-Schwannoms zwei Therapieoptionen etabliert, die fraktionierte Stereotaktische Radiotherapie und die Radiochirurgie. Beide Therapieoptionen wurden bereits umfassend bezüglich ihres Therapieerfolgs untersucht und miteinander verglichen. Allerdings zählt zum Therapierfolg nicht nur das Aufhalten der Tumorerkrankung, sondern auch ein tolerables Nebenwirkungsprofil. Die häufigste Nebenwirkung der Therapie des Vestibularis-Schwannoms ist die Hörminderung. Dies wurde bereits über Jahre hinweg dokumentiert, und beide Radiotherapieoptionen wurden dahingehend ebenfalls miteinander verglichen. Diese Arbeit handelt ebenfalls von dem Vergleich der beiden Bestrahlungsgruppen im Hinblick auf das Hörvermögen nach RT, mit einer zusätzlichen Variable, der Strahlendosis an der Cochlea.

Aus diesem Grund soll in dieser Arbeit untersucht werden, welche Strahlendosis bei der RT des Vestibularis-Schwannoms auf die nahegelegene Cochlea appliziert wurde und ob dies mit der akuten oder chronischen Nebenwirkung, der Einschränkung des Hörvermögens, korreliert.

Zu diesem Zweck wurden 184 Patienten, die von 2002 bis 2015 in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar an einem Vestibularis-Schwannom behandelt wurden, retrospektiv analysiert.

Sollte es möglich sein mit dieser Arbeit einen Unterschied für die beiden Radiotherapien – FSRT und RS – in Bezug auf die Strahlendosis an der Cochlea darstellen und dies mit einer Hörminderung korrelieren zu können, würde dies in Zukunft hoffentlich ein besseres Outcome für die Patienten nach der Strahlentherapie des Vestibularis-Schwannoms im Hinblick auf die Hörminderung bedeuten.

1.3 Grundlagen

Schwannome können an jedem Nerven auftreten, kranial, spinal, viszeral oder peripher. Sie sind mit dem bloßen Auge als rundliche von einer Kapsel umgebene Tumoren zu erkennen und können einen Durchmesser von einigen Zentimetern erreichen. In seltenen Fällen können sie auch Zysten bilden oder bluten. Histologisch sieht man spindelförmige Schwann’sche Zellen mit plump und länglich geformten, teilweise palisadenförmig angeordneten Zellkernen. In der Immunhistologie lässt sich Protein S–100 nachweisen (Lin & Crane, 2017; Stark, 2002).

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Vestibularis-Schwannom macht 6–8 % aller intrazerebralen Hirntumore aus und ist mit 80% der häufigste Primärtumor des Kleinhirnbrückenwinkels (Lin & Crane, 2017) mit einer Prävalenz von ca. 1 /100.000 (Arthurs et al., 2011). Die Inzidenz gipfelt in der 5. Lebensdekade (Lin & Crane, 2017). Geringfügig häufiger erkrankt das weibliche Geschlecht am Vestibularis-Schwannom. Da bekannt ist, dass Östrogenrezeptoren auf den Schwann‘schen Zellen vorhanden sind, wäre dies ein möglicher Erklärungsversuch (Kasantikul & Brown, 1981). Selten treten Vestibularis-Schwannome beidseitig auf (2,5%), dies ist der Fall bei Patienten mit der Erkrankung Neurofibromatose Typ 2 (Wolfgang Wick et al., 2016a). Bedingt ist dies durch eine Mutation auf dem Chromosom 22q12-2, welches das Neurofibromin-2-Gens (NF-2-Gen) kodiert, dieses hat durch einen Funktionsverlust des Supressorproteins Merlin üblicherweise eine negativ reglementierende Wirkung auf die Produktion der Schwann’schen Zellen (A. Jacob et al., 2007; Sughrue, Yeung, Rutkowski, Cheung, & Parsa, 2011).

Die Ätiologie des Vestibularis-Schwannoms ist aktuell noch unklar, es gibt jedoch diverse Studien, die einige prädisponierende Faktoren untersucht haben. Zu diesen gehören ionisierende Strahlung, hochfrequente elektromagnetische Strahlung (wie beispielsweise von Mobilfunktelefonen), Lärmbelästigung und allergologische Erkrankungen. Vereinzelte Studien untersuchen ebenfalls die Inzidenz des Vestibularis-Schwannoms bei Kindern, die der Strahlung durch die Atombomben in Japan ausgesetzt waren, hier konnte ein Zusammenhang dargestellt werden (Preston et al., 2002; Yonehara et al., 2004). Des Weiteren zeigt Schneider et al 2008 (Schneider et al., 2008), dass von 3112 Kindern, die aufgrund eines benignen Kopf- oder Halstumors einer Bestrahlung ausgesetzt waren, 43 Patienten mit einer Latenz von 20–55 Jahren an einem Vestibularis-Schwannom erkrankten. Die Untersuchung in Form einer Metaanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen allergologischen Erkrankungen und dem Auftreten von Vestibularis-Schwannomen, möglich ist nur eine gehäufte Diagnosestellung bei Patienten mit IgE-vermittelter allergischer Rhinitis aufgrund einer Mitbeteiligung der Eustachischen Röhren und in diesem Zusammenhang gehäuften Mittelohrentzündungen, die zu der Entdeckung eines Vestibularis-Schwannoms als Zufallsbefund führen können (A. V. Brenner et al., 2002; Gal, Shinn, & Huang, 2010). Mehrere Studien konnten zeigen, dass regelmäßige Raucher seltener an einem Vestibularis-Schwannom erkranken (Chen, Fan, Zheng, Cao, & Wang, 2016).

1.3.2 Klassifikation

Das Vestibularis-Schwannom ist ein gutartiger neuroektodermaler Tumor des VIII Hirnnervs. Die Einteilung des Vestibularis-Schwannoms wird anhand der WHO- Klassifikation durchgeführt. Die aktuellste Version des WHO-Klassifizierungssystems von 2007 wurde zuletzt 2016 um molekularpathologische Marker als Einflussfaktor auf die Klassifikation und die Diagnose von Hirntumoren ergänzt. Das Vestibularis-Schwannom gehört in der Einteilung der WHO-Klassifikation zu den Tumoren der Hirnnerven und der peripheren Nerven, sie werden eingeteilt in die zellulären

Schwannome, plexiformen Schwannome und melanotische Schwannome (Louis et al., 2007; Schulz-Schaeffer, 2017). Das Vestibularis-Schwannom gehört zu den zellulären Schwannomen, diese finden sich häufig an Hirn- und Spinalnerven (Stark, 2002).

1.3.3 Lokalisation

Schwannome entspringen den Schwann'schen Zellen der Nervenscheiden, diese können sowohl an den Hirnnerven, Spinalnerven und peripheren Nerven entstehen. Das Vestibularis-Schwannom ist eine Sonderform der Schwannome, welche ausschließlich entlang des achten Hirnnervs, dem Nervus vestibularis, entsteht.

Die Angaben zu den anatomischen Strukturen in den folgenden Abschnitten wurden dem Lehrbuch Duale Reihe Anatomie 14. Auflage (Aumüller et al., 2014) entnommen. Der Nervus vestibularis ist Teil des VIII Hirnnervs und leitet Informationen aus dem Gleichgewichts- und Hörorgan weiter. Der Nervus vestibulocochlearis besteht aus zwei Nerven, der Radix cochlearis und der Radix vestibularis. Sie verlaufen dem jeweiligen Sinnesorgan entspringend innerhalb des Meatus acusticus internus, hier vereinigen sie sich miteinander, bis zum Porus acusticus internus an der hinteren Schädelgrube. Dort treten sie aus und verlaufen hinter dem Felsenbein, entlang des Kleinhirnbrückenwinkels, nach intrazerebral bis zu ihren jeweiligen Kerngebieten in der Medulla oblongata. Das Vestibularis-Schwannom tritt häufiger am Nervus vestibularis inferior als am Nervus vestibularis superior auf (A. Jacob et al., 2007). Im Kleinhirnbrückenwinkel verlaufen außerdem sowohl venöse als auch arterielle Gefäße zur zerebralen Versorgung sowie Liquorabflusswege. Innerhalb des Meatus acusticus internus verläuft außerdem der Nervus facialis, dieser kann in diesem beengten Raum durch Einengung symptomatisch werden. Bei ungehindertem Wachstum wächst der Tumor von intrameatal bis nach extrameatal. Zur Einteilung der Stadien bzw. zwecks einer Größeneinteilung wird in der Literatur am häufigsten die Klassifikation nach Koos verwendet, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der VS nach Koos (Erickson et al., 2019; Hassepass, Bulla, Aschendorff, & Maier, 2012, p. 839, Tab. 1)

T-Stadium	Tumorausdehnung
1	Tumor rein intrameatal lokalisiert
2	0–2 cm nach extrameatal reichende Anteile bis zum Kleinhirnbrückenwinkel, ohne Kontakt zum Hirnstamm
3	2–3 cm nach extrameatal reichende Anteile mit Beteiligung der cisterna pontocerebellaris, ohne Verlegung des Hirnstamms
4	> 3 cm nach extrameatal reichende Anteile mit Verlegung des Hirnstamms und der Hirnnerven

1.3.4 Symptome

Die Symptome des Vestibularis-Schwannoms lassen sich alle durch die anatomischen Strukturen in der Region des Kleinhirnbrückenwinkels und des Meatus acusticus internus erklären. Die hauptsächlich betroffenen Strukturen sind die Hirnnerven V, VII und VIII.

Durch die enge anatomische Beziehung des Nervus vestibularis mit dem Nervus cochlearis äußern sich die Symptome des Vestibularis-Schwannoms in erster Linie durch eine Schädigung oder Einklemmung des cochlearen Anteils des Nervus vestibulocochlearis, verursacht durch das Wachstum des Tumors. Das Kardinalsymptom, die meist einseitige Hörminderung, kann sich unterschiedlich äußern. In 95% der Fälle tritt zunächst eine schleichende Hörminderung auf, derer sich die Patienten nicht bewusst sind. Dieser Prozess hängt in erster Linie mit dem langsamen Wachstum des Tumors zusammen. Es kommt jedoch sporadisch auch zu Fällen, in denen die Patienten von einem spontanen und vollständigen Hörverlust auf nur einer Seite berichten. Es gibt darüber hinaus Fälle, in denen die Patienten von einem fluktuierenden und sogar von einem Wiedererlangen des Hörvermögens berichten, dies ist jedoch selten von Dauer. Zusätzlich besteht bei bis zu über 60% der Patienten ein Tinnitus (Hassepass et al., 2012).

Der Gleichgewichtssinn ist im Vergleich deutlich geringfügiger betroffen. In nur 60% der Fälle geben Patienten eine Gangunsicherheit an. Schwindel gehört nur in seltenen Fällen zu den Symptomen, da aufgrund des langsamen Wachstums des Tumors das Gleichgewichtsorgan auf der Gegenseite sich meist ausreichend adaptieren kann, um für eine Kompensation zu sorgen (Hassepass et al., 2012).

Die Ursache für die stärker ausgeprägten Symptome am Nervus vestibulocochlearis scheint an der root-entry-zone, dem zentralen Nervenabschnitt vor Durchtritt in den Kleinhirnbrückenwinkel zu liegen. Dieser ist mit einer Oligodentrozytenglia aus zentralem Myelin bedeckt, anstatt mit einer Schwan-Scheide wie peripherere Nervenabschnitte. Zwischen den beiden Nervenabschnitten gibt es eine Transition Zone, in der sich beide Ummantelungen überschneiden. Beim Nervus vestibulocochlearis sind dieser vulnerablen Abschnitte, die root-entry-zone und die Transitions Zone ohne Schwann-Scheide, länger als bei anderen Hirnnerven (Arnautovic, Husain, & Linskey, 2000; Haller et al., 2016). Aus diesem Grund reagiert der Nervus vestibulocochlearis im Kleinhirnbrückenwinkel besonders empfindlich auf Schädigung (Hassepass et al., 2012).

Durch eine Beteiligung des fünften Hirnnervs, des Nervus trigeminus, der ebenfalls durch den Kleinhirnbrückenwinkel zieht, kommt es am häufigsten zu Symptomen, die durch den sensiblen Anteil des Nervs verursacht werden, wie eine Hyp- und Dysästhesie oder neuralgische Schmerzen. Ist auch der Nervus facialis betroffen, kann es, je nachdem welcher Anteil des Nervs ausfällt, zu motorischen Einschränkungen wie einer Fazialisparese, sensorischen Ausfällen wie Geschmacksstörungen oder sensiblen Störungen kommen (Matthies & Samii, 1997). Eine Kombination dieser Symptome bezeichnet man als Kleinhirnbrückenwinkelsyndrom mit Ausfällen des Nervus trigeminus, einer

einseitigen peripheren Fazialisparese, Lähmungen des Nervus abducens, vestibulärer Blickrichtungsnystagmus und einer ipsilateralen Kleinhirnataxie (Steiner & Diem, 2016).

Durch eine Einengung der venösen, arteriellen Gefäße und der Liquorabflusswege kann es zu einem Anstieg des intrakraniellen Hirndrucks, zu einem Hydrozephalus kommen, dies äußert sich zunächst durch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, bis hin zu Atem- und Kreislaufausfällen, Krampfanfällen oder Koma (Hassepass et al., 2012; Wolfgang Wick, Andreas Unterberg, & Jürgen Debus, 2016).

1.3.5 Diagnostik

Wie durch Hassepass et al 2012 beschrieben, steht zu Beginn einer jeden Diagnosefindung zunächst die Anamnese, die körperliche Untersuchung und weitere speziell an die Symptome angepasste klinische Untersuchungen. Beim Vestibularis-Schwannom beginnt die Diagnostik häufig bei einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt, da Einschränkungen des Hörvermögens die häufigsten und frühzeitigsten Symptome sind. Klinische Untersuchungen fokussieren sich hier zunächst auf Hörprüfung und Gleichgewichtsprüfung sowie eine genaue Anamnese.

Konnten andere Ursachen für die Beschwerden ausgeschlossen werden, folgt meist die moderne Bildgebung, diese ist bei Verdacht auf ein Vestibularis-Schwannom unerlässlich, da sie zur Therapieplanung ohnehin stattfinden muss.

Das Vestibularis-Schwannom kann als Zufallsbefund in einer neurologischen Bildgebung diagnostiziert werden. (Hassepass et al., 2012)

1.3.5.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Das MRT stellt in der Diagnostik des VS den Goldstandard dar, wie in der Literatur unter anderem von Lin und Crane et al 2017 beschrieben, dies wird im Folgenden erläutert. Heutzutage wird zur Diagnosefindung ein MRT sowohl in T1- als auch in T2-Sequenz gemacht. Die T1-Sequenz wird mit und ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt. Ergänzend zur T2-Sequenz kann außerdem eine CISS (Constructive-interference-in-a-steady-state) durchgeführt werden. In der T1-nativ-Sequenz zeigt sich das Vestibularis-Schwannom hypointens bis isointens, mit Kontrastmittelgabe ist die Struktur homogen. In der T2-Sequenz zeigt sich hingegen eine hyperintense Struktur. (Lin & Crane, 2017) In der CISS zeigt sich das Vestibularis-Schwannom im Vergleich mit den umliegenden Liquorräumen, die sich hyperintens darstellen, eher hypointens (Hassepass et al., 2012).

Zum Ausschluss eines bilateralen Auftretens wird eine Aufnahme des gesamten Neurokraniums gemacht (Hassepass et al., 2012).

1.3.5.2 Computertomographie (CT)

In der Diagnostik des VS stellt die CT nur die Untersuchung zweiter Wahl dar. Sie wird bei Patienten mit einer Kontraindikation für ein MRT und zur Beurteilung von knöchernen Strukturen in der Umgebung des VS eingesetzt.

Jedoch ist zu betonen, dass die CT, obwohl sie nicht dem Goldstandard der Diagnosestellung des VS entspricht, unerlässlich für die Therapieplanung sowohl operativ als auch radioonkologisch ist. Daher wird bei jedem Patienten mit VS ein CT mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. (Hassepass et al., 2012)

1.3.5.3 Audiologische Diagnostik, die Gardner-Robertson-Klassifikation

Die Gardner-Robertson-Klassifikation wurde von Gardner et al 1988 entwickelt, um das Hörvermögen von Patienten nach einer operativen Resektion eines einseitigen Vestibularis-Schwannoms zu beurteilen und gegeben Falls vorherzusagen. Obwohl diese Klassifikation ursprünglich zur Einschätzung des Hörvermögens nach einer operativen Therapie entwickelt wurde, wird sie heutzutage weiterhin zur Beurteilung des Hörvermögens des VS unabhängig von der gewählten Therapie verwendet. (Gardner & Robertson, 1988; Han et al., 2012)

Die Gardner-Robertson-Klassifikation setzt sich zusammen aus der Reintonaudiometrie und der Sprachaudiometrie, siehe Tabelle 2.

Zusätzlich wird häufig noch die Einteilung nach „brauchbarem Hörvermögen“ und „nicht brauchbarem Hörvermögen vorgenommen. Als „brauchbares Hörvermögen“ wird in der Literatur einvernehmlich ein GRK-Grad I und II angenommen (Andrews et al., 2001; Arthurs et al., 2011; Combs et al., 2015; Combs et al., 2013; Combs, Welzel, Schulz-Ertner, Huber, & Debus, 2010). Dementsprechend werden GRK-Grad III, IV und V als „nicht brauchbares Hörvermögen“ eingestuft.

Tabelle 2: Gardner-Robertson-Klassifikation (Maier, Grauvogel, Laszig, & Ridder, 2011, p. 426, Tab. 1)

Klasse	Tongehör [dB] (Tonschwelle als Mittelwert der Schwellen bei 0,5; 1, 2 und 4 kHz)	Sprachdiskrimination [%]
1	≤30	≥70
2	31–50	50-69
3	51–90	5-49
4	91 bis Messgrenze	1-4
5	Kein Tongehör	Keine Sprachdiskrimination

1.3.6 Therapieoptionen

Die Wahl der Therapie ist immer abhängig von multiplen Faktoren, dem Tumorvolumen, -lokalisation, -wachstum, dem Patienten, seinen individuellen Wünschen, Symptomen, Leidensdruck, Komorbiditäten, sowie auch der Erfahrung des behandelnden Arztes und der Therapiemöglichkeiten der

behandelnden Klinik. Die Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus der Strahlentherapie, der operativen Resektion und der Wait-and-scan Methode, diese werden im Folgenden genauer erörtert.

1.3.6.1 Strahlentherapie

Zur Therapie des Vestibularis-Schwannoms wird die stereotaktische Strahlentherapie eingesetzt. Diese wurde 1951 als nicht operative Alternative zur Neurochirurgie von Leksell und Larson entwickelt. Sie leitet sich von der Neurochirurgie ab, in der man mit Hilfe eines Koordinatensystems, welches am Patienten montiert wird, das Operationsvolumen leichter lokalisieren kann. Sie sollte durch eine stark gebündelte, überaus präzise Bestrahlung den operativen Eingriff durch den Chirurgen obsolet machen. Seit den 1980ern, mit der Einführung des Linearbeschleunigers, wurde die stereotaktische Strahlentherapie immer weiterentwickelt und hat sich in zwei Therapieschemata entwickelt, die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) und die Radiochirurgie (RS). Beide hatten in erster Linie das Ziel, das Tumorwachstum mit möglichst geringen Nebenwirkungen, einzuschränken (Unger, Dominikus, & Haselsberger, 2011).

1.3.6.1.1 Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie

Obwohl das Konzept der stereotaktischen Strahlentherapie zunächst als Radiochirurgie ausgelegt war, wird sie heutzutage vermehrt mittels Linearbeschleunigers als FSRT angewandt. Die FSRT bedient sich weiterhin des sehr präzisen Koordinatensystems, jedoch wird die Bestrahlung nach einem Schema mit täglichen Fraktionen durchgeführt. Ein klassisches Bestrahlungsschema, unter anderem auch beim Vestibularis-Schwannom, ist zum Beispiel die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 54 Gy anhand von 30 Fraktionen à 1,8 Gy täglich (Rasmussen et al., 2012). Insgesamt ist der Therapieerfolg der RT beim Vestibularis-Schwannoms durch eine Tumorgröße von mehr als 3 cm eingeschränkt (Unger et al., 2011). In der Studie von Badakhshi et al von 2014 wurden Patienten mit einer Tumorgröße von < 2cm mittels RS behandelt, Patienten mit einer Tumorgröße von >2,0–3,5 cm mittels FSRT (Badakhshi, Muellner, Wiener, & Budach, 2014).

1.3.6.1.2 Radiochirurgie

Die Radiochirurgie war das erste Konzept der stereotaktischen Strahlentherapie. Die GammaKnife-RS wurde das erste Mal als Therapie eines Vestibularis-Schwannoms von Leksell beschrieben. Heutzutage wird die RS mittels Linearbeschleuniger, GammaKnife und Cyberknife angewandt (Combs et al., 2010). Die RS verwendet einmalig eine hohe Strahlendosis. Zunächst wurden hohe Strahlendosen verwendet, welche zu einem hohen Nebenwirkungsprofil führten. Aus diesem Grund verwendet man gegenwärtig zur Behandlung des VS eine Strahlendosis unter 13 Gy, wodurch sowohl für die lokale Tumorkontrolle als auch die Nebenwirkungen ein gutes Ergebnis erzielt werden kann (Chopra, Kondziolka, Niranjan, Lunsford, & Flickinger, 2007). Bei der RS ist die Indikation durch die Tumorgröße eingeschränkt (Maier, Hassepass, Aschendorff, & Laszig, 2012).

1.3.6.2 Wait-and-scan

Die „wait-and-scan“-Methode ist ein konservativer Ansatz, der je nach Befund, Symptomen und Patient erwägt werden kann. Myrseth et al 2007 und Prasad et al 2018 beschrieben das Vorgehen wie folgt: es wird zunächst keine operative oder radioonkologische Therapie des Vestibularis-Schwannoms eingeleitet. Stattdessen werden in regelmäßigen Abständen MRTs durchgeführt, um den Progress des Tumors zu überwachen. Dies erfordert jedoch eine hohe Patientencompliance. Bei symptomlosen Patienten oder Patienten, die keine invasive Therapie wünschen, kann aufgrund des langsamen, oder teilweise nicht feststellbaren, Tumorwachstums des Vestibularis-Schwannoms durch die „wait-and-scan“-Methode eine Therapie vermieden werden. So können Nebenwirkungen durch aggressive Therapien verhindert werden. Allerdings besteht ein relevantes Risiko, doch noch einen Verlust des Hörvermögens oder einen Funktionsverlust anderer Nerven zu erleiden, was individuell abgewogen werden muss. (Myrseth, Pedersen, Moller, & Lund-Johansen, 2007; Prasad et al., 2018)

1.3.6.3 Operative Therapie

Die operative Therapie des Vestibularis-Schwannoms ist die älteste Behandlungsmethode und wurde bereits in den 1920er Jahren durchgeführt. Es ist die einzige Therapieoption, die eine Entfernung des Tumors anstrebt (Arthurs et al., 2011).

Es gibt drei Operationszugänge, abhängig von Größe, Lokalisation und Erfahrung des Operateurs. Maier et al 2012 fasst die gängigen Operationsverfahren folgendermaßen zusammen: Der translabyrinthäre Zugang und der subokzipital-retrosigmoidale Zugang können für alle Tumorgrößen angewandt werden. Der translabyrinthäre Zugang ist das Verfahren der Wahl bei ins Labyrinth hineinwachsenden Tumoren. Der subokzipital-retrosigmoidale Zugang ist besonders für rein extrameatal wachsende Tumore und endoskopische Verfahren geeignet. Der Zugang über die mittlere Schädelgrube wird nur für besonders kleine, intrameatal wachsende Tumore verwendet, über diesen Zugang ist auch eine endoskopische Operation möglich (Montaser, Todeschini, Harris, Adunka, & Prevedello, 2018). Jeder dieser Zugänge hat ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil, insbesondere das Hörvermögen kann beim translabyrinthären Zugang nur in seltenen Fällen erhalten werden. Im Gegenzug ist das Hörvermögen beim subokzipital-retrosigmoidalen Zugang und über die mittlere Schädelgrube meistens nach Operation nicht vermindert, allerdings gibt es starke Schwankungen je nach Befund, Hörvermögen vor Operation und der Erfahrung des Operateurs. (Kanzaki, Inoue, & Ogawa, 2001; Maier et al., 2012)

Die Arbeitsgruppe Myrseth et al hat 2007 einen Behandlungsalgorithmus veröffentlicht, der eine Empfehlung abhängig von der Tumorgröße ausspricht. Tumore mit einer Größe <20 mm können per wait-and-scan überwacht werden. Tumore, die <20 mm groß sind, jedoch ein Wachstum zeigen, sowie Tumore zwischen 20 - 25 mm können per RT oder Operation behandelt werden, Tumore von >25 mm sollten per Operation therapiert werden. (Myrseth et al., 2007)

Jede Resektion eines Vestibularis-Schwannoms wird heutzutage in den meistens Zentren, unabhängig vom gewählten Zugang, mit einem intraoperativen Monitoring überwacht. Damit ist die Überwachung der Funktionsfähigkeit des Nervus cochlearis, gegebenenfalls die Überwachung der Hörfunktion mittels Ableitung des Aktionspotentials des Nervus cochlearis gemeint (Colletti & Fiorino, 2003).

1.3.7 Biologische Äquivalenzdosis

Die biologische Äquivalenzdosis ist eine Angabe der Strahlendosis, die durch das linear-quadratische Modell (LQM) errechnet wird, um verschiedene Bestrahlungsschemata an unterschiedlichem Gewebe anhand ihrer radiobiologischen Wirkung vergleichen zu können.

Jedes Gewebe hat eine andere Reaktion auf Strahlung und eine andere Erholungszeit, dieser Faktor wird im linear-quadratischen Modell durch den α/β-Wert einkalkuliert (D. J. Brenner, 2008; Muskalla & Weber, 2013). Es gibt frühreagierendes Gewebe, meistens Zellen, die sich häufig teilen, wie Haut, Gewebe des gastrointestinalen Systems oder Tumoren. Diese Gewebe haben einen großen α/β-Wert, ca. 7–20 Gy; spätreagierende Gewebe wie Hirnzellen, oder Knochenzellen hingegen haben eine niedrigen α/β-Wert, 1–5 Gy, der α/β-Wert wird aus Zell-Überlebenskurven berechnet (Liu, Bassano, Prasad, Hahn, & Chung, 2003; Lütter, 2012). Für die Cochlea wurde in der Literatur meist ein spätreagierender α/β-Wert von 2 oder 3 verwendet (Kirkpatrick et al., 2017; Liu et al., 2003; Marsh, Godbole, Herskovic, Gielda, & Turian, 2010).

Die klassische Formel zur Berechnung der biologischen Äquivalenzdosis nach dem linear-quadratischen Modell ist BED = D(1 + d/(a/b)) (Kirkpatrick et al., 2017; Wheldon, Deehan, Wheldon, & Barrett, 1998); wobei BED der biologische Effekt ist, D die Gesamtdosis in Gy, d die Dosis der einzelnen Fraktionen in Gy, α und β sind beides gewebespezifische Parameter (Liu et al., 2003). Zur Berechnung der biologischen Äquivalenzdosis durch das linear-quadratische Modell wurde folgende Formel verwendet: $E\alpha = n(\alpha d+\beta d2)$. Diese wurde zu $E\alpha = nd(1+d\alpha/\beta)$ abgewandelt, hierbei ist Eα die biologische Äquivalenzdosis (Liu et al., 2003).

2 Material und Methoden

In diesem Abschnitt werden das Patientenkollektiv, die Methode der Datenerhebung und -auswertung dargestellt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat diese Studie unter der Projekt-Nr.: 257/16S genehmigt.

2.1 Patientenkollektiv

Diese Arbeit verwendet ein Patientenkollektiv, welches bereits im Vorfeld für eine Studie zum Thema: „Fractionated vs. single-fraction stereotactic radiotherapy in patients with vestibular schwannoma; Hearing preservation and patients' self-reported outcome based on an established Questionnaire" von Kessel et al 2017 gesammelt wurde. Die Daten in den Kapiteln 2.1.1–2.2.1; 2.2.3.1–2.2.3.2 stammen aus dieser Arbeit (Kessel et al., 2017).

In dieser Studie wurden 184 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2002 und 2015 in der Radioonkologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, München, Deutschland wegen eines Vestibularis-Schwannoms behandelt wurden. Die Daten wurden vor Beginn der Therapie, bei einem Follow-up-Termin sowie retrospektiv in einer standardisierten Form durch Kessel et al 2017 erhoben (Kessel et al., 2017).

2.1.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Es wurden 43% (80/184) männliche Patienten behandelt und 57% (104/184) weibliche Patienten. Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag bei 57 Jahren (Spannweite: 13–83 Jahren), der Altersmedian bei Therapiebeginn lag bei 60 Jahren (Spannweite: 16–85 Jahren).

Das Vestibularis-Schwannom befand sich bei 154/184 (83,7%) Fällen sowohl intra- als auch extrameatal. In 28/184 (15,2%) Fällen war es rein intrameatal lokalisiert und in 2/184 (1.1%) Fällen lag das Vestibularis-Schwannom rein extrameatal.

In wenigen Fällen (7/184; 3,8%) wurde das Vestibularis-Schwannom bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 2 diagnostiziert und behandelt. Bei 37/184 (20,1%) Patienten wurde bereits vor RT eine operative Resektion des Vestibularis-Schwannoms vorgenommen. Der Median der Monate zwischen Operation und RT lag bei 51,4 Monaten (Spannweite 0,4-239,7 Monaten). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der Patientencharakteristika (Kessel et al., 2017, Tab. 1)

		Gesamtkollektiv		FSRT	RS
Anzahl der Patienten [n]		184		128	56
Anzahl der Bestrahlungen [n]		184		128	56
Medianes Alter bei Erstdiagnose (Spannweite) [Jahre]		57 (13–83)		57 (13–83)	61 (16–82)
Medianes Alter bei RT (Spannweite) [Jahre]		60 (16–85)		59 (17–82)	64 (16–85)
Mediane Dauer von ED bis RT (Spannweite) [Monate]		8 (1–240)		9 (1–190)	7,5 (1–240)
Lokalisation [n]	Intrameatal	28		14	14
		Rechts	10	5	5
		Links	18	9	9
	Extrameatal	2		2	0
		Rechts	0	0	0
		Links	2	2	0
	Intra- und Extrameatal	154		112	42
		Rechts	82	60	22
		Links	72	52	20
Lokalisation rechts		92		65	27
Lokalisation links		92		63	29
OP vor RT [n]		37		32	5
Mediane Dauer von OP bis RT (Spannweite) [Monate]		51,4 (0,4-239,7)		45,3 (0,4–193,2)	75,5 (56,3–239,7)
Patienten mit Neurofibromatose [n]		7		7	0
	Mit OP vor RT	7		7	0
	Ohne OP vor RT	0		0	0
Median Follow-up (Spannweite) [Jahre]		7,5 (0-14,4)			

2.1.2 Patientencharakteristika nach Gardner-Robertson-Klassifikation

In Tabelle 4 sieht man die Anzahl der Patienten eingeteilt nach GRK vor und nach RT. Vor RT hatten insgesamt 13/184 Patienten eine GRK-Grad I, 11/ 128 in der FSRT Gruppe und 2/56 in der RS Gruppe, nach RT waren es nur noch 5/184, 5/128 in der FSRT Gruppe und 0/56 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 52/184 Patienten eine GRK-Grad II, davon waren 35/128 in der FSRT Gruppe und 27/56 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 37/128 Patienten, 27/128 in der FSRT Gruppe und 10/56 in der RS Gruppe. Vor RT hatten 42/184 Patienten eine GRK-Grad III, 29/128 in der FSRT Gruppe, 13/56 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 46/184 Patienten, 29/128 in der FSRT Gruppe, 17/56 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 33/184 Patienten eine GRK-Grad IV, 20/128 in der FSRT Gruppe, 13/56 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 42/184 Patienten, 27/128 in der FSRT Gruppe, 15/56 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 44/184 Patienten mit eine GRK-Grad

V, 33/128 in der FSRT Gruppe, 11/56 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 54/184 Patienten, 40/128 in der FSRT Gruppe, 14/56 in der RS Gruppe.

Tabelle 4: Hörvermögen vor und nach RT nach der GRK (Kessel et al., 2017, Tab. 2)

	GRK	Gesamtkollektiv [n]	FSRT [n]	RS [n]
Vor RT	I	13	11	2
	II	52	35	17
	III	42	29	13
	IV	33	20	13
	V	44	33	11
Nach RT	I	5	5	0
	II	37	27	10
	III	46	29	17
	IV	42	27	15
	V	54	40	14

In Tabelle 5 sieht man die Patienten eingeteilt nach GRK-Grad vor RT und zu welchem GRK-Grad sie sich nach RT verändert haben. Auffallend sind die Patienten deren GRK sich nach RT verbessert hat, insgesamt waren dies 4 Patienten: in der RS Gruppe hatten zwei Patienten vor RT einen GRK-Grad IV und nach RT einen GRK-Grad III; in der FSRT Gruppe hatte 1 Patient vor RT einen GRK-Grad III und nach RT einem GRK-Grad II, sowie ein Patienten mit einem GRK-Grad IV vor RT und einem GRK-Grad III nach RT.

Tabelle 5: Hörvermögen verändert vor und nach RT anhand der GRK (Kessel et al., 2017, Tab. 2)

	GRK vor RT	GRK nach RT				
Gesamt		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	5	4	2	1	1
	Grad II	0	32	15	5	0
	Grad III	0	1	26	12	3
	Grad IV	0	0	3	24	6
	Grad V	0	0	0	0	44
FSRT		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	5	4	1	0	1
	Grad II	0	22	9	4	0
	Grad III	0	1	18	8	2
	Grad IV	0	0	1	15	4
	Grad V	0	0	0	0	33
RS		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	0	0	1	1	0
	Grad II	0	0	7	1	0
	Grad III	0	0	8	4	1
	Grad IV	0	0	2	9	2
	Grad V	0	0	0	0	11

2.1.3 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

Unser Patientenkollektiv unterteilt sich in zwei Subgruppen, je nach Bestrahlungstechnik. Von 184 Patienten wurden 56/184 (30,4%) mittels RS mit einer einmaligen Bestrahlung von einer medianen Gesamtdosis von 12 Gy (Spannweite: 12-20 Gy) behandelt. 128/184 (69,6%) Patienten wurden mittels FSRT mit einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy per medianen Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite: 1,8-5 Gy) behandelt.

Die Bildgebung zur Bestrahlungsplanung erfolgte mittels MRT in T1-Gewichtung mit Kontrastmittel(Gadolinium)-Gabe, zur Bestimmung des makroskopischen Tumorvolumens (GTV). Außerdem erfolgte noch eine CT. Das Planungsvolumen (PVT) wurde anhand des GTV mit einem zusätzlichen Sicherheitsabstand von 1-2 mm berechnet. Die Dosis für die RS wurde als 80% Isodose beschrieben und für die FSRT als 95%. Das mediane PTV für die RS-Patienten betrug 1.03 ml (Spannweite: 0.09-5.36 ml); für die FSRT Bestrahlungen betrug das mediane PTV 3.57 ml (Spannweite: 0.1-41.1 ml).

Die RT wurde mittels dem Varian Trilogy Linearbeschleuniger (LINAC; Varian, Palo Alto, CA, USA) durchgeführt. Die Planung und genaue Lagerung für die RT, sowohl für die RS als auch für die FSRT, wurden mittels einer thermoplastischen Maske (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland), welche für jeden Patienten individuell angefertigt wird, und dem röntgenbasierten Überwachungssystem ExacTrac (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland), welches eine hochgenauen Positionierung des Patienten während der gesamten RT garantiert, durchgeführt.

Es gab einzelne Fälle von Bestrahlungen, die von dem üblichen Therapiekonzept abweichen, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Abweichende Bestrahlungspläne RS, FSRT

RT	GD [Gy]	ED [Gy]	Fraktionen [n]	PTV [ml]
RS	15	15	1	1,23
	20	20	1	0,54
FSRT	25	5	5	1,33
	30	3	10	17,18
	36	3	12	8,78
	52	1,8	29	6,01
	52	1,8	29	4,55
	56	1,8	31	1,92

2.2 Methodik der Datenerfassung

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Erfassung und Auswertung der Daten für diese Arbeit . Es Im ersten Teil wird dargelegt, wie die Daten zur Krankengeschichte und zur Bestrahlungstherapie sowie der Hörfunktion vor und nach der RT von Kessel et al 2017 (Kessel et al., 2017) gesammelt wurden. Im

Anschluss wird erläutert, wie die Bestrahlungspläne retrospektiv konturiert wurden, um das Volumen der Cochlea und die an ihr angewandte Strahlungsdosis zu ermitteln. Es folgt die Erläuterung zu den Berechnungen der Daten mit den unterschiedlichen Programmen und die Berechnungen zur Signifikanz. Für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 werden die Berechnungen zur BED in Tabelle 10Tabelle 11 dargelegt.

2.2.1 Klinische Patientenparameter

Die Patientendaten wurden bereits im Rahmen des Therapieabschlusses oder eines Follow-up-Termins prospektiv, für spätere Studien, in standardisierter Form durch die Datenbank des Instituts für Radioonkologie gesammelt. Im Rahmen der Therapieplanung wurde bei jedem Patienten eine Hörprüfung zur Einteilung in die Gardner-Robertson-Klassifizierung vor Beginn und nach Abschluss der RT durchgeführt. Follow-up-Untersuchungen zur Kontrolle der Tumorregression wurden zunächst 6 Monate nach der Therapie, des Weiteren jährlich oder bei Bedarf veranlasst. Kessel et al 2017 nutzten diese Datenbank, um das Patientenkollektiv für ihre Studie retrospektiv zu erstellen.

Folgende Parameter der Patienten und der Bestrahlungstherapie wurden in einer Tabelle dokumentiert:

- Therapierelevante Patientenparameter: Geburts-/Todesdatum, Erstdiagnosedatum, Tumorlokalisation, Vortherapien, weitere relevante Diagnosen wie Neurofibromatose Typ 2
- Parameter zur RT: Datum des Therapiebeginns und -endes, Bestrahlungstechnik, Bestrahlungsplanung und -schema, Gesamt-/Einzeldosis, PTV
- Ergebnisse der Hörprüfung vor und nach RT anhand der Gardner-Robertson-Klassifizierung
- Rezidive und gegebenenfalls Folgetherapien
- Dokumentation des letzten Kontakts mit Patienten

2.2.2 Volumetrische Analyse

Bei der volumetrischen Analyse wurden 4 Patienten aufgrund fehlender oder nicht zu bearbeitender Bestrahlungsplänen aus der Studie ausgeschlossen, ein Patient aus der RS-Gruppe und drei Patienten aus der FSRT-Gruppe.

Im Folgenden wird dargelegt, nach welcher Methode das Volumen der Cochlea auf der behandelten Seite der Patienten bestimmt wurde und wie die Strahlendosis für dieses Volumen berechnet wurde.

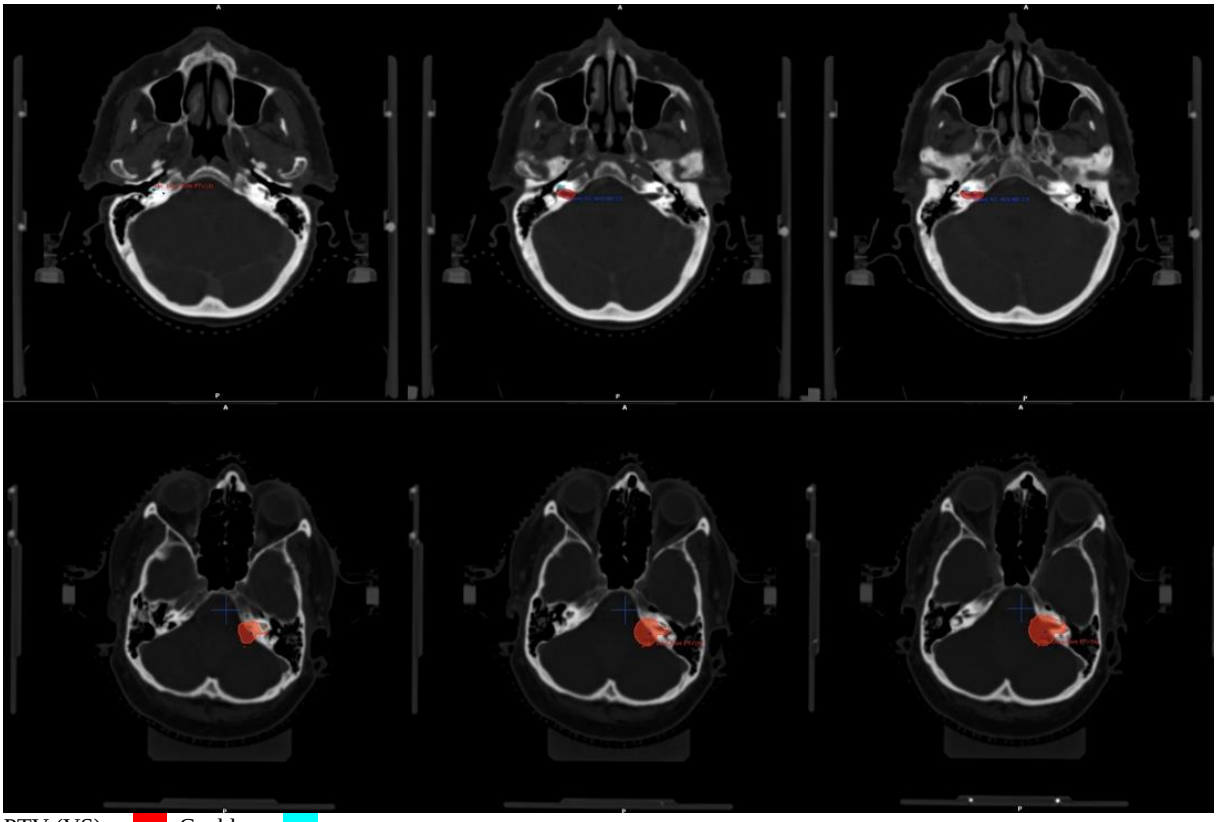
Dafür wurde in insgesamt 180 Bestrahlungsplänen die Cochlea auf der behandelten Seite nachkonturiert und retrospektiv die dort wirkende Strahlendosis anhand des bereits erstellten Bestrahlungsplans berechnet. Hierfür wurde für insgesamt 124 Pläne von Februar 2002 bis April 2008 die Brainscan RT Planning Software (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) verwendet. Ab Mai 2008 bis Dezember

2015 wurden weitere 56 Pläne mittels iPlan RT Planning Software (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) ausgewertet.

2.2.2.1 Konturieren des Cochlea Volumens

Die Konturierung der Cochlea wurde durch zwei Programme durchgeführt, da es 2008 einen institutsinternen Wechsel der Software gab. Für die Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patienten eine Computertomographie durchgeführt. Die Cochlea wurde in CTs konturiert, da die Darstellung der Cochlea in der knöchernen Struktur des Schädels besser war als im MRT. Die Cochlea wurde in mehreren Schnittbildern eingezeichnet, um am ehesten ein 3D-getreues Volumen zu erhalten, siehe
PTV (VS) = ; Cochlea =

Abbildung 1. Das neu konturierte Volumen der Cochlea wurde in einer Kopie des Bestrahlungsplans als *Cochlea*-Struktur gespeichert.



PTV (VS) = ; Cochlea =

Abbildung 1: Darstellung der horizontalen CT-Schnittbilder mit Konturierung des PTV.

2.2.2.2 Volumetrische Kalkulationen

Die volumetrische Auswertung wurde in den Bestrahlungsplänen anhand des Dosisvolumenhistogramms durchgeführt, siehe

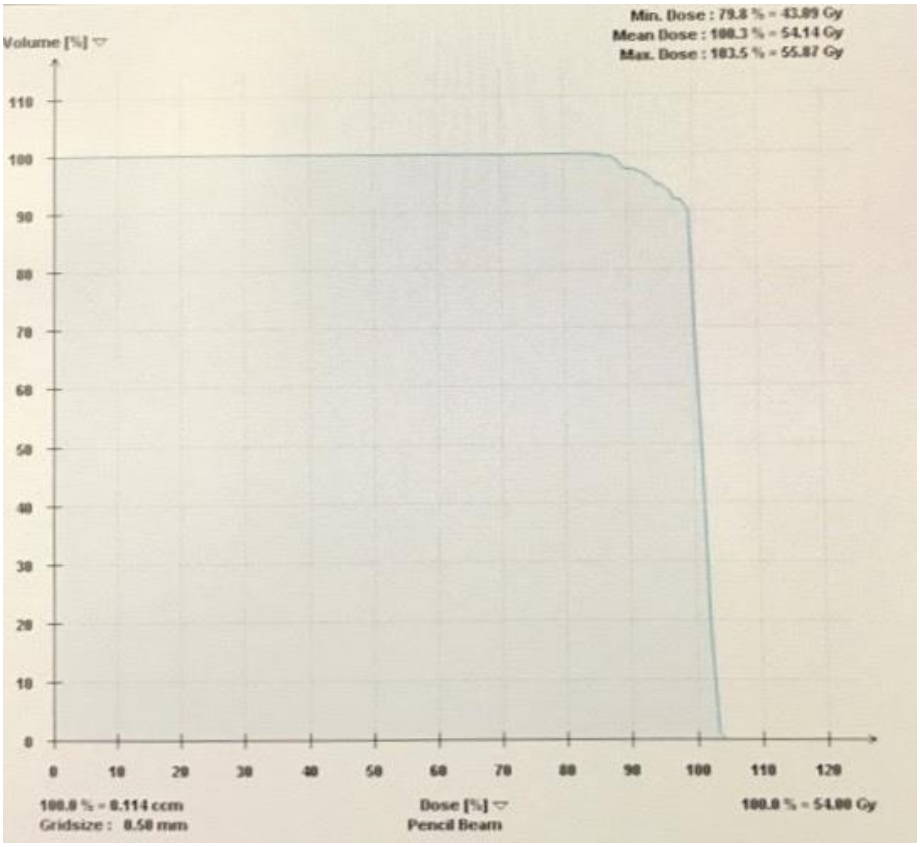


Abbildung 2. So konnten die genaue Bestrahlungsdosis am Volumen der Cochlea rückwirkend berechnet werden. Hierfür wurden V_x -Werte (V_x = % /ccm Volumen d. Cochlea, das x% der Dosis erhalten hat) in Schritten von 5% bestimmt.

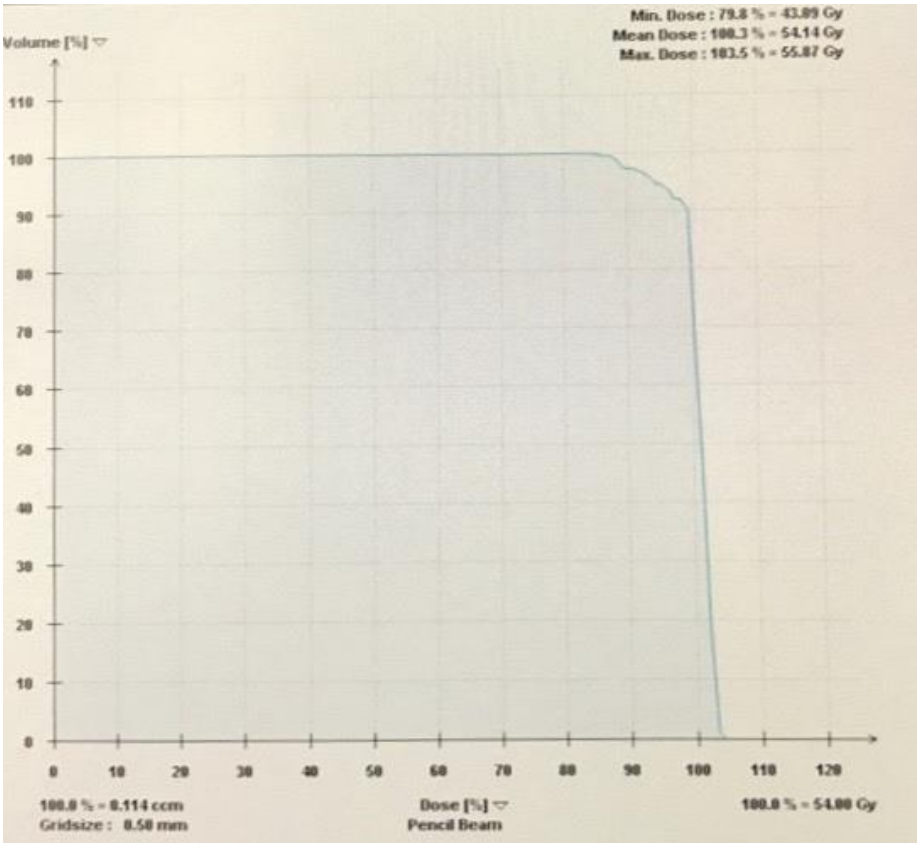


Abbildung 2: Dosisvolumenhistogramm

2.2.3 Statistische Auswertung

Zur Bearbeitung der deskriptiven Daten wurde das Programm Microsoft® Excel für Mac Version 16.28 (19081202) und IBM® SPSS® Statistics Subscription Build 1.0.0.1347 64-Bit-Version verwendet. Für die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests zur Berechnung der Signifikanz und der Effektstärke bei unabhängigen Stichproben, die nicht unbedingt normalverteilt sind, wurde auch das Programm IBM® SPSS® Statistics Subscription Build 1.0.0.1347 64-Bit-Version verwendet. Die Graphen wurden mit IBM® SPSS® Statistics Subscription Build 1.0.0.1347 64-Bit-Version erstellt.

Ziel ist die Verwerfung von H0.1, H0.2 bei einer Signifikanz von <0,05 für die aufgeführten Gruppen und Variablen.

Bei Patienten mit einer Signifikanz von <0,05 wurde außerdem die Effektstärke berechnet, siehe die untenstehende Formel (Faller, 2004).

Effektstärke = $r = z/\sqrt{n}$

- $0{,}1 \leq r < 0{,}3$ = kleiner Effekt
- $0{,}3 \leq r < 0{,}5$ = mittlerer Effekt
- $0{,}5 \leq r$ = starker Effekt

2.2.4 Biologische Äquivalenzdosis Patientenkollektiv ab Mai 2008

Für die Berechnungen der BED entstand aufgrund des Softwarewechsels ein zweites Patientenkollektiv ab Mai 2008. In der aktuellen Bestrahlungssoftware iPlan RT Planning Software (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) ab 2008 wurden mehr Werte angegeben. Zum Beispiel wurde der Mittelwert der Bestrahlungsdosis an der nachträglich konturierten Cochlea angezeigt, wodurch es möglich war, anhand unten genannter Formel die BED zu berechnen.

2.2.4.1 Patientencharakteristika des Patientenkollektivs ab Mai 2008

Die Gesamtzahl der Patienten, die ab Mai 2008 mit der neueren Software behandelt wurden, war n = 56. Bei ihnen wurde die durchschnittliche Bestrahlungsdosis an der nachträglich konturierten Cochlea zur Berechnung der BED ermittelt.

Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag bei 57 Jahren (Spannweite: 16-82 Jahren), der Altersmedian bei Therapiebeginn lag bei 60 Jahren (Spannweite:16–85 Jahren). Das Vestibularis-Schwannom befand sich bei 45/56 (80,4%) Fällen sowohl intra- als auch extrameatal. In 11/56 (19,6%) Fällen war es rein intrameatal lokalisiert und in 0/56 (0%) Fällen lag das Vestibularis-Schwannom rein extrameatal.

In 1/56 (1,8%) Fällen wurde das Vestibularis-Schwannom bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 2 diagnostiziert und behandelt. Bei 14/56 (25,0%) Patienten wurde bereits vor RT eine Resektion des Vestibularis-Schwannoms vorgenommen. Der Median der Monate zwischen Operation und RT lag bei 36,5 Monaten (Spannweite: 2-142 Monaten). Die Patientencharakteristika dieses Sub-Kollektivs ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht der Patientencharakteristika des Patientenkollektivs ab Mai 2008 n=56

		Gesamtkollektiv		FSRT	RS
Anzahl der Patienten [n]		56		41	15
Anzahl der Bestrahlungstherapien [n]		56		41	15
Medianes Alter bei Erstdiagnose (Spannweite) [Jahre]		57 (16–82)		57 (20–81)	57 (16–82)
Medianes Alter bei RT (Spannweite) [Jahre]		60 (16–85)		60 (23–81)	60 (16–85)
Mediane Dauer von ED bis RT (Spannweite) [Monate]		7 (1–146)		7 (1–146)	5 (1–92)
Lokalisation [n]	Intrameatal	11		2	9
		Rechts	4	1	3
		Links	7	1	6
	Extrameatal	0		0	0
		Rechts	0	0	0
		Links	0	0	0
	Intra- und Extrameatal	45		39	6
		Rechts	26	22	4
		Links	19	17	2
Lokalisation rechts		30		23	7

Lokalisation links		26	18	8
OP vor RT [n]		14	12	2
Mediane Dauer von OP bis RT (Spannweite) [Monate]		36,5 (2–142)	29,5 (2–142)	78,0(75–81)
Patienten mit Neurofibromatose [n]		1	1	0
	Mit OP vor RT	1	1	0
	Ohne OP vor RT	0	0	0

2.2.4.2 Patientencharakteristika nach Gardner-Robertson-Klassifikation für Patienten ab Mai 2008

In Tabelle 8 sieht man die Anzahl der Patienten eingeteilt nach GRK vor und nach RT. Vor RT hatten insgesamt 3/56 Patienten eine GRK-Grad I, 2/41 in der FSRT Gruppe und 1/15 in der RS Gruppe, nach RT waren es nur noch 0/56, 0/41 in der FSRT Gruppe und 0/15 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 10/56 Patienten eine GRK-Grad II, davon waren 9/41 in der FSRT Gruppe und 1/15 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 9/56 Patienten, 8/41 in der FSRT Gruppe und 1/15 in der RS Gruppe. Vor RT hatten 13/56 Patienten eine GRK-Grad III, 10/41 in der FSRT Gruppe, 3/15 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 13/56 Patienten, 9/41 in der FSRT Gruppe, 4/15 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 14/56 Patienten eine GRK-Grad IV, 8/41 in der FSRT Gruppe, 6/15 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 12/56 Patienten, 7/41 in der FSRT Gruppe, 5/15 in der RS Gruppe. Vor RT hatten insgesamt 16/56 Patienten mit eine GRK-Grad V, 12/41 in der FSRT Gruppe, 4/15 in der RS Gruppe; nach RT waren es insgesamt 22/56 Patienten, 17/41 in der FSRT Gruppe, 5/15 in der RS Gruppe.

Tabelle 8: Hörvermögen vor und nach RT nach der Gardner-Robertson-Skala für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56

	GRK	Gesamtkollektiv	FSRT	RS
Vor RT	I	3	2	1
	II	10	9	1
	III	13	10	3
	IV	14	8	6
	V	16	12	4
Nach RT	I	0	0	0
	II	9	8	1
	III	13	9	4
	IV	12	7	5
	V	22	17	5

In Tabelle 9 sieht man die Patienten eingeteilt nach GRK-Grad vor RT und zu welchem GRK-Grad sie sich nach RT verändert haben. Auffallend sind die Patienten deren GRK sich nach RT verbessert hat, insgesamt waren dies im Patientenkollektiv ab Mai 2008 zwei Patienten: in der RS Gruppe hatten zwei Patienten vor RT einen GRK-Grad IV und nach RT einen GRK-Grad III; keiner der Patienten in der FSRT Gruppe hatte eine Verbesserung des GRK-Grades.

Tabelle 9: Hörvermögen verändert vor und nach RT anhand der Gardner-Robertson-Skala beim Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56

	GRK vor RT	GRK nach RT				
Gesamt		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	0	1	0	1	1
	Grad II	0	8	2	0	0
	Grad III	0	0	9	2	2
	Grad IV	0	0	2	9	3
	Grad V	0	0	0	0	16
FSRT		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	0	1	0	0	1
	Grad II	0	7	2	0	0
	Grad III	0	0	7	1	2
	Grad IV	0	0	0	6	2
	Grad V	0	0	0	0	12
RS		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
	Grad I	0	0	0	1	0
	Grad II	0	1	0	0	0
	Grad III	0	0	2	1	0
	Grad IV	0	0	2	3	1
	Grad V	0	0	0	0	4

2.2.4.3 Berechnung der BED

Zur Berechnung wurde der Wert nd benutzt, dies ist die Einzeldosis multipliziert mit der Anzahl der Fraktionen, also die Gesamtdosis der Strahlendosis an der Cochlea. Dieser Wert wurde nach Konturierung der Cochlea im Bestrahlungsplan im Dosisvolumenhistogramm abgelesen.

Da für diese Berechnung ein einheitlicher Wert benutzt werden musste, konnten nur die Bestrahlungspläne nach Mai 2008, die mit der iPlan RT Planning Software (BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) bearbeitet wurden, genutzt werden. Der Mittelwert der Strahlendosis an der Cochlea von insgesamt 56 Patienten, 41 Patienten wurden mittels FSRT behandelt und 15 Patienten mittels RS wurde für die Rechnung verwendet. Für die Cochlea, welche als Hirngewebe bzw. normales Gewebe bewertet wurde, wurde der α/β-Wert 2 Gy verwendet (Kirkpatrick et al., 2017; Liu et al., 2003; Marsh et al., 2010). Rechnung zur biologischen Äquivalenzdosis, anhand der durch Konturierung der Cochlea eruierten Bestrahlungsdosis siehe Tabelle 10 und Tabelle 11.

Tabelle 10: Biologische Äquivalenzdosis für die RS-Patientengruppe nach Mai 2008

RT	Mittelwert Strahlendosis an der Cochlea (D) [Gy]	Einzeldosis nach Bestrahlungs-schema (d) [Gy]	Bestrahl-ungsfrak-tion [n]	Gesamtdosis nach Bestrahlungs-schema [nd]	BED = D[1+d/(α/β)] [Gy]
RS	12,22	12	1	12	85,54
	12,26	12	1	12	85,82
	13,13	12	1	12	91,91
	11,95	20,0	1	20	131,45
	13,77	12,0	1	12	96,39
	12,38	12,0	1	12	86,66
	11,24	12,0	1	12	78,68
	11,51	12,0	1	12	80,57
	10,27	12,0	1	12	71,89
	11,24	12,0	1	12	78,68
	12,14	12,0	1	12	84,98
	5,60	12,0	1	12	39,2
	12,34	12,0	1	12	86,38
	11,47	12,0	1	12	80,29
	13,34	12,0	1	12	93,38

Tabelle 11: Biologische Äquivalenzdosis für die FSRT-Patientengruppe nach Mai 2008

RT	Mittelwert der Strahlendosis an der Cochlea (D) [Gy]	Einzeldosis nach Bestrahlungs-schema (d) [Gy]	Bestrahl-ungsfrak-tion [n]	Gesamtdosis nach Bestrahlungs-schema [nd]	BED = D[1+d/(α/β)] [Gy]
FSRT	23,25	1,8	30	54	44,175
	28,85	1,8	29	52,2	54,815
	53,27	1,8	30	54	101,213
	52,13	1,8	30	54	99,047
	52,20	1,8	30	54	99,18
	52,15	1,8	30	54	99,085
	53,04	1,8	30	54	100,776
	52,49	1,8	30	54	99,731
	54,66	1,8	30	54	103,854
	53,69	1,8	30	54	102,011
	51,54	1,8	30	54	97,926
	53,84	1,8	30	54	102,296
	53,62	1,8	30	54	101,878
	50,35	1,8	30	54	95,665
	50,60	1,8	30	54	96,14
	53,06	1,8	30	54	100,814

	49,99	1,8	30	54	94,981
	50,47	1,8	30	54	95,893
	52,44	1,8	30	54	99,636
	52,89	1,8	30	54	100,491
	52,25	1,8	30	54	99,275
	53,14	1,8	30	54	100,966
	54,06	1,8	30	54	102,714
	53,38	1,8	30	54	101,422
	46,69	1,8	30	54	88,711
	52,29	1,8	30	54	99,351
	54,20	1,8	30	54	102,98
	54,25	1,8	30	54	103,075
	52,24	1,8	30	54	99,256
	53,55	1,8	30	54	101,745
	53,54	1,8	30	54	101,726
	52,42	1,8	30	54	99,598
	55,79	1,8	30	54	106,001
	52,51	1,8	30	54	99,769
	50,92	1,8	30	54	96,748
	54,14	1,8	30	54	102,866
	52,33	1,8	30	54	99,427
	49,21	1,8	30	54	93,499
	50,41	1,8	30	54	95,779
	52,20	1,8	30	54	99,18
	52,54	1,8	30	54	99,826

Zusätzlich wurde außerdem die BED (Gy) für die Dosis der Werte V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100 errechnet, z.B. V10 entspricht 10% der Gesamtdosis, allerdings wurde der Mittelwert an der Cochlea anstatt des geplanten Bestrahlungswertes verwendet. Die oben genannte Formel wurde wie folgt angepasst:

Es wurde die absolute Dosis in Gy für die Vx-Werte errechnet, indem die Dosis (Gy) von Vx mit dem prozentualen Wert des Volumens der Cochlea multipliziert wurde, z.B. V10 für RS mit 12 Gy Gesamtdosis: 10% der Gesamtdosis sind 1,2 Gy. In diesem Fall war: nd = ($\%_{Vx}$*Mittelwert Dosis (Gy)) z.B. für V10: nd = (0,1*Mittelwert Dosis (Gy)).

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse im Hinblick auf das Hörvermögen vor und nach RT sowie die volumetrische Analyse der Cochlea dargestellt. Außerdem wurden diese Ergebnisse abschließend auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Alle Ergebnisse wurden für das gesamte Patientenkollektiv von 180 Patienten ausgewertet, zudem in Kapitel 3.4 für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 mit 56 Patienten.

Es bestand bei keiner Untersuchung ein relevanter Unterschied zwischen der asymptotischen und der exakten Signifikanz.

3.1 Für das gesamte Patientenkollektiv

Die Daten des gesamten Patientenkollektivs wurden im Hinblick auf vier Inhalte ausgewertet. Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv im Hinblick auf die Bestrahlungsdosis an der Cochlea für die FSRT- und RS-Gruppe untersucht und verglichen. Im nächsten Schritt wurden die Patienten erneut in die FSRT- und RS-Gruppe unterteilt und zusätzlich in die Gruppen „brauchbares Hörvermögen“ und „nicht brauchbares Hörvermögen“ eingeteilt und vor und nach RT verglichen. Daraufhin wurde eine vergleichende Analyse für die FSRT- und RS-Gruppe bezüglich der GRK durchgeführt, zu diesem Zwecke wurden die Patienten für jede Bestrahlungstechnik erneut in Untergruppen eingeteilt, „Hörvermögen nicht verschlechtert nach RT“ und „Hörvermögen verschlechtert nach RT“. Abschließend wurden die Gruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert nach RT“ und „Hörvermögen verschlechtert nach RT“ für jeder Gruppe der Bestrahlungstechniken in Bezug auf die volumetrische Analyse der Bestrahlungsdosis an der Cochlea untersucht und verglichen.

3.1.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis

Der Median der minimalen Dosis an der Cochlea für die RS-Gruppe beträgt 5,40 Gy (Spannweite: 0,00–11,80 Gy); für die FSRT-Gruppe 39,79 Gy (Spannweite: 0,00–54,90 Gy). Der Median der maximalen Dosis an der Cochlea für die RS-Gruppe beträgt 12,36 Gy (Spannweite: 6,19–15,90 Gy); für die FSRT-Gruppe 54,32 Gy (Spannweite: 2,97–90,00 Gy). Der Median des Cochlea-Volumens beträgt insgesamt 0,130 ccm (Spannweite: 0,050–0,210 ccm); für die RS-Gruppe 0,140 ccm (Spannweite: 0,050–0,210 ccm); für die FSRT-Gruppe 0,130 ccm (Spannweite: 0,050–0,200 ccm).

Die min. und die max. Dosis in % der Gesamtdosis wurden berechnet, indem der absolute Wert der min. und max. Dosis für jeden Patienten als Prozentwert der Gesamtdosis berechnet wurde. Dies ist kein Wert, der durch die volumetrische Analyse durch eine Software berechnet wurde, sondern der nachträglich aus den Rohdaten berechnet wurde.

Die min. Dosis (% von der Gesamtdosis) für die FSRT-Gruppe liegt bei 73,69%, für die RS-Gruppe ist sie 45,00%; die max. Dosis (% von der Gesamtdosis) für die FSRT-Gruppe ist 100,76%, für die RS-Gruppe liegt sie bei 103,00%.

Die Ergebnisse der Konturierung zeigen, dass ein größeres Volumen der Cochlea (%) mit einem höheren prozentualen Anteil der Gesamtdosis bestrahlt wurde Tabelle 12.

Tabelle 12: Ergebnisse der Konturierung der Cochlea und der Auswertung der Bestrahlungspläne per Dosisvolumenhistogramm

	Gesamtkollektiv N=180		FSRT n=125		RS n=55	
	Median	SD	Median	SD	Median	SD
Min. Dosis (Spannweite) [Gy]	-		39,79 (0,00–54,90)	13,10	5,40 (0,00–11,80)	2,80
Min. Dosis (Spannweite) [% von der Gesamtdosis]	-		73,69 (0,00–183,000)	26,06	45,00 (0,00–98,33)	23,26
Max. Dosis (Spannweite) [Gy]	-		54,32 (2,97–90,00)	8,67	12,36 (6,19–15,90)	1,65
Max. Dosis (Spannweite) [% von der Gesamtdosis]	-		100,76 (8,25–300,00)	23,08	103,00 (51,58–132,50)	14,37
Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]	0,130 (0,050–0,210)	0,03	0,130 (0,050–0,200)	0,03	0,140 (0,050–0,210)	0,03
Vx = Volumen der Cochlea [%], dass x% der Dosis erhalten hat						
		V10	100,00	0,32	100,00	0,32
		V20	100,00	2,91	100,00	3,53
		V30	100,00	6,46	100,00	9,40
		V40	100,00	10,28	100,00	15,81
		V50	100,00	12,04	99,32	22,62
		V60	100,00	16,47	97,06	27,04
		V70	100,00	18,16	89,20	30,41
		V75	100,00	20,26	76,84	31,17
		V80	99,23	22,42	64,21	31,45
		V85	94,43	26,59	47,66	31,60
		V90	84,80	29,99	36,80	30,81

	V95	53,06	34,29	21,30	28,85
	V100	1,69	25,48	0,48	25,87
	V105	0,00	1,54	0,00	19,82
	V110	0,00	0,00	0,00	15,06
	V115	0,00	0,00	0,00	8,80

H0.1 = kein Unterschied zwischen den unabhängigen Variablen– das heißt es gibt keinen Unterschied zwischen den Bestrahlungsgruppen FSRT und RS, siehe Tabelle 13.

Tabelle 13: Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse anhand des Mann-Whitney-U-Tests für das gesamte Patientenkollektiv zu oben genannten Variablen. Signifikanz < 0,05 ist in der Tabelle blau hinterlegt

		Asymptotische Signifikanz	Korrelationskoeffizient = Effektstärke n = 180
HV nach GRKvor RT		0,975	
HV nach GRK nach RT		0,991	
Volumen Cochlea [ccm]		0,410	
Min. Dosis an der Cochlea [Gy]		0,000	0,703
Max. Dosis an der Cochlea [Gy]		0,000	0,771
Vx = Volumen der Cochlea [%], dass x% der Dosis erhalten hat			
	V10	0,058	
	V20	0,044	0,150
	V30	0,002	0,235
	V40	0,000	0,318
	V50	0,000	0,454
	V60	0,000	0,478
	V70	0,000	0,502
	V75	0,000	0,512
	V80	0,000	0,500
	V85	0,000	0,459
	V90	0,000	0,435
	V95	0,000	0,326
	V100	0,703	
	V105	0,000	0,270
	V110	0,002	0,227
	V115	0,033	0,159

Effektstärke = stark; = mittel; = schwach

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden RT-Gruppen FSRT (n=125) und RS (n=55) in den von der Bestrahlungstechnik abhängigen Variablen: Median min./max. Dosis (Gy). Außerdem signifikant ist V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V105, V110, V115 des Cochlea-Volumens (%). Das heißt, dass zwischen beiden Gruppen, FSRT und RS, ein signifikanter Unterschied besteht, wie viel % des Volumens der Cochlea mit 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75,

80, 85, 90, 95, 105, 110, 115% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Es besteht kein signifikanter Unterschied darin, wie viel % des Volumens der Cochlea mit 10% und 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Cochlea-Volumens.

Für die Variablen mit $p<0,05$ kann man H0.1 verwerfen, denn es besteht ein signifikanter Unterschied für beide Gruppen.

3.1.2 Brauchbares Hörvermögen

Die Patienten wurden jeweils für die FSRT- und RS-Gruppe in zwei Subgruppen eingeteilt: die Gruppe „brauchbares Hörvermögen“, welche die GRK-Grade I, II einschließt, und die Gruppe „nicht brauchbares Hörvermögen“, welche die GRK-Grade III, IV, V einschließt. Diese Gruppen wurden jeweils zum Zeitpunkt vor und nach RT verglichen.

In der FSRT-Gruppe hatten vor RT 30/125 (24,0%) Patienten ein brauchbares Hörvermögen (GRK-Grade I, II), nach RT hatten 26/30 (86,7%) dieser Patienten ein brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten. In der RS-Gruppe hatten vor RT 19/55 (34,6%) Patienten ein brauchbares Hörvermögen (GRK-Grade I, II), nach RT hatten 10/19 (52,6%) dieser Patienten ein brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten.

Es wurden das Volumen der Cochlea (ccm), die min./max. Dosis (Gy) für die Subgruppen „Brauchbares Hörvermögen beibehalten nach RT“ (Brauchbares HV =) und „Brauchbares Hörvermögen nicht beibehalten nach RT“ (HV ↓/↑) errechnet, siehe Tabelle 14.

In der FSRT-Gruppe sind das Volumen der Cochlea (ccm) und die min. Dosis (Gy) in der Gruppe mit beibehaltenem brauchbaren Hörvermögen größer als in der Gruppe ohne das Beibehalten des brauchbaren Hörvermögen, nur die max. Dosis (Gy) ist hier größer. In der RS-Gruppe sind das Volumen der Cochlea (ccm) und die max. Dosis (Gy) in der Patientengruppe mit dem beibehaltenen Hörvermögen kleiner als in der Gruppe mit dem nicht beibehaltenen Hörvermögen, lediglich die min. Dosis (Gy) ist hier größer.

Tabelle 14: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT und Vergleich zwischen den Patienten mit nach RT weiterhin brauchbarem Hörvermögen und den Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen verloren haben

Nach RT		FSRT		RS	
		Median	SD	Median	SD
Brauchbares HV = [n]		30/45	-	10/19	-
	Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]	0,134 (0,070–0,180)	0,03	0,145 (0,050–0,200)	0,04

	Min. Dosis (Spannweite) [Gy]	41,010 (8,70–50,70)	11,51	5,400 (1,080–8,570)	2,28
	Max. Dosis (Spannweite) [Gy]	54,000 (24,42–56,70)	5,79	12,000 (8,640–12,820)	1,25
HV ↓/↑ [n]		15/45	-	9/19	-
	Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]	0,130 (0,100–0,190)	0,03	0,150 (0,110–0,200)	0,03
	Min. Dosis (Spannweite) [Gy]	33,000 (0,000–50,540)	17,62	2,400 (0,000–8,730)	3,16
	Max. Dosis (Spannweite) [Gy]	54,600 (52,800–56,100)	0,822	12,480 (8,640–13,080)	1,36

HV: Hörvermögen, =: beibehalten, ↓/↑: nicht beibehalten

Bei genauerer Betrachtung von GRK-Grad I und GRK-Grad II (Tabelle 15) ist erkennbar, dass in der FSRT-Gruppe deutlich mehr Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT waren. Darüber hinaus lässt sich ebenfalls sehen, dass in der FSRT-Gruppe die Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, dieses Hörvermögen beizubehalten und eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass es sich verschlechtert. In der RS-Gruppe trifft dies nicht zu, obwohl das Patientenkollektiv hier deutlich kleiner ist – nicht nur numerisch, sondern auch prozentual vom gesamten Patientenkollektiv.

Tabelle 15: GRK-Grad I und II nach RT

Vor RT	Nach RT	FSRT		RS	
		n = 125	%	n = 55	%
GRK I	Gleich geblieben	5/11	45,5	0/2	0,0
	Verschlechtert	6/11	54,6	2/2	100,0
GRK II	Gleich geblieben	21/34	61,8	10/17	58,8
	Verschlechtert	13/34	38,2	7/17	41,2

3.1.3 Gardner Robertson Klassifikation

In Tabelle 16 und Abbildung 3 sieht man jeweils für die FSRT- und die RS-Gruppe die absoluten und Prozentwerte der GRK nach RT, eingeteilt nach „verbessert“, „gleichgeblieben“ und „verschlechtert“ mit einer Signifikanz von p=0,482.

Tabelle 16: Vergleich der Veränderung der GRK zwischen den Bestrahlungsgruppen FSRT und RS nach RT

GRK nach RT	FSRT		RS	
	n	%	n	%
Verbessert	2	1,6	2	3,6
Gleich geblieben	90	72,0	37	67,2
Verschlechtert	33	26,4	16	29,1

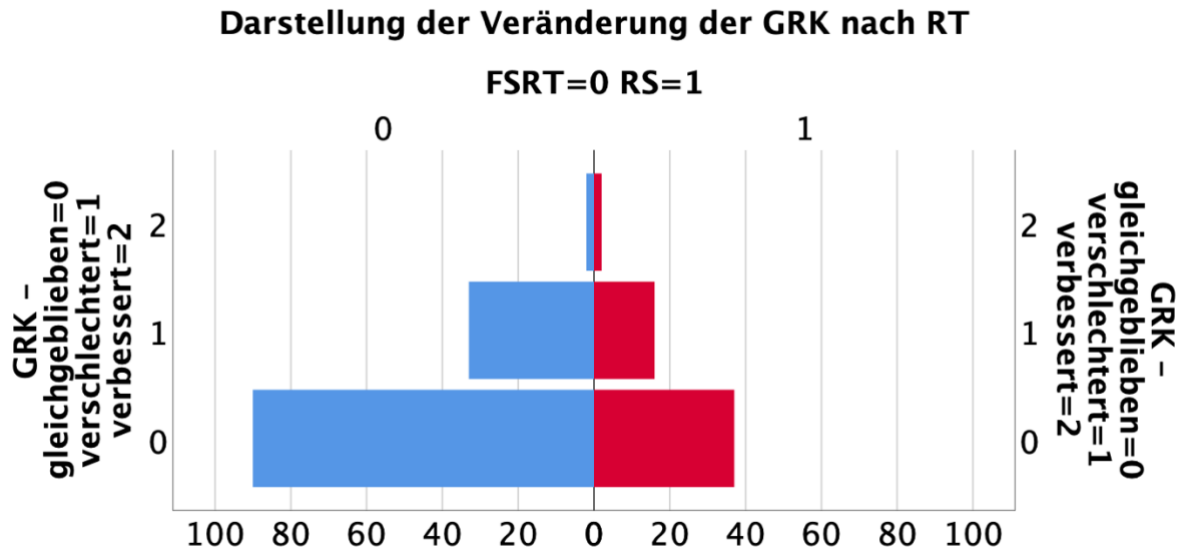


Abbildung 3: Darstellung der Veränderung der GRK nach RT eingeteilt in Hörvermögen verbessert = 2; gleich geblieben = 0; verschlechtert = 1 jeweils für die FSRT und die RS-Gruppe

In Tabelle 17 sowie Abbildung 4 und Abbildung 5 ist die Veränderung des Hörvermögens anhand der Einteilung nach der Gardner-Robertson-Klassifikation (I-V) dargestellt.

Es ist erkennbar, dass der prozentuale Anteil des gleich gebliebenen Hörvermögens vor und nach RT, gemessen anhand der GRK, bei der FSRT-Gruppe für alle GRK-Grade höher ist als bei der RS-Gruppe.

In beiden Gruppen ist der prozentuale Anteil der Patienten mit einer gleich bleibenden GRK von GRK-Grad I zu GRK-Grad V aufsteigend; in der GRK-Grad I Gruppe waren es für die FSRT Patienten 45,5%, für die RS Patienten 0,0%; in der GRK-Grad II Gruppe waren es für die FSRT Patienten 61,8%, für die RS Patienten 58,8%; in der GRK-Grad III Gruppe waren es für die FSRT Patienten 62,1%, für die RS Patienten 61,5%; in der GRK-Grad IV Gruppe waren es für die FSRT Patienten 75,0%, für die RS Patienten 69,2%; in der GRK-Grad V Gruppe waren es für die FSRT Patienten 100,0%, für die RS Patienten 100,0%.

Für die Verschlechterung der GRK verhält es sich entgegengesetzt. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der GRK sinkt mit einem höheren GRK-Grad: in der GRK-Grad I Gruppe waren es für die FSRT Patienten 54,5%, für die RS Patienten 100,0%; in der GRK-Grad II Gruppe waren es für die FSRT Patienten 38,2%, für die RS Patienten 41,2%; in der GRK-Grad III Gruppe waren es für die FSRT Patienten 34,5%, für die RS Patienten 38,5%; in der GRK-Grad IV Gruppe waren es für die FSRT Patienten 20,0%, für die RS Patienten 15,4%; in der GRK-Grad V Gruppe waren es für die FSRT Patienten 0,0%, für die RS Patienten 0,0%.

Tabelle 17: Veränderungen der Gardner-Robertson-Klassifizierung vor und nach RT jeweils für FSRT und RT nach Graden eingeteilt und in % ausgedrückt

GRK	FSRT								RS							
	Vor RT [n]	Nach RT [n]	GRK ↑		GRK =		GRK ↓		Vor RT [n]	Nach RT [n]	GRK ↑		GRK =		GRK ↓	
			n	%	n	%	n	%			n	%	n	%	n	%
I	11	5	0	0,0	5	45,5	6	54,5	2	0	0	0,0	0	0,0	2	100,0
II	34	21	0	0,0	21	61,8	13	38,2	17	10	0	0,0	10	58,8	7	41,2
III	29	18	1	3,5	18	62,1	10	34,5	13	8	0	0,0	8	61,5	5	38,5
IV	20	15	1	5,0	15	75,0	4	20,0	13	9	2	15,4	9	69,2	2	15,4
V	31	31	0	0,0	31	100,0	0	0,0	10	10	0	0,0	10	100,0	0	0,0

=: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

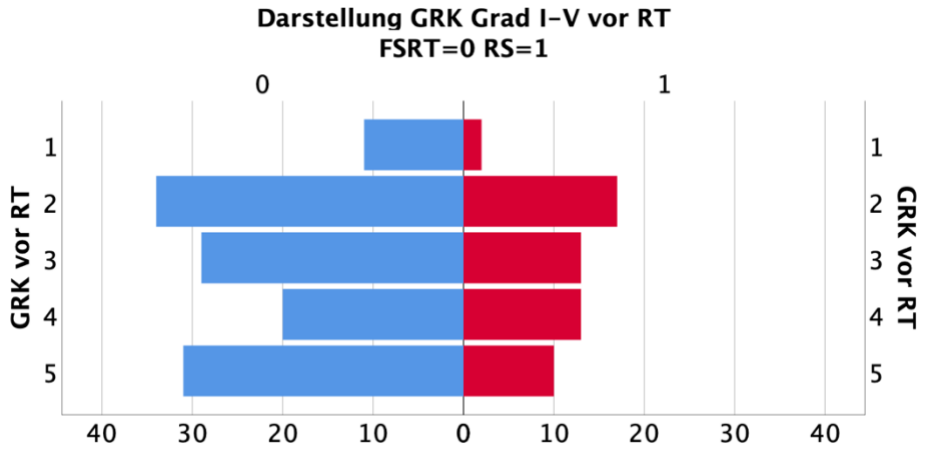


Abbildung 4: Darstellung der GRK-Grade I-V vor RT eingeteilt in FSRT und RS

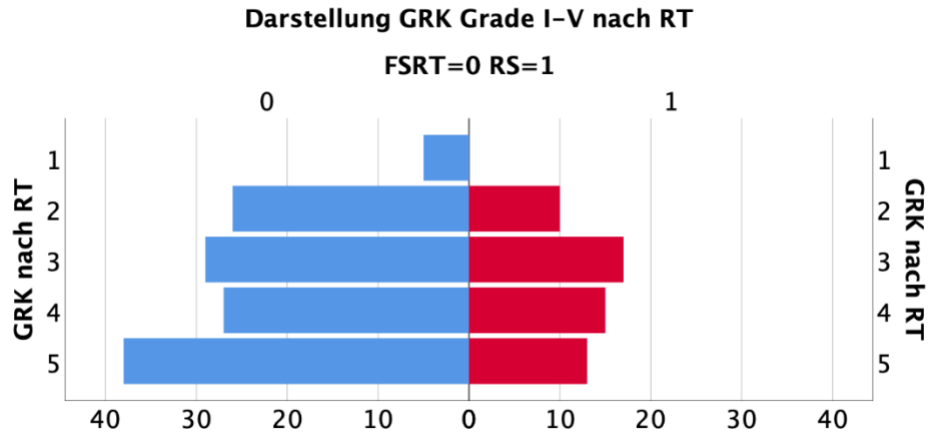


Abbildung 5: Darstellung der GRK-Grade I-V nach RT eingeteilt in FSRT und RS

In den folgenden Tabellen ist die Datenanalyse jeweils für FSRT (n=125), Tabelle 18, Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21, und RS (n=55), Tabelle 22Tabelle 23Tabelle 24Tabelle 25, dargestellt. Für jede Gruppe der GRK vor RT (I–V) wurden die Fälle in Subgruppen eingeteilt nach: verbessert, gleichgeblieben und verschlechtert nach RT. In der Einteilung verbessert/verschlechtert wurde außerdem untersucht, welche neue GRK die Patienten mit einer Veränderung der GRK nach RT hatten. Dargestellt wurden die Ergebnisse des medianen Cochlea-Volumens, Mediane min./max. Dosis (Gy), V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V80, V90, V100 des Cochlea-Volumens in %, das mit 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde.

In der FSRT-Gruppe (n=125) sieht man für die Patienten mit GRK-Grad I, dass die Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens eine höhere Dosis (%) auf ein größeres Volumen der Cochlea (%) erhalten haben. Für die Patienten des GRK-Grades II zeigten sich keine starken Unterschiede anhand der RT und dem Volumen der Cochlea. Für die Patienten des GRK-Grades III und IV konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit der schwerwiegenderen Verschlechterung des Hörvermögens (zu GRK-Grad V) einen prozentual größeren Anteil des Cochlea-Volumens hatten, das mit einer höheren Gesamtdosis (%) bestrahlt wurden. Allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass die Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens weniger Strahlendosis an der Cochlea erhalten haben. Die Gruppe der Patienten der GRK-Grad V ist hiervon ausgenommen, da eine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT nicht möglich war und es keine Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens gab.

Für die RS-Gruppe (n=55) wurde für die Patienten der GRK-Grade I und II festgesellt, dass die Patienten mit einer schwerwiegenderen Verschlechterung des Hörvermögens einen prozentual größeren Anteil des Cochlea-Volumens hatten, das mit einer höheren Dosis (%) bestrahlt wurden. Dies konnte sich für die Patienten der GRK-Grade III und IV nicht darstellen lassen. Die Gruppe der Patienten der GRK-Grad V ist hiervon ausgenommen, da eine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT nicht möglich war und es keine Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens gab.

Tabelle 18: FSRT: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V)

FSRT GRK-Grad I		n=11	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Gleich geblieben		5	0,120	37,800	54,000	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	93,56	63,83	0,00	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		6																
	Grad II	4	0,150	25,310	54,970	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,65	96,92	89,47	67,61	44,22	0,00	0,00	0,00
	Grad III	1	0,100	40,500	54,600	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,57	73,28	1,69	0,00	0,00	0,00
	Grad IV	0																
	Grad V	1	0,152	48,170	54,610	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	24,80	0,00	0,00	0,00

Tabelle 19: FSRT: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V)

FSRT GRK-Grad II		n=34	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		0																
	Grad I	0																
Gleich geblieben		21	0,139	43,710	54,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	80,10	2,12	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		13																
	Grad III	9	0,157	29,450	55,200	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,57	73,28	1,69	0,00	0,00	0,00
	Grad IV	4	0,115	34,200	54,600	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,89	99,45	95,00	77,35	4,63	0,00	0,00	0,00
	Grad V	0																

Tabelle 20: FSRT: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V)

FSRT GRK-Grad III		n=29	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		1																
	Grad I	0																
	Grad II	1	0,130	30,900	55,500	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,90	99,52	93,30	68,34	12,74	0,00	0,00	0,00
Gleich geblieben		18	0,131	40,895	54,600	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,82	92,11	0,37	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		10																
	Grad IV	8	0,115	30,330	53,400	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,04	92,16	73,82	35,81	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grad V	2	0,138	50,735	55,915	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	78,00	0,10	0,00	0,00

Tabelle 21: FSRT: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V)

FSRT GRK-Grad IV		n=20	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis ([Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		1																
	Grad I	0																
	Grad II	0																
	Grad III	1	0,150	35,700	55,200	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,15	84,05	59,78	3,69	0,00	0,00	0,00
Gleich geblieben		15	0,120	39,890	54,565	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,80	91,67	2,90	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		4																
	Grad V	4	0,145	47,190	54,310	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,01	100,00	16,95	0,00	0,00	0,00

Tabelle 22: RS: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V)

RS GRK-Grad I		n=2	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Gleich geblieben		0																
Verschlechtert		2																
	Grad II	0																
	Grad III	1	0,170	4,680	11,280	100,00	100,00	100,00	99,85	87,93	63,13	35,78	16,80	2,18	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grad IV	1	0,133	8,730	12,530	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,50	86,10	33,80	0,00	0,00	0,00
	Grad V	0																

Tabelle 23: RS: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V)

RS GRK-Grad II		n=17	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		0																
	Grad I	0																
Gleich geblieben		10	0,145	8,570	12,000	100,00	100,00	100,00	100,00	98,60	89,80	72,96	52,69	25,63	0,00	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		7																
	Grad III	6	0,150	0,420	12,480	99,45	99,45	98,80	98,40	96,33	86,12	69,34	48,92	28,48	5,31	0,00	0,00	0,00
	Grad IV	1	0,150	5,880	12,360	100,00	100,00	100,00	100,00	99,92	98,90	90,89	83,10	63,05	14,58	0,00	0,00	0,00
	Grad V	0																

Tabelle 24: RS: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I,II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V)

RS GRK-Grad III		n=13	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median [%]												
Nach RT						V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		0																
	Grad I	0																
	Grad II	0																
Gleich geblieben		8	0,135	4,680	12,240	100,00	100,00	100,00	99,00	95,39	85,16	68,67	52,27	31,82	2,49	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		5																
	Grad IV	4	0,106	8,340	12,420	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,51	92,65	64,07	11,91	0,00	0,00	0,00
	Grad V	1	0,180	0,000	10,920	99,93	99,93	99,29	97,67	89,70	53,74	27,08	8,74	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 25: RS: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V)

RS GRK-Grad-IV		n=13	Median	Median	Median	Median [%]												
Nach RT			Cochlea-Volumen [ccm]	Min. Dosis [Gy]	Max. Dosis [Gy]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100	V105	V110	V115
Verbessert		2																
	Grad I	0																
	Grad II	2	0,139	6,445	12,870	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,65	94.55	85,15	66,70	44,90	29,90	1,95	0,00
	Grad III	0																
Gleich geblieben		9	0,131	7,420	12,720	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,80	91,67	2,90	0,00	0,00	0,00
Verschlechtert		2																
	Grad V	2	0,145	47,190	54,310	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,90	96,44	76,27	52,10	0,20	0,00	0,00	0,00

3.1.4 Cochlea Volumen und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson Klassifikation

Für diese Auswertung wurden die Fälle mit einer Gardner-Robertson-Klassifikation V ausgeschlossen, da hier keine Verschlechterung des Hörvermögens mehr möglich ist. In die Gruppe „nicht verschlechtert“ wurden sowohl die Patienten, deren GRK gleichgeblieben ist, als auch die Patienten, deren GRK sich verbessert hat, eingeschlossen, da ansonsten die Gruppen zu klein wären.

Siehe Tabelle 26 und Abbildung 6 für die genauen Ergebnisse für die jeweilige Bestrahlungstechnik.

In der FSRT-Gruppe zeigte sich, dass die Patienten, deren Hörvermögen sich verschlechterte, ein größeres medianes Volumen der Cochlea (ccm) haben, eine höhere mediane maximale Dosis als die Patientengruppe, deren Hörvermögen sich nicht verschlechtert hat. Der Wert V100, also das Volumen der Cochlea, welches 100% der Gesamtdosis erhalten hat, war in der Gruppe mit Verschlechterung des Hörvermögens größer, als in der Gruppe ohne Verschlechterung des Hörvermögens.

In der RS-Gruppe zeigte sich, dass die mediane maximale Dosis (Gy) an der Cochlea der Patienten mit Verschlechterung des Hörvermögens größer als das der Patienten ohne Hörverschlechterung war. Zusätzlich, sind in der Patientengruppe, deren Hörvermögen sich verschlechtert hat, sind die Werte V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100, also das Volumen der Cochlea, das 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100% der Gesamtdosis erhalten hat, größer ls bei den Patienten ohne Verschlechterung des Hörvermögens.

Die Anzahl an Patienten, deren Cochlea mit > 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, war so gering, dass der Median für V105, V110, V115 = 0,000 % war. Für eine Darstellung des Hörvermögens dieser Patienten siehe Abbildung 10Abbildung 11Abbildung 12Abbildung 13. Keiner der FSRT Patienten erhielt > 105% der Gesamtdosis an der Cochlea.

Tabelle 26: Gruppen FSRT (n=94) und RS (n=45) in Subgruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“: Median des Cochlea-Volumens (ccm); Min. Dosis (Gy); Max. Dosis (Gy); Cochlea-Volumen (%) bei $V_{10\text{-}100\%}$ der Gesamtdosis für das gesamte Patientenkollektiv

	FSRT		RS	
Nach RT	HV =/↑ (n=61)	HV ↓ (n=33)	HV =/↑ (n=29)	HV ↓ (n=16)
Medianes Vol.Cochlea [ccm]	0,130	0,136	0,140	0,137
Median Min. Dosis [Gy]	39,890	35,700	5,400	3,945
Median Max. Dosis [Gy]	54,565	54,600	12,120	12,360

	Median Cochlea-Volumen [%]			
V10	100,00	100,00	100,00	100,00
V20	100,00	100,00	100,00	100,00
V30	100,00	100,00	100,00	100,00
V40	100,00	100,00	100,00	99,93
V50	100,00	100,00	98,92	98,66
V60	100,00	100,00	89,14	97,05
V70	100,00	99,77	73,88	92,04
V75	100,00	98,14	65,70	85,96
V80	99,80	93,81	55,18	71,89
V85	96,58	87,63	44,80	55,70
V90	89,62	73,28	32,96	40,72
V95	57,00	48,91	17,88	20,99
V100	0,91	5,49	0,24	2,00
V105	0,00	0,00	0,00	0,00
V110	0,00	0,00	0,00	0,00
V115	0,00	0,00	0,00	0,00

HV: Hörvermögen, =: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

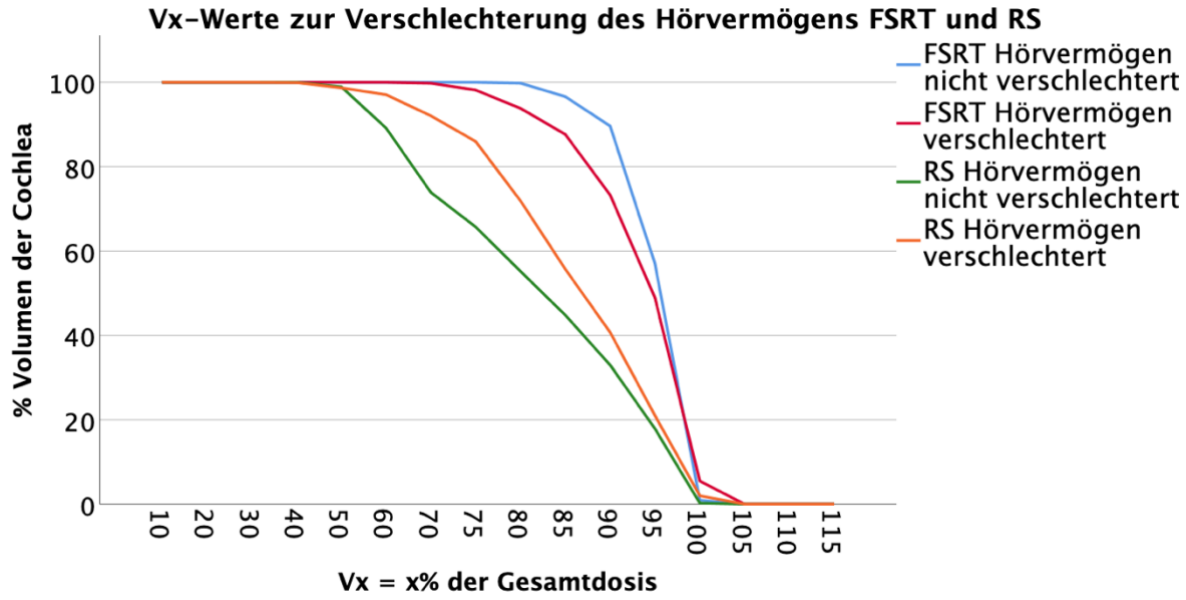


Abbildung 6: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert" nach RT

Es folgt eine kurze Darstellung der Anzahl der Patienten, die mit >100 % der Gesamtdosis an der Cochlea bestrahlt wurden, siehe Tabelle 27, für Abbildung 10Abbildung 11, Abbildung 12Abbildung 13 siehe Anhang.

Tabelle 27: Darstellung der Patienten (n), deren Cochlea mit >100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde aufgeteilt nach FSRT- und RS-Gruppe, sowie nach Hörvermögen nach RT in „gleichgeblieben", „verschlechtert", „verbessert"

	FSRT (n)			RS (n)		
Nach RT	HV =	HV ↓	HV ↑	HV =	HV ↓	HV ↑
V105	5	1	0	10	1	1
V110	0	0	0	3	0	1
V115	0	0	0	2	0	0

HV: Hörvermögen, =: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

Die Prüfung der Signifikanz für die oben gezeigte Analyse entspricht am ehesten der Gruppe 4 in der unten aufgeführten Tabelle 28. Für die FSRT-Gruppe gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen, „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert", für die Werte V10, V20, V30, V60, V70 mit einer mittelstarken Effektstärke. Jedoch konnte ein Unterschied zwischen beiden Gruppen anhand des Medianes des Volumens der Cochlea, das mit 10, 20, 30, 60, 70% des Gesamtvolumens bestrahlt wurde, nur bei V70 gezeigt werden, hier war der Wert für die Gruppe der „Hörvermögen verschlechtert" mit 99,8% geringer als bei der Gruppe der „Hörvermögen nicht verschlechtert" mit 100,0%. Für die RS-Gruppe gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert" bei den Werten V10,

V20, allerdings konnte dieser Unterschied nicht durch den Median der Werte V10, V20 dargestellt werden.

H0.2 = kein Unterschied zwischen den unabhängigen Variablen. Das heißt, es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen 1–4, jeweils für die FSRT- und die RS-Gruppe:

- **Gruppe 1:**
  - Hörvermögen gleich geblieben nach RT (FSRT n = 90; RS n = 37)

  gegen
  - Hörvermögen verschlechtert nach RT (FSRT n = 33; RS n= 16)

- **Gruppe 2:**
  - Hörvermögen gleich geblieben nach RT (FSRT n = 90; RS n = 37)

  gegen
  - Hörvermögen verbessert nach RT (FSRT n = 2; RS n = 2)
- **Gruppe 3:**
  - Hörvermögen verschlechtert nach RT (FSRT n = 33; RS n = 16)

  gegen
  - Hörvermögen verbessert nach RT (FSRT n = 2; RS n = 2)
- **Gruppe 4**
  - Hörvermögen nicht verschlechtert (inkludiert Patienten mit gleichbleibender GRK und verbesserter GRK, schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT (FSRT n = 61; RS n = 29)

    Gegen
  - Hörvermögen verschlechtert (schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT (FSRT n = 33; RS n = 16)

  Anhand der Variablen:
  - Cochlea-Volumen (ccm)
  - V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100, V105, V110, V115 (%)
  - Minimale Strahlendosis an der Cochlea (Gy)
  - Maximale Strahlendosis an der Cochlea (Gy)

Tabelle 28: Signifikanz und Effektstärke der FSRT und RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1–4. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt

		Signifikanz – Gruppe 1, 4 = Asymptotische Signifikanz; Gruppe 2,3 = Exakte Signifikanz																		
			Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																	
	Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	V105	V110	V115	Min. Dosis (Gy)	Max. Dosis (Gy)
FSRT	Gruppe 1	0,138	0,025	0,068	0,043	0,105	0,058	0,005	0,006	0,028	0,030	0,069	0,125	0,310	0,465	0,541	1,000	1,000	0,094	0,246
	Gruppe 2	0,505	0,968	0,946	0,925	0,863	0,803	0,552	0,211	0,231	0,231	0,253	0,287	0,520	0,536	0,904	1,000	1,000	0,221	0,146
	Gruppe 3	0,861	0,807	0,807	0,756	0,706	0,612	0,861	0,914	0,861	0,706	0,659	0,756	0,914	0,756	0,971	1,000	1,000	0,756	0,242
	Gruppe 4	0,143	0,006	0,035	0,036	0,094	0,092	0,014	0,022	0,055	0,055	0,116	0,151	0,294	0,473	0,642	1,000	1,000	0,086	0,558
RS	Gruppe 1	0,573	0,011	0,037	0,050	0,430	0,644	0,746	0,992	0,923	0,938	0,900	0,961	0,923	0,777	0,083	0,246	0,348	0,128	0,491
	Gruppe 2	0,734	0,923	0,874	0,734	0,456	0,219	0,327	0,389	0,327	0,297	0,270	0,327	0,219	0,219	0,491	0,421	0.923	0,648	0,421
	Gruppe 3	0,941	0,549	0,549	0,392	0,327	0,209	0,327	0,641	0,546	0,392	0,327	0,327	0,261	0,209	0,327	0,327	1,000	0,392	0,327
	Gruppe 4	0,981	0,008	0,037	0,082	0,486	0,864	0,924	0,618	0,635	0,704	0,749	0,896	0,924	0,805	0,055	0,188	0,458	0,192	0,593
		Effektstärke																		
	Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100				Min. Dosis (Gy)	Max. Dosis (Gy)
FSRT	Gruppe 1		0,203		0,182			0,252	0,247	0,198	0,196									
	Gruppe 2																			
	Gruppe 3																			
	Gruppe 4		0,285	0,217	0,216			0,253	0,237											
RS	Gruppe 1		0,350	0,286																
	Gruppe 2																			
	Gruppe 3																			
	Gruppe 4		0,356	0,293																

Effektstärke = stark; = mittel; = schwach

3.2 Für die Patientengruppe ab Mai 2008: mittels Biologischen Äquivalenzdosis

Das Patientenkollektiv ab Mai 2008 besteht aus 56 Patienten, diese wurden auf die gleiche Weise wie das gesamt Patientenkollektiv in Kapitel 3.1 beschrieben ausgewertet. Zusätzlich wurde für dieses Patientenkollektiv für jeder Untersuchung und Untergruppe den Mittelwert der Gesamtdosis an der Cochlea und die BED der Patienten in der FSRT- und RS-Gruppe verglichen.

3.2.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse der Dosiswerte für das Patientenkollektiv ab Mai 2008, es wurden für die FSRT- und RS-Gruppe die Patienten bezüglich der min./durchschnittlichen/max. Dosis (Gy/ und%), sowie der BED (Gy) und der Vx-Werte für das mediane Cochlea Volumen (ccm) und den BED (Gy) verglichen. Die minimale Dosis (%) und die durchschnittliche Dosis (%) an der Cochlea, sowie die BED (Gy) waren in der FSRT-Gruppe größer, als in der RS-Gruppe; die maximale Dosis (%) war in der RS-Gruppe größer als in der FSRT-Gruppe. Das mediane Volumen der Cochlea (ccm) war in beiden Gruppen gleich groß.

Tabelle 29: Ergebnisse der Konturierung der Cochlea und der Auswertung der Bestrahlungspläne per Dosisvolumenhistogramm als Median und Spannweite für das Patientenkollektiv ab Mai 2008

Patientenkollektiv ab Mai 2008		Gesamtkollektiv N= 56		FSRT n= 41		RS n=15	
		Median	SD	Median	SD	Median	SD
Min. Dosis		-					
	Gy (Spannweite)	-		46,01 (20,81–53,49)	6,76	7,42 (2,84–11,80)	2,40
	% (Spannweite)	-		86,80 (61,20–99,10)	8,98	55,60 (19,00–98,30)	19,94
Mittelwert Dosis		-					
	Gy (Spannweite)	-		52,44 (23,25–55,79)	6,01	12,14 (5,60–13,77)	1,90
	% (Spannweite)	-		97,21 (86,50–103,30)	3,09	93,70 (74,90–114,80)	11,67

Max. Dosis		-					
	Gy (Spannweite)	-		54,57 (24,42–58,73)	6,17	13,69 (6,19–15,90)	2,24
	% (Spannweite)	-		101,30 (96,70–108,80)	2,18	105,70 (97,30–119,60)	7,13
BED (Spannweite) [Gy]		-		99,64 (44,18–106,00)	11,42	85,54 (39,20–131,45)	18,52
Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]		0,140 (0,090–0,210)	0,24	0,140 (0,090–0,190)	0,23	0,140 (0,100–0,210)	0,30

SD = Standardabweichung

In der Tabelle 30 wurden das mediane Cochlea-Volumen (ccm) und die median BED-Werte für die Vx-Werte für die Bestrahlungsgruppen FSRT und RS gegenübergestellt. Der mediane BED (Gy) wurde für x% der Gesamtdosis anhand der medianen Dosis (Gy) errechnet.

Die Werte zeigen, dass in der FSRT- und RS-Gruppe das gleiche Volumen der Cochlea (ccm) mit 10, 20, 30, 40, 50, 60% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. In der RS-Gruppe wurde ein geringeres Volumen der Cochlea (ccm) mit 70, 75, 80, 85, 90, 95% der Gesamtdosis bestrahlt als in der FSRT-Gruppe. Allein das Volumen der Cochlea (ccm), das 100% der Gesamtdosis erhalten hat, war in der RS-Gruppe größer als in der FSRT-Gruppe. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 30: Gegenüberstellung medianes Cochlea-Volumen (ccm) und medianes BED (Gy) für die Werte V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100 der Gruppen FSRT und RS

	Median Cochlea-Volumen [%]		Median BED [Gy]	
	FSRT	RS	FSRT	RS
V10	100,00	100,00	9,96	8,55
V20	100,00	100,00	19,92	17,11
V30	100,00	100,00	29,89	25,66
V40	100,00	100,00	39,85	34,22
V50	100,00	100,00	49,82	42,77
V60	100,00	100,00	59,78	51,32
V70	100,00	98,20	69,75	59,88

V75	100,00	95,50	74,73	64,16
V80	100,00	91,70	79,71	68,43
V85	100,00	85,90	84,69	72,71
V90	99,90	68,50	89,67	76,99
V95	91,10	59,00	94,65	81,26
V100	24,80	33,80	99,64	85,54

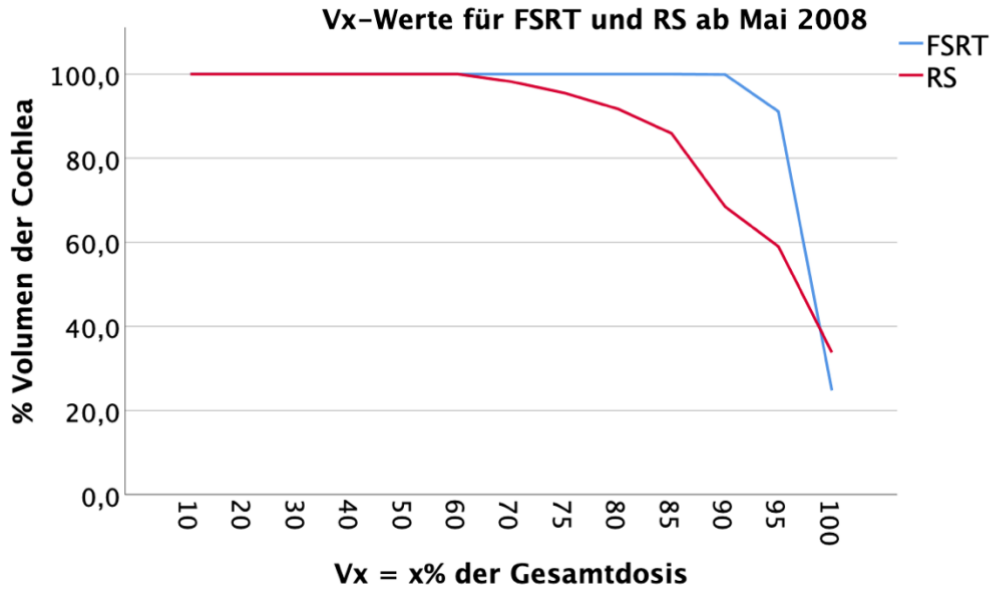


Abbildung 7: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS nach RT ab Mai 2008

H0.1 = kein Unterschied zwischen den unabhängigen Variablen. Das heißt, es gibt keinen Unterschied zwischen den Bestrahlungsgruppen FSRT und RS.

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse zur Signifikanz und Effektstärke aufgeführt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden RT-Gruppen FSRT (n=41) und RS (n=15) in den von der Bestrahlungstechnik abhängigen Variablen: Median min./durchschnittliche/max. Dosis (Gy), Median min./max. Dosis (%), BED (Gy). Dies ist naheliegend, da dieser Unterschied nicht zufällig sein kann, sondern ein Faktor ist, der aus den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken resultiert. Daher kann hier H0,1 verworfen werden, denn es besteht ein signifikanter Unterschied für beide Gruppen.

Außerdem signifikant waren V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95 des Cochlea-Volumens (%). Das heißt, dass zwischen beiden Gruppen, FSRT und RS, ein signifikanter Unterschied besteht in Bezug darauf, wie viel % des Volumens der Cochlea mit 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Es besteht kein signifikanter Unterschied dahingehend, wie viel % des

Volumens der Cochlea mit 10, 20, 30% und 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Außerdem besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Cochlea-Volumens und der medianen Bestrahlungsdosis in %.

Die BED (Gy) war in der FSRT-Gruppe signifikant (p 0,000) größer als in der RS-Gruppe.

Tabelle 31: Darstellung der Signifikanz der Ergebnisse anhand des Mann-Whitney-U-Tests für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 zu oben genannten Parametern. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt

		Asymptotische Signifikanz	Korrelationskoeffizient = Effektstärke n=56
HV nach GRK vor RT		0,469	
HV nach GRK nach RT		0,824	
Cochlea-Volumen [ccm]		0,788	
BED [Gy]		0,000	0,572
Min. Strahlendosis an der Cochlea			
	Gy	0,000	0,760
	%	0,000	0,585
Mittelwert der Strahlendosis an der Cochlea			
	Gy	0,000	0,760
	%	0,318	
Max. Strahlendosis an der Cochlea			
	Gy	0,000	0,760
	%	0,015	0,326
Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %			
	V10	1,000	
	V20	1,000	
	V30	0,098	
	V40	0,018	0,315
	V50	0,004	0,390
	V60	0,000	0,618
	V70	0,000	0,667
	V75	0,000	0,681
	V80	0,000	0,581
	V85	0,000	0,566
	V90	0,000	0,535
	V95	0,014	0,329
	V100	0,718	
Vx = Median BED [Gy]			
	V10	0,000	0,572
	V20	0,000	0,572
	V30	0,000	0,572
	V40	0,000	0,572
	V50	0,000	0,572
	V60	0,000	0,572
	V70	0,000	0,572
	V75	0,000	0,572
	V80	0,000	0,572
	V85	0,000	0,572
	V90	0,000	0,572

	V95	0,000	0,572
	V100	0,000	0,572

Effektstärke = stark; = mittel; = schwach

3.2.2 Brauchbares Hörvermögen

Die Patienten wurden jeweils für die FSRT- und RS-Gruppen in zwei Subgruppen eingeteilt, „brauchbares Hörvermögen“ und „nicht brauchbares Hörvermögen“. Diese Gruppen wurden jeweils zum Zeitpunkt vor und nach RT verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

In der FSRT-Gruppe hatten vor RT 11/41 Patienten ein brauchbares Hörvermögen (GRK-Grade I, II), nach RT waren dies 7/11, also haben 63,6% dieser Patienten ein brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten.

In der RS-Gruppe hatten vor RT 2/15 Patienten ein brauchbares Hörvermögen (GRK-Grade I, II), nach RT hatten dies 1/2, also haben 50,0% dieser Patienten ein brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten.

Tabelle 32: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, anteilig am gesamten Patientenkollektiv ihrer Bestrahlungsgruppe; sowie der Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten haben, anteilig am Patientenkollektiv, das vor RT ein brauchbares Hörvermögen hatte. Gilt für das Patientenkollektiv ab Mai 2008

	FSRT		RS	
	n	%	n	%
Gesamte Patientenanzahl [n]	41	-	15	-
Brauchbarem HV vor RT [n]	11/41	26,8	2/15	13,3
Brauchbarem HV nach RT beibehalten [n]	7/11	63,6	1/2	50,0
Brauchbares HV nach RT nicht beibehalten [n]	4/11	36,4	1/2	50,0

Es wurden das Volumen der Cochlea (ccm), die min./durchschnittliche/max. Dosis (Gy/%), die BED (Gy) für die Subgruppen „Brauchbares Hörvermögen beibehalten nach RT“ und „Brauchbares Hörvermögen nicht beibehalten nach RT“ errechnet. Siehe genauere Ergebnisse in Tabelle 35.

In der FSRT-Gruppe wird erkennbar, dass alle Werte der Patienten mit nicht beibehaltenem brauchbaren Hörvermögen größer waren als in der Gruppe der Patienten mit beibehaltenem brauchbaren Hörvermögen.

In der RS-Gruppe war die minimale Dosis (Gy/%) kleiner bei dem Patienten mit dem beibehaltenem brauchbaren Hörvermögen, alle anderen Werte waren bei dem Patienten mit dem beibehaltenen

brauchbaren Hörvermögen größer als bei dem Patienten mit dem nicht beibehaltenen brauchbaren Hörvermögen.

Tabelle 33: Darstellung der Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT und Vergleich zwischen den Patienten mit nach RT weiterhin brauchbarem Hörvermögen und den Patienten, die ihr brauchbares Hörvermögen verloren haben für das Patientenkollektiv ab Mai 2008

Nach RT Brauchbares HV =	FSRT		RS		Nach RT Brauchbares HV ↓	FSRT		RS	
	Median	SD	Median	SD		Median	SD	Median	SD
[n]	7/11	-	1/2	-	[n]	4/11	-	1/2	-
Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]	0,142 (0,120-0,180)	0,02	0,158	-	Volumen Cochlea (Spannweite) [ccm]	0,156 (0,152-0,173)	0,01	0,133	-
Min. Dosis					Min. Dosis				
Gy (Spannweite)	43,71 (20,81-49,00)	9,43	8,57	-	Gy (Spannweite)	48,40 (40,92-50,54)	4,22	8,73	-
% (Spannweite)	81,30 (72,90-90,70)	6,78	71,40	-	% (Spannweite)	89,60 (75,80-93,60)	7,80	72,80	-
Mittelwert Dosis					Mittelwert Dosis				
Gy (Spannweite)	52,33 (23,25-53,54)	11,06	12,22	-	Gy (Spannweite)	52,77 (52,20-54,25)	1,69	11,51	-
% (Spannweite)	97,20 (92,60-99,40)	2,34	101,80	-	% (Spannweite)	97,70 (96,70-100,50)	4,22	95,90	-
Max. Dosis					Max. Dosis				
Gy (Spannweite)	53,63 (24,42-56,70)	11,47	12,82	-	Gy (Spannweite)	55,01 (54,61-55,45)	0,41	12,53	-
% (Spannweite)	101,80 (98,80-105,00)	2,56	106,09	-	% (Spannweite)	101,85 (101,1-102,7)	0,79	104,40	-

BED (Spannweite) [Gy]	99,43 (44,18-101,73)	21,01	85,54	-	BED (Spannweite) [Gy]	100,25 (99,18-103,08)	1,72	80,57	-

HV: Hörvermögen, =: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

3.2.3 Gardner Robertson Klassifikation

In der Tabelle 34 ist die Veränderung des Hörvermögens anhand der Einteilung nach der Gardner-Robertson-Klassifikation (I–V) dargestellt.

Für FSRT Patienten sind in der Gruppe mit GRK-Grad I 0 Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad II sind 77,8% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad III sind 70,0% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad IV sind 75,00% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad V sind 100,00% der Patienten nach RT gleichgeblieben.

Für RS Patienten sind in der Gruppe mit GRK-Grad I 0 Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad II sind 100,00% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad III sind 66,7% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad IV sind 50,0% der Patienten nach RT gleichgeblieben. In der Gruppe mit GRK-Grad V sind 100,0% der Patienten nach RT gleichgeblieben.

Tabelle 34: Veränderungen der Gardner-Robertson-Klassifizierung vor und nach RT jeweils für die FSRT- und RS-Gruppen nach Graden eingeteilt und in % ausgedrückt, für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 n=56

GRK	FSRT								RS							
	Vor RT [n]	Nach RT [n]	GRK ↑		GRK =		GRK ↓		Vor RT [n]	Nach RT [n]	GRK ↑		GRK =		GRK ↓	
			n	%	n	%	n	%			n	%	n	%	n	%
I	2	0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	1	0	0	0,0	0	0,0	1	100,0
II	9	7	0	0,0	7	77,8	2	22,2	1	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0
III	10	7	0	0,0	7	70,0	3	30,0	3	2	0	0,0	2	66,7	1	33,3
IV	8	6	0	0,0	6	75,0	2	25,0	6	3	2	33,3	3	50,0	1	16,7
V	12	12	0	0,0	12	100,0	0	0,0	4	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0

=: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

In den folgenden Tabellen wird die Datenanalyse jeweils für FSRT (n=41), , und RS (n=15), , für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 dargestellt. Für jede Gruppe der GRK vor RT (Grade I–V) wurden die Fälle in Subgruppen eingeteilt nach verbessert, gleichgeblieben und verschlechtert. In der Einteilung verbessert/verschlechtert wurde außerdem dargestellt, welche neue GRK die Patienten mit einer Veränderung der GRK nach RT hatten. Dargestellt wurden die Ergebnisse des medianen Cochlea-Volumens, mediane min./durchschnittliche/max. Dosis (Gy), V10–100 des Cochlea-Volumens in %, das mit 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde.

Für die FSRT-Gruppe (n=41) sieht man für die Patienten des GRK-Grades I, dass alle Patienten eine Verschlechterung des Hörvermögens aufgewiesen haben. Die Patienten mit einer Verschlechterung von GRK-Grad I zu GRK-Grad V hatten 100% der Gesamtdosis auf 24,8% des Volumens der Cochlea erhalten, die Patienten mit einer geringeren Verschlechterung des Hörvermögens von GRK-Grad I zu GRK-Grad II hatten 100% der Gesamtdosis auf nur 18,1% des Volumens der Cochlea erhalten. Für die Patienten des GRK-Grades II zeigte sich, dass die Patienten mit einer Verschlechterung der GRK eine höhere mediane min. und max. Dosis (Gy) erhalten haben als die Patienten mit einer gleich gebliebenen GRK. V100 war bei den Patienten mit der Verschlechterung des Hörvermögens ebenfalls deutlich erhöht (47,8%) im Vergleich zu den Patienten mit einer gleichbleibenden GRK (25,9%). Für die Patienten des GRK-Grades III konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens (zu GRK-Grad V) eine höhere mediane min. Dosis, mediane max. Dosis, mediane durchschnittliche Dosis in Gy und %, eine höhere BED und einen prozentual größeren Anteil des Cochlea-Volumens hatten, das mit einer höheren Gesamtdosis (%) bestrahlt wurde. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass die Patienten mit einer Verschlechterung der GRK-Grad III zu GRK-Grad IV nur eine höhere mediane max. Dosis als die Patienten mit einem gleichbleibenden Hörvermögen aufweisen, die restlichen Werte waren alle niedriger. Die Gruppe der Patienten der GRK-Grad V ist hiervon ausgenommen, da eine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT nicht möglich war und es keine Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens gab.

In der GRK-Grad-I- und GRK-Grad-II-Patientengruppe gab es jeweils nur einen Patienten, daher konnten hier keine Vergleiche angestellt werden. Für die Patienten der GRK-Grad III zeigte sich, dass alle Werte, ausgenommen der medianen max. Dosis (Gy), bei den Patienten mit einer gleichbleibenden GRK niedriger waren als bei den Patienten mit einer Verschlechterung der GRK. In der Patientengruppe mit einer GRK-Grad IV vor RT gab es 2 Patienten, deren Hörvermögen sich verbessert hat. Die Bestrahlungsdosen, die sie erhalten haben, waren dabei durchgehend niedriger als die der Patienten mit gleichbleibendem Hörvermögen, außer V10, V20, V30, V40, V50. Allerdings waren ihre Werte trotzdem höher als die der Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens, außer V60, V70, V80, V90, V100. Die Gruppe der Patienten der GRK-Grad V ist hiervon ausgenommen, da eine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT nicht möglich war und es keine Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens gab.

Tabelle 35: FSRT: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V)

8,5		n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT						Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Gleich geblieben		0																
Verschlechtert		2																
	Grad II	1	0,155	40,920	54,730	52,200	96,70	99,180	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,20	96,20	18,10
	Grad III	0																
	Grad IV	0																
	Grad V	1	0,152	48,170	54,610	53,040	98,20	100,780	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	24,80

Tabelle 36: FSRT: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V)

GRK-Grad II		n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT						Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert		0																
Gleich geblieben		7	0,142	43,170	53,630	52,330	97,20	99,427	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,60	25,90
Verschlechtert		2																
	Grad III	2	0,165	49,580	55,370	53,370	98,85	101,403	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	47,80
	Grad IV	0																
	Grad V	0																

Tabelle 37: FSRT: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V)

GRK-Grad III		n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT						Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert		0																
	Grad I	0																
	Grad II	0																
Gleich geblieben		7	0,135	44,630	53,390	50,920	94,30	96,748	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,70	8,80
Verschlechtert		3																
	Grad IV	1	0,138	33,060	55,850	46,690	86,50	88,710	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	95,20	74,80	42,40	5,80
	Grad V	2	0,140	50,740	55,920	54,430	100,80	103,42	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	78,00

Tabelle 38: FSRT: GRK-Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V)

GRK-Grad IV	n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT					Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert	0																
Grad I	0																
Grad II	0																
Grad III	0																
Gleich geblieben	6	0,122	44,490	54,690	52,905	98,00	100,520	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,40	37,80
Verschlechtert	2																
Grad V	2	0,158	48,510	54,30	52,655	97,55	100,450	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	16,95

Tabelle 39: RS: GRK-Grad I vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade II–V)

GRK-Grad I	n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT					Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Gleich geblieben	0																
Verschlechtert	1																
Grad II	0																
Grad III	0																
Grad IV	1	0,133	8,730	12,530	11,510	95,90	80,570	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,50	86,10	33,80
Grad V	0																

Tabelle 40: RS: GRK-Grad II vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grad I), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade III–V)

GRK-Grad II	n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT					Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert	0																
Grad I	0																
Gleich geblieben	1	0,158	8,570	12,820	12,220	101,80	85,540	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,20	83,80
Verschlechtert	0																
Grad III	0																
Grad IV	0																
Grad V	0																

Tabelle 41: RS: GRK-Grad III vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–II), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grade IV–V)

GRK-Grad III	n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT					Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert	0																
Grad I	0																
Grad II	0																
Gleich geblieben	2	0,170	6,330	14,355	11,690	87,35	81,830	100,00	100,00	100,00	100,00	98,90	93,70	85,90	72,60	52,65	23,50
Verschlechtert	1																
Grad IV	1	0,121	2,840	15,190	11,240	74,90	78,680	100,00	100,00	99,30	93,70	88,10	83,80	71,60	44,70	20,00	0,70
Grad V	0																

Tabelle 42: RS: GRK–Grad IV vor RT, Analyse der volumetrischen Daten je nach GRK nach RT, eingeteilt in verbessert (GRK-Grade I–III), gleich geblieben, verschlechtert (GRK-Grad V)

GRK-Grad IV	n	Median Cochlea-Volumen [ccm]	Median Min. Dosis [Gy]	Median Max. Dosis [Gy]	Median Mittelwert Dosis		BED [Gy]	%									
Nach RT					Gy	%		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V80	V90	V100
Verbessert	2																
Grad I	0																
Grad II	0																
Grad III	2	0,139	6,445	12,879	11,325	94,35	79.275	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,65	94,55	81,15	66,70	44,90
Gleich geblieben	3	0,149	8,030	13,690	12,340	99,60	91,910	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,40	93,00	81,60	60,50
Verschlechtert	1																
Grad V	1	0,111	3,210	6,190	5,600	89,60	39,200	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,90	97,30	91,70	81,60	60,50

3.2.4 Volumen der Cochlea und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson Klassifikation

Für diese Darstellung wurden die Fälle mit einer Gardner-Robertson-Klassifikation V ausgeschlossen, da hier keine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT möglich ist.

In die Gruppe „nicht verschlechtert“ wurden sowohl die Patienten eingeschlossen, deren GRK gleichgeblieben ist, als auch diejenigen Patienten, deren GRK sich verbessert hat, da ansonsten die Gruppen zu klein wären.

Es wurden außerdem die BED(Gy)-Werte für die Vx-Werte errechnet. Diese drücken die Dosis anstatt in % der Gesamtdosis in Grey aus, angepasst an die % des Gesamtvolumens. Für die Ergebnisse siehe Tabelle 43, Abbildung 8Abbildung 9.

In der FSRT-Gruppe zeigt sich, dass die Patienten, deren Hörvermögen sich verschlechterte, ein größeres medianes Volumen der Cochlea (ccm), eine größere mediane min./durchschnittliche/max. Dosis (Gy/%) als die Patientengruppe, deren Hörvermögen sich nicht verschlechtert hat, aufweisen. In der Patientengruppe, deren Hörvermögen sich verschlechtert hat, sind die Werte V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85 gleich groß, die Werte V90, V95, also das Volumen der Cochlea (%), das mit 90,95% des Gesamtvolumens bestrahlt wurde, ist größer als bei der Patientengruppe, deren Hörvermögen sich nicht verschlechtert hat. Nur der Wert V100, also das prozentuale Volumen der Cochlea, das 100% der Gesamtdosis erhalten hat, war in der Gruppe mit Verschlechterung des Hörvermögens kleiner. Die mediane BED (Gy) ist für alle Vx-Werte in der Gruppe mit Verschlechterung des Hörvermögens größer als in der Gruppe ohne Verschlechterung des Hörvermögens.

Die BED für alle Vx-Werte war in der FSRT-Gruppe bei den Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens größer (p=0,417). Der einzig signifikante Wert der FSRT-Gruppe war das Volumen der Cochlea mit p=0,039, siehe Tabelle 44.

In der RS-Gruppe zeigte sich, dass die Gruppe, bei der sich das Hörvermögen nicht verschlechtert, ein größeres medianes Cochlea-Volumen (ccm) hat. Die mediane min./durchschnittliche/max. Dosis (Gy/%) an der Cochlea der Patienten mit Hörverschlechterung war größer als bei den Patienten ohne Hörverschlechterung. In beiden Gruppen sind die Werte V10, V20, V30, V40, V50 gleich groß. In der Patientengruppe, deren Hörvermögen sich verschlechtert hat, sind die Werte V60, V70, V75, also das Volumen der Cochlea (%), das mit 60, 70, 75% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, kleiner als bei der Patientengruppe, deren Hörvermögen sich nicht verschlechtert hat. Die Werte V80, V85, also das Volumen der Cochlea, das 80, 85% der Gesamtdosis erhalten hat, sind bei der Gruppe mit Verschlechterung des Hörvermögens größer. Die Werte V90, V95, V100, somit das Volumen der Cochlea, das mit 90, 95, 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, ist in der Gruppe ohne

Verschlechterung des Hörvermögens größer. Die mediane BED für die Werte Vx-Werte ist in der Gruppe mit Verschlechterung des Hörvermögens durchgehend kleiner als in der Gruppe ohne Hörverschlechterung.

In der RS-Gruppe war keiner der Werte signifikant, siehe Tabelle 48.

Tabelle 43: Gruppen FSRT (n=41) und RS (n=15) in Subgruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert": Median des Cochlea-Volumens ccm); Min. Dosis (Gy); Mediane Dosis (Gy); Mittelwert Dosis (%); Max. Dosis (Gy); BED (Gy); Cochlea-Volumen (%), das mit x% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, ausgedrückt in $V_{10,20,30,40,50,60,70,75,80,85,90,95,100}$; BED (Gy) für die Vx-Werte; für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 anhand der BED

		FSRT n=29		RS n=11	
		HV =/↑ (n=20)	HV ↓ (n=9)	HV =/↑ (n=8)	HV ↓ (n=3)
Median Vol. Cochlea [ccm]		0,135	0,152	0,146	0,121
Median Min. Dosis					
	Gy	44,255	48,620	7,045	3,210
	%	82,85	90,00	56,45	51,40
Median Mittelwert Dosis					
	Gy	52,420	53,040	12,180	11,240
	%	97,25	98,20	96,65	89,60
Median Max. Dosis					
	Gy	54,340	55,290	13,500	12,530
	%	101,30	102,40	106,85	101,30
Median BED [Gy]		99,598	100,776	85,960	78,680
		Median Cochlea-Volumen [%]			
V10		100,00	100,00	100,00	100,00

V20	100,00	100,00	100,00	100,00
V30	100,00	100,00	100,00	100,00
V40	100,00	100,00	100,00	100,00
V50	100,00	100,00	100,00	100,00
V60	100,00	100,00	100,00	99,90
V70	100,00	100,00	98,80	97,30
V75	100,00	100,00	95,85	95,50
V80	100,00	100,00	91,25	91,70
V85	100,00	100,00	83,05	86,10
V90	99,00	100,00	75,05	66,40
V95	90,25	96,80	65,80	26,80
V100	26,65	24,80	47,20	0,70
	Median BED [Gy]			
V10	9,960	10,078	8,596	7,870
V20	19,920	20,155	17,192	15,740
V30	29,880	30,233	25,788	23,600
V40	39,840	40,310	34,384	31,470
V50	49,795	50,388	42,980	39,340
V60	59,760	60,466	51,576	47,210
V70	69,720	70,543	60,172	55,080
V75	74,700	75,582	64,470	59,010
V80	79,680	80,621	68,768	62,940
V85	84,655	85,660	73,066	66,880
V90	89,635	90,698	77,364	70,810

V95	94,460	95,737	81,662	74,750
V100	99,600	100,776	85,960	78,680

HV: Hörvermögen, =: gleichgeblieben, ↑: verbessert; ↓: verschlechtert

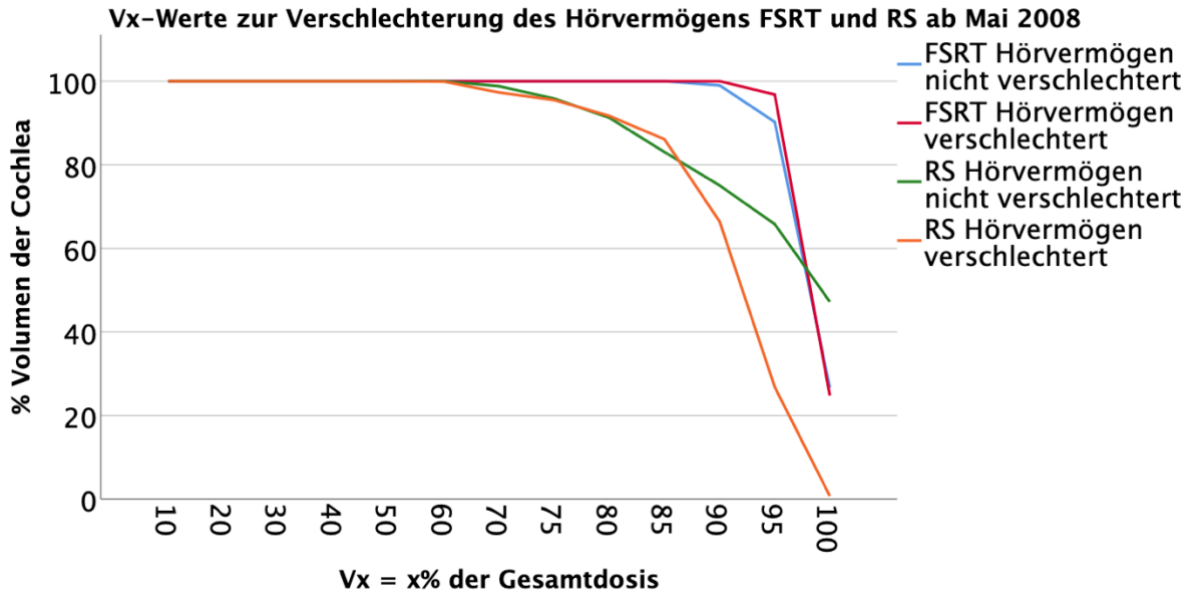


Abbildung 8: Median % des Volumens der Cochlea gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert" nach RT ab Mai 2008

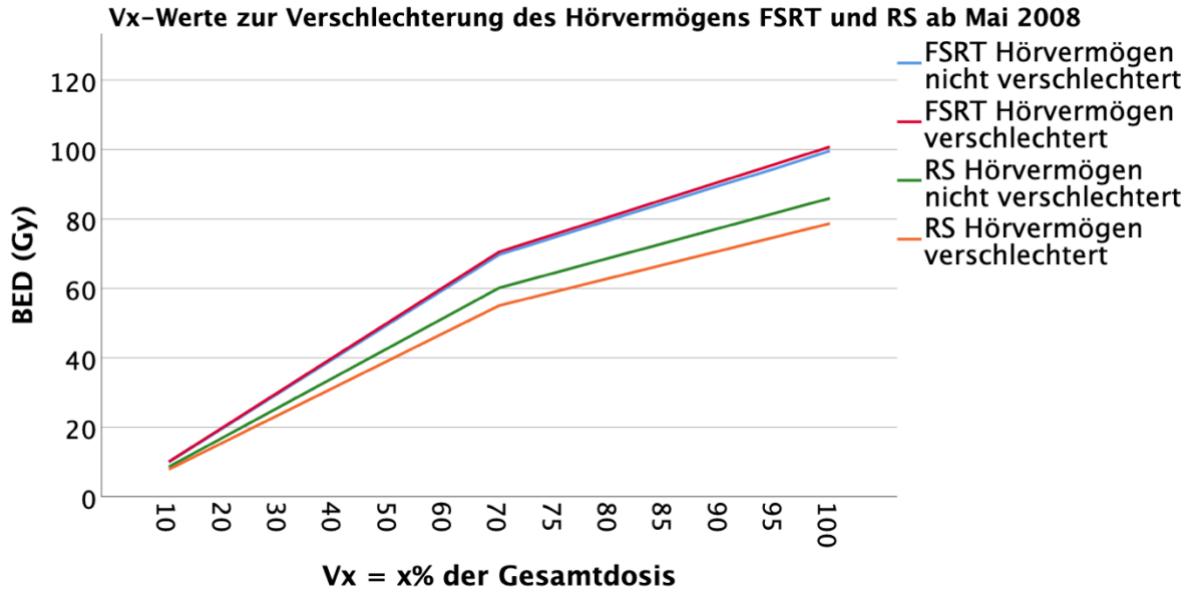


Abbildung 9: Median BED (Gy) gegen % der Gesamtdosis für die Gruppen FSRT und RS eingeteilt nach „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert" nach RT ab Mai 2008

Die Prüfung der Signifikanz für die gezeigte Analyse entspricht am ehesten der Gruppe 4 in den unten aufgeführten Tabelle 48, 52. Für die FSRT-Gruppe gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert" und „Hörvermögen verschlechtert" für

das Cochlea-Volumen (ccm) mit einer mittelstarken Effektstärke. Für die RS-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“. Daher konnte H0.2 nicht abgelehnt werden.

H0.2 = kein Unterschied zwischen den unabhängigen Variablen. Das heißt, es gibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen 1–4, jeweils für die FSRT- und die RS-Gruppe:

Für die Patientengruppe ab Mai 2008:

Für die FSRT-Patienten gab es nur eine gleichbleibende GRK und eine Verschlechterung der GRK, weshalb hier nur eine Gruppe untersucht wurde.

- **Gruppe 1 (**Tabelle 44**)**
  - Hörvermögen nicht verschlechtert (schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT n = 20

  gegen
  - Hörvermögen verschlechtert (schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT n = 9

Anhand der Variablen:

- Cochlea-Volumen
- V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100 (%)
- BED (Gy) für V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100
- BED (Gy)
- Minimale Strahlendosis an der Cochlea (Gy/%)
- Mittelwert Strahlendosis an der Cochlea (Gy/%)
- Maximale Strahlendosis an der Cochlea (Gy/%)

In der RS-Gruppe gab es Patienten mit einer gleichbleibenden GRS, einer verbesserten GRK und einer verschlechterten GRK. Daher traten hier mehrere Subgruppen auf, die einer Analyse unterzogen werden konnten.

- **Gruppe 1 (**Tabelle 45**)**
  - Hörvermögen gleichbleibend nach RT n = 10

    gegen
  - Hörvermögen verschlechtert nach RT n= 3
- **Gruppe 2 (**Tabelle 46**)**
  - Hörvermögen gleichbleibend nach RT n= 10

  gegen
  - Hörvermögen verbessert nach RT n= 2

- **Gruppe 3 (**Tabelle 47**)**
  - Hörvermögen verschlechtert nach RT n=3

  gegen
  - Hörvermögen verbessert nach RT n=2
- **Gruppe 4 (**Tabelle 48**)**
  - Hörvermögen nicht verschlechtert (inkludiert Patienten mit gleichbleibender GRK und verbesserter GRK, schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT n= 8

    gegen
  - Hörvermögen verschlechtert (schließt allerdings Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT aus, da diese sich nicht verschlechtern können) nach RT n=3

Anhand der Variablen:

- Cochlea-Volumen
- V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100 (%)
- BED (Gy) für V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V100
- Minimale Strahlendosis an der Cochlea (Gy)
- Mediane Strahlendosis an der Cochlea (Gy/%)
- Maximale Strahlendosis an der Cochlea (Gy)

Tabelle 44: Signifikanz und Effektstärke der FSRT-Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt

FSRT – Gruppe 1																						
		Vx = % der Dosis mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																				
Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	BED (Gy)	Min. Dosis		Median Dosis		Max. Dosis		
																Gy	%	Gy	%	Gy	%	
Exakte Signifikanz	0,039	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,660	0,660	0,835	0,562	0,216	0,183	0,501	0,417	0,127	0,167	0,417	0,562	0,085	0,199	
Effektstärke	0,381																					
		Vx = Median BED [Gy]																				
		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100								
Exakte Signifikanz		0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417	0,417								
Effektstärke																						

Effektstärke = stark; = mittel; = schwach

Tabelle 45: Signifikanz und Effektstärke der RS-Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt

RS – Gruppe 1																						
		Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																				
Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	BED (Gy)	Min. Dosis		Median Dosis		Max. Dosis		
																Gy	%	Gy	%	Gy	%	
Exakte Signifikanz	0,469	1,000	1,000	0,469	0,573	0,692	0,469	0,469	0,573	0,573	0,811	0,573	0,371	0,287	0,028	0,287	0,469	0,028	0,371	0,371	0,287	
Effektstärke															0,587			0,587				
		Vx = Median BED [Gy]																				
		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100								
Exakte Signifikanz		0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028								
Effektstärke		0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587	0,587								

Effektstärke = stark; = mittel; = schwach

Tabelle 46: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 2, GRK gleich geblieben nach RT gegen GRK verbessert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant

RS – Gruppe 2																						
		Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																				
Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	BED (Gy)	Min. Dosis		Mediane Dosis		Max. Dosis		
																Gy	%	Gy	%	Gy	%	
Exakte Signifikanz	0,909	1,000	1,000	1,000	0,909	0,758	0,909	0,758	0,758	0,758	0,758	0,758	0,909	0,909	0,485	0,273	0,364	0,606	1,000	0,182	1,000	

Effektstärke																				
		Vx = Median BED [Gy]																		
		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100							
Exakte Signifikanz		0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485							
Effektstärke																				

Tabelle 47: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK verschlechtert nach RT gegen GRK verbessert nach RT. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant

RS – Gruppe 3																				
		Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																		
Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	BED (Gy)	Min. Dosis		Mediane Dosis		Max. Dosis	
																Gy	%	Gy	%	Gy	%
Exakte Signifikanz	0,200	1,000	1,000	0,800	0,800	0,800	0,800	1,000	1,000	0,800	0,800	0,800	0,800	0,400	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	1,000	0,400
Effektstärke																					
		Vx = Median BED [Gy]																			
		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100							
Exakte Signifikanz		0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800							
Effektstärke																					

Tabelle 48: Signifikanz und Effektstärke der RS Patientengruppe ab Mai 2008, Gruppe 1, GRK nicht verschlechtert, also gleichgeblieben und verbessert, nach RT gegen GRK verschlechtert nach RT. Patienten mit GRK-Grad V vor RT wurden ausgeschlossen. Signifikanz < 0,05 sind in der Tabelle blau hinterlegt. Keines der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests war signifikant

RS – Gruppe 4																				
		Vx = % der Dosis, mit der die Cochlea bestrahlt wurde – Volumen Cochlea in %																		
Variablen	Cochlea-Volumen [ccm]	V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100	BED (Gy)	Min. Dosis		Mediane Dosis		Max. Dosis	
																Gy	%	Gy	%	GY	%
Exakte Signifikanz	0,133	1,000	1,000	0,497	0,497	0,630	0,497	0,630	0,776	0,630	0,776	0,533	0,497	0,376	0,085	0,497	0,630	0,085	0,376	0,497	0,133
Effektstärke																					
		Vx = Median BED [Gy]																			
		V10	V20	V30	V40	V50	V60	V70	V75	V80	V85	V90	V95	V100							
Exakte Signifikanz		0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085							
Effektstärke																					

4 Diskussion

Diese Arbeit umfasst die Ergebnisse von 180 Patienten mit einem Vestibularis-Schwannom, die zwischen 2002 und 2015 in der Radioonkologischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München mittels Fraktionierter Stereotaktischer Radiotherapie oder Radiochirurgie behandelt wurden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf dem Vergleich der Veränderung des Hörvermögens vor und nach Bestrahlung, gemessen anhand der Gardner-Robertson-Klassifikation zwischen den beiden unterschiedlichen Radiotherapien, mittels der volumetrisch gemessenen Dosis an der Cochlea. Zusätzlich wurde eine ähnliche Analyse für ein kleineres Patientenkollektiv ab Mai 2008 durchgeführt, für dieses wurde außerdem der BED berechnet, diese Ergebnisse werden gesondert in 4.5 behandelt.

4.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis

Für das gesamte Patientenkollektiv zeigen die Ergebnisse der Konturierung, dass in der FSRT-Gruppe ein größeres Volumen der Cochlea (%) mit einem höheren prozentualen Anteil der Gesamtdosis bestrahlt wurde, diese Werte waren zu einem großen Teil signifikant, siehe Tabelle 12 und Tabelle 13. Insbesondere sind hier die Werte V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, V90, V95, V105, V110, V115 zu nennen. Das mediane Cochlea-Volumen war in dieser Analyse 0,130 ccm (0,050-0,210, SD 0,03), es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der FSRT- und der RS-Gruppe (p=0,410). Ähnliche Werte konnten in vergleichbaren Analysen gefunden werden: Jacob et al 2014 beschreibt ein medianes Cochlea-Volumen von 83,8 mm^3 (51,9-107,3 mm^3 SD 12,9) (J. T. Jacob et al., 2014); Hayden Gephard et al 2013 beschreibt ein medianes Cochlea-Volumen von 51 mm^3 SD 10 (Hayden Gephart et al., 2013); van Linge et al 2018 beschrieben ein medianes Cochlea-Volumen von 0,17 ml (0,08-0,31) in der RS-Gruppe und 0,22 ml (0,17-0,36) in der FSRT-Gruppe (van Linge et al., 2018). Das MRT ist die übliche Bildgebung zur Planung der RT eines VS, zusätzlich wurde ein CT durchgeführt, welches zur Bestrahlungsplanung mit dem MRT fusioniert wurde. Die Cochlea wurde ausschließlich in CTs im horizontalen Schnitt konturiert, da die Bildauflösung im CT höher ist und die Cochlea in der knöchernen Struktur des Felsenbeins im CT besser zu erkennen ist (Hayden Gephart et al., 2013; J. T. Jacob et al., 2014; van Linge et al., 2018).

4.2 Brauchbares Hörvermögen

Das brauchbare Hörvermögen wurde als GRK-Grad I und II definiert, dies war auch in vergleichbarer Literatur so üblich (Andrews et al., 2001; Arthurs et al., 2011; Combs et al., 2015; Combs et al., 2013; Combs et al., 2010).

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 7,5 Jahre (0–14,4), dies inkludiert auch Patienten, die nicht am Follow-up teilgenommen haben (Kessel et al., 2017).

In dem gesamten Patientenkollektiv gab es in der FSRT-Gruppe 45/125 Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, 30/45 Patienten konnten ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten. Somit besteht der Erhalt des brauchbaren Hörvermögens bei 66,7% der Patienten. In der Literatur finden sich ähnliche Prozentwerte zum Erhalt des „brauchbaren Hörvermögens“ wie 71% (1-Jahres-Follow-up), 50% (3-Jahres-Follow-up) (van Linge et al., 2018); eine Metaanalyse von Arthurs et al 2011 ergab aus gesammelte Daten von sechs Studien einen Erhalt des brauchbaren Hörvermögens von 79% in einem Patientenkollektiv von 261 Patienten, die mit einer medianen Dosis von 52 Gy bestrahlt wurden (Arthurs et al., 2011); eine andere Metaanalyse von Murphy et al 2011 ergab 63–94% bei einer RT von 40–57,6 Gy in Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy (Murphy & Suh, 2011). Möglicherweise lassen sich prozentual höhere Ergebnisse für den Erhalt des brauchbaren Hörvermögens auf Bestrahlungsregime mit geringer Gesamt- und Einzeldosis zurückführen.

Die Patienten mit dem zuvor brauchbaren Hörvermögen wurden außerdem eingeteilt in „Patienten mit brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 30/45 und „Patienten mit nicht brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 15/45, siehe Tabelle 14 und Tabelle 15.

In dem gesamten Patientenkollektiv gab es in der RS-Gruppe 19/55 Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, 10/19 Patienten konnten ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten, also bestand ein Erhalt des Hörvermögens bei 52,63% der Patienten. In der Literatur finden sich ähnliche Prozentwerte zum Erhalt des „brauchbaren Hörvermögens“ wie 74% mit einem medianen Follow-up von 2,4 Jahren (0,3–8,9) (Hayden Gephart et al., 2013); 84% (1-Jahres-Follow-up), 27% (3-Jahres-Follow-up) (van Linge et al., 2018), eine Metaanalyse von Arthurs et al 2011 ergab aus gesammelten Daten mehrerer Studien einen Erhalt des brauchbaren Hörvermögens von 60% in einem Patientenkollektiv von 411 Patienten, die mit einer medianen Dosis von 12,6 Gy bestrahlt wurden (Arthurs et al., 2011); eine andere Metaanalyse von Murphy et al 2011 ergab einen Erhalt des brauchbaren Hörvermögens zwischen 32 und 71% (Murphy & Suh, 2011).

Die Patienten mit dem zuvor brauchbaren Hörvermögen wurden außerdem eingeteilt in „Patienten mit brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 10/19 und „Patienten mit nicht brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 9/19, siehe Tabelle 14Tabelle 15.

Es konnte anhand der volumetrischen Untersuchung in der FSRT-Gruppe gezeigt werden, dass das Volumen der Cochlea (ccm) und die min. Dosis (Gy) an der Cochlea in der Gruppe mit beibehaltenen brauchbaren Hörvermögens nach RT größer waren als in der Gruppe mit dem nicht beibehaltenen brauchbaren Hörvermögen, lediglich die max. Dosis (Gy) war in der Gruppe mit dem nicht erhaltenen brauchbaren Hörvermögen größer.

Dies lässt die Aussage zu, dass in der FSRT-Gruppe eine größere max. Dosis (Gy) mit einer Verschlechterung des brauchbaren Hörvermögens einhergeht. Auch konnte gezeigt werden, dass ein größeres Cochlea-Volumen das Beibehalten des brauchbaren Hörvermögens (GRK-Grad I und II) begünstigt (Hayden Gephart et al., 2013).

In der RS-Gruppe war dies nicht der Fall, hier sind das Volumen der Cochlea (ccm) und die max. Dosis (Gy) in der Gruppe mit dem beibehaltenen Hörvermögen kleiner als in der Gruppe mit dem nicht beibehaltenen Hörvermögen.

Daher lässt sich die Feststellung aus der FSRT-Gruppe nicht auf die RS-Gruppe übertragen.

4.3 Gardner-Robertson-Klassifikation

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in die zwei Gruppen nach Bestrahlungstechnik eingeteilt – FSRT und RS. Für jede dieser Subgruppen wurde zunächst die Veränderung der Gardner-Robertson-Klassifikation von vor zu nach der RT in die Gruppen „verbessert“, „gleichgeblieben“ und „verschlechtert“ vorgenommen, es bestand dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,482), siehe Tabelle 16Tabelle 17.

Eine Einteilung der Patienten nach Gardner-Robertson-Klassifikation wurde vorgenommen und prozentual berechnet, wie viel Prozent der Patienten nach der RT sich verbesserten, gleichblieben oder verschlechterten. Die Ergebnisse ergaben, dass in der Gruppe der FSRT-Patienten der prozentuale Anteil der Patienten, deren Hörvermögen nach RT gleichbleibt, höher ist als bei den RS-Patienten. Sowohl in der FSRT- als auch in der RS-Gruppe gab es jeweils zwei Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens. In der FSRT-Gruppe gab es prozentual gesehen außer beim GRK-Grad IV weniger Patienten mit Verschlechterung des Hörvermögens als in der RS-Gruppe. Es konnte für beide Gruppen – FSRT und RS – gleichermaßen dargestellt werden, dass bei den Patienten mit einem gleichbleibendem Hörvermögen der prozentuale Anteil der Patienten von GRK-Grad I zu GRK-Grad V deutlich ansteigt, das heißt, dass Patienten mit einem besserem Hörvermögen vor RT dieses seltener beibehalten als Patienten mit einem schlechteren Hörvermögen vor RT, siehe Tabelle 17. Ebenso ist dies bei beiden Gruppen für die Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens zu beobachten, allerdings umgekehrt, der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Hörverschlechterung sinkt von Grad I zu Grad V, was bedeutet, dass Patienten mit einem zunächst besseren Hörvermögen eher zu einer Verschlechterung des Hörvermögens tendieren als Patienten mit einem vor RT bereits schlechten Hörvermögen, siehe Tabelle 17. In der Literatur wurde allerdings häufiger angegeben, dass Patienten mit einem guten Hörvermögen vor RT dieses mit einer größeren Wahrscheinlichkeit auch nach RT beibehalten (J. T. Jacob et al., 2014; van Linge et al., 2018).

Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens ist sehr gering, allerdings scheint dies eher in einem mittleren Bereich der GRK vorzukommen (bei ¾ Patienten GRK-Grad IV, ¼

Patienten GRK-Grad III), außerdem verbessern sich die Patienten nur um einen GRK-Grad (Tabelle 18, Tabelle 19Tabelle 20Tabelle 21Tabelle 22Tabelle 23Tabelle 24Tabelle 25).

Bei dieser Analyse muss beachtet werden, dass in beiden Gruppen die Patienten mit Gardner-Robertson Grad I zu 0,00% eine Verbesserung aufweisen, da dies nicht möglich ist. Die Patienten der Gardner-Robertson-Klassifikation Grad V aus beiden Bestrahlungs-Gruppen hatten zu 100% ein gleichbleibendes Hörvermögen nach RT, da sie sich nicht verschlechtern konnten, allerdings ergab sich bei keinem dieser Patienten eine Verbesserung des Hörvermögens, siehe Tabelle 17.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass in der FSRT-Gruppe die Patienten mit einem GRK-Grad I und Grad II diesen zu 45,45% und 61,76% beibehalten, während in der RS-Gruppe die Patienten mit einem GRK-Grad I und Grad II diesen nur zu 0,00% und 58,82% beibehalten, siehe Tabelle 17. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten, die mit FSRT bestrahlt werden, ihr brauchbares Hörvermögen eher behalten als RS-Patienten. Dies konnte auch durch Andrews et al 2001 gezeigt werden, in dieser Studie wurden die FSRT-Patienten sogar nur mit 50 Gy Gesamtdosis bestrahlt; die RS-Patienten wurden dabei wie in diesem Bestrahlungsregime mit 12 Gy Gesamtdosis bestrahlt (Andrews et al., 2001).

4.4 Volumen der Cochlea und Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson-Klassifikation

Es wurden erneut zwei Subgruppen gebildet: „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“. In die Gruppe „Hörvermögen nicht verschlechtert“ wurden zusätzlich zu den Patienten mit einem gleich gebliebenen Hörvermögen auch die Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens hinzugefügt, um so eine größere Kohorte zu erhalten. Die Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT wurden ausgeschlossen, da es hier keine Verschlechterung mehr geben kann und keiner unserer Patienten eine Verbesserung des Hörvermögens aufwies.

Es konnte gezeigt werden, dass in der FSRT-Gruppe die Subgruppe „Hörvermögen verschlechtert“ im Median ein größeres Volumen der Cochlea (ccm) hatte; eine kleinere mediane minimale Dosis (Gy); eine größere mediane maximale Dosis (Gy); ein geringeres Volumen an der Cochlea hatte, das mit 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95% der Gesamtdosis bestrahlt wurde; ein größeres Volumen an der Cochlea, das mit 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, siehe Tabelle 26. Beide Gruppen hatten ein gleiches Volumen der Cochlea (%), das mit 10, 20, 30, 40, 50% der Gesamtdosis bestrahlt wurde; Signifikant waren davon nur die Werte V10 ($p=0,025$), V20 ($p=0,035$), V30 ($p=0,036$), V60 ($p=0,014$), V70 ($p=0,022$), siehe Tabelle 28.

In der RS-Gruppe hatte die Subgruppe „Hörvermögen verschlechtert“ im Median ein kleineres Volumen der Cochlea (ccm); eine kleinere mediane minimale Dosis (Gy); eine größere mediane maximale Dosis (Gy); ein geringeres Volumen, das mit 40,50% der Gesamtdosis bestrahlt wurde; ein größeres Volumen,

das mit 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, siehe Tabelle 26. Beide Gruppen wiesen ein gleiches Volumen der Cochlea (%) auf, das mit 10, 20, 30% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Signifikant waren nur die Werte V10 (p=0.008), V20 (p=0,037), siehe Tabelle 28.

In der RS-Gruppe zeigen die Ergebnisse, dass ein höherer prozentualer Anteil der Gesamtdosis an einem größeren Volumen der Cochlea bei Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens einhergeht.

In der FSRT-Gruppe konnte dies hingegen nicht überzeugend dargestellt werden.

Gängiger ist die Annahme, dass Patienten mit einem größeren Cochlea-Volumen weniger häufig eine Verschlechterung des Hörvermögens haben, dies konnte in unserem Patientenkollektiv für alle GRK-Grade in der RS-Gruppe, jedoch nicht in der FSRT-Gruppe dargestellt werden (Hayden Gephart et al., 2013).

Sowohl für die FSRT- (p=0,086) als auch die RS (p=0,192)-Gruppe war die maximale Dosis (Gy) an der Cochlea bei den Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens größer als bei den Patienten ohne Verschlechterung des Hörvermögens. Allerdings lag die Differenz der maximalen Dosis (Gy) bei < 0,240 Gy. In der Studie von van Linge et al 2011 konnte dies nicht nachgewiesen werden, obwohl sie sowohl für FSRT als auch RS das gleiche Bestrahlungsregime wie diese Arbeit verwendeten (van Linge et al., 2018).

Es gab nur zwei Patienten in der RS-Gruppe, die eine durchschnittliche Dosis von >13 Gy an der Cochlea erhalten haben, diese Patienten zeigten allerdings keine Verschlechterung des Hörvermögens, daher wurden sie im normalen Patientenkollektiv analysiert und nicht gesondert behandelt. In der Literatur wurde beschrieben, dass diese Patienten gehäuft eine Verschlechterung des Hörvermögens aufweisen, dies war bei diesem Patientenkollektiv nicht der Fall (Arthurs et al., 2011; Combs et al., 2010).

Die Analyse der V105, V110, V115 Werte ergaben, dass in der FSRT-Gruppe nur 6/125 (4,8%) Patienten mit 105% der Gesamtdosis an der Cochlea bestrahlt wurden, bei diesen wenigen Patienten hatten 5/6 (83,33%) gleichbleibendes Hörvermögen nach RT, ein Patient (16,67%) hat sich verschlechtert. Keiner der Patienten in der FSRT-Gruppe wurde mit > 105% der Gesamtdosis bestrahlt, siehe Tabelle 27. In der RS-Gruppe waren es hingegen 12/55 (21,82%), die mit 105% der Gesamtdosis an der Cochlea bestrahlt wurden, von diesen Patienten hatten jedoch 10/12 (83,33%) ein gleichbleibendes Hörvermögen, ein Patient (8,03%) hat sich verschlechtert und ein Patient hat sich sogar verbessert (8,03%). Es wurden 4/55 Patienten mit 110% der Gesamtdosis bestrahlt, von ihnen hatten 3 (75,00%) ein gleichbleibendes Hörvermögen und bei einem Patienten (25,00%) hat sich das Hörvermögen nach RT verbessert. Außerdem wurden 2/55 (3,63%) Patienten mit 115% der Gesamtdosis an der Cochlea bestrahlt, ihr Hörvermögen ist gleichgeblieben, siehe Tabelle 27. Diese

Daten zeigen, dass es bei der RS zu einer höheren Bestrahlungsdosis an der Cochlea kommt, allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass dies mit einer Verschlechterung des Hörvermögens einhergeht.

4.5 Analyse des Patientenkollektives ab Mai 2008 mittels BED

Es wurde außerdem eine Subgruppe bestehend aus den ab Mai 2008 behandelten Patienten gebildet, da hier aufgrund einer neueren Software weitere Daten, wie die durchschnittliche Bestrahlungsdosis in Grey und in Prozent vorlagen. Somit konnte die biologische Äquivalenzdosis für diese Patienten berechnet werden. Die Funktion des LQM und der BED ist es, unterschiedliche Bestrahlungsschemata miteinander vergleichbar zu machen durch einen angepassten Dosiswert. Die Validität für dieses Modell für die Stereotaktische Bestrahlung mit hohen Dosen in Einzel- oder hypofraktionierter-Bestrahlung, wie bei der RS, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Kirkpatrick führt in seinem Diskurs mit Brenner 2008 an, dass beim Einsatz der LQM und der BED für hochdosierte hypofraktionierte Bestrahlungsschemata, die klinischen Ergebnisse, zweier unterschiedlicher Bestrahlungsschemata zwar eine gleiche BED haben, allerdings einem sehr unterschiedliches klinisches Outcome (Kirkpatrick, Meyer, & Marks, 2008). Dies wirft die Frag auf, ob nicht weitere Variablen Einfluss auf die Wirkung der hypofraktionierten Bestrahlung mit hohen Einzeldosen auf das Gewebe haben, welche im LQM nicht adäquat wiedergegeben werden können (Kirkpatrick, Brenner, & Orton, 2009). In diesem Zusammenhang wird häufig auf die Zell-Überlebenskurven verwiesen, welche bei der fraktionierten RT einen absteigenden Verlauf zeigen, bei der hypofraktionierten RT mit hohen Einzeldosen jedoch einen konstanten Verlauf beibehalten (Song et al., 2013). Dieser Unterschied wird im LQM jedoch nicht berücksichtigt, wodurch es bei der Anwendung des LQM auf hypofraktionierte hochdosierte RT zu einer Unterschätzung des Zellüberlebens bzw. eine Überschätzung der Strahlenwirkung auf die Zellen kommen kann (Park, Papiez, Zhang, Story, & Timmerman, 2008). Im Diskurs mit Marks et al 1995 wiedersprechen Hall und Brenner dieser Aussage jedoch an Hand der Daten von Van der Kogel et al 1985 (Marks, 1995, p. 275, Fig 1), welche für Dosiswerte ≤ 20 Gy zeigen, dass es nicht zu einer falsch niedrigen Einschätzung des Zellüberlebens kommt (Marks, 1995). Brown et al 2008 beschrieb diese Inkonsistenz anhand der Daten von Yamada et al 2008, in der gezeigt wurde, dass die Berechnung mit dem LQM zunächst den Zelltod durch hochdosierte Bestrahlung überschätzt, sodass die Dosen die durch das LQM als äquivalent zur FSRT errechnet wurden, geringer sind. Yamada et al 2008 gibt zu bedenken, dass ausreichende Studien, sowohl im Tierversuch, als auch im klinischen Bereich die Aussagekraft des LQM zur optimalen Fraktionierung zur Tumorbehandlung bei Fraktionierungen mit >8 Gy pro Sitzung bestätigen, allerdings Limitationen in Bezug auf das klinische Ergebnis der RS aufweist . Daher stellt sich die Frage, ob die BED-Werte (Gy), die in dieser Arbeit errechnet wurden für die FSRT- und RS-Gruppe, wirklich einen Vergleich zulassen.

Die Auswertung der V105, V110, V115 Werte wurden für dieses Patientenkollektiv unterlassen, da die Patientenanzahl zu gering war und keine weiteren Informationen durch die Anwendung des BED

gewonnen werden konnten. Vergleichbare Untersuchungen gab es nur von Hayden Gephart et al 2013 mit einem anderen Bestrahlungsschema (GD 18 Gy in 3 Fraktionen), daher ist ein direkter Vergleich mit dieser und anderen Studien nicht möglich (Hayden Gephart et al., 2013).

4.5.1 Cochlea und Bestrahlungsdosis

Diese Patientengruppe umfasst 56 Patienten, die von Mai 2008 bis 2015 in der radioonkologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mittels FSRT oder RS behandelt wurden. Es wurden die gleichen Untersuchungen anhand der volumetrischen Analyse und der Gardner-Robertson-Klassifikation wie für das Gesamtkollektiv durchgeführt, allerdings war das Patientenkollektiv hier deutlich kleiner.

Wie bereits beim gesamten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass die mediane min. (%) (p=0,000) und die durchschnittliche Dosis (%) (p=0,317) in der FSRT-Gruppe größer war, die BED (Gy) (p=0,000) war ebenfalls größer, als in der RS-Gruppe; die mediane max. Dosis (%) (p=0,015) war in der RS-Gruppe größer; das mediane Cochlea Volumen (ccm) war in beiden Gruppen gleich groß. Es konnte jedoch demonstriert werden, dass die BED (Gy) für die Vx-Werte in der FSRT-Gruppe signifikant größer (p=0,000) waren als in der RS-Gruppe. Also konnte so gezeigt werden, dass trotz Anpassung der Strahlendosis der beiden unterschiedlichen Bestrahlungstechniken durch das linear quadratische Modell, bei der FSRT eine höhere BED (Gy) an der Cochlea appliziert wurde als bei der RS, siehe Tabelle 29, Tabelle 30Tabelle 31. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der FSRT und der RS besteht in laut Kondziolka et al 2015 darin, dass durch die fraktionierte Bestrahlung die Zellen, die sich in verschiedenen radiosensibleren Abschnitten des Zellzyklus befinden, durch die mehrfache Bestrahlung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in einer vulnerablen Phase des Zyklus bestrahlt werden und so zerstört werden können. Dies würde den Rückschluss erlauben, dass das umliegende Gewebe, in diesem Fall die Cochlea, im Gegenzug durch die RS eher geschont wird, da nicht alle Zellen sich gleichzeitig in einer vulnerablen Phase des Zellzyklus befinden, dieser Faktor wird durch den α/β-Wert 2 Gy einkalkuliert. Diese Schussfolgerung wird durch die Analyse der Hörminderung im Folgenden diskutiert. (Kondziolka, Shin, Brunswick, Kim, & Silverman, 2015)

4.5.2 Brauchbares Hörvermögen

Das brauchbare Hörvermögen wurde, wie bereits beschrieben, als GRK-Grad I und II definiert. Die Analyse wurde für das Patientenkollektiv ab Mai 2008 durchgeführt, da hier weitere Daten wie der Mittelwert der Dosis (Gy/%) und die BED (Gy) zur Verfügung stehen.

In dem untersuchten Patientenkollektiv gab es in der FSRT-Gruppe 11/41 Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, 7/11 Patienten konnten ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten, also bestand ein Erhalt des Hörvermögens bei 63,6% der Patienten. Die Patienten mit dem zuvor brauchbaren Hörvermögen wurden außerdem eingeteilt in „Patienten mit brauchbarem

Hörvermögen nach RT“ 7/11 und „Patienten mit nicht brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 4/11 (Tabelle 32). In Tabelle 33, konnte anhand der volumetrischen Untersuchung gezeigt werden, dass alle Dosis-Werte an der Cochlea für die Gruppe mit der Verschlechterung des Hörvermögens größer waren als in der Gruppe mit dem erhaltenen Hörvermögen, insbesondere relevant die BED (Gy). Zwar lässt sich daraus keine Schlussfolgerung ziehen, da die Differenz < 1 Gy war, jedoch kann die Beobachtung gemacht werden, dass eine höhere Dosis an der Cochlea in diesem Patientenkollektiv mit einer Verschlechterung des Hörvermögens einhergeht.

In dem untersuchten Patientenkollektiv gab es in der RS-Gruppe 2/15 Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen vor RT, 1/2 Patienten konnten ihr brauchbares Hörvermögen nach RT beibehalten, also bestand ein Erhalt des Hörvermögens bei 50,0% der Patienten.

Die Patienten mit dem zuvor brauchbaren Hörvermögen wurden außerdem eingeteilt in „Patienten mit brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 1/2 und „Patienten mit nicht brauchbarem Hörvermögen nach RT“ 1/2 (Tabelle 32). In Tabelle 33 konnte anhand der volumetrischen Untersuchung gezeigt werden, dass alle Dosis-Werte an der Cochlea, außer die minimale Dosis (Gy/%), für die Gruppe mit der Verschlechterung des brauchbaren Hörvermögens kleiner waren als in der Gruppe mit erhaltenem brauchbaren Hörvermögen, insbesondere auch die BED (Gy). Daraus ist allerdings keine Schlussfolgerung möglich, da das Patientenkollektiv klein war. In der RS-Gruppe war die Differenz der Dosis-Werte größer als in der FSRT-Gruppe, die Differenz betrug bis zu 5 Gy und bis zu 6,0%. Nichtsdestotrotz kann man die Beobachtung machen, dass eine höhere Dosis an der Cochlea in diesem Patientenkollektiv nicht mit einer Verschlechterung des Hörvermögens einhergeht (Tabelle 33). Die BED (Gy) war in der FSRT Gruppe größer als in der RS Gruppe und die durchschnittliche Dosis an der Cochlea (%) war bei den Patienten mit gleichbleibendem brauchbaren Hörvermögen nach RT für die RS-Patienten größer, und in der Gruppe mit nicht beibehaltenem brauchbaren Hörvermögen nach RT bei den FSRT-Patienten.

4.5.3 Gardner-Robertson-Klassifikation

Das Patientenkollektiv ab Mai 2008 wurde in die zwei Gruppen nach Bestrahlungstechnik eingeteilt – FSRT und RS. Für jede dieser Subgruppen wurde zunächst die Einteilung nach Gardner-Robertson-Klassifikation vorgenommen und berechnet, wie viel Prozent der Patienten nach der RT sich verbesserten, gleichblieben oder verschlechterten. Hier hat sich herausgestellt, dass für beide Bestrahlungs-Gruppen der prozentuale Anteil der Patienten, deren Hörvermögen nach RT gleich bleibt, für der GRK-Grad I und V gleich groß ist, für GRK-Grad II ist der prozentuale Anteil der Patienten deren Hörvermögen gleichbleibt in der RS-Gruppe größer und für die GRK-Grade III, IV ist der prozentuale Anteil der Patienten in der FSRT-Gruppe höher.

In der RS-Gruppe gab es zwei Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens, in der FSRT-Gruppe gab es keine Verbesserung des Hörvermögens.

In der FSRT-Gruppe gab es prozentual gesehen, abgesehen von GRK-Grad II, mehr Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens als in der RS-Gruppe.

In diesem kleineren Patientenkollektiv konnte nicht dargestellt werden, dass bei den Patienten mit einem gleichbleibenden Hörvermögen der prozentuale Anteil der Patienten von Grad I zu Grad V deutlich ansteigt. Ebenso ist dies bei beiden Gruppen für die Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens nicht eindeutig zu beobachten. Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens ist sehr gering, allerdings scheint dies eher in einem mittleren Bereich der GRK vorzukommen, beide Patienten dieses Kollektives verbesserten sich von GRK-Grad IV zu GRK-Grad III.

Bei dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass in beiden Gruppen die Patienten des GRK-Grad I zu 0% eine Verbesserung haben, da dies nicht messbar ist. Die Patienten des GRK-Grad V aus beiden Bestrahlungs-Gruppen hatten zu 100% ein gleichbleibendes Hörvermögen nach RT, da sie sich nicht verschlechtern konnten, allerdings gab es bei keinem dieser Patienten eine Verbesserung des Hörvermögens.

4.5.4 Volumen der Cochlea mit Bestrahlungsdosis in Beziehung zum Verlust des Hörvermögens anhand der Gardner-Robertson-Klassifikation

Es wurden erneut zwei Subgruppen gebildet: „Hörvermögen nicht verschlechtert“ und „Hörvermögen verschlechtert“. In der Gruppe „Hörvermögen nicht verschlechtert“ wurden zusätzlich zu den Patienten mit einem gleich gebliebenen Hörvermögen auch die Patienten mit einer Verbesserung des Hörvermögens eingeschlossen, um so eine größere Kohorte zu erhalten. Die Patienten mit einem GRK-Grad V vor RT wurden ausgeschlossen, da es hier keine Verschlechterung des Hörvermögens geben kann und keiner unserer Patienten eine Verbesserung des Hörvermögens hatte.

Es konnte gezeigt werden, dass in der FSRT-Gruppe die Subgruppe „Hörvermögen verschlechtert“ im Median ein größeres Volumen der Cochlea (ccm) hatte; auch die minimale, durchschnittliche, maximale Dosis (Gy;%) sowie die BED waren größer als bei der Gruppe „Hörvermögen nicht verschlechtert“. Die Analyse des Volumens der Cochlea, das mit x% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, zeigte ein prozentual gleich großes Volumen für die Werte V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V75, V80, V85, die Werte V90, V95 zeigten, dass ein größeres Volumen der Cochlea mit 90 und 95% der Gesamtdosis bestrahlt wurden; V100 ergab allerdings ein kleineres Volumen der Cochlea, das mit 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Außerdem waren die BED für alle Vx-Werte in der Gruppe mit einer Verschlechterung des Hörvermögens größer als in der Gruppe ohne Hörverschlechterung (p=0,417). Von diesen Werten war nur das Gesamtvolumen der Cochlea signifikant (p=0,039). Daher kann man, obwohl die Daten die

Tendenz zeigen, dass die Patienten der FSRT-Gruppe mit einer Verschlechterung des Hörvermögen einen höheren Anteil der Gesamtdosis und eine höhere BED an der Cochlea erhalten haben, aufgrund der fehlenden Signifikanz diese Tendenz nur für das Volumen der Cochlea bestätigen.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass in der RS-Gruppe die Subgruppe „Hörvermögen verschlechtert“ im Median ein kleineres Volumen der Cochlea (ccm) hatte; auch die minimale, durchschnittliche, maximale Dosis (Gy;%), sowie die BED waren größer als bei der Gruppe „Hörvermögen nicht verschlechtert“. Die Analyse des Volumens der Cochlea, das mit x% der Gesamtdosis bestrahlt wurde, zeigte ein prozentual gleich großes Volumen der Cochlea für die Werte V10, V20, V30, V40, V50 für die beiden Gruppen; in der Gruppe mit einer Verschlechterung des Hörvermögens zeigten die Werte V60, V70, V75, V90, V95, V100, dass ein geringeres Volumen der Cochlea mit 60, 70, 75, 90, 95, 100% der Gesamtdosis bestrahlt wurde; V80,V85 ergab allerdings ein größeres Volumen der Cochlea, das mit 80,85% der Gesamtdosis bestrahlt wurde. Keiner dieser Werte war signifikant. Diese Analyse zeigt, dass die Patienten der RS-Gruppe mit einer Verschlechterung des Hörvermögens eher einen geringeren Anteil der Gesamtdosis an der Cochlea erhalten haben. Dies spricht wiederum eher gegen einen Zusammenhang zwischen Strahlendosis an der Cochlea und Verminderung des Hörvermögens, obwohl keiner dieser Werte signifikant ist.

4.6 Ausblick und Limitationen

Dieses Patientenkollektiv wurde retrospektiv von 2001 bis 2015 aus Patientenakten und Behandlungsdaten erstellt, die zuvor nicht nach bestimmte Studienparametern gesammelt wurden. Aus diesem Grund zeigt bereits die Auswertung der Bestrahlungspläne, für die zwei unterschiedliche Programme zur Bestrahlungsplanung verwendet wurden, die erste Limitation dieser Studie. Obwohl die Daten gleichwertig behandelt wurden, gab es bei dem älteren Bestrahlungsprogramm vor Mai 2008 einige Daten, welche nicht abgerufen werden konnten, wie z.B. die mediane Dosis (Gy), mit der die Cochlea bestrahlt wurde. Hieraus ergaben sich zwei Patientenkollektive: Das gesamte Patentenkollektiv mit 180 Patienten umfasst alle Patienten von 2002 bis 2015, das kleinere Patientenkollektiv umfasst die Patienten ab Mai 2008. Letzteres konnte auf weitere Parameter hin untersucht werden, war allerdings mit 56 Patienten deutlich kleiner.

4.6.1 Konturierung der Cochlea

Für beide Bestrahlungsprogramme und Patientenkollektive bestand zudem die Schwierigkeit der Konturierung der Cochlea. Für die Cochlea werden auch in der Literatur unterschiedlichen Volumina angegeben, das Volumen ist auch abhängig von dem Untersuchten Patienten. Einige Patienten wurden außerdem zuvor bereits an dem VS operiert, wodurch die Anatomie in der Bildgebung undeutlicher zu erkennen war. Das Konturieren der Cochlea wurde darüber hinaus durch die Auflösung des CTs oder auch MRTs erschwert. Die zu geringe Auflösung wirft das Problem auf, dass man sich bei Vergrößerung

des Bildes bei einer kleinen Struktur wie der Cochlea im Pixelbereich bewegt. Dies hat wiederum zur Folge, dass, obwohl der Umriss der Cochlea im Bild erkannt wird, unweigerlich beim Konturieren des Umrisses über die Struktur hinaus konturiert wird, da der Pixel über die Struktur hinausgeht (J. T. Jacob et al., 2014). Dies hat nicht nur zur Folge, dass das Volumen der Cochlea ungenau ist, sondern auch, dass die Bestrahlungsdosen ggf. größer sind als die tatsächliche Dosis an der Cochlea.

Dies ist allerdings vernachlässigbar, da dieses Problem nicht nur diese Studie betrifft, sondern alle Studien nach diesem Design. Aus diesem Grund unterliegen alle Ergebnisse auch von vergleichbarer Literatur der gleichen Limitation. Eine Verbesserung ließe sich nur mit noch höher auflösender Bildgebung erzielen.

Des Weiteren besteht eine Limitation dahingehend, dass zwar angezeigt wird, wie viel Prozent des Volumens der Cochlea mit einer bestimmten Dosis Grey bestrahlt wird, allerdings lässt sich bei einer solch kleinen Struktur nicht ermitteln, welcher funktionale Teil der Cochlea tatsächlich diese Dosis erhält. Auch die Cochlea besteht aus unterschiedlichen Strukturen, die unterschiedlich anfällig für Strahlenschäden sind und auch eine unterschiedliche Rolle im Hörvorgang haben. Die wirft die Frage auf, ob eine geringere Strahlendosis an einem funktional wichtigeren Teil der Cochlea einen größere Hörminderung verursacht als eine deutlich höhere Dosis, die allerdings diesen funktionalen Teil ausspart. Außerdem kann man nur durch die Konturierung der Cochlea als Struktur nicht beurteilen, inwiefern mögliche Strahlenschäden an umliegenden Strukturen wie dem Nervus cochlearis möglicherweise eine Auswirkung auf das Hörvermögen haben oder inwieweit durch Strahlenschäden wie Schwellung das Hörvermögen nach RT beeinflusst wird (Hoistad et al., 1998; Linskey & Johnstone, 2003; von Kirschbaum & Gurkov, 2016).

4.6.2 Patientenkollektiv

Auch die Größe des Patientenkollektives stellt eine Limitation dar. Obwohl für diese Studie ein vergleichbar großes Kollektiv verwendet wurde, kam es durch die Aufteilung in mehrere Subgruppen zu Ergebnissen, die sich teilweise auf nur einen Patienten beschränkten. Hierdurch konnten keine signifikanten Daten zum Vergleich generiert werden. Zudem gibt es Parameter bezüglich der Patienten, die das Hörvermögen unabhängig zur RT beeinflussen, wie zum Beispiel das Alter, da es im Alter durch die physiologische Degeneration der Haarzellen häufig zu einer Verschlechterung des Hörvermögens, im Sinne der Presbyakusis, kommt. Auch Faktoren wie Umwelteinflüsse durch berufsbedingte Hörschäden konnten in dieser Studie nicht berücksichtigt werden, da diese sich häufig auch zu einem späteren Zeitpunkt manifestieren können, zu dem es nicht mehr möglich ist, zwischen einer Hörminderung durch das Vestibularis-Schwannom, die RT oder einem anderen Faktor zu unterscheiden.

Zusätzlich besteht bei einer retrospektiven klinischen Studie das Problem, dass das Patientenkollektiv nicht randomisiert werden konnte. Dies liegt an klinischen Einflussfaktoren, die in die Entscheidung,

welche Therapie ausgewählt wird, mit einfließen. In Bezug auf das Vestibularis-Schwannom sind diese Limitationen zum einen die Entscheidung, die der Patient und der behandelnde Arzt gemeinsam fällen, da beide Therapien ihre Vor- und Nachteile haben, nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern ggf. auch in Bezug auf psychosoziale oder finanzielle Aspekte. In dieser Entscheidung spielen viele Faktoren eine Rolle – Alter, Anreiseweg, Komorbiditäten, Lebenserwartung, Präferenz des Patienten, Präferenz des behandelnden Arztes, Größe und Lage des Vestibularis-Schwannoms (Combs et al., 2013). All diese Faktoren können im Nachhinein nicht mehr aus einer Studie eliminiert werden, um zu untersuchen, ob sie einen Einfluss auf die gewählte Therapie und ihren Outcome haben. In der Studie von Combs et al 2010 wurde die Aussage getroffen, dass die FSRT häufiger für jüngere Patienten als für ältere Patienten ausgewählt wird, da sie ein nachweislich geringeres Nebenwirkungsprofil hat. Allerdings kann im Rückschluss vermutet werden, dass wenn häufiger ältere Patienten mittels RS behandelt werden, dies eine Patientengruppe ist, die unabhängig von der RT mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Verschlechterung des Hörvermögens über die Jahre entwickeln wird, dies könnte sich auch in den Ergebnissen widerspiegeln (Combs et al., 2010).

Bezüglich der Analyse des Hörvermögens besteht hier die Frage nach dem Follow-up-Zeitpunkt, da mehrere Studien dafür sprechen, dass das Hörvermögen sich auch noch nach vielen Jahren verschlechtern kann. Aus diesem Grund ist es schwierig zu sagen, dass ein brauchbares Hörvermögen auch noch über weitere Jahre ein brauchbares Hörvermögen bleibt. Dies gilt besonders, da die Compliance bei Patienten mit einem brauchbaren Hörvermögen stark nachlässt, weil sie keinen Leidensdruck haben.

4.6.3 Biologische Äquivalenzdosis – Patientenkollektiv ab Mai 2008

Es wurde zusätzlich zu dem gesamten Patientenkollektiv außerdem ein kleineres Patientenkollektiv ab Mai 2008 analysiert, dieses wurde mit einer anderen Software bestrahlt und daher ergeben sich Daten wie die durchschnittliche Dosis (Gy) an der Cochlea. Dieser Wert wurde verwendet, um den BED (Gy) zu berechnen. Mit dem künstlich errechneten BED lassen sich unterschiedliche Bestrahlungstechniken oder Fraktionen vergleichen. Allerdings birgt dieses Modell mehrere Limitationen. Zum einen wird hierfür ein Wert verwendet, der sich α/β-Wert nennt, er soll die biologischen Eigenschaften des Gewebes im Hinblick auf Zellreparatur wiedergeben. In dieser Analyse wurde ein α/β-Wert von 2 verwendet, wie auch in der Literatur beschrieben (Kirkpatrick et al., 2017; Liu et al., 2003). Jedoch ist dieser Wert nicht speziell für die Cochlea ermittelt worden, sondern ein Wert für ähnliches Gewebe, das zentrale Nervensystem, von dem man ausgeht, dass er am ehesten die Eigenschaften der Cochlea wiedergibt, in manchen Untersuchungen wurde ein α/β-Wert von 3 verwendet (Hayden Gephart et al., 2013; van Linge et al., 2018). Dies spielt nur eine geringe Rolle für die Aussagekraft dieser Analyse, da konstant der gleiche Wert verwendet wurde und somit die Ergebnisse innerhalb dieser Studie und die

Ergebnisse der Studien, die den gleichen α/β-Wert verwendet haben, miteinander vergleichbar sind. Allerdings limitiert dies den Vergleich zu Studien, die einen anderen α/β-Wert verwendet haben.

Die Aussagekraft des LQM für hypofraktionierte und RT mit hohen Einzeldosen ist noch nicht abschließend geklärt und die Meinungen gehen wie in Kapitel 4.5 beschrieben auseinander. Erweiterungen des Modells werden zum Bespiel von Millar et al 2015 erörtert. Deren Arbeit merkt an, dass eine zusätzliche Komponente, die absolute Behandlungsdauer nicht in die Formel des LQM einkalkuliert wird, dies sollte in zukünftigen Studien untersucht werden (Millar et al., 2015). Auch stellt Brown & Koong et al 2008 fest, dass die Reoxygenierung der Tumorzellen zwischen den Bestrahlungen bei der FSRT einen positiven Effekt auf den Zelltod hat, dieser Effekt bleibt jedoch beim RS aus, würde man es jedoch einkalkulieren, würden die berechneten Werte deutlich höher sein, als die durch klinische Erfahrung praktizierten Dosen zur RT (Brown & Koong, 2008). Guerrero et al 2004 schlägt eine Erweiterung des LQM und der Formel zur BED durch Berücksichtigung der Zell-Überlebenskurven, welche sich bei hochdosierten Einzeldosen anders verhalten (konstanter Verlauf) gegenüber den Zell-Überlebenskurven von FSRT Zellen (absteigenden Verlauf) (Guerrero & Li, 2004; Song et al., 2013). Marks et al 1995 gibt zu dem auch zu bedenken, dass das LQM welches zunächst für FSRT entwickelt wurde auf Zellüberlebenskurven basiert (absteigender Verlauf), die hochdosierte Einzeldosis Therapie jedoch auch vaskuläre und biochemische Auswirkungen auf das Gewebe hat, welches im LQM noch nicht berücksichtigt werden ; in Antwort zu Marks Einwänden wurde von Hall und Brenner et al 1995 erwidert, dass das LQM nicht uneingeschränkt eingesetzt werden darf, es jedoch das beste Modell ist welches zur Zeit existiert und man es nach Bedarf weiter ausbauen kann (Marks, 1995). Schlussendlich besteht das Problem, dass die Formel für die BED nicht in der Lage ist, einen echten Vergleich der Dosis in absoluten Werten darzustellen, sondern nur ein Gedankenmodell ist, welches versucht Beobachtungen aus klinischen Studien und Versuchen an Tieren bzw. Zellen reproduzierbar auszudrücken. Daher sind die Werte nicht als absolut anzusehen.

4.6.4 Ausblick

Für die zukünftige Forschung zum Vergleich zweier Bestrahlungstechniken wären größere Patientenkollektive und randomisierte Studien wünschenswert, obwohl dies bei einem seltenen Tumor wie dem Vestibularis-Schwannom schwer umsetzbar ist. Hinzu kommt die Problematik, dass nicht alle Vestibularis-Schwannome mittels RT behandelt werden können und manche aufgrund von fehlender Symptomatik oder anderen Faktoren auch gar nicht behandelt werden, wodurch sich die Zahl der möglichen Patienten weiter verringert. Hier könnte eine multizentrische Studie mit einem einheitlichen Bestrahlungsregime für die jeweilige Bestrahlungstechnik eine mögliche Lösung darstellen.

Ähnliche Studien könnten zur Untersuchung weiterer möglicher Nebenwirkungen der RT des Vestibularis-Schwannoms durchgeführt werden, wie zum Beispiel des Gleichgewichtsorgans und ob ein Zusammenhang zwischen der Strahlendosis und Gleichgewichtsstörungen besteht.

Obwohl das Streben nach der Verbesserung einer Therapie und ihrer Nebenwirkungen weiterhin eine hohe Priorität in der Medizin haben sollte, gilt es auch in Zukunft weiterhin zu beachten, dass – obwohl eine Therapie so nebenwirkungsarm wie möglich sein sollte – zur Reduktion von Nebenwirkungen nicht auf eine ausrechende Strahlendosis verzichtet werden kann, um den Progress des Tumors aufzuhalten (J. T. Jacob et al., 2014).

5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit einem Vestibularis-Schwannom treten die ersten Symptome häufig diskret auf, wodurch die Diagnosefindung lange verzögert werden kann. Das Kardinalsymptom ist die meist progrediente Hörminderung. Aus diesem Grund muss bei der Therapie des Vestibularis-Schwannoms zwischen dem Nutzen, den Tumorprogress und somit auch die Symptome aufzuhalten, sowie dem Risiko, durch die Therapie ebenso einschränkende Nebenwirkungen zu verursachen, abgewogen werden.

Die Radiotherapie (RT) stellt eine der gängigsten Therapieoptionen des Vestibularis-Schwannoms dar. Eine der häufigsten Nebenwirkungen ist die Minderung des Hörvermögens bis hin zum Verlust des Hörvermögens. Um den besten Kompromiss zwischen Behandlung des Tumors und Reduktion der Nebenwirkungen zu erhalten, werden mögliche Faktoren, die das Hörvermögen beeinflussen können, wie die Strahlendosis an der Cochlea, untersucht. Daher liegt dieser Arbeit die Fragestellung zu Grunde, ob die Strahlendosis an der Cochlea eine Verschlechterung des Hörvermögens nach RT bewirkt.

In dieser Untersuchung wurden 180 Patienten mit einem Vestibularis-Schwannom inkludiert, die mittels zwei unterschiedlicher Bestrahlungstechniken behandelt wurden, der Fraktionierten Stereotaktischen Radiotherapie (FSRT, 125 Patienten) und der Stereotaktischen Radiochirurgie (RS, 55 Patienten). In den vorhandenen Bestrahlungsplänen wurde die Cochlea nachträglich in die CT-Schnittbilder konturiert und so eine volumetrische Analyse durchgeführt. Dadurch konnte nicht nur zwischen den beiden Bestrahlungstechniken, FSRT und RS, das Volumen der Cochlea und deren Bestrahlungsdosis, sondern auch innerhalb der jeweiligen Bestrahlungsgruppe die Patienten mit einem verbesserten, gleichbleibenden und verschlechterten Hörvermögen nach RT verglichen werden.

Die Ergebnisse der volumetrischen Analyse zeigen, dass die Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungsgruppen hinsichtlich des Volumens der Cochlea sowie die Veränderung des Hörvermögens nicht signifikant waren. Jedoch konnte gezeigt werden, dass durch eine FSRT das brauchbare Hörvermögen eher erhalten bleibt, dass jedoch eine größere maximale Bestrahlungsdosis mit einer Verschlechterung des brauchbaren Hörvermögens einhergeht und dass ein größeres Volumen der Cochlea das Beibehalten des brauchbaren Hörvermögens begünstigt. Nach RS hatten Patienten mit einer höheren Dosis, mit der ein größeres Volumen der Cochlea bestrahlt wurde, eine Verschlechterung des Hörvermögens. Dies war unabhängig von der Brauchbarkeit des Hörvermögens. Die Berechnung der biologischen Äquivalenzdosis ergab für die FSRT höhere Werte als für die RS. Es ergaben sich außerdem höhere BED-Werte für die Patienten mit einer Verschlechterung des Hörvermögens in der FSRT-Gruppe.

Um weitere valide Aussagen zum Erhalt des Hörvermögens nach RT treffen zu können, müssen Studien mit größeren Patientenkollektiven, welche weniger äußeren Faktoren unterliegen, durchgeführt werden sowie eine präzisere Konturierung der Cochlea ermöglicht werden.

Literaturverzeichnis

Andrews, D. W., Suarez, O., Goldman, H. W., Downes, M. B., Bednarz, G., Corn, B. W., . . . Curran, W. J., Jr. (2001). Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50*(5), 1265-1278. doi:10.1016/s0360-3016(01)01559-0

Arnautovic, K. I., Husain, M. M., & Linskey, M. E. (2000). Cranial nerve root entry zone primary cerebellopontine angle gliomas: a rare and poorly recognized subset of extraparenchymal tumors. *J Neurooncol, 49*(3), 205-212. doi:10.1023/a:1006488905526

Arthurs, B. J., Fairbanks, R. K., Demakas, J. J., Lamoreaux, W. T., Giddings, N. A., Mackay, A. R., . . . Lee, C. M. (2011). A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurg Rev, 34*(3), 265-277; discussion 277-269. doi:10.1007/s10143-011-0307-8

Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., . . . Zilch, H.-G. (2014). *Duale Reihe Anatomie* (Hrsg. 3., aktualisierte Auflage ed.). Stuttgart: Thieme.

Badakhshi, H., Muellner, S., Wiener, E., & Budach, V. (2014). Image-guided stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma. A clinical study. *Strahlenther Onkol, 190*(6), 533-537. doi:10.1007/s00066-014-0646-9

Brenner, A. V., Linet, M. S., Fine, H. A., Shapiro, W. R., Selker, R. G., Black, P. M., & Inskip, P. D. (2002). History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer, 99*(2), 252-259. doi:10.1002/ijc.10320

Brenner, D. J. (2008). The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol, 18*(4), 234-239. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.004

Brown, J. M., & Koong, A. C. (2008). High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 71*(2), 324-325. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.003

Chen, M., Fan, Z., Zheng, X., Cao, F., & Wang, L. (2016). Risk Factors of Acoustic Neuroma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J, 57*(3), 776-783. doi:10.3349/ymj.2016.57.3.776

Chopra, R., Kondziolka, D., Niranjan, A., Lunsford, L. D., & Flickinger, J. C. (2007). Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68*(3), 845-851. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.001

Colletti, V., & Fiorino, F. (2003). Middle fossa versus retrosigmoid-transmeatal approach in vestibular schwannoma surgery: a prospective study. *Otol Neurotol, 24*(6), 927-934. doi:10.1097/00129492-200311000-00018

Combs, S. E., Engelhard, C., Kopp, C., Wiedenmann, N., Schramm, O., Prokic, V., . . . Grosu, A. L. (2015). Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas - pooled results from 3 large German centers. *Radiother Oncol, 114*(3), 378-383. doi:10.1016/j.radonc.2015.01.011

Combs, S. E., Welzel, T., Kessel, K., Habermehl, D., Rieken, S., Schramm, O., & Debus, J. (2013). Hearing preservation after radiotherapy for vestibular schwannomas is comparable to hearing deterioration in healthy adults and is accompanied by local tumor control and a highly preserved quality of life (QOL) as patients' self-reported outcome. *Radiother Oncol, 106*(2), 175-180. doi:10.1016/j.radonc.2012.12.004

Combs, S. E., Welzel, T., Schulz-Ertner, D., Huber, P. E., & Debus, J. (2010). Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 76*(1), 193-200. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.064

Erickson, N. J., Schmalz, P. G. R., Agee, B. S., Fort, M., Walters, B. C., McGrew, B. M., & Fisher, W. S. (2019). Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Neurosurgery, 85*(3), 409-414. doi:10.1093/neuros/nyy409

Faller, H. (2004). [Significance, effect size, and confidence interval]. *Rehabilitation (Stuttg), 43*(3), 174-178. doi:10.1055/s-2003-814934

Gal, T. J., Shinn, J., & Huang, B. (2010). Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg, 142*(5), 677-681. doi:10.1016/j.otohns.2010.01.037

Gardner, G., & Robertson, J. H. (1988). Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol, 97*(1), 55-66. doi:10.1177/000348948809700110

Guerrero, M., & Li, X. A. (2004). Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol, 49*(20), 4825-4835. doi:10.1088/0031-9155/49/20/012

Haller, S., Etienne, L., Kovari, E., Varoquaux, A. D., Urbach, H., & Becker, M. (2016). Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. *AJNR Am J Neuroradiol, 37*(8), 1384-1392. doi:10.3174/ajnr.A4683

Han, J. H., Kim, D. G., Chung, H. T., Paek, S. H., Park, C. K., Kim, C. Y., . . . Jung, H. W. (2012). Hearing preservation in patients with unilateral vestibular schwannoma who undergo stereotactic radiosurgery: Reinterpretation of the auditory brainstem response. *Cancer, 118*(21), 5441-5447. doi:10.1002/cncr.27501

Hassepass, F., Bulla, S. B., Aschendorff, A., & Maier, W. (2012). [Vestibular schwannoma: Part I: epidemiology and diagnostics]. *HNO, 60*(9), 837-844; quiz 845-836. doi:10.1007/s00106-012-2533-y

Hayden Gephart, M. G., Hansasuta, A., Balise, R. R., Choi, C., Sakamoto, G. T., Venteicher, A. S., . . . Chang, S. D. (2013). Cochlea radiation dose correlates with hearing loss after stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *World Neurosurg, 80*(3-4), 359-363. doi:10.1016/j.wneu.2012.04.001

Hoistad, D. L., Ondrey, F. G., Mutlu, C., Schachern, P. A., Paparella, M. M., & Adams, G. L. (1998). Histopathology of human temporal bone after cis-platinum, radiation, or both. *Otolaryngol Head Neck Surg, 118*(6), 825-832. doi:10.1016/S0194-5998(98)70276-1

Jacob, A., Robinson, L. L., Jr., Bortman, J. S., Yu, L., Dodson, E. E., & Welling, D. B. (2007). Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *Laryngoscope, 117*(12), 2087-2092. doi:10.1097/MLG.0b013e3181453a07

Jacob, J. T., Carlson, M. L., Schiefer, T. K., Pollock, B. E., Driscoll, C. L., & Link, M. J. (2014). Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: controversies and unanswered questions. *Neurosurgery, 74*(5), 466-474; discussion 474. doi:10.1227/NEU.0000000000000299

Kanzaki, J., Inoue, Y., & Ogawa, K. (2001). The learning curve in post-operative hearing results in vestibular schwannoma surgery. *Auris Nasus Larynx, 28*(3), 209-213. doi:10.1016/s0385-8146(01)00086-4

Kasantikul, V., & Brown, W. J. (1981). Estrogen receptors in acoustic neurilemmomas. *Surg Neurol, 15*(2), 105-109. doi:10.1016/0090-3019(81)90023-9

Kessel, K. A., Fischer, H., Vogel, M. M., Oechsner, M., Bier, H., Meyer, B., & Combs, S. E. (2017). Fractionated vs. single-fraction stereotactic radiotherapy in patients with vestibular schwannoma : Hearing preservation and patients' self-reported outcome based on an established questionnaire. *Strahlenther Onkol, 193*(3), 192-199. doi:10.1007/s00066-016-1070-0

Kirkpatrick, J. P., Brenner, D. J., & Orton, C. G. (2009). Point/Counterpoint. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Med Phys, 36*(8), 3381-3384. doi:10.1118/1.3157095

Kirkpatrick, J. P., Meyer, J. J., & Marks, L. B. (2008). The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol, 18*(4), 240-243. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.005

Kirkpatrick, J. P., Soltys, S. G., Lo, S. S., Beal, K., Shrieve, D. C., & Brown, P. D. (2017). The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro Oncol, 19*(suppl_2), ii38-ii49. doi:10.1093/neuonc/now301

Kondziolka, D., Shin, S. M., Brunswick, A., Kim, I., & Silverman, J. S. (2015). The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol, 17*(1), 29-44. doi:10.1093/neuonc/nou284

Lin, E. P., & Crane, B. T. (2017). The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol, 38*(11), 2034-2043. doi:10.3174/ajnr.A5213

Linskey, M. E., & Johnstone, P. A. (2003). Radiation tolerance of normal temporal bone structures: implications for gamma knife stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57*(1), 196-200. doi:10.1016/s0360-3016(03)00413-9

Liu, L., Bassano, D. A., Prasad, S. C., Hahn, S. S., & Chung, C. T. (2003). The linear-quadratic model and fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57*(3), 827-832. doi:10.1016/s0360-3016(03)00634-5

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., . . . Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol, 114*(2), 97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4

Lütter, C. (2012). Strahlenbiologie. In C. Lütter (Ed.), *Strahlentherapie für MTRA/RT* (Edition Radiopraxis 3. Auflage ed., pp. 46-47). Stuttgart: Thieme.

Maier, W., Grauvogel, T. D., Laszig, R., & Ridder, G. J. (2011). [Value of different strategies in the treatment of vestibular schwannoma: therapeutic aspects and literature analysis]. *HNO, 59*(5), 425-436. doi:10.1007/s00106-011-2302-3

Maier, W., Hassepass, F., Aschendorff, A., & Laszig, R. (2012). [Vestibular schwannoma. Part 2: therapy, prognosis, and rehabilitation]. *HNO, 60*(10), 927-935; quiz 936-927. doi:10.1007/s00106-012-2534-x

Marks, L. B. (1995). Extrapolating hypofractionated radiation schemes from radiosurgery data: regarding Hall et al., IJROBP 21:819-824; 1991 and Hall and Brenner, IJROBP 25:381-385; 1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32*(1), 274-276. doi:10.1016/0360-3016(95)91425-R

Marsh, J. C., Godbole, R. H., Herskovic, A. M., Gielda, B. T., & Turian, J. V. (2010). Sparing of the neural stem cell compartment during whole-brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 78*(3), 946-954. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.012

Matthies, C., & Samii, M. (1997). Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery, 40*(1), 1-9; discussion 9-10. doi:10.1097/00006123-199701000-00001

Millar, W. T., Hopewell, J. W., Paddick, I., Lindquist, C., Nordstron, H., Lidberg, P., & Garding, J. (2015). The role of the concept of biologically effective dose (BED) in treatment planning in radiosurgery. *Phys Med, 31*(6), 627-633. doi:10.1016/j.ejmp.2015.04.008

Montaser, A. S., Todeschini, A. B., Harris, M. S., Adunka, O. F., & Prevedello, D. M. (2018). Role of Endoscopy in Resection of Intracanalicular Vestibular Schwannoma via Middle Fossa Approach: Technical Nuances. *World Neurosurg, 120*, 395-399. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.215

Murphy, E. S., & Suh, J. H. (2011). Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 79*(4), 985-997. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.010

Muskalla, K., & Weber, K.-J. (2013). Strahlenbiologisches Glossar: Dosierung und Fraktionierung der HDR- und LDR-Therapie. In M. Wannenmacher, F. Wenz, & J. Debus (Eds.), *Strahlentherapie* (2. , überarbeitete Auflage ed., pp. p. 136). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Myrseth, E., Pedersen, P. H., Moller, P., & Lund-Johansen, M. (2007). Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? *Acta Neurochir (Wien), 149*(7), 647-660; discussion 660. doi:10.1007/s00701-007-1179-0

Park, C., Papiez, L., Zhang, S., Story, M., & Timmerman, R. D. (2008). Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 70*(3), 847-852. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.059

Prasad, S. C., Patnaik, U., Grinblat, G., Giannuzzi, A., Piccirillo, E., Taibah, A., & Sanna, M. (2018). Decision Making in the Wait-and-Scan Approach for Vestibular Schwannomas: Is There a Price to Pay in Terms of Hearing, Facial Nerve, and Overall Outcomes? *Neurosurgery, 83*(5), 858-870. doi:10.1093/neuros/nyx568

Preston, D. L., Ron, E., Yonehara, S., Kobuke, T., Fujii, H., Kishikawa, M., . . . Mabuchi, K. (2002). Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst, 94*(20), 1555-1563. doi:10.1093/jnci/94.20.1555

Rasmussen, R., Claesson, M., Stangerup, S. E., Roed, H., Christensen, I. J., Caye-Thomasen, P., & Juhler, M. (2012). Fractionated stereotactic radiotherapy of vestibular schwannomas accelerates hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 83*(5), e607-611. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.078

Schneider, A. B., Ron, E., Lubin, J., Stovall, M., Shore-Freedman, E., Tolentino, J., & Collins, B. J. (2008). Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck. *Neuro Oncol, 10*(1), 73-78. doi:10.1215/15228517-2007-047

Schulz-Schaeffer, W. J. (2017). [Alterations in the WHO classification of brain tumors from 2016]. *Radiologe, 57*(9), 701-706. doi:10.1007/s00117-017-0290-3

Song, C. W., Cho, L. C., Yuan, J., Dusenbery, K. E., Griffin, R. J., & Levitt, S. H. (2013). Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87*(1), 18-19. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.03.013

Stark, A. M. H., Heinz-Hermann; Buhl, Ralf; Mehdorn, H. Maximilian. (2002). Tumoren peripherer Nerven. *Dtsch Arztebl International, 99*(14), 928-933. Retrieved from https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=31091

Steiner, T., & Diem, R. (2016). Schädelbasissyndrome. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage ed., pp. p. 33). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Sughrue, M. E., Yeung, A. H., Rutkowski, M. J., Cheung, S. W., & Parsa, A. T. (2011). Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics. *J Neurosurg, 114*(2), 359-366. doi:10.3171/2009.10.JNS091135

Unger, F., Dominikus, K., & Haselsberger, K. (2011). [Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy of acoustic neuromas]. *HNO, 59*(1), 31-37. doi:10.1007/s00106-010-2191-x

van Linge, A., van Os, R., Hoekstra, N., Heijmen, B., Stienstra, L., Dallenga, A., . . . Mendez Romero, A. (2018). Progression of hearing loss after LINAC-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma is associated with cochlear dose, not with pre-treatment hearing level. *Radiat Oncol, 13*(1), 253. doi:10.1186/s13014-018-1202-z

von Kirschbaum, C., & Gurkov, R. (2016). Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int, 2016*, 4980562. doi:10.1155/2016/4980562

Wheldon, T. E., Deehan, C., Wheldon, E. G., & Barrett, A. (1998). The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol, 46*(3), 285-295. doi:10.1016/s0167-8140(97)00162-x

Wick, W., Unterberg, A., & Debus, J. (2016a). Akustikusneurinom. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage ed., pp. pp. 347-348). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Wick, W., Unterberg, A., & Debus, J. (2016). Symptome erhöhten intrakraniellen Drucks. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage ed., pp. p. 321). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Wick, W., Unterberg, A., & Debus, J. (2016b). Vorbemerkungen. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (pp. 315). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Yonehara, S., Brenner, A. V., Kishikawa, M., Inskip, P. D., Preston, D. L., Ron, E., . . . Tokuoka, S. (2004). Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer, 101*(7), 1644-1654. doi:10.1002/cncr.20543

Anhang

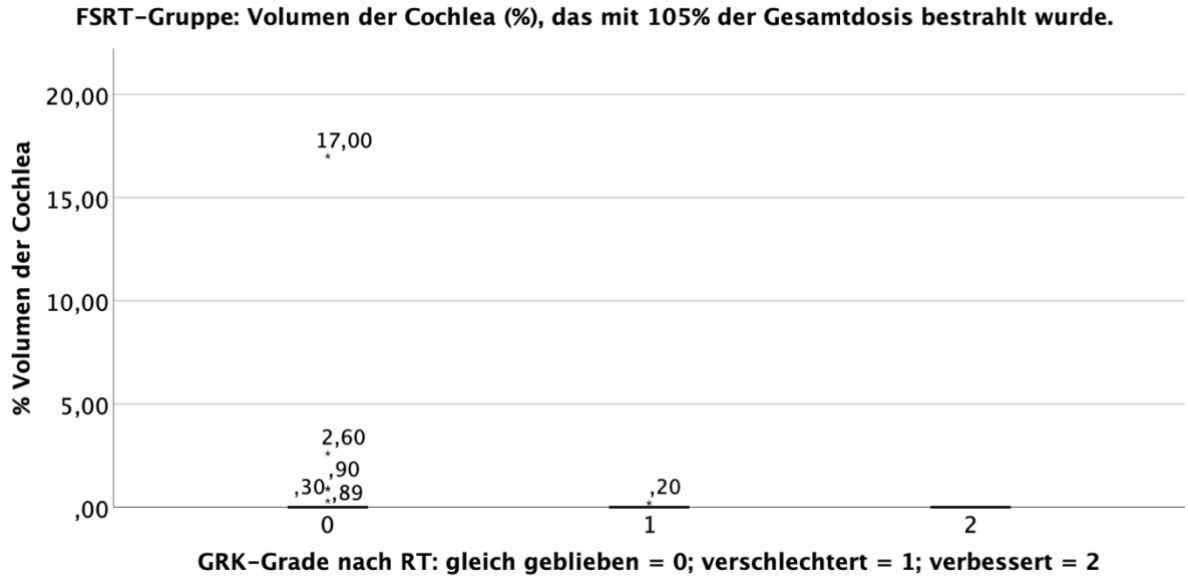


Abbildung 10: FSRT-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben"; „verschlechtert"; „verbessert"

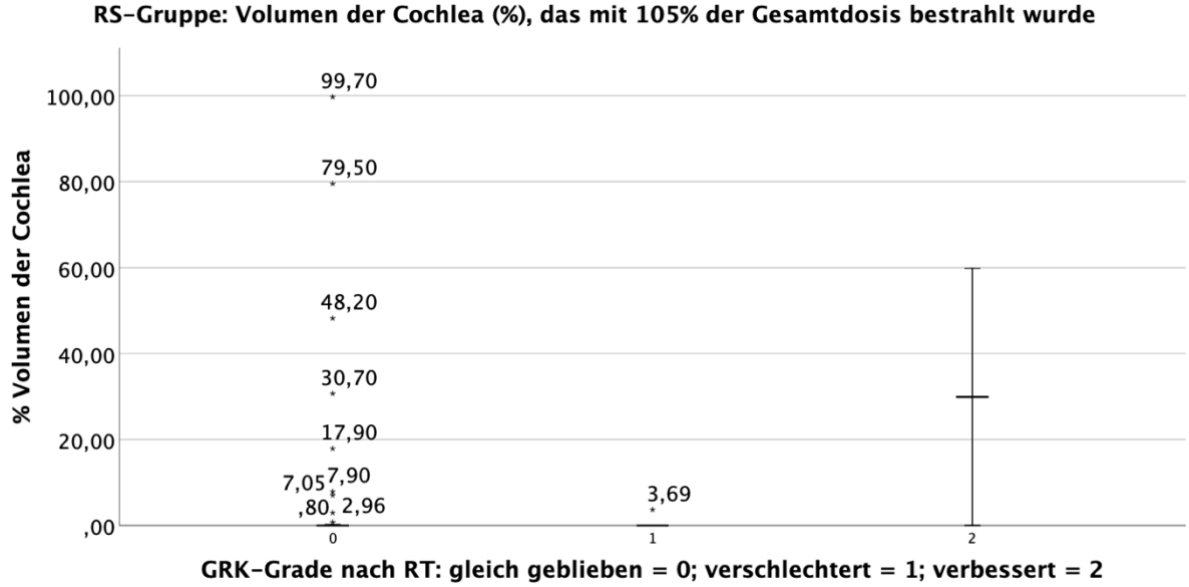


Abbildung 11: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben"; „verschlechtert"; „verbessert".

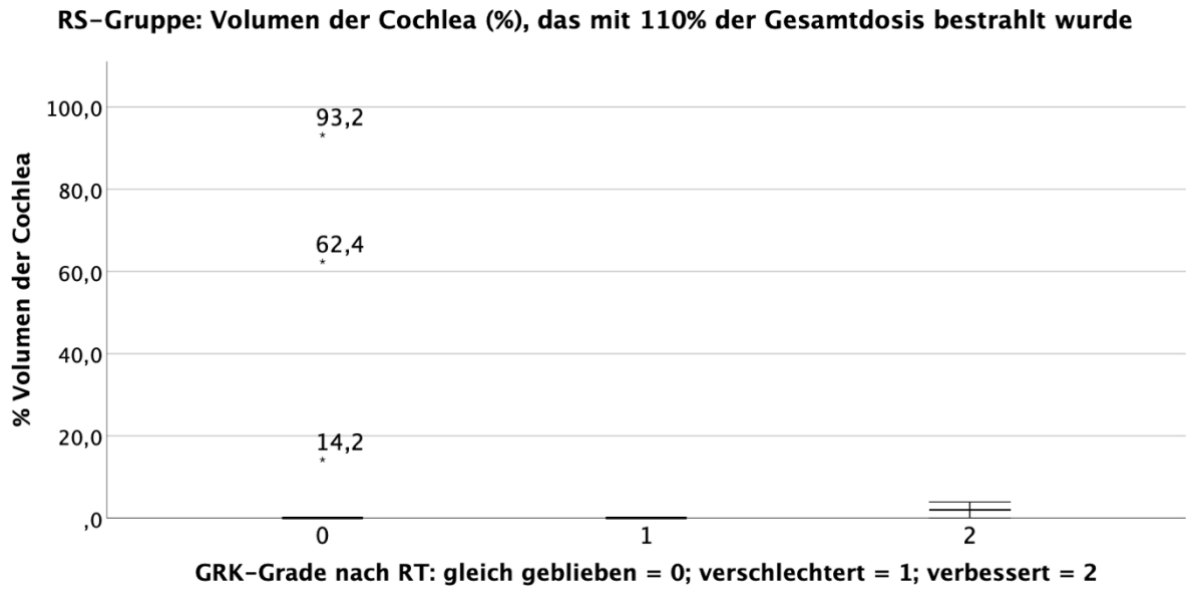


Abbildung 12: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 110% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben"; „verschlechtert"; „verbessert".

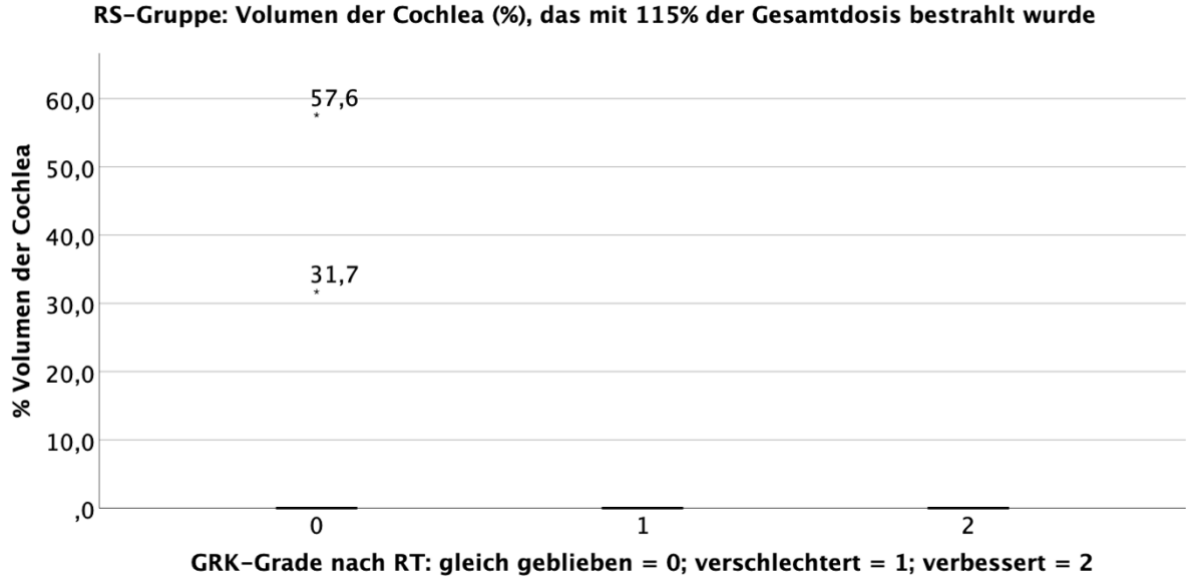


Abbildung 13: RS-Gruppe: % des Volumens der Cochlea, dass mit 105% der Gesamtdosis bestrahlt wurde eingeteilt in die Gruppen GRK nach RT „gleichgeblieben"; „verschlechtert"; „verbessert".

Danksagung

Meinen äußeren Dank möchte ich in erster Linie meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Stephanie Combs aussprechen, für die Möglichkeit der Promotion und das Überantworten des Themas an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, der Technischen Universität München. Außerdem möchte ich mich bei meiner Mentorin Dr. Kerstin Kessel bedanken, ihre Motivation und Beharrlichkeit hat mir den nötigen Antrieb und Ehrgeiz gegeben diese Arbeit zu vollenden.

Mein Dank gilt auch allen nicht namentlich aufgeführten Ärzten, Mitarbeitern und Doktoranden-Kollegen der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlenmedizin, für die Behandlung der Patienten, Hilfe bei der Konturierung, Bereitstellung archivierter Bestrahlungspläne, sowie jeglicher Art von technischer und moralischer Unterstützung. Auch meinen Patienten möchte ich danken, da sie durch ihr Einverständnis diese Arbeit möglich gemacht haben.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie, meinen Eltern Marius und Michaela Bihoi, die für jede Laune Verständnis haben, mir aber beigebrachten, dass dies keine Entschuldigung für mangelnde Leistung oder Einsatz ist. Meinen Großeltern, Juliana Grosu, Doina Bihoi und Gheorghe Bihoi für den Stolz und die bedingungslose Liebe, die ich mein ganzes Leben gespürt habe. Auch meinen Freunden, danke ich herzlichst, für die Unterstützung, Motivation, Hilfestellung und die immer gute Stimmung.