

Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Stereotaktische Strahlentherapie beim Akustikusneurinom:
Langzeitbeobachtung nach Behandlungen von 1998 bis 2011**

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Burkard Röllich
aus Würzburg
Magdeburg 2015

Bibliographische Beschreibung:**Röllich, Burkard:****Stereotaktische Strahlentherapie beim Akustikusneurinom: Langzeitbeobachtung nach Behandlungen von 1998 bis 2011. – 2015. - 68 Bl., 31 Abb., 8 Tab.*****Kurzreferat***

Seit 1998 werden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg Patienten mit Akustikusneurinom stereotaktisch bestrahlt. Dabei kommen zwei unterschiedliche Fraktionierungskonzepte zum Einsatz: ein hypofraktioniertes Konzept für kleine Akustikusneurinome und ein normofraktioniertes Konzept für sehr große hirnstammnahe Akustikusneurinome. Im Zeitraum von 1998 bis 2011 wurden 178 Patienten behandelt und 171 mindestens für ein halbes Jahr nach Behandlung nachgesorgt.

Ziele dieser retrospektiven Arbeit sind die Überprüfungen der lokalen Kontrollrate, der Nebenwirkungen sowie der Anwendbarkeit einer Strahlentherapie auch bei sehr großen Akustikusneurinomen.

Wir konnten nachweisen, dass beide Konzepte eine effektive Therapie darstellen. Durch eine Bestrahlung sehr großer Akustikusneurinome konnte in 70% der Fälle eine Operation vermieden werden. Die allgemeine Verträglichkeit der Therapie ist gut. Langfristig konnte bei den Patienten der Hörerhalt der betroffenen Seite nur in 5% der Fälle ohne Einschränkungen und in 50 % der Fälle mit teilweisen Einschränkungen im täglichen Leben erreicht werden. Eine Zunahme weiterer Nebenwirkungen wie Facialisparesen oder Gleichgewichtsstörungen wurde nicht festgestellt.

Schlüsselwörter:

Akustikusneurinom, Strahlentherapie, Hypofraktionierung, Hörminderung, Facialisparesen, Gleichgewichtsstörung

Abkürzungsverzeichnis

AN	Akustikusneurinom
CT	Computertomographie
cCT, cMRT	craniales CT, craniale MRT
GTV	Gross Tumor Volume
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NF2	Neurofibromatose Typ 2
PTV	Planning Target Volume

Inhalt

1 Einleitung und Zielstellung	6
2 Grundlagen	7
2.1 Anatomie	7
2.2 Histologie	8
2.3 Klinische Symptomatik und Lebensqualität.....	9
2.4 Diagnostik	10
2.5 Therapiemöglichkeiten.....	11
2.5.1 Wait and See Konzept	11
2.5.2 Operation.....	12
2.5.3 Bestrahlung.....	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Patientendaten	15
3.2 Therapieentscheid.....	16
3.3 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik.....	17
3.4 Status vor Bestrahlung.....	20
3.4.1 Alter und Geschlecht	20
3.4.2 Größe der Akustikusneurinome.....	20
3.4.3 Lage	21
3.4.4 Hörvermögen.....	21
3.4.5 Ohrgeräusche/ Hörsturz/ Tinnitus	22
3.4.6 Sensibilitätsstörungen/ Facialis-Symptomatik	22
3.4.7 Gleichgewichtsstörungen	22
3.5 Patienten mit rezidiviertem Akustikusneurinom vor Bestrahlung	23
3.5.1 Klinische Befunde	23
3.6 Befunde im Verlauf	24
3.7 Statistische Auswertung der Daten.....	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Spontane Verträglichkeit.....	25
4.1.1 Einfluss der Fraktionierung	26
4.1.2 Einfluss der Tumogröße	26
4.1.3 Tumorlage	27

4.2 Größenentwicklung der Tumore im Verlauf	27
4.2.1 Akustikusneurinome < 1 cm.....	28
4.2.2 Akustikusneurinome 1 - 2,5 cm.....	29
4.2.3 Akustikusneurinome > 2,5 cm.....	29
4.2.4 Abhängigkeit von der Fraktionierung	31
4.2.5 Abhängigkeit von der Ausgangsgröße	32
4.2.6 Nachsorge über 5 Jahre	32
4.3 Hörvermögen im Verlauf	32
4.3.1 Status 2 Jahre nach Bestrahlung.....	33
4.3.2 Status nach 5 Jahren	36
4.4 Facialis-Symptomatik.....	38
4.5 Gleichgewichtsstörung	39
4.6 Trigeminus-Symptomatik.....	40
4.7 Schwere Nebenwirkungen.....	41
4.8 Salvage Therapie	42
5 Diskussion	44
5.1 Spontane Verträglichkeit.....	44
5.2 Tumogröße im Verlauf.....	46
5.2.1 Akustikusneurinome < 1 cm.....	47
5.2.2 Akustikusneurinome 1 - 2,5 cm.....	48
5.2.3 Akustikusneurinome > 2,5 cm.....	48
5.2.4 Nachsorgen über 5 Jahre	49
5.3 Salvage Therapie	49
5.4 Hörvermögen.....	50
5.5 Facialis-Symptomatik.....	52
5.6 Trigeminus-Symptomatik.....	53
5.7 Gleichgewichtsstörung	54
5.8 Schwere Nebenwirkungen.....	55
Zusammenfassung	56
Literaturverzeichnis	58

1 Einleitung und Zielstellung

Das Akustikusneurinom ist ein gutartiger, in der Regel langsam wachsender Tumor entlang des Nervus vestibulocochlearis. Sein Ursprung liegt in den Schwann'schen Zellen dieses Nervs. Die Diagnose wird meist über eine klinische Beeinträchtigung der Patienten und damit verbundener Diagnostik gestellt.

In der Vergangenheit wurden Akustikusneurinome operativ behandelt. Heutzutage werden Akustikusneurinome, insbesondere auch in den Vereinigten Staaten, mit einer Strahlentherapie behandelt.

Seit 1998 werden Akustikusneurinome in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg stereotaktisch behandelt. 2005 wurde im Rahmen der Doktorarbeit von Herrn Hegenbarth die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Akustikusneurinom nach Operation oder Bestrahlung verglichen (Hegenbarth 2005).

Ziel dieser Arbeit ist der Nachweis der lokalen Kontrolle und Verträglichkeit der in unserer Einrichtung angewandten Bestrahlungstechnik und Dosierung. Dabei verwenden wir ein normofraktioniertes und ein hypofraktioniertes Konzept. Der Auswertungszeitraum bezieht sich über 14 Jahre.

Die Nachsorge der Patienten erfolgte mindestens über fünf Jahre in persönlichen Gesprächen. Der Bestrahlungserfolg wurde mittels MRT kontrolliert. Die Einschätzung der Verträglichkeit erfolgte subjektiv. Abgefragt wurden das Befinden, mögliche Veränderungen des Hörvermögens, Tinnitus, Schwindel und mögliche Symptome hinsichtlich des Nervus facialis und des Nervus trigeminus. Weiterhin wurde untersucht, in welchem Ausmaß die Faktoren Alter, Größe der Akustikusneurinome, Tumorlokalisierung und Geschlecht einen Einfluss auf die Verträglichkeit und die Effektivität der Behandlung hatten.

In unserer Klinik wurden auch sehr große Akustikusneurinome normofraktioniert behandelt. Wir konnten nachweisen, dass mit unserer Bestrahlung Operationen und damit verbundene Risiken vermieden werden können oder Salvage Operationen möglich sind.

2 Grundlagen

Das Akustikusneurinom ist ein seltener, gutartiger Tumor, der von den Schwann'schen Zellen des Nervus vestibulocochlearis ausgeht. Die Inzidenz beträgt je nach Veröffentlichung 0,6-0,8 auf 100.000. Eine Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten ist auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen (Stangerup, Caye-Thomasen 2012). Die Diagnose wird meist in der dritten oder vierten Lebensdekade gestellt (Ganz 1996).

Das Akustikusneurinom kann sporadisch oder im Rahmen der Neurofibromatose Typ 2 auftreten. Dies trifft nur für ca. 5% der Fälle zu. Die Akustikusneurinome bei Patienten mit NF2 treten meist in jüngeren Jahren auf (Masuhr, Neumann 2013); hierbei findet sich meistens ein bilateraler Befall (Berlit 2006).

2.1 Anatomie

Die anatomische Lage der Akustikusneurinome bestimmt die klinische Symptomatik. Die Tumore können entlang des gesamten Nervs auftreten, am häufigsten im Inneren Gehörgang. Wegen der räumlichen Enge im knöchernen Kanal und der direkten Lagebeziehung zu den Nervi facialis, vestibularis und cochlearis können bereits kleine Tumore ausgeprägte klinische Symptome verursachen. Liegen die Tumore extrameatal, also in der hinteren Schädelgrube, verursachen sie erst spät Symptome. Entsprechend große Akustikusneurinome werden diagnostiziert (Ganz 1996). Aufgrund dieser Lage ist eine Irritation des Trigeminus möglich (Abb. 2).

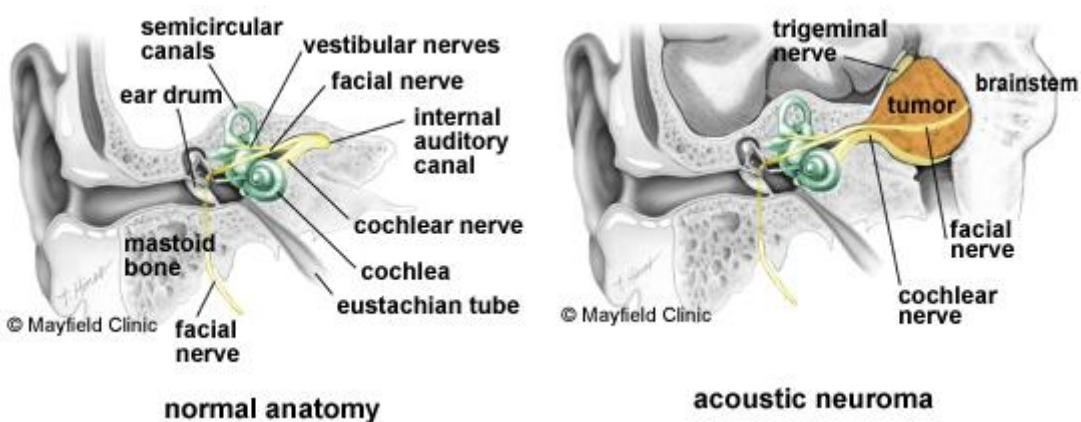


Abb. 1+2: Normale Anatomie und veränderte Anatomie bei AN (Mayfield Clinic 2014)

2.2 Histologie

Die Akustikusneurinome gehören zu der Gruppe der Schwannome, lokalisiert entlang des Nervus vestibulocochlearis. Ihr Ursprung liegt meist im vestibulären Anteil (Bigner et al. 2006).

Es werden drei Hauptformen unterschieden. So differenziert man zwischen einem konventionellen, einem zellulären und einem melanozytischen Schwannom.

Melanozytische Schwannome unterscheiden sich histologisch und molekulargenetisch von dem zellulären und konventionellen Schwannom. Sie finden sich auch eher an den Spinalnerven oder paraspinalen Ganglien (Font, Truong 1984).

Der überwiegende Teil der Akustikusneurinome gehört zu der Gruppe der konventionellen Schwannome. Mikroskopisch zeigen sich unterschiedliche, sich kontrastierende, Gewebeanteile Antoni A und B. Antoni A Anteile zeichnen sich durch Spindelzellen mit einer Tendenz zur Palisadenbildung aus (Bigner et al. 2006). Antoni B Anteile bestehen aus Spindelzellen assoziiert mit zystischen Anteilen. Beide Anteile sind S-100 Protein positiv.

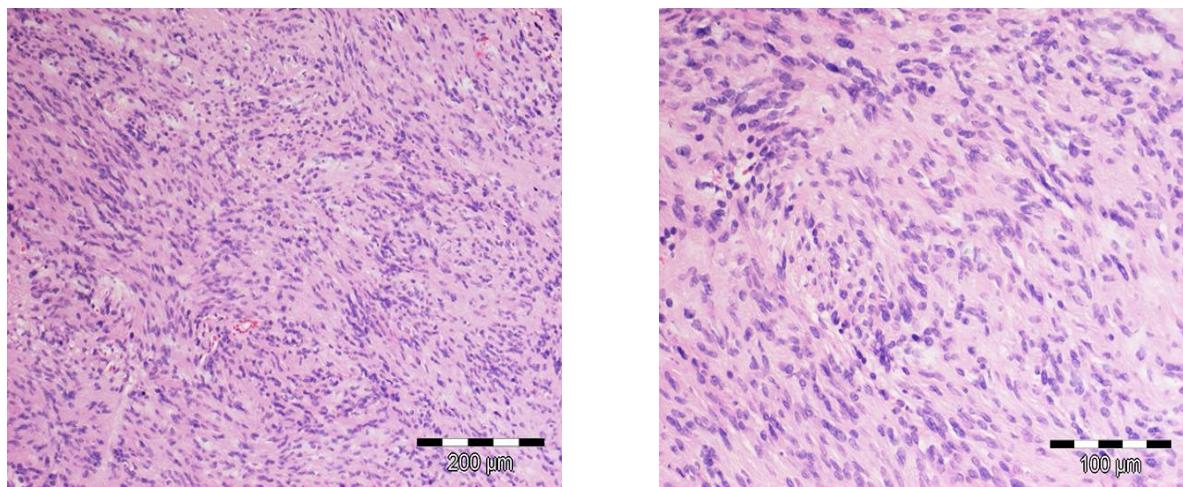


Abb. 3+4: Konventionelle AN, mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Mawrin

Das zelluläre Schwannom besteht überwiegend aus Antoni A Anteilen ist aber auch S-100 Protein positiv. Darüber hinaus gibt es weitere histologische und molekulargenetische Unterscheidungsmerkmale. Im Unterschied zu den konventionellen Schwannomen sind mehr Frauen betroffen und die Schwannome sind häufiger an Nerven des Beckens, Retroperitoneums und des Thorax lokalisiert (Bigner et al. 2006).

Das konventionelle und das zelluläre Schwannom zeigen eine Mutation im Neurofibromin 2 Gen (Jacoby et al. 1994, Mertens et al. 2000). Die fehlende Genexpression für das Protein NF2 ist der Regelbefund (Sainz et al. 1994, Hitotsumatsu et al. 1997). Das Produkt des Neurofibromin 2 Gens ist für das Zytoskelett und die Zell-Zell-Kommunikation von Bedeutung.

Die histologischen und molekulargenetischen Unterschiede haben keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung. Eine Einordnung wäre auch erst postoperativ möglich. Eine mögliche erhöhte Rezidivrate für zelluläre Schwannome wird eher mit der inkompletten Exstirpation in Verbindung gebracht (Casadei et al. 1995).

Eine Malignisierung ist möglich, jedoch ein sehr seltener und wenig beschriebener Verlauf (Woodruff et al. 1994).

Akustikusneurinome assoziiert mit Neurofibromatose Typ 2 zeigen histologische Unterschiede im Vergleich zu den sporadischen Akustikusneurinomen. Es zeigt sich eine erhöhte Proliferationsrate (Bigner et al. 2006) und wohl auch ein invasiveres Wachstum in die Stränge des Nervs hinein (Jääskeläinen et al. 1994).

2.3 Klinische Symptomatik und Lebensqualität

Die klinischen Symptome des Akustikusneurinoms sind vielfältig und nicht eindeutig. Meist fällt zuerst eine einseitige Hörminderung auf, besonders für höhere Frequenzen, das Telefonieren kann zum Beispiel beeinträchtigt sein. Zusätzlich oder im Verlauf können auch unsystematischer Schwindel, Tinnitus oder eine Facialisparesis auftreten. Die Symptome entstehen meist langsam. Die Schwindelsymptomatik kann zentral kompensiert werden, deswegen treten diese Symptome manchmal nicht oder nur diskret auf.

Aufgrund der langsamem Verstärkung der Symptome besteht die Gefahr des Nichterkennens zu Beginn und die damit verbundene fehlende frühzeitige Therapie (Urban 2007).

Große Akustikusneurinome im Kleinhirnbrückenwinkel können aufgrund ihrer Lage in seltenen Fällen zu einer Hirndrucksymptomatik führen. Dies stellt eine Operationsindikation

dar (Pirouzmand et al. 2001). Wie unter 2.1 angesprochen besteht die Möglichkeit einer Schädigung des Trigeminus.

2.4 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein Akustikusneurinom erfolgt eine Diagnostik nach dem Ausschlussverfahren. Differentialdiagnosen einer einseitigen Hörverschlechterung bzw. eines Schwindels müssen ausgeschlossen werden.

Meist erfolgt der audiometrische Nachweis einer Hochtontschwerhörigkeit zuerst. Bei zusätzlicher Verlängerung der Leitungszeit bei akustisch evozierten Hirnstammpotenzialen besteht der Verdacht auf ein Akustikusneurinom. In der kalorischen Prüfung zeigt sich oft auch eine Seitendifferenz.

Die endgültige Diagnose wird mit einem cMRT gesichert. In den T1 gewichteten Sequenzen mit Kontrastmittel zeigen sich die Akustikusneurinome als kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen in oder in der Nähe des Meatus acusticus internus (Abb. 5+6).

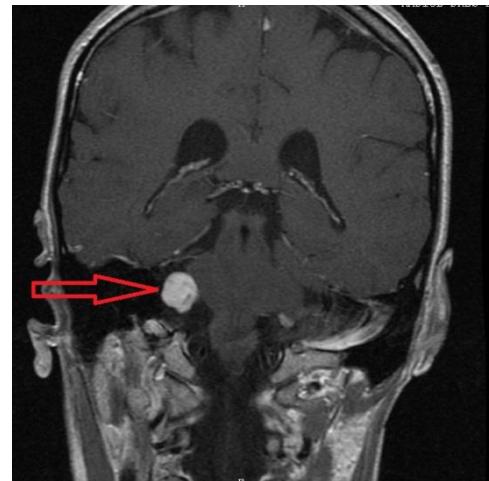
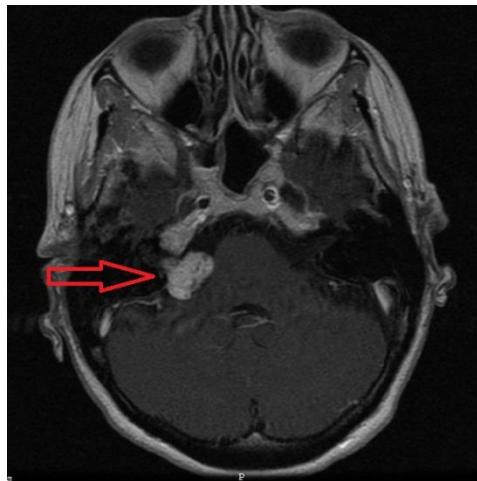


Abb. 5+6: AN mit Pfeilen markiert in einer MRT-Sequenz T1 mit KM

Besteht eine Kontraindikation für das Kontrastmittel können auch hochauflöste T2 gewichtete Sequenzen verwendet werden (Abb. 7).

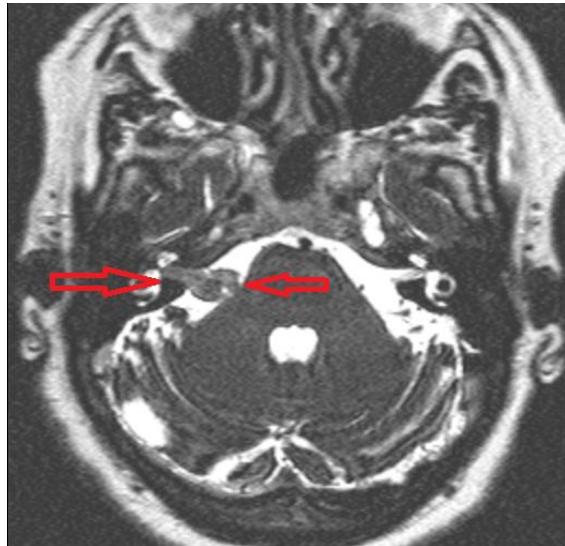


Abb. 7: AN mit Pfeilen markiert in einer T2 gewichteten Sequenz

Zum Teil werden Akustikusneurinome nebenbefundlich bei einer cerebralen Bildgebung diagnostiziert. Tumorgröße und klinische Symptomatik stehen nicht im Zusammenhang (Bähr 2003).

2.5 Therapiemöglichkeiten

2.5.1 Wait and See Konzept

Akustikusneurinome, die einen Zufallsbefund darstellen bzw. die kein Wachstum oder keine Verschlechterung der klinischen Symptomatik zeigen, benötigen keine Behandlung. Bei Patienten mit Akustikusneurinomen mit einem sehr langsamen Wachstum ohne neurologische Komplikationen, bei stabilen Akustikusneurinomen mit gleichbleibenden Symptomen sowie bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand oder hohem Lebensalter kann ein Zuwarten erfolgen. In retrospektiven Untersuchungen hat sich gezeigt, dass unabhängig von

der Ausgangsgröße der Akustikusneurinome, eine Größenzunahme von mehr als 2,5 mm im Jahr der bedeutendste Prädiktor für einen Hörverlust ist (Sughrue et al. 2010).

2.5.2 Operation

Eine Therapiemöglichkeit bei Akustikusneurinom ist die operative Entfernung oder die operative Volumenreduktion. Je nach Lage des Akustikusneurinoms werden unterschiedliche operative Zugänge verwendet. Unterschieden wird zwischen einem retrosigmoidalen, einem transtemporalen sowie einem translabyrinthären Zugang.

Bei dem retrosigmoidalen und dem transtemporalen Zugang ist ein Hörerhalt möglich, aber es besteht die größere Gefahr einer zeitweiligen oder dauerhaften Schädigung des Nervus facialis. Eine größere Sicherheit für den Nervus facialis bietet der translabyrinthäre Zugang. Bis auf Ausnahmen ist ein kompletter Hörverlust die Folge, deshalb wird dieser Zugang eher bei Patienten mit nahezu vollständigem Hörverlust angewandt (Sekhar, Fessler 2006). Große Tumore des Kleinhirnbrückenwinkels werden über den retrosigmoidalen Zugang entfernt.

Die neurochirurgische Operation birgt neben den üblichen Risiken einer operativen Therapie wie Infektionen und Hämatombildung zusätzliche Risiken. Der Ausfall des N. facialis wird je nach Literaturangaben mit bis zu 7% angegeben, der Ausfall des Hörvermögens mit bis zu 25%. Auch schwere neurologische Komplikationen wie eine Hemiparese oder Tetraparese sind möglich (Samii, Matthies 1997). Die Mortalität beträgt rund 1% (Samii, Matthies 1997, Gormley et al. 1997).

Operiert werden vorrangig größere Akustikusneurinome, rasch progrediente Tumore sowie jüngere Patienten aufgrund eines möglichen erhöhten Karzinomrisikos.

Nach Operationen liegt die Wahrscheinlichkeit für eine erneute Therapienotwendigkeit bei 2% (Arthurs et al. 2011). Die Wahrscheinlichkeit eines Progresses nach subtotaler Exstirpation wird mit bis zu 32% beschrieben (Bloch et al. 2004). In einer Veröffentlichung von W. Godefroy wird die Rezidivrate nach Entfernung großer Akustikusneurinome mit 6% angegeben (Godefroy et al. 2009).

2.5.3 Bestrahlung

Alternativ und ohne operatives Risiko kann ein Akustikusneurinom radiotherapeutisch behandelt werden. Ein Patient muss über diese Möglichkeit aufgeklärt werden.

Die Anfänge der sogenannten Radiochirurgie im Kopfbereich gehen auf die 1950er Jahre zurück. Diese Idee wurde mit der funktionellen Neurochirurgie entwickelt. Zunächst wurden Patienten mit Trigeminusneuralgie behandelt. Leksell entwickelte im Jahre 1967 den ersten Gamma Knife und behandelte damit erstmals einen Patienten mit Akustikusneurinom (Leksell 1971). Die Entwicklung der stereotaktischen Bestrahlungen war zunächst durch die fehlende Bildtechnik limitiert (Lozano et al. 2009). Seit den 1980er Jahren hat die MRT in die Bestrahlungsplanung Einzug gehalten (Torresin et al. 2015).

Zu Beginn wurden die Patienten an dem Gamma Knife bestrahlt, ab den 1980er Jahren auch an den Linearbeschleunigern. Wurden die Patienten in der Vergangenheit für die Bestrahlung mit neurochirurgischen Ringen fixiert, ermöglichen neu entwickelte Maskensysteme mit einer stabilen und reproduzierbaren Lagerung eine fraktionierte Behandlung (Schlegel et al. 1992). Das Bestrahlungsvolumen ergibt sich aus dem Zielvolumen zuzüglich möglicher Lageveränderung des Patienten bei der Bestrahlung (Tryggestad et al. 2011).

Je nach Größe und Lage des Tumors sowie technischer Ausstattung der Einrichtung werden unterschiedliche Fraktionierungskonzepte angewendet.

Größere Tumore bzw. Tumore mit einer räumlichen Nähe zu dem Hirnstamm werden üblicherweise normofraktioniert. Die Behandlung erfolgt hier mit einer Gesamtdosis von 50,4 - 57,6 Gy á 1,8 Gy. Appliziert werden fünf Fraktionen pro Woche (Combs et al. 2010).

Kleinere Akustikusneurinome können hypofraktioniert bestrahlt werden. Es existieren unterschiedliche Protokolle. Appliziert werden Gesamtdosen zwischen 20 und 39 Gy (Sakanaka et al. 2011) in Einzeldosen von 3-5 Gy (Lederman et al. 1997). Der Abstand der Fraktionen beträgt meist 48 Stunden. In der Regel werden Patienten mit kleineren Tumoren hypofraktioniert behandelt. Die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut.

Bei einer Einzeitbestrahlung werden meist Dosen zwischen 12 bis 15 Gy appliziert. Die Verträglichkeit sowie die lokale Kontrolle der Behandlung ist gut (Kondziolka et al. 1998).

Ziel der Strahlentherapie ist ein Wachstumsstopp und langfristig eine mögliche Volumenabnahme des Tumors. Gelegentlich ist eine kurzfristige Größenzunahme zu verzeichnen. Eine Schwellung des Tumors im MRT, meist innerhalb des ersten Jahres nach Bestrahlung, steht sehr wahrscheinlich mit Umbauvorgängen im Tumor nach Bestrahlung im Zusammenhang (Kim et al. 2013).

Die spontane Verträglichkeit der Strahlentherapie ist gut. Gelegentlich können klinische Zeichen eines Strahlenkaters auftreten. Spätnebenwirkungen sind eine Zunahme der Hörminderung bzw. ein Hörverlust durch eine mögliche Schädigung des Nervus vestibularis bzw. der Cochlea. Aufgrund der Nähe der „typischen“ Zielvolumina zu der Cochlea ist eine Schonung des Risikoorgans bei der Bestrahlung nicht oder nur schwer möglich.

Eine Schädigung des Nervus facialis ist selten. Die Angaben über eine Schädigung schwanken je nach Literaturquelle (Inoue 2005, Badakhshi et al. 2014).

Eine Malignisierung nach Strahlentherapie stellt eine Seltenheit dar (0,04% in 15 Jahren) (Husseini et al. 2011).

3 Material und Methoden

3.1 Patientendaten

In dem Zeitraum 1998 bis 2011 wurden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg 178 Patienten mit einem Akustikusneurinom behandelt. Die Zuweisung der Patienten erfolgte deutschlandweit. Nicht wenige Patienten wurden aufgrund ihrer eigenen Recherchen in unserer Ambulanz vorgestellt.

Vor der Behandlung wurde eine Anamnese erhoben, dabei wurden die Symptome und Symptomveränderung bezüglich Hörvermögen, Schwindel, Gleichgewichtsstörung und mögliche Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des Trigeminus abgefragt. Anhand von T1 gewichteter MRT-Sequenzen mit Kontrastmittel wurden die Akustikusneurinome und ein möglicher Progress beurteilt. Bei fehlender Symptomatik oder Progress wurde und wird zu einem abwartenden Verhalten geraten.

Die Nachsorge wurde in der Regel in unserer Einrichtung durchgeführt. Die erste Nachsorge erfolgte sechs Monate nach Bestrahlung, die zweite nach 12 Monaten, dann jährlich bis fünf Jahre nach Behandlung. Bei 54,5% der Patienten erfolgte die Betreuung über vier Jahre. Für 42,1% der Patienten erfolgte die Betreuung über mindestens fünf Jahre.

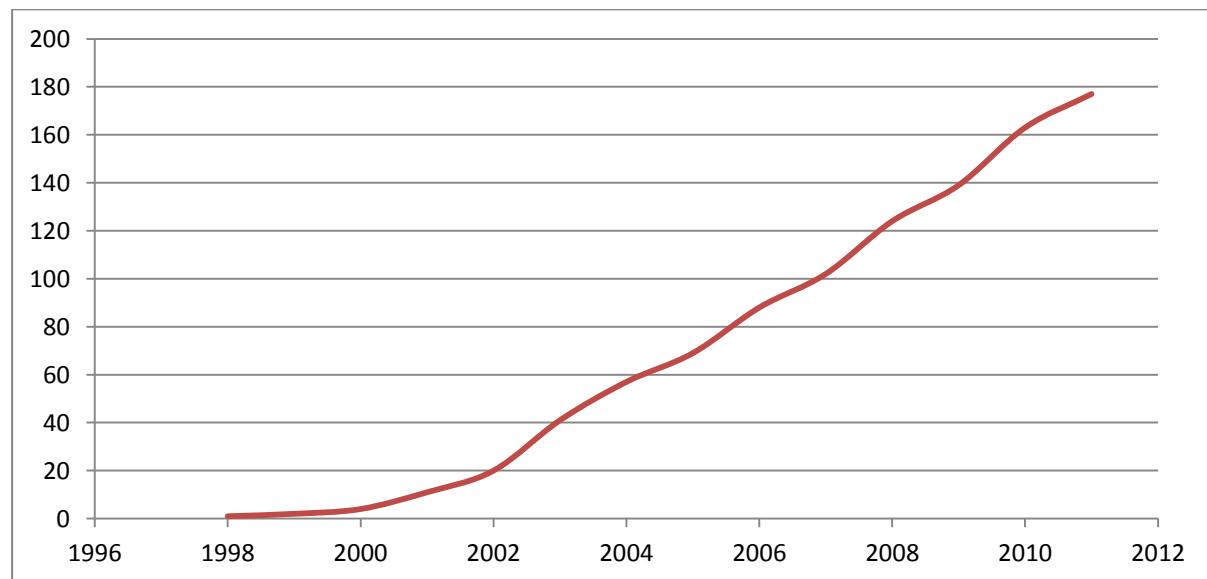


Abb. 8: Summe der behandelten Patienten über die Jahre

Für jeden Nachsorgertermin wurden cMRT-Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel angefordert. Bei Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wurde darauf verzichtet.

Die Nachsorgen wurden von Fachärzten durchgeführt. In dem persönlichen Nachsorgegespräch wurden die Verträglichkeit der Behandlung bezüglich Hörerhalts, Schwindel, Gleichgewichtsstörung und mögliche Gefühlsstörungen abgefragt. Es erfolgte eine klinische Einschätzung und Beratung. Die Daten wurden retrospektiv aufgearbeitet.

3.2 Therapieentscheid

Der Therapieentscheid wurde unter Berücksichtigung der Tumogröße und Tumorlokalisation getroffen. Die Beurteilung der Akustikusneurinome erfolgte anhand der T1 gewichteten MRT-Sequenzen mit Kontrastmittel. Für die Abschätzung der Größe wurde der längste Durchmesser gemessen. Eine Volumetrie fand nicht statt.

Hirnstammnahe Tumore und Tumore mit einem Durchmesser größer als 1,5 cm wurden normofraktioniert mit 50,4 - 55,8 Gy à 1,8 Gy pro Tag, fünf Tage die Woche bestrahlt. Kleinere Tumore erhielten eine Dosis von 22 Gy à 4,4 Gy tumorumschließend. Der Abstand zwischen den einzelnen Fraktionen betrug 48 Stunden.

124 Patienten wurden hypofraktioniert, 54 Patienten wurden normofraktioniert behandelt.

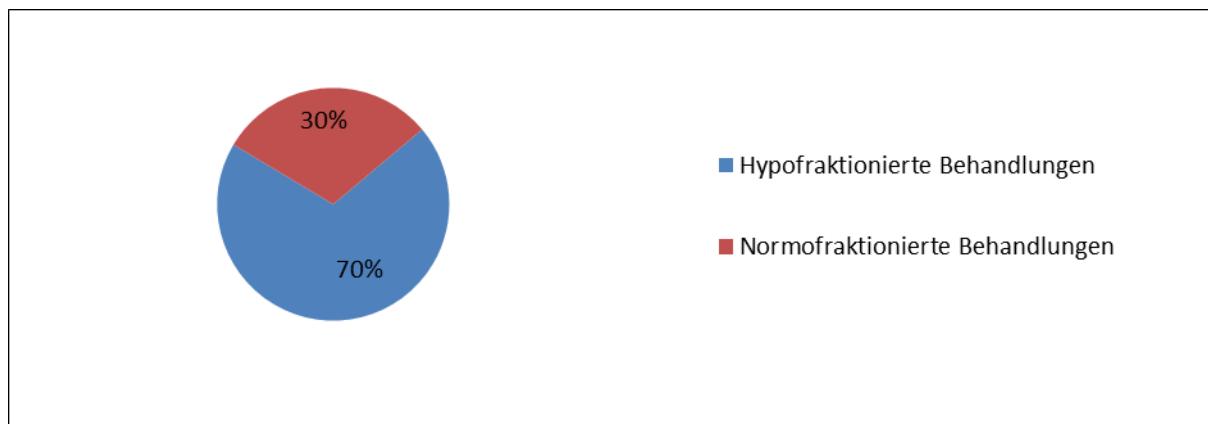


Abb. 9: Anteil der hypo- und normofraktionierten Patienten

3.3 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung erfolgte meist unter stereotaktischen Bedingungen. Für die Bestrahlungsplanung wurde ein cCT mit stereotaktischer Maske angefertigt. Das Maskensystem, der Localizer sowie das Bestrahlungsplanungssystem waren von der Firma BrainLab. Die Schichtdicke des cCTs betrug 2 mm.

Der Localizer (Abb. 10) entspricht einem externen Koordinatensystem. Mit Hilfe von röntgendichten Strukturen auf dem Localizer, in der 0°, 90°, 180°, 270° Position (rote Pfeile Abb. 10), kann das Planungssystem einen Nullpunkt definieren. Bei der Bestrahlungsplanung wurde das Isozentrum festgelegt. Anhand des Koordinatensystems wurde die Verschiebung von dem Nullpunkt zu dem Isozentrum berechnet. Das Isozentrum konnte virtuell, in 0°, 90° und 270° Position, auf die Oberfläche des Localizers projiziert werden. Diese Projektion wurde auf transparenten Folien gedruckt und für die Einstellung an den Localizer angebracht.



Abb. 10: Patientenfixierung mit stereotaktischer Maske und Localizer

Am Beschleuniger wurde zunächst der BrainLab couch-mount (Halterung für das Maskensystem) an der Couch angebracht. Anschließend wurde der Patient in der Maske und dem Localizer fixiert. Mit einer Wasserwaage wurde die horizontale und vertikale Ausrichtung des Localizers geprüft. War diese korrekt, wurde der Patient anhand des Isozentrums in dem Lasersystem ausgerichtet. Anschließend erfolgte eine MV Bildgebung

von 0° und 90 Grad und ein Bildvergleich mit den digital rekonstruierten Bildern aus der Bestrahlungsplanung. Bei eventueller Lageunsicherheit wurde die Couch verschoben oder die Maske erneut angelegt und eine erneute Bildkontrolle durchgeführt.

Normofraktioniert behandelte Patienten erhielten einmal die Woche eine Lagekontrolle. Bei dem hypofraktionierten Schema wurde vor jeder Bestrahlung eine Bildkontrolle durchgeführt.

Für die Bestrahlungsplanung und Zielvolumenfestlegung wurde das cCT mit einer aktuellen cMRT-Bildgebung fusioniert. Die Fusion erfolgte automatisiert. Anhand anatomischer Landmarken wie der Meatus acusticus internus wurde die Fusion vom Facharzt kontrolliert und ggf. manuell korrigiert.

Im Brainlab-Planungssystem wurde in der Regel das Gross Tumor Volume (GTV) im MRT festgelegt. Für die Konturierung wurden die T1 gewichteten Sequenzen mit Kontrastmittel verwendet. Das Behandlungsvolumen (PTV) ergab sich aus dem GTV und einem Sicherheitssaum von 2 mm in allen drei Ebenen (X, Y, Z –Achse). Die PTVs wurden von einem Facharzt kontrolliert.

Die Risikostrukturen wurden anhand des MRT automatisiert konturiert und im MRT und CT von einem Arzt kontrolliert und modifiziert. Hirnstamm, Sehnerv, Chiasma, Auge sowie Linse wurden erfasst. Die Cochlea wird, soweit sie abgrenzbar ist, seit dem Jahr 2011 ebenfalls erfasst.

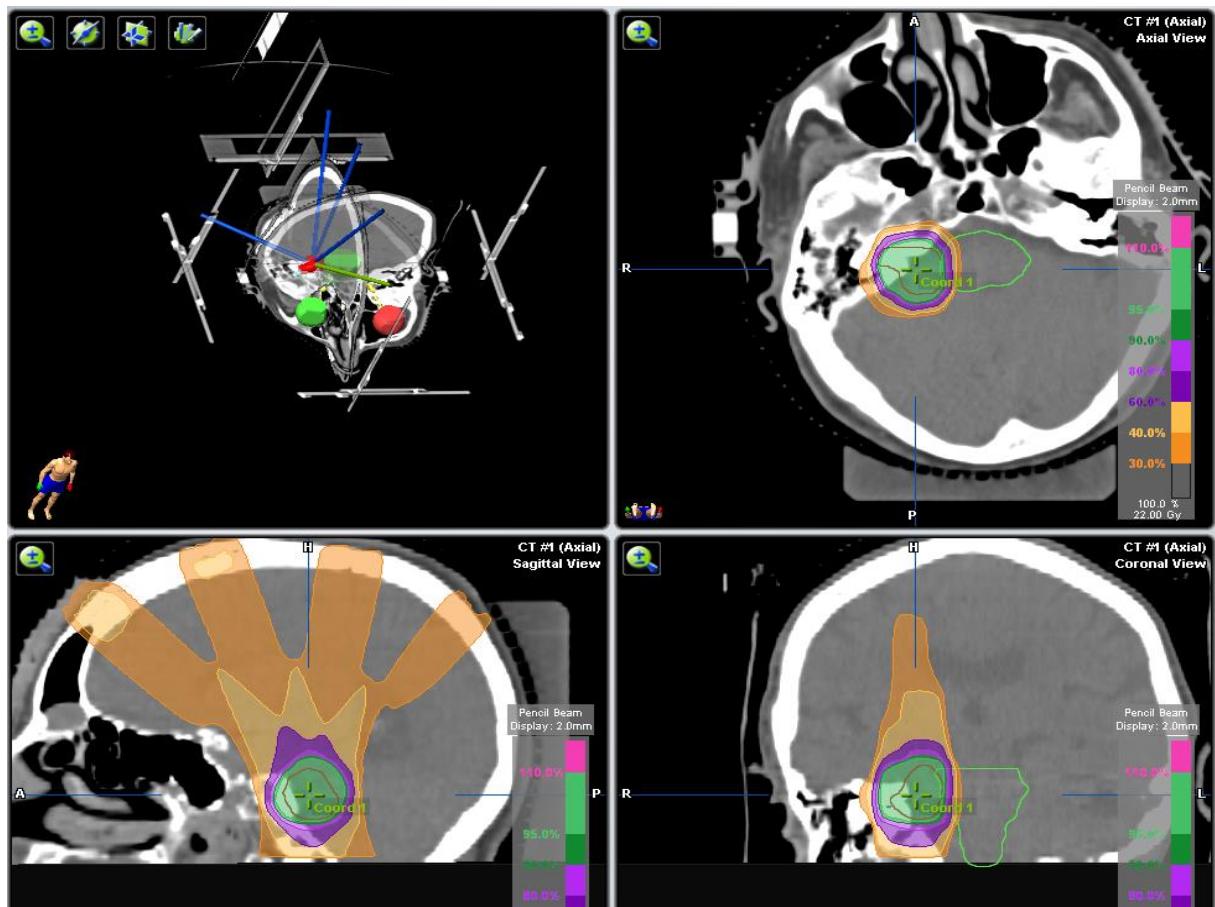


Abb. 11: PTV mit Planung und entsprechender Dosisverteilung, Bestrahlung erfolgt mit 5 Feldern (Bildquadrat links oben); Dosisabfall zum Hirnstamm, grün umrandet (rechts oben)

Für die Bestrahlungsplanung wurden Photonen mit der Energie 6 MV verwendet. In der Regel erfolgte die Applikation der verordneten Dosis über fünf bis sechs Felder. Das PTV wurde mindestens von der 90% Isodosenlinie umschlossen (Abb. 11).

Die Bestrahlung erfolgte am Linearbeschleuniger Mevatron KD der Firma Siemens.

3.4 Status vor Bestrahlung

3.4.1 Alter und Geschlecht

Die Daten beziehen sich auf Patienten, die zwischen 1998 und 2011 in unserer Einrichtung am Akustikusneurinom behandelt wurden. Patienten, bei denen der differentialdiagnostische Verdacht auf ein Meningeom bestand, wurden in dieser Auswertung nicht erfasst. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 178 Patienten behandelt. Die jüngste Patientin war 19 Jahre, der älteste Patient 84 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 57,76 Jahre, das mediane Alter 58,02 Jahre. 88 Patienten des Kollektivs waren weiblich.

3.4.2 Größe der Akustikusneurinome

Bei der retrospektiven Auswertung wurden die Akustikusneurinome nach der Größe in drei Gruppen unterteilt. Als Parameter diente der jeweils längste Durchmesser. Unterteilt wurde in Größen bis 1 cm, 1-2,5 cm und Akustikusneurinome größer als 2,5 cm. Eine Volumetrie fand nicht statt.

37 Tumore waren kleiner als 1 cm, 113 Tumore zwischen 1 und 2,5 cm und 25 Tumore hatten einen längsten Durchmesser größer als 2,5 cm (Abb. 12). Für drei Patienten lagen keine Angaben vor.

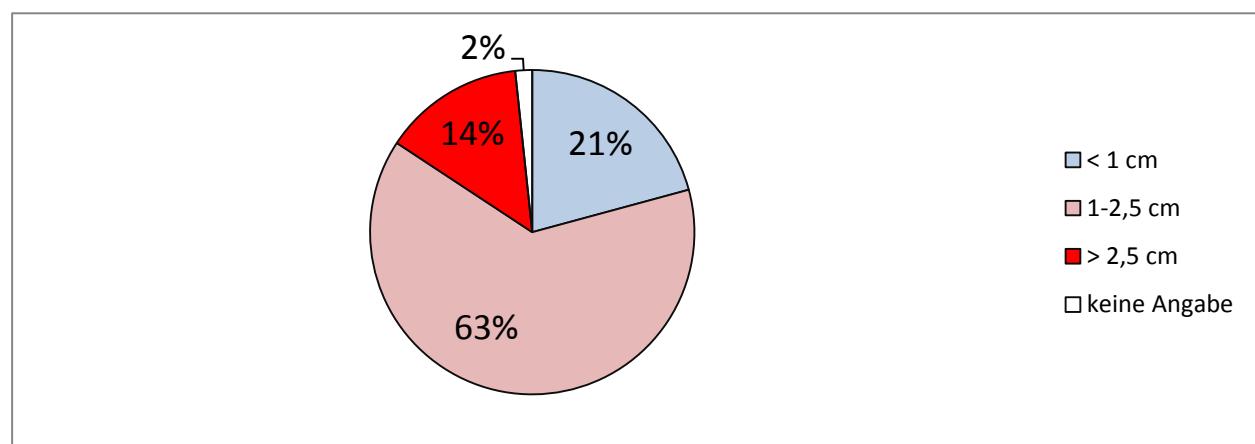


Abb. 12: Größenverteilung der AN

3.4.3 Lage

Bei 78 Patienten war der Tumor intra- und extracanalicular lokalisiert, bei 80 Patienten nur intracanalicular. 16 Patienten hatten ein Akustikusneurinom mit extracanalicularer Lage. Vier Patienten hatten keine Angaben in den Akten.

3.4.4 Hörvermögen

Vor Behandlung wurden die Patienten nach der subjektiven Einschätzung ihres Hörvermögens befragt. Für die Auswertung wurden die Angaben in fünf Gruppen zusammengefasst: „keine Hörminderung“, „leichte Hörminderung“ mit quasi keiner Einschränkung im täglichen Leben, „Hörminderung“ mit teilweiser Einschränkung im täglichen Leben wie zum Beispiel beim Telefonieren, „schwere Hörminderung“ und „Hörverlust“.

147 Patienten gaben vor der Behandlung ein gemindertes Hörvermögen an. Dabei bestand bei vier Patienten eine leichte Hörminderung, bei 93 Patienten eine Hörminderung. 28 Patienten hatten eine schwere Hörminderung. 22 Patienten hatten einen Hörverlust. 21 Patienten gaben keine Einschränkung des Gehörs an. Für zehn Patienten fehlten die Angaben (Abb. 13).

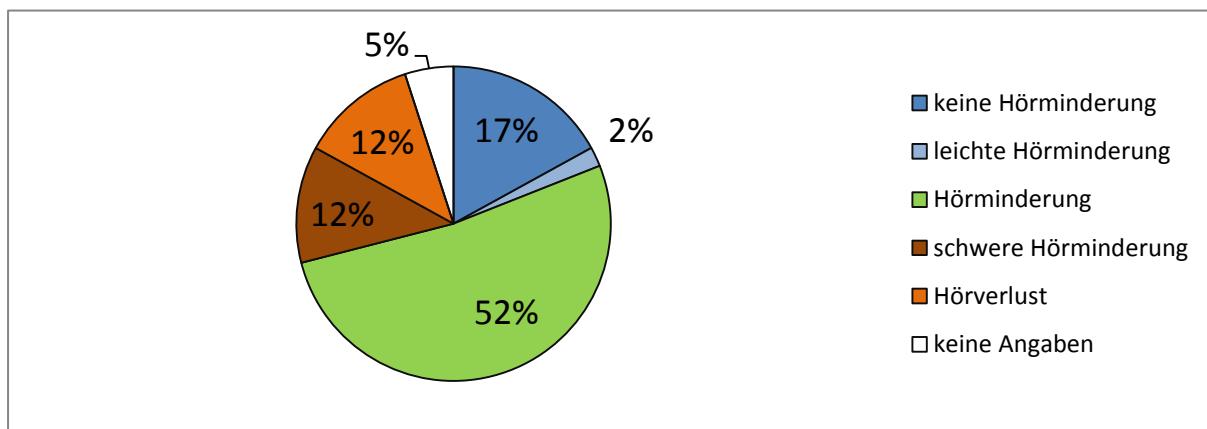


Abb. 13: Verteilung Hörvermögen vor Therapie in Prozent

3.4.5 Ohrgeräusche/ Hörsturz/ Tinnitus

37 Patienten hatten vor der Behandlung einen Hörsturz und 62 Patienten hatten einen Tinnitus. Fünf Patienten gaben sonstige Ohrgeräusche an.

3.4.6 Sensibilitätsstörungen/ Facialis-Symptomatik

15 Patienten gaben vor Behandlung Sensibilitätsstörungen im Gesichts- und Kopfbereich an. Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.

Funktionsstörungen des Nervus facialis wurden bei 13 Patienten vor Behandlung anamnestisch erhoben.

3.4.7 Gleichgewichtsstörungen

82 Patienten gaben vor der Behandlung an, keine Gleichgewichtsstörungen zu haben. 70 Patienten beantworteten diese Frage mit Schwindel. Neun gaben Gleichgewichtsstörungen, zwei Drehschwindel, sechs Schwankschwindel, sieben sonstige Störungen an, ein Patient eine wechselnde Symptomatik. Für einen Patienten lagen keine Angaben vor (Abb. 14).

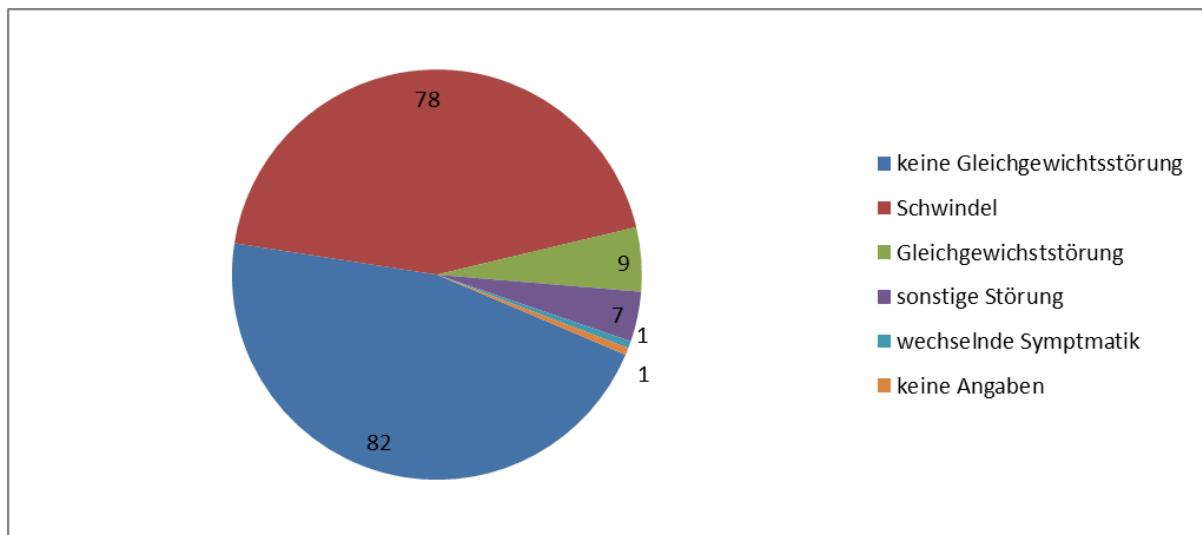


Abb. 14: Status Gleichgewichtsstörungen vor Therapie

3.5 Patienten mit rezidiviertem Akustikusneurinom vor Bestrahlung

In unserem Patientenkollektiv befinden sich 15 Patienten mit einem rezidivierten Akustikusneurinom bei Zustand nach Operation. Die Patientendaten wurden nicht gesondert ausgewertet. Zehn Patienten wurden hypofraktioniert behandelt, fünf Patienten normofraktioniert. Ein Rezidiv war größer als 2,5 cm. 12 Tumore hatten eine Größe zwischen 1-2,5 cm. Ein Patient hatte einen Tumor kleiner 1 cm, eine Größenangabe lag nicht vor.

3.5.1 Klinische Befunde

Acht Patienten hatten bei Zustand nach Operation eine Schwindelsymptomatik. Bei einem Patienten fehlten die Angaben. Fünf Patienten gaben eine Funktionseinschränkung im Bereich des Nervus facialis an. Das Hörvermögen ist in Abb. 15 grafisch dargestellt, Tinnitus gaben 8 Patienten an. Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.

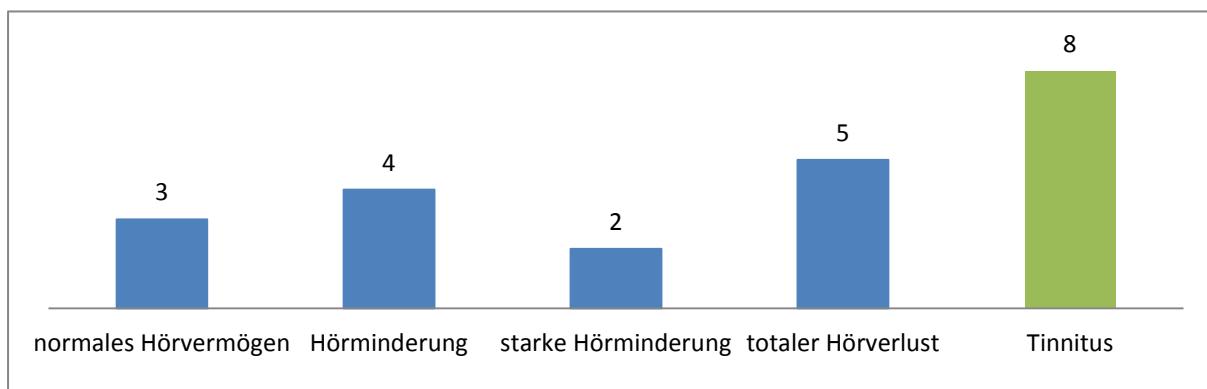


Abb. 15: Status Hörvermögen vor Bestrahlung bei rezidiviertem AN

3.6 Befunde im Verlauf

Die Erfassung der einzelnen Befunde im Verlauf wird in dem Kapitel Ergebnisse besprochen. Von einer Auswertung der Tinnitus Symptomatik wurde abgesehen, da ein Tinnitus auch nach Durchtrennung des Nervus cochlearis persistieren kann und eine erfolgreiche Therapie diese Symptomatik nicht unmittelbar beeinflussen muss (Adjamian et al. 2009, Kaltenbach et al. 2005).

3.7 Statistische Auswertung der Daten

Die subjektiven Angaben der abgefragten Symptome wurden vereinheitlicht und in Gruppen zusammengefasst, die den Schweregrad oder die Art der Einschränkung beschreiben. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert mit SPSS für Windows.

Waren Gruppen zu klein für eine statistische Auswertung wurden sie, wenn möglich, zusammengefasst. Die dargestellten Daten beziehen sich auf die Patienten je Visite. Nicht alle Patienten erhielten zeitgerecht die Nachsorge bzw. nahmen ihren Termin wahr. Dies erklärt die Differenz zwischen den Patienten in Nachsorge und den vorhandenen Daten je Visite.

Angewendet wurden Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Test, McNemar-Bowker-Test, Likelihood – Quotient und Exakter Test nach Fischer. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Die statistischen Analysen bezüglich der Tumorgröße beziehen sich auf die Einteilung vor der Strahlentherapie.

4 Ergebnisse

4.1 Spontane Verträglichkeit

Die Patienten wurden während der Bestrahlung und am letzten Tag der Bestrahlung nach ihrem Befinden befragt. Es erfolgte eine klinische Einschätzung. Abgefragt wurden Symptome wie Kopfschmerzen, Unwohlsein und Schwindel. 107 Patienten gaben eine sehr gute Verträglichkeit, 56 Patienten eine gute Verträglichkeit und 15 Patienten eine mittelmäßige bis schlechte Verträglichkeit an (Abb. 16). Die Gruppe mit schlechter Verträglichkeit umfasste nur drei Patienten und wurde aus statistischen Gründen mit der Gruppe mittelmäßige Verträglichkeit zusammengefasst. Die schlechte Verträglichkeit äußerte sich im Sinne einer Fatigue-Symptomatik mit ausgeprägtem Unwohlsein und allgemeiner Erschöpfung und Abgeschlagenheit.

Eine Behandlung konnte nicht beendet werden, da der Patient verstarb. Dies war unabhängig von der Bestrahlung und eine Folge der Verschlechterung seiner kardialen Erkrankung.

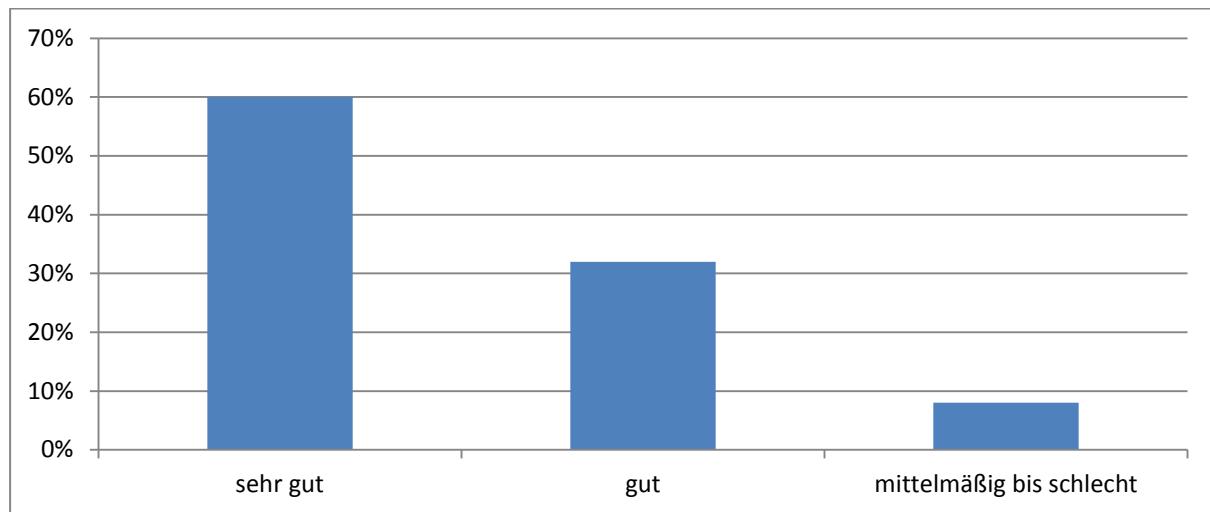


Abb. 16: Verteilung der spontanen Verträglichkeit in Prozent

Es wurde versucht eine Abhängigkeit für die Verträglichkeit zu den möglichen Einflussgrößen herzustellen.

Bestehende Hörminderung, Tinnitus, Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die Verträglichkeit.

4.1.1 Einfluss der Fraktionierung

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fraktionierung und Verträglichkeit. Wird eine Gesamtdosis von mehr als 50,4 Gy appliziert, gibt es signifikant weniger Fälle mit guter Verträglichkeit und mehr Fälle mit mittelmäßiger und schlechter Verträglichkeit. Für das hypofraktionierte Schema gibt es signifikant weniger Fälle mit mittelmäßiger bis schlechter Verträglichkeit ($p = 0,006$).

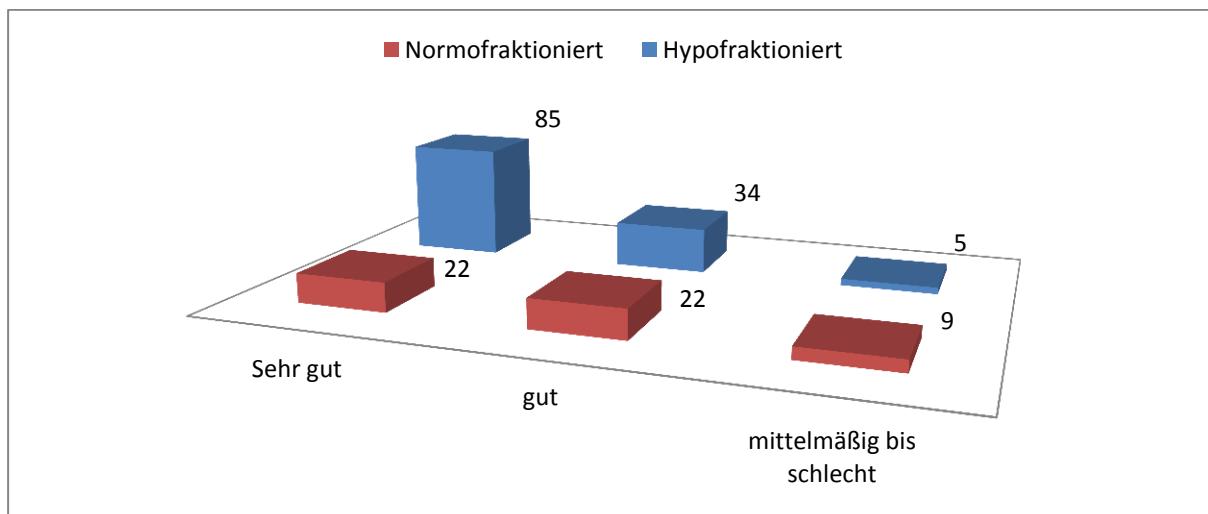


Abb. 17: Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Fraktionierung

4.1.2 Einfluss der Tumorgröße

Abhängig von der Tumorgröße zeigte sich ein Unterschied in der Verträglichkeit. Mittelmäßige und schlechte Verträglichkeit wurden aufgrund geringer Fallzahlen als eine Gruppe zusammengefasst. Patienten mit Tumoren größer als 2,5 cm zeigten weniger Fälle mit sehr guter Verträglichkeit und mehr Fälle mit mittelmäßiger Verträglichkeit ($p = 0,006$). Siehe Abb. 18.

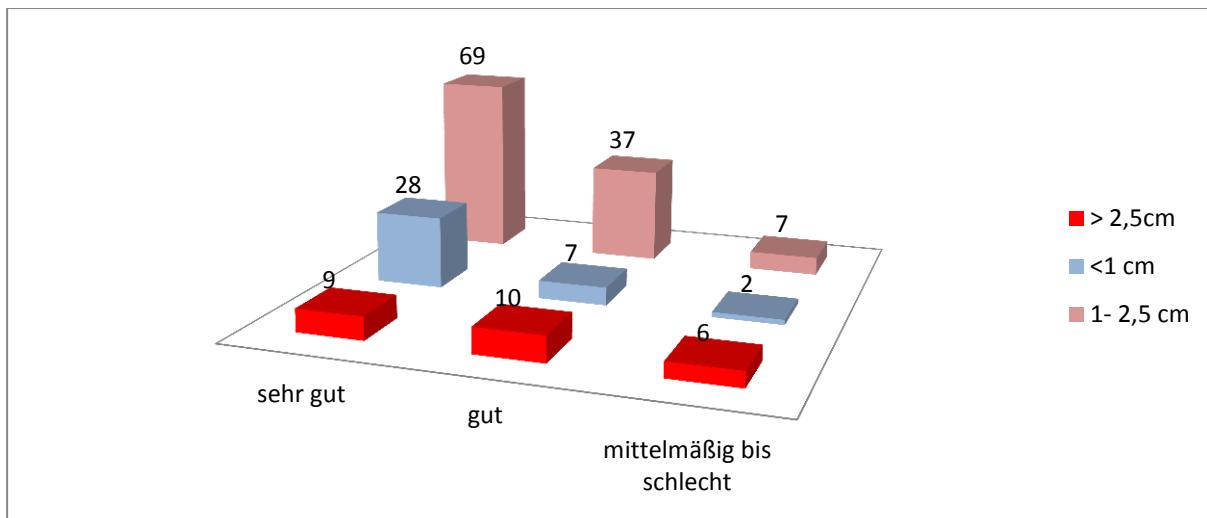


Abb. 18: Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Tumogröße, dargestellt nach Größe und absoluten Patientenzahlen

4.1.3 Tumorlage

Die Strahlentherapie wurde bei Akustikusneurinomen mit einer extracanaliculären Lage signifikant schlechter vertragen ($p = 0,017$). Fasst man schlechte und mittelmäßige Verträglichkeit in eine Gruppe zusammen besteht nur ein tendenzieller Unterschied für die schlechte und mittelmäßige Verträglichkeit bei der Tumorlage extracanaliculär ($p = 0,091$).

4.2 Größenentwicklung der Tumore im Verlauf

Bei den einzelnen Nachsorgen wurden die Tumore in den aktuellen MRT-Aufnahmen mit dem Status vor Behandlung verglichen. Die Einteilung nach sechs Monaten erfolgte in „gleichbleibend“, „vergrößert“ und „verkleinert“. Ab einem Jahr nach Behandlung wurde die Einteilung um „weiter vergrößert“, „weiter verkleinert“ oder „ursprüngliche Größe“ erweitert. Ursprüngliche Größe bezeichnet Akustikusneurinome, die nach der Bestrahlung kurzfristig an Größe zugenommen hatten und im Verlauf wieder eine Abnahme zeigten.

Für die Einschätzung der Größe wurden die T1 gewichteten MRT-Sequenzen verwendet. Es wurde wie vor der Behandlung der größte Durchmesser der Tumore gemessen.

Wenige Patienten hatten aus diversen Gründen keine aktuellen MRT-Aufnahmen an dem Tag der Nachsorge. Auch aus Gründen der Patientensicherheit wurde auf eine MRT-Bildgebung im Verlauf gedrungen. Eventuell fehlende Angaben wurden für die jeweilige Nachsorge mit keiner Angabe vermerkt. Es wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen der Größenentwicklung und möglichen Einflussgrößen erkennbar sind.

Die Untersuchungen wurden für jede Nachsorge erstellt. Gezeigt werden die Nachsorgen 6 Monate, 1. Jahr, 3. Jahr und 5. Jahr.

4.2.1 Akustikusneurinome < 1 cm

Innerhalb der Nachsorgen über fünf Jahre war eine Zunahme der Anteile mit gleichbleibender bzw. weiter abnehmender Größe zu erkennen. In Abbildung 19 wird grafisch je Visite der Anteil der Tumorgrößen nach der oben genannten Einteilung gezeigt.

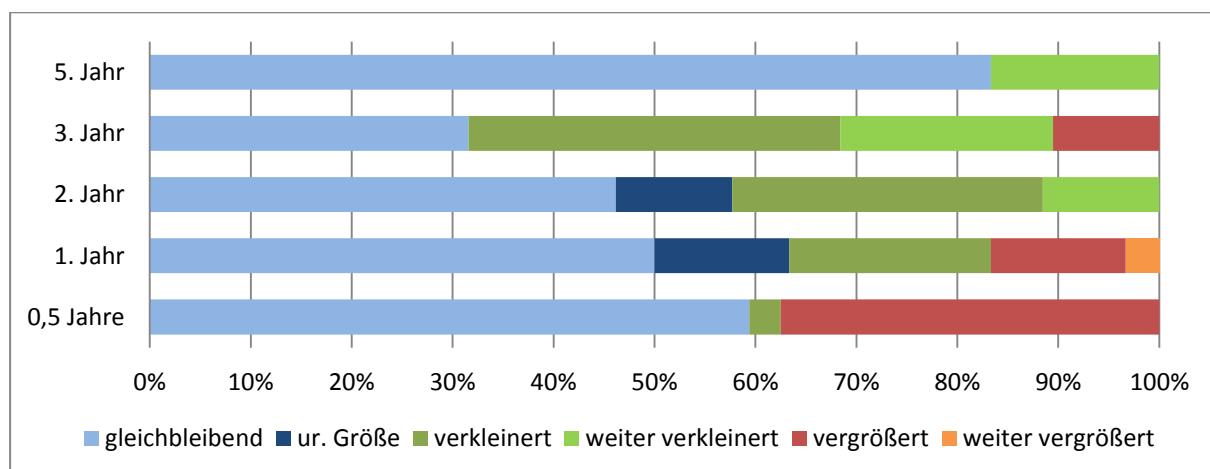


Abb. 19: Größenverhalten AN < 1 cm über die Jahre in Prozent

Zeitpunkt der Nachsorge in Jahren	0,5	1	2	3	5
Anzahl Patienten	32	30	26	19	6

Tab. 1: Nachgesorgte Patienten mit AN < 1 cm je Visite

4.2.2 Akustikusneurinome 1 - 2,5 cm

Auch für die Gruppe der Akustikusneurinome mit einer Größe zwischen 1 - 2,5 cm ergab sich ein ähnliches Bild. Über die Jahre nahmen die Anteile der Akustikusneurinome „gleichbleibend“ und „weiter verkleinert“ zu (Abb. 20). Die nachgesorgten Patienten je Visite sind in Tabelle 2 aufgeführt.

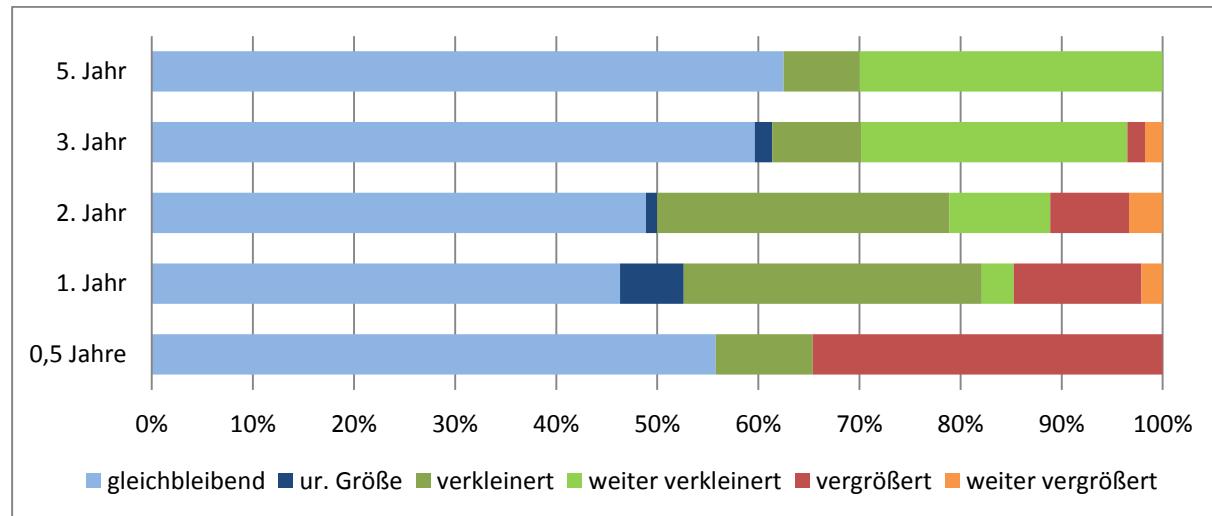


Abb. 20: Größenverhalten AN 1 - 2,5 cm über die Jahre

Zeitpunkt der Nachsorge in Jahren	0,5	1	2	3	5
Anzahl Patienten	104	95	90	57	40

Tab. 2: Nachgesorgte Patienten mit AN 1-2,5 cm je Visite

4.2.3 Akustikusneurinome > 2,5 cm

Akustikusneurinome größer als 2,5 cm zeigten in dieser Darstellung ein ähnliches Verhalten. Nach fünf Jahren wurde bei uns kein Tumorwachstum mehr festgestellt. Acht Akustikusneurinome waren größer oder gleich 3 cm. Für die Betrachtung der Daten müssen die Fälle mit weiterem Progress beachtet werden (siehe Kapitel Salvage Behandlung). Die

Patienten je Visite sind in Tabelle 3 aufgeführt. Diese Gruppe ist die kleinste Gruppe der behandelten Akustikusneurinome.

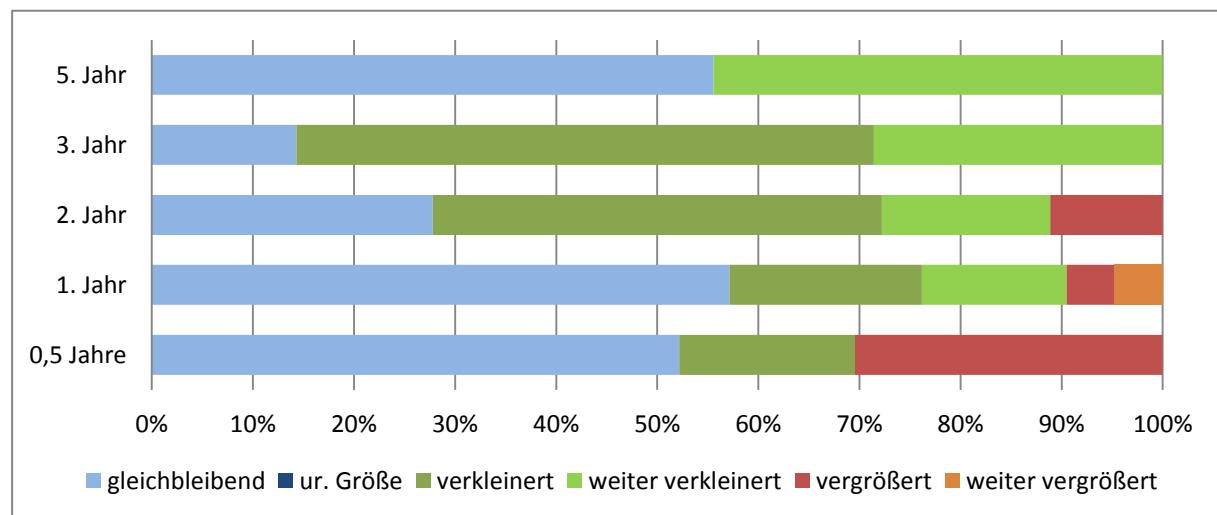


Abb. 21: Größenverhalten AN > 2,5 cm über die Jahre

Zeitpunkt der Nachsorge in Jahren	0,5	1	2	3	5
Anzahl Patienten	23	21	18	12	9

Tab. 3: Nachgesorgte Patienten mit AN > 2,5 cm je Visite

In der Abbildung 22 wird ein eindrucksvoller Verlauf eines großen Akustikusneurinoms gezeigt. Sechs Monate nach Bestrahlung beginnt eine Schwellung und zystische Veränderung des Tumors. Diese bleibt bis zum zweiten Jahr nach Bestrahlung bestehen. Ab dem dritten Jahr beginnt sich der Tumor zu verkleinern. Ebenfalls gibt die Patientin im dritten Jahr eine Besserung ihrer Sensibilitätsstörung an, die bereits vor Therapie bestand. Bei drohendem Hydrozephalus wurde sie sechs Monate nach der Strahlentherapie mit einem ventrikuloperitonealen Shunt versorgt.

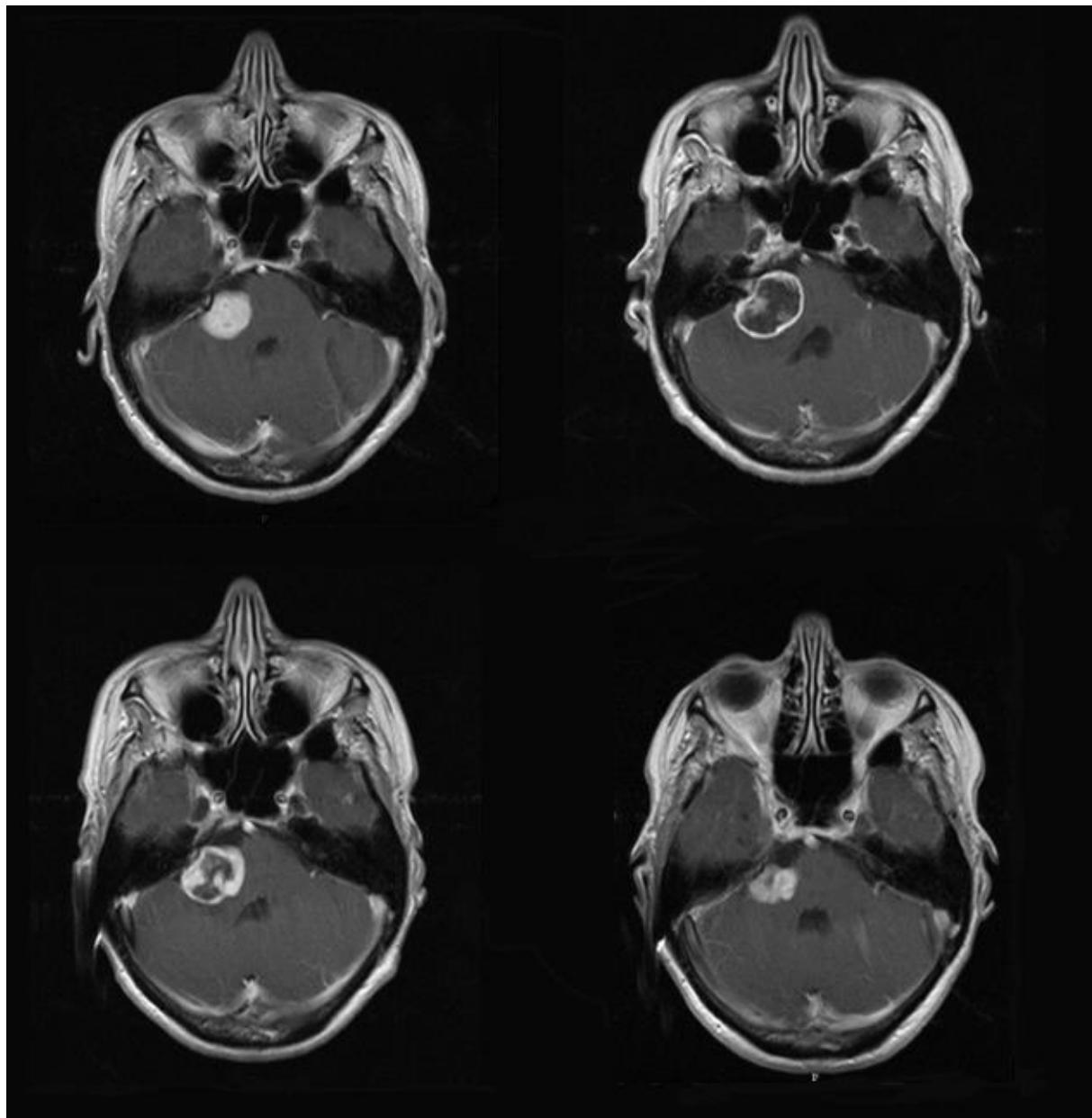


Abb. 22: obere Bildreihe: AN vor Bestrahlung, AN nach 6 Monaten; untere Bildreihe: AN nach 3 Jahren und AN nach 5 Jahren

4.2.4 Abhängigkeit von der Fraktionierung

Für jede Nachsorge wurde der mögliche Einfluss der Fraktionierung untersucht. Nach sechs Monaten bestand ein signifikanter Unterschied abhängig von Fraktionierung. Es zeigten sich mehr Akustikusneurinome mit einer Volumenabnahme bei einer Bestrahlungsdosis von mehr als 50,4 Gy und weniger Fälle mit einer verkleinerten Tumorgröße bei einer Gesamtdosis 22 Gy ($p = 0,004$).

Im ersten Jahr bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich einer weiteren Verkleinerung. Es lagen mehr Fälle mit einer weiteren Tumorverkleinerung vor, wenn eine Normofraktionierung erfolgte. Signifikant weniger Fälle mit weiterer Größenabnahme des Tumors traten bei den hypofraktioniert behandelten Patienten ($p = 0,015$) auf.

In den nachfolgenden Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fraktionierung gezeigt werden.

4.2.5 Abhängigkeit von der Ausgangsgröße

Drei Jahre nach Behandlung lag ein signifikanter Unterschied für Tumore größer als 2,5 cm vor. Diese Akustikusneurinome zeigten mehr Fälle mit weiter verkleinerten Tumoren als Fälle mit gleichbleibender Größe ($p = 0,002$).

Für die übrigen statistischen Auswertungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6 Nachsorge über 5 Jahre

38 Patienten wurden auf Wunsch länger als 5 Jahre nachgesorgt, 12 davon länger als 8 Jahre. Für 35 Patienten lagen aktuelle MRT-Sequenzen an den Nachsorgezeitpunkten vor. Bei keinem Patienten zeigte sich nach fünf Jahren ein Progress. 15 Akustikusneurinome zeigten eine weitere Größenabnahme.

4.3 Hörvermögen im Verlauf

Bei jeder Nachsorge wurde durch Befragung der Patienten die subjektive Einschätzung ihres Hörvermögens ermittelt. Die Patienten sollten ihr gegenwärtiges Hörvermögen mit dem Hörvermögen vor der Bestrahlung vergleichen. So wurde zum Beispiel gefragt, ob das Führen eines Telefongespräches auf der betroffenen Seite noch möglich ist. Es wurde die Einteilung des Hörvermögens wie unter 3.4.4 beschrieben verwendet.

Vereinfacht man die Aussagen als Ja- oder Nein- Antworten, sieht man eine Zunahme der Hörminderung über die Zeit.

Da das Auftreten einer Veränderung der Hörqualität nach Strahlentherapie über einen längeren Zeitpunkt möglich ist, wurden die Angaben nach zwei und fünf Jahren auf mögliche Einflussgrößen untersucht.

4.3.1 Status 2 Jahre nach Bestrahlung

Von 120 Patienten gaben 14 keine Hörminderung an. Eine Hörminderung wurde von 64 Patienten, eine starke Einschränkung des Hörvermögens von 24 Patienten angegeben. 18 Patienten hatten einen kompletten Hörverlust (Abb. 23).

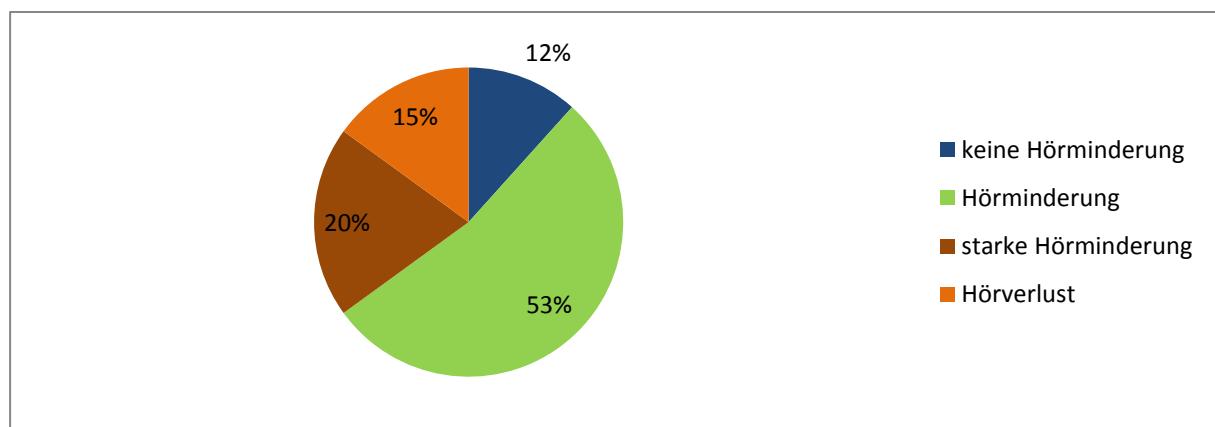


Abb. 23: Anteile des Hörvermögens in Prozent nach 2 Jahren

Es zeigen sich Veränderungen zu dem Status vor Bestrahlung. 7 von 19 Patienten aus der Gruppe keine Hörminderung vor Bestrahlung gaben eine Hörminderung an, ein Patient hatte einen Hörverlust. Auch Patienten mit Hörminderung vor Bestrahlung hatten zum Teil eine verschlechterte Symptomatik. Fünf Patienten gaben eine starke Hörminderung an und drei einen kompletten Hörverlust. Drei Patienten gaben ein gebessertes Hörvermögen an. Die Veränderungen sind für die Gruppe Hörminderung vor Therapie signifikant ($p = 0,03$).

Von den Patienten mit starker Hörminderung vor Behandlung hatten vier Patienten einen kompletten Hörverlust, ein Patient ein verbessertes Hörvermögen (Abb. 24 u. Tab. 4).

In der Abbildung 24 ist der Status nach zwei Jahren dargestellt. Auf der Abszisse ist der Status vor Behandlung aufgetragen. In der Kreuztabelle (Tab. 4) sind die Änderungen farbig unterlegt ($p = 0,031$).

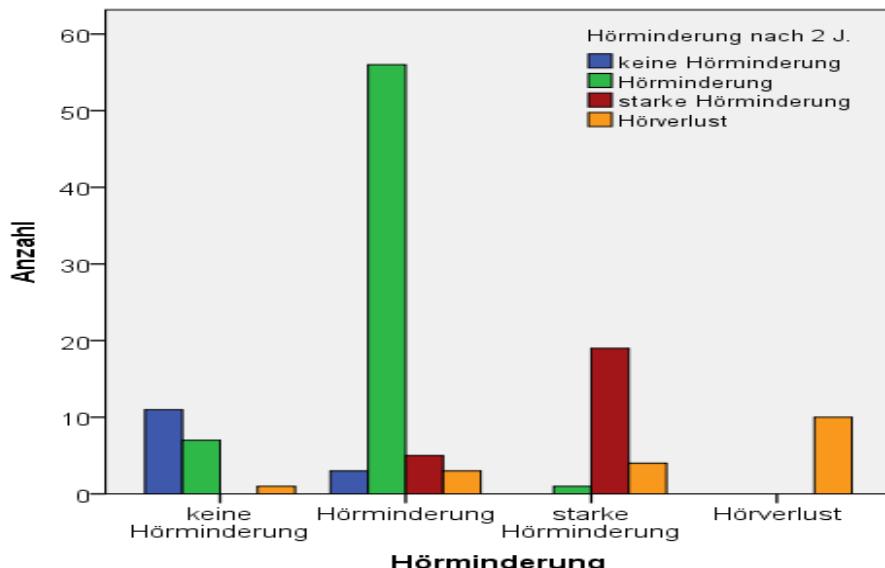


Abb. 24: Veränderungen Hörvermögen nach 2 Jahren im Vergleich zu Hörvermögen vor Behandlungsbeginn. Auf der Abszisse ist der Status vor Behandlung angegeben.

Status vor Bestrahlung	Status nach 2 Jahren			
	keine Hörminderung	Hör-minderung	starke Hörminderung	Hörverlust
keine Hörminderung	19	11	7	0
Hörminderung	67	3	56	5
starke Hörminderung	24	0	1	19
Hörverlust	10	0	0	0
Gesamt	120	14	64	24
				18

Tab. 4: Veränderungen sind rosa, Status vor Bestrahlung blau unterlegt

Auch für die Veränderung des Hörvermögens in Abhängigkeit von der Tumogröße konnte ein signifikanter Unterschied nach zwei Jahren aufgezeigt werden. Patienten mit Tumoren kleiner 1 cm hatten eine signifikant häufigere Hörminderung. Von 25 Patienten dieser Gruppe hatten 20 eine Hörminderung. Patienten mit Tumoren größer als 2,5 cm hatten häufiger einen kompletten Hörverlust ($p = 0,041$). Fünf von 15 Patienten gaben dies an (Tab. 5).

Tumogröße		keine Hörminderung	Hörminderung	starke Hörminderung	Hörverlust	Gesamt
< 1 cm	Anzahl	1	20	2	2	25
	Erwartete Anzahl	2,9	13,3	5,0	3,8	25,0
	Standard. Residuen	-1,1	1,8	-1,3	-0,9	
1-2,5 cm	Anzahl	11	39	19	11	80
	Erwartete Anzahl	9,3	42,7	16,0	12,0	80,0
	Standard. Residuen	0,5	-0,6	0,8	-0,3	
>2,5 cm	Anzahl	2	5	3	5	15
	Erwartete Anzahl	1,8	8	3	2,3	15,0
	Standard. Residuen	0,2	-1,1	0,0	1,8	
	Status nach 2 Jahren	14	64	24	18	120
	Erwartete Anzahl	14,0	64,0	24,0	18,0	120

Tab. 5: Kreuztabelle Tumogröße 2 Jahre nach Bestrahlung

Für Patienten, die normofraktioniert behandelt wurden, lagen zwei Jahre nach Bestrahlung signifikant mehr Fälle mit einem kompletten Hörverlust vor ($p = 0,005$).

Dosis		keine Hörminderung	Hörminderung	starke Hörminderung	Hörverlust	Gesamt
22 Gy	Anzahl	9	52	17	7	85
	Erwartete Anzahl	9,9	45,3	17,0	12,8	85,0
	Standard. Residuen	-0,3	1,0	0,0	-1,6	
$\geq 50,4$ Gy	Anzahl	5	12	7	11	35
	Erwartete Anzahl	4,1	18,7	7,0	5,3	35,0
	Standard. Residuen	0,5	-1,5	0,0	2,5	
Gesamt	Anzahl	14	64	24	18	120
	Erwartete Anzahl	14,0	64,0	24,0	18,0	120,0

Tab. 6: Kreuztabelle Hörminderung 2 Jahre nach Bestrahlung

Für andere Parameter zum Beispiel Lage des Tumors konnten keine signifikanten Bezüge zu Veränderungen des Hörvermögens gefunden werden.

4.3.2 Status nach 5 Jahren

Auch nach fünf Jahren nimmt das Hörvermögen signifikant weiter ab ($p = 0,023$). Nur zwei Patienten gaben ein normales Hörvermögen an. 22 Patienten hatten eine Hörminderung. Bei neun Patienten war das Hörvermögen stark eingeschränkt und 11 von 44 Patienten hatten einen kompletten Hörverlust. (Abb. 25).

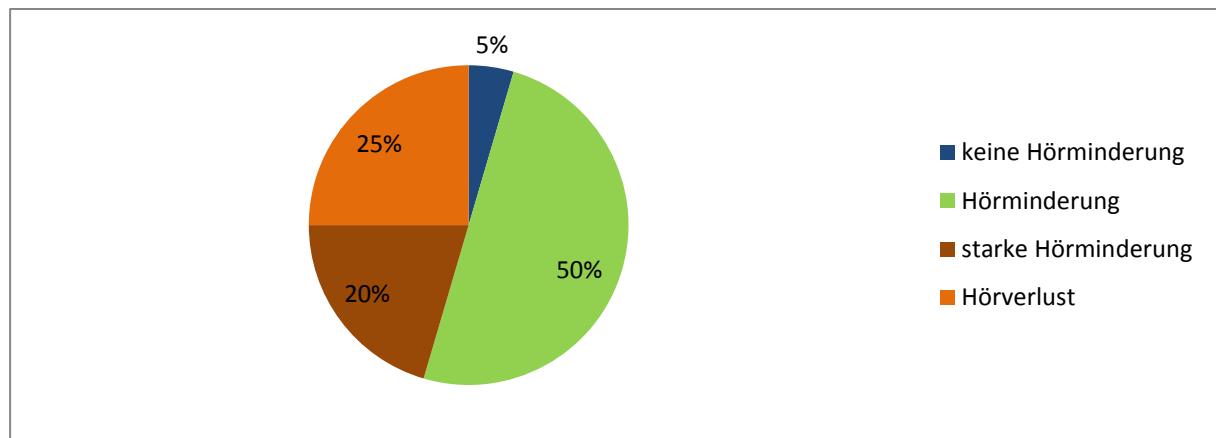


Abb. 25: Anteile des Hörvermögens in Prozent nach fünf Jahren

In der Gruppe ohne Hörminderung vor Bestrahlung ($N = 8$) hatten nach fünf Jahren fünf Patienten eine Hörminderung und jeweils ein Patient eine schwere Hörminderung, beziehungsweise einen kompletten Hörverlust. Von 25 Patienten mit einer Hörminderung vor Behandlung hatten vier Patienten eine schwere Hörminderung und drei Patienten einen kompletten Hörverlust. Auch Patienten mit einer starken Hörminderung vor Bestrahlung hatten z.T. eine weitere Verschlechterung des Hörvermögens (Abb. 26 und Tab. 7).

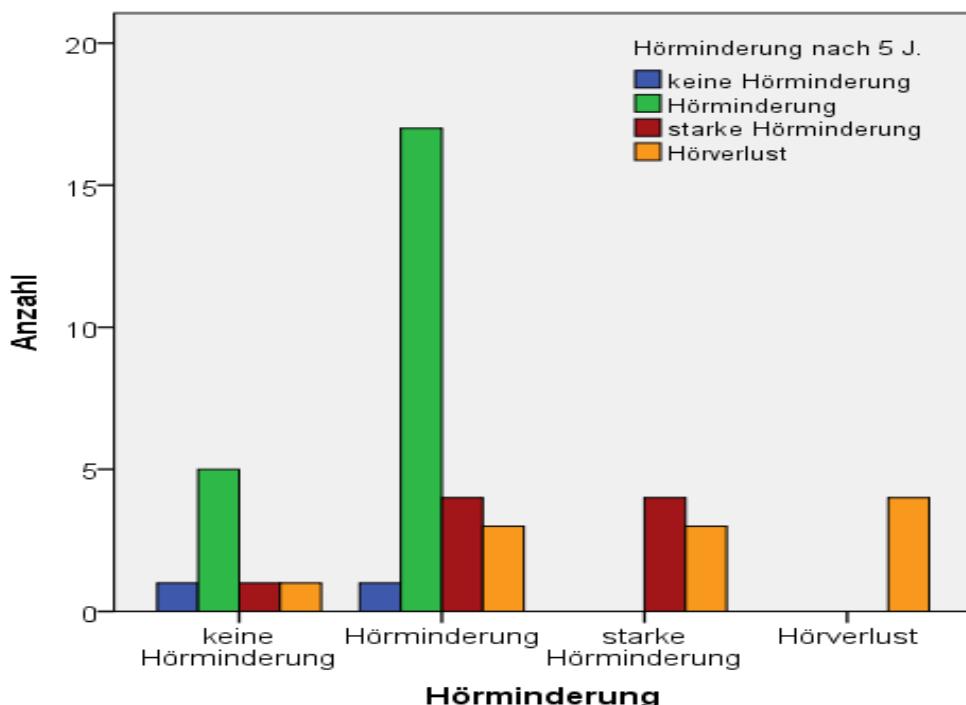


Abb. 26: Veränderungen Hörvermögen nach 5 Jahren im Vergleich zu Hörvermögen vor Behandlungsbeginn. Auf der Abszisse ist der Status vor Behandlung angegeben.

Status vor Bestrahlung	Status nach 5 Jahren			
	keine Hörminderung	Hör-minderung	starke Hörminderung	Hörverlust
keine Hörminderung	8	1	5	1
Hörminderung	25	1	17	4
starke Hörminderung	7	0	0	3
Hörverlust	4	0	0	4
Gesamt	44	2	22	11

Tab. 7: Veränderungen sind rosa, Status vor Bestrahlung blau unterlegt

Für Patienten mit einem Akustikusneurinom größer als 2,5 cm lagen signifikant mehr Fälle mit einem kompletten Hörverlust vor ($p = 0,039$) (Tab. 8). Für mögliche weitere Einflussgrößen lagen keine signifikanten Ergebnisse vor.

Tumogröße		keine Hörminderung	Hörminderung	starke Hörminderung	Hörverlust	Gesamt
< 1 cm	Anzahl	0	6	1	1	8
	Erwartete Anzahl	0,4	4,0	1,6	2,0	8,0
	Standard. Residuen	-0,6	1,0	-0,5	-0,7	
1-2,5 cm	Anzahl	1	16	8	7	32
	Erwartete Anzahl	1,5	16,0	6,5	8,0	32,0
	Standard. Residuen	-0,4	0,0	0,6	-0,4	
>2,5 cm	Anzahl	1	0	0	3	4
	Erwartete Anzahl	0,2	2,0	0,8	1,0	4,0
	Standard. Residuen	1,9	-1,4	-0,9	2,0	
Status nach 5 Jahren		2	22	9	11	44
Erwartete Anzahl		2,0	22,0	9,0	11,0	44,0

Tab. 8: Kreuztabelle Tumogröße 5 Jahre nach Bestrahlung

4.4 Facialis-Symptomatik

Bei jeder Nachsorge wurden die Patienten über mögliche Symptome bezüglich des Nervus facialis befragt. Verglichen wurden die Angaben mit dem Status der zurückliegenden Visite. Die Angaben waren zum Teil von Visite zu Visite wechselnd.

Anschließend wurde untersucht, ob signifikante Zusammenhänge zwischen der Behandlung, Tumogröße oder der Zeitabfolge vorlagen. Da nur wenige Patienten klinische Einschränkungen wie Paresen des Nervus facialis hatten, wurde versucht, die Gruppen zusammenzufassen. Auch mit einer vereinfachten Unterteilung der Symptome in die Kategorien „Ja“ oder „Nein“ konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

Wegen der besseren Übersicht werden in der Abbildung 27 die Ergebnisse für die Nachsorge nach einem halben Jahr, drei und fünf Jahren gezeigt.

Das Diagramm zeigt die absoluten Patientenzahlen mit subjektiven Einschätzungen. Abgefragt wurden ob mögliche Symptome vorhanden sind und wenn ja, ob diese dauerhaft waren oder eine zeitliche Veränderung aufwiesen.

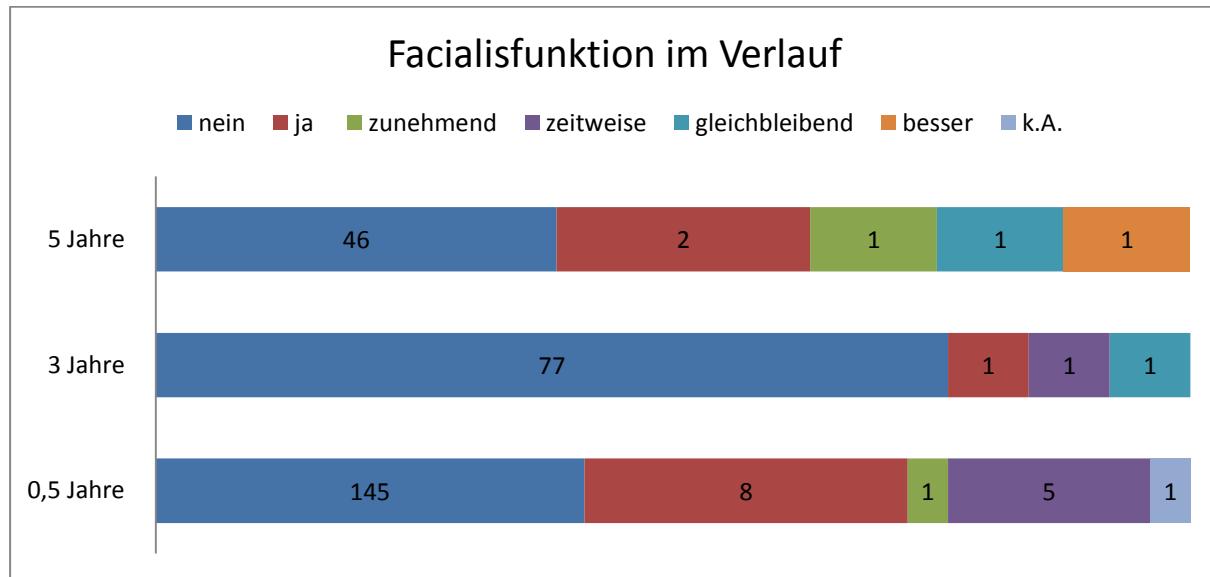


Abb. 27: Die Zahlen in den Balken entsprechen den absoluten Patientenzahlen je Visite.

92,7% der Patienten gaben vor der Therapie keine Einschränkung an. Nach sechs Monaten hatten 90,1% der Patienten keine Beschwerden. Ein Patient gab zunehmende Probleme an. Nach drei Jahren waren 96% der Patienten ohne Einschränkungen, nach fünf Jahren 90,2% der Patienten. Ein Patient gab erstmals eine zunehmende Facialis-Symptomatik an. Dieser Patient hatte initial ein Akustikusneurinom mit einem Durchmesser von 2,2 cm, dieses zeigte über die Jahre eine Größenabnahme. Sieben Jahre nach der Bestrahlung gab der Patient keine Facialis-Symptomatik an.

4.5 Gleichgewichtsstörung

Bei jeder Visite wurden Symptome bezüglich einer möglichen Gleichgewichtsstörung abgefragt. Gefragt wurde nach Arten des Schwindels und das zeitliche Auftreten. Die Angaben in den Unterlagen waren zum Teil sehr weit ausdifferenziert oder auch nicht immer

für jede Nachsorge vorhanden. Um eine statistische Aussage treffen zu können, wurde versucht die Angaben in Gleichgewichtsstörung (Ja) und Gleichgewichtsstörung (Nein) zu vereinfachen. In dem Balkendiagramm (Abb. 28) wird die Anzahl der Patienten in Prozent mit einer Gleichgewichtsstörung je Nachsorge dargestellt.

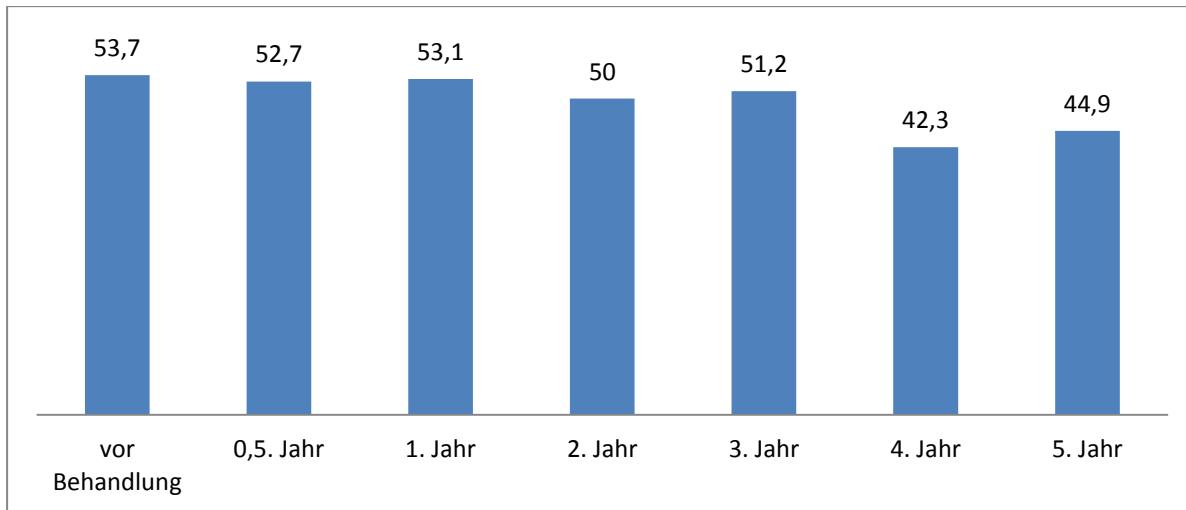


Abb. 28: Prozentualer Anteil der Patienten mit Gleichgewichtsstörungen

Auch mit der vereinfachten Annahme waren statistisch signifikante Aussagen problematisch. Für die erste Nachsorge lagen signifikant weniger Fälle mit Gleichgewichtsstörungen bei einer normofraktionierten Behandlung vor ($p = 0,014$). Ein tendenzieller Unterschied für die normofraktionierte Behandlung konnte noch für das erste Jahr ($p = 0,065$) und das dritte Jahr ($p = 0,056$) gezeigt werden. Eine Abhängigkeit bezüglich Tumorlage oder Größe konnte nicht festgestellt werden.

4.6 Trigeminus-Symptomatik

Aufgrund der anatomischen Lagebeziehung kann der Nervus trigeminus durch große Akustikusneurinome oder durch die Behandlung in Mitleidenschaft gezogen werden. In den Nachsorgen wurden die Patienten nach möglichen Symptomen befragt. Nach sechs Monaten gaben vier Patienten, nach einem Jahr zwei und nach drei Jahren ein Patient neue Symptome an. Gleichzeitig verbesserte sich jeweils nach sechs Monaten, nach einem und zwei Jahren jeweils für zwei Patienten die Symptomatik. Eine Zunahme der Beschwerden gaben sechs

Patienten innerhalb des ersten Halbjahres an sowie jeweils ein Patient nach zwei Jahren und nach fünf Jahren (Abb. 29).

Da nur wenige Patienten betroffen waren und die Symptome auch unterschiedlich ausgeprägt waren, wurde auch hier versucht mit einer vereinfachten Aussage Symptom „Ja“ oder „Nein“ Zusammenhänge darzustellen.

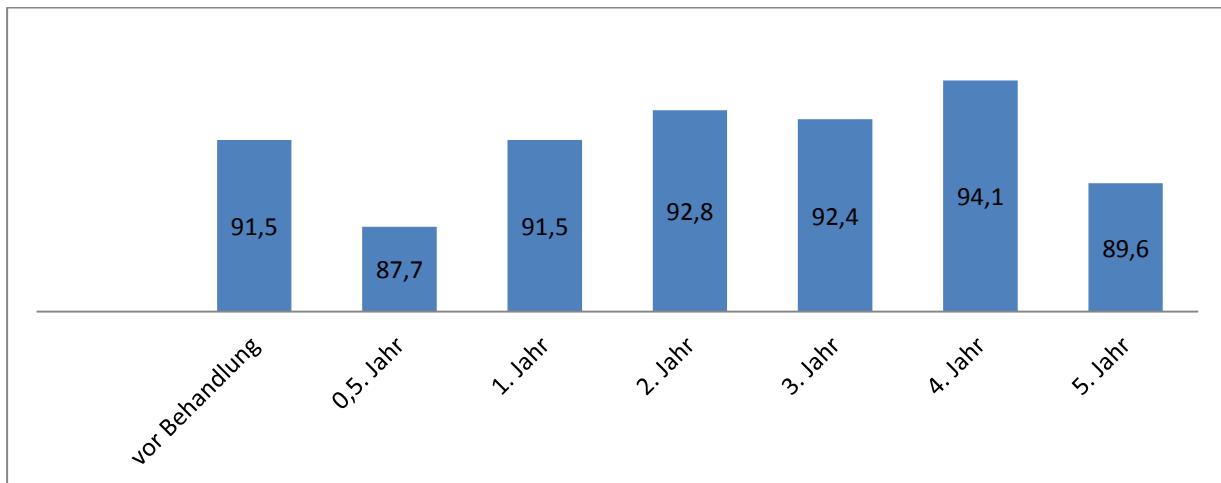


Abb. 29: Prozentualer Anteil der Patienten ohne Beschwerden

In der Analyse zeigten sich mehr Fälle mit Sensibilitätsstörungen bei Patienten mit einem Akustikusneurinom größer 2,5 cm nach sechs Monaten ($p = 0,000$) und nach einem Jahr ($p = 0,003$). Dieser Unterschied wurde auch noch für das zweite Jahr nach Bestrahlung festgestellt ($p = 0,012$), in den folgenden Jahren nicht mehr. Gestützt wurde diese Aussage, dass Patienten, die eine normofraktionierte Behandlung erhalten hatten, ebenfalls signifikant häufiger Sensibilitätsstörungen bis zu zwei Jahren nach Bestrahlung hatten (p sechs Monate = 0,000, p ein Jahr = 0,003; p zwei Jahre = 0,012).

Anschließend wurde untersucht, ob es zwischen den Nachsorgen zu signifikanten Veränderungen zwischen dem Status vor und nach Behandlung gekommen ist. Eine signifikante Änderung konnte über die Jahre nicht festgestellt werden.

4.7 Schwere Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen der Strahlentherapie traten im Nachbeobachtungszeitraum nicht auf, bei zwei Patientinnen wurde eine Shunt Anlage bei einem drohenden Hirndruck notwendig (siehe Kapitel Salvage Behandlung).

4.8 Salvage Therapie

14 Patienten erhielten in dem Beobachtungszeitraum eine Salvage Behandlung bei Progress. Eine kurzfristige Größenzunahme nach der Bestrahlung muss keinen Progress darstellen. Es zeigten sich wieder Größenabnahmen im Verlauf. Die Entscheidung für eine Salvage Behandlung wurde im ersten bis zum vierten Jahr nach Behandlung getroffen (Abb. 30).

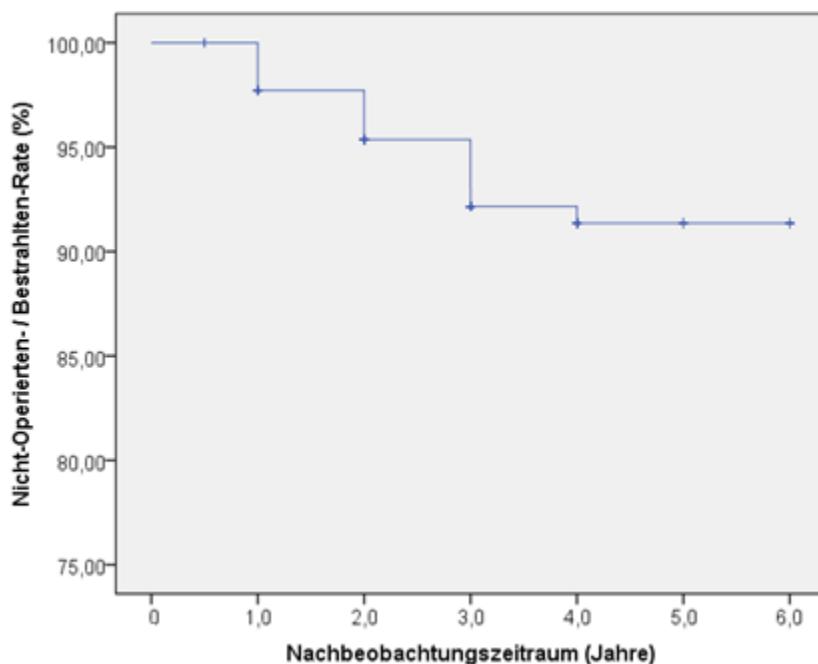


Abb. 30: Zeitpunkt der Salvage Behandlungen

Sechs Patienten mit Salvage Behandlung hatten ursprünglich ein Akustikusneurinom größer 2,5 cm, davon waren im größten Durchmesser drei Akustikusneurinome größer oder gleich 3 cm. Sieben Patienten wurden initial in der Gruppe mit bis zu 2,5 cm eingeordnet, zwei aus dieser Gruppe hatten ein Akustikusneurinom mit 2 cm in der längsten Länge (Abb. 31). Für 17 von 25 Patienten mit einem Akustikusneurinom größer als 2,5 cm lag ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren vor.

10 Patienten wurden operiert, vier Patientinnen lehnten eine Operation ab und wurden erneut bestrahlt. Eine Patientin wurde bei Progress vor der eigentlichen Operation mit einer Shunt Operation versorgt. Die Operation erfolgte auf Wunsch. Der Tumor wurde subtotal exstirpiert um den Nervus facialis zu schonen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, die Patientin war körperlich belastbar und voll arbeitsfähig. Initial hatte das

Akustikusneurinom eine Ausdehnung von 3*3,5cm. Eine andere Patientin musste bei einer deutlichen Anschwellung ebenfalls mit einem Shunt versorgt werden (siehe Kapitel 4.2.3).

Soweit wir Informationen über die Operationen erhalten haben, wurde die Diagnose Akustikusneurinom histologisch immer bestätigt.

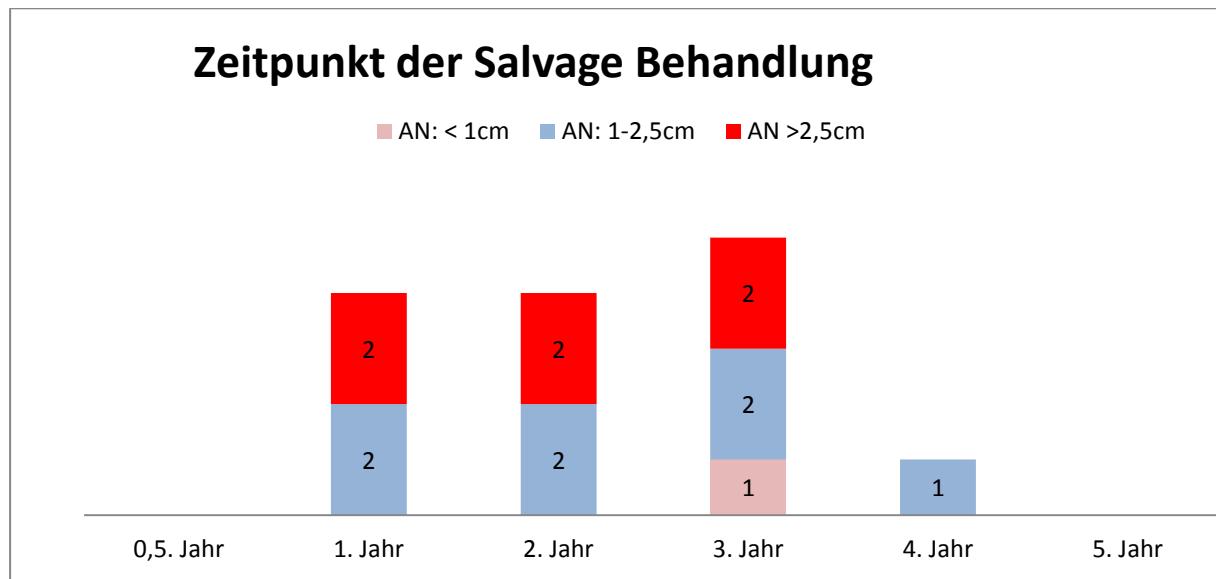


Abb. 31: Einteilung nach Größe

Die Re-Bestrahlungen wurden jeweils in einem Fall sehr gut bzw. mittelmäßig vertragen, zwei Patientinnen gaben eine schlechte spontane Verträglichkeit an. In den relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten (bis zu 1,5 Jahre nach erneuter Bestrahlung) traten keine Komplikationen wie Facialisparesis oder Trigeminusneuralgie auf. Eine Patientin zeigte in den Kontroll-MRTs eine leichte, im Verlauf selbstlimitierende ödematöse Veränderung im Hirnstamm.

Bezüglich der Größenentwicklung der Akustikusneurinome zeigte sich bei zwei Patientinnen nach 6 Monaten eine Größenzunahme, 12 Monate nach Bestrahlung aber eine Verkleinerung des Tumors. Bei einer Patientin mit Progress nach Bestrahlung lag initial ein Zustand nach Operation und Rezidiv vor. Diese Patientin lehnte bei erneutem Progress eine Operation ab. Eineinhalb Jahre nach Re-Bestrahlung zeigte sich eine Größenabnahme des Akustikusneurinoms.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten aus der täglichen Routine. Die Einteilung nach Tumogrößen oder der möglichen Defizite wie Schwindel oder Hörminderung erfolgte klinisch. Da die Therapieentscheidungen und Nachsorgen über die Jahre weitestgehend von dem gleichen Facharzt durchgeführt wurden, liegen relativ konstante Einschätzungen der Patienten und deren Nebenwirkungen vor. In der Dissertation „Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einem Akustikusneurinom“ von Herrn Hegenbarth erfolgte eine audiometrische Ermittlung des Hörvermögens mit Reinton- und Sprachaudiogrammen zu Beginn dieser Behandlungsmethode an unserer Klinik (Hegenbarth 2005). Bei den uns bekannten Ergebnissen wurden diese Kontrollen im Verlauf verlassen.

Die Zielvolumina und die Bestrahlungspläne wurden von verschiedenen Fachärzten kontrolliert oder freigegeben. Dadurch erfolgte eine indirekte, fachliche Kontrolle der Therapieentscheidungen.

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv aus den vorliegenden Patientenakten. Bei inhaltlichen Fragen oder Fragen über mögliche Krankheitsverläufe konnte mit dem entsprechenden Facharzt Rücksprache gehalten werden.

5.1 Spontane Verträglichkeit

Die Patienten wurden während und kurz nach der Therapie bezüglich der Verträglichkeit der Strahlentherapie befragt. 60% der Patienten gaben eine sehr gute Verträglichkeit an. Nur drei Patienten von 178 gaben an, die Therapie schlecht vertragen zu haben. Um eine sinnvolle statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden diese Patienten mit der Gruppe mittelmäßige Verträglichkeit (6,7%) zusammengefasst.

Die Verträglichkeit der Therapie ist unabhängig vom Alter, dem Geschlecht, dem bestehenden Hörvermögen oder dem Vorhandensein von Tinnitus. Signifikante Zusammenhänge lassen sich für die applizierte Dosis darstellen. Es liegen mehr Fälle mit mittelmäßiger bis schlechter Verträglichkeit vor, wenn ein normofraktioniertes Konzept

erfolgte und signifikant weniger Fälle mit einer mittelmäßigen und schlechten Verträglichkeit bei einer Gesamtdosis von 22 Gy.

Gestützt wird diese Aussage durch mehr Fälle mit mittelmäßiger und schlechter Verträglichkeit bei Akustikusneurinomen größer als 2,5 cm sowie eine signifikant schlechtere Verträglichkeit bei extracanalicularer Tumorlage. Diese Tumore wurden aufgrund ihrer Nähe zum Hirnstamm normofraktioniert behandelt.

Ursächlich für die schlechtere Verträglichkeit könnte die stärkere Strahlenbelastung des Hirnstamms sein. Diese These wird auch durch dosimetrische Untersuchungen bei Patienten mit Kopf/ Halstumoren und IMRT Technik unterstützt. Hierbei hat sich gezeigt, dass durch die IMRT Technik der Hirnstamm stärker mitbelastet wird und die Bestrahlung schlechter vertragen wird (Gulliford et al. 2012, Monroe et al. 2008).

Mit Hilfe der IMRT Technik oder einer Bestrahlung am Tomotherapiegerät könnte der Hirnstamm besser ausgespart werden. Die Dosisabsenkung im gewünschten Risikoorgan würde aber zu einer vermehrten Low Dose Strahlenbelastung von gesundem Gewebe führen, da die Einstrahlung nicht über bis zu sechs Feldern, sondern zirkulär erfolgt. Vergleiche von stereotaktischen Plänen und Tomotherapieplänen von Tumoren der Schädelbasis zeigen einen Anstieg des belasteten Gewebes um bis zu 540% für die Low Dose Isodosen (Soisson et al. 2006). Auch eine intensivierte IMRT-Planung (IMSRT) ähnlich der Stereotaxie führt meist zu einer erhöhten Low Dose Belastung (Baumert et al. 2003). Damit verbunden wäre eine Erhöhung des Risikos für ein Karzinom nach Bestrahlung (Salvati et al. 2003, Yoshida et al. 2014). Bei einer gutartigen Tumorerkrankung sowie normaler Lebenserwartung durch Behandlung ist dies trotz des geringen Risikos vor allem bei jüngeren Patienten kritisch zu sehen. Für ältere Patienten und damit reduzierter Wahrscheinlichkeit sekundäre Karzinome zu entwickeln und mit einer ängstlichen Einstellung gegenüber der Therapie und ihren Nebenwirkungen könnte eine Strahlentherapie in Form von IMRT oder Tomotherapie diskutiert werden.

Akute schwere Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten und wären bei den angewendeten Konzepten auch ungewöhnlich. Im Allgemeinen werden die applizierten Dosen gut vertragen.

5.2 Tumogröße im Verlauf

Mit einer radiotherapeutischen Behandlung eines Akustikusneurinoms soll eine Operation vermieden werden. Dies wird erreicht, wenn kein weiteres Tumorwachstum oder eine Größenabnahme nach Strahlentherapie vorliegt. Der überwiegende Teil der unbehandelten Akustikusneurinome zeigte eine Größenzunahme kleiner 1 mm/Jahr. Wachstum wird oft mit einer Größenzunahme von mehr als 2 mm/Jahr oder 3 mm/Jahr definiert (Miller et al. 2014, Stangerup, Caye-Thomasen 2012). Ein Tumorwachstum von mehr als 2,5 mm/Jahr wird mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Abfalles des Hörvermögens in Verbindung gebracht (Sughrue et al. 2010). Je nach Lage des Tumors scheint das Wachstumsverhalten unterschiedlich zu sein. 63% der Akustikusneurinome mit einer intrameatalen Lage zeigten in einer dänischen prospektiven Analyse über den Zeitraum von 1979 bis 2010 ein durchschnittliches Wachstum von 10,3 mm/Jahr im ersten Jahr, im vierten Jahr aber nur noch ein Wachstum von 0,9 mm/Jahr. Hatten die Akustikusneurinome eine intra- und extracanalicularäre Lage, zeigten 29% ein Wachstum über 5 Jahre, dabei erfolgte die Größenzunahme zu 62% im ersten Jahr, im vierten Jahr nur noch zu 2% nach Diagnose (Stangerup, Caye-Thomasen 2012). Für extrameatale Akustikusneurinome bis zu einer Größe von 15 - 20 mm wird deshalb die Wait and See Strategie von Stangerup empfohlen.

Anhand dieser Daten wird die lokale Kontrollrate, die je nach Literaturangabe meist zwischen 93% und 98,7% liegt, angezweifelt (Miller et al. 2014, Roche et al. 2012). In den meisten Veröffentlichungen wird die prätherapeutische Wachstumsrate nicht erwähnt. In einer Veröffentlichung, die ein bildmorphologisches, prätherapeutisches Wachstum angibt, wird eine lokale Kontrollrate von 84,4% erreicht (Meijer et al. 2008). Maire et al. geben eine lokale Kontrollrate von 86% über fünf und 15 Jahre an (Maire et al. 2006). In dieser Arbeit erfolgte aber nur eine CT gestützte Planung ohne Fusion mit einer MRT-Bildgebung und es wurden zum Teil sehr große Akustikusneurinome behandelt.

In unserem Patientenkollektiv erreichten wir eine lokale Kontrollrate von 92,1%. Stellten sich oder wurden Patienten mit der Diagnose Akustikusneurinom vorgestellt, bei denen nach unserer Meinung kein gesicherter Progress vorlag, wurde und wird die Wait and See Strategie angewandt. Dadurch könnte eine negative Selektierung erfolgt sein und die schlechtere Kontrollrate erklärt werden. Auch die Tatsache, dass wir sehr große Akustikusneurinome behandelten, könnte eine Ursache für die schlechtere Kontrollrate sein. Schließt man

Akustikusneurinome mit einer Länge größer 2,5 cm aus, erreichten wir eine lokale Kontrolle von 94,78%.

5.2.1 Akustikusneurinome < 1 cm

Die Größen- und die Wachstumsbeurteilung im Verlauf eines kleinen Akustikusneurinoms ist schwierig. Aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsbedingungen (Kopflage im MRT, evtl. zeitlich veränderte Kontrastmittel-Gabe) kann auch ein stabiles Akustikusneurinom in MRT-Serien bildmorphologisch verändert wirken beziehungsweise wird dadurch möglicherweise ein Ansprechen nicht registriert (Prasad et al. 2000). In unserem Kollektiv zeigte sich über die Jahre eine Zunahme der Akustikusneurinome mit gleichbleibenden oder kleiner werdenden Größen. Im ersten Jahr nach Bestrahlung war bei über 30% der Akustikusneurinome eine Größenzunahme zu verzeichnen, im weiteren Verlauf aber wieder eine Abnahme auf die ursprüngliche Größe oder darunter. Ein Anschwellen des Tumors nach Bestrahlung ist möglicherweise mit einer ödematösen Veränderung im Sinne eines Umbaus und Ansprechens in Verbindung zu bringen. Das zeitliche Auftreten kann zwischen 3 und 17 Monaten liegen (van de Langenberg et al. 2012). Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 3% - 74% nach radiochirurgischen Interventionen (van de Langenberg et al. 2012, Kondziolka et al. 1998, Nakamura et al. 2000, Meijer et al. 2008, Prasad et al. 2000).

Eine erstmalige Volumenabnahme der Akustikusneurinome zeigte sich nach sechs Monaten das Maximum der Volumenabnahmen erst drei Jahren nach Behandlung. Ein Patient wurde drei Jahren nach Bestrahlung operiert. Anhand unserer Daten können wir beweisen, dass wir mit unserer Technik und dieser hypofraktionierten Dosierung eine gute lokale Kontrolle erreichen.

5.2.2 Akustikusneurinome 1 - 2,5 cm

Akustikusneurinome mit einer Größe zwischen 1 und 2,5 cm zeigten ein ähnliches Bild. Ein Großteil der Akustikusneurinome war stabil, aber über 30% zeigten eine Volumenzunahme nach sechs Monaten. Die Anzahl der Akustikusneurinome mit einer Volumenabnahme stieg zwischen dem ersten und zweiten Jahr an. Ein Teil der Akustikusneurinome zeigte ab dem zweiten Jahr nach Bestrahlungen eine weitere Größenabnahme. Wir nehmen hier ebenfalls an, dass die Größenzunahme zu Beginn eine Folge der Strahlentherapie ist. Da diese Schwellung im Median bis zu 34 Monaten (Zeitspanne 20 - 55 Monate) (Meijer et al. 2008) bestehen kann, sollte die Indikation für eine Operation nur im Notfall oder nach Rücksprache mit der vorbehandelnden Strahlentherapie gestellt werden. Um eine Übertherapie zu vermeiden sollten, ggf. engmaschigere MRT-Kontrollen erfolgen. Diese Rücksprache mit unserer Klinik ist nicht immer erfolgt.

Sechs Patienten erhielten eine Salvage Behandlung. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der applizierten Gesamtdosis und einem möglichen Therapieversagen konnte nicht hergestellt werden. Akustikusneurinome, die normofraktioniert behandelt wurden, zeigten mehr Fälle einer weiteren Tumorverkleinerung. Dies ist möglicherweise der besseren Beurteilbarkeit größerer Tumore geschuldet.

5.2.3 Akustikusneurinome > 2,5 cm

Bei 20% der Akustikusneurinome größer 2,5 cm zeigte sich schon nach sechs Monaten eine Größenabnahme. Der Anteil von Akustikusneurinomen mit einer weiteren Größenabnahme war drei Jahre nach Behandlung signifikant höher als der Anteil mit gleichbleibender Tumorgröße. Bei dieser Aussage müssen jedoch die operierten Patienten beachtet werden. Fünf Jahre nach Bestrahlung war der Anteil der stabilen Akustikusneurinome etwas größer als die Akustikusneurinome mit einer weiteren Größenabnahme, eine erneute Größenzunahme wurde nicht gesehen.

Von den 25 Patienten mit Akustikusneurinomen größer 2,5 cm wurden sieben im Verlauf operiert. Das entspricht einer Kontrollrate von 72%. Diese Zahl wird von Rowe et. al in einer Arbeit mit einer Gamma Knife Technik bestätigt (Kontrollrate 75%) (Rowe et al. 2003).

Zwei Patientinnen benötigten einen ventrikulo-peritonealen Shunt. Eine Patientin wurde anschließend auf Wunsch an dem Akustikusneurinom operiert.

Anhand unserer Daten können wir zeigen, dass auch große Akustikusneurinome fraktioniert behandelt werden können und bei 70% der Patienten eine operative Therapie vermieden werden konnte. Die weiter progredienten Patienten mussten und müssen wohl auch zukünftig einer Salvage Therapie zugeführt werden.

5.2.4 Nachsorgen über 5 Jahre

Erfolgten Nachsorgen über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre geschah dies meist auf Wunsch der Patienten. Ein Progress wurde bei keinem Patienten festgestellt. 15 von 38 Akustikusneurinome zeigten eine weitere Größenabnahme. Wir denken, dass nur in Ausnahmefällen eine Nachsorge über fünf Jahre hinaus notwendig ist, da auch unbehandelte Akustikusneurinome in der Regel fünf Jahre nach Diagnose kein Wachstum mehr zeigen (Stangerup, Caye-Thomasen 2012).

5.3 Salvage Therapie

14 Patienten erhielten eine Salvage Behandlung. Davon wurden 10 operiert, eine Patientin auf Wunsch. Nach den vorliegenden Informationen waren die Operationen gut durchführbar. Von Komplikationen, die ursächlich auf die Bestrahlung zurückzuführen waren, wurde uns nicht berichtet. Eine evidenzbasierte Übersicht über eine erhöhte Komplikationsrate nach Bestrahlung existiert nicht (Roche et al. 2012). Neurochirurgische Operationen nach einer Bestrahlung, zum überwiegenden Teil in anderen Lokalisationen, sind üblich, zum Beispiel bei einem rezidivierten Gliom.

Aufgrund unserer Erfahrungen könnten zukünftig Patienten gemeinsam mit Neurochirurgen behandelt werden. Behandlungswürdige Patienten mit großem Akustikusneurinom, ohne

Gefahr eines erhöhten Hirndrucks, könnten bestrahlt und bei Progress nach Bestrahlung im Bedarfsfall operiert, evtl. auch nur subtotal operiert werden.

In der Literatur liegt die Rate für eine subtotale Resektion großer Akustikusneurinome zwischen 5-16% (Mamikoglu et al. 2002, Godefroy et al. 2009). Ein Progress nach subtotaler Resektion wird bei 6% bis zu 32% der Patienten beschrieben (Godefroy et al. 2009, Bloch et al. 2004). Bloch et al. empfiehlt eine adjuvante Radiotherapie. Eine multizentrische Studie der Stanford University (NCT01129687) untersucht diese Vorgehensweise. Die Ergebnisse der 2005 begonnenen Studie sind ausstehend.

Aus unserer Sicht wäre eine prospektive, multizentrische Studie, die eine Strahlentherapie gefolgt von einer möglichen Salvage Operation untersucht, die Schlussfolgerung aus unseren Erfahrungen. Es gilt die Vorteile und das bessere Outcome zu beweisen.

Vier Patientinnen wurden bei erneutem Progress auf Wunsch erneut bestrahlt. Die spontane Verträglichkeit war deutlich schlechter. Ein Akustikusneurinom zeigte im Verlauf eine Volumenabnahme, für die anderen drei Patientinnen ist der Nachbeobachtungszeitraum zu kurz um Aussagen über die Größenentwicklung zu treffen. Die Patienten müssen über ein möglicherweise erhöhtes Risiko von Spätnebenwirkungen und den experimentellen Charakter der Therapie aufgeklärt werden. Bisherige positive Erfahrungen beziehen sich meist auf kleine Fallzahlen, zum Beispiel auf 29 Patienten (Liscak et al. 2009).

5.4 Hörvermögen

Die Abfragen des Hörvermögens erfolgten klinisch. Eine audiometrische Untersuchung wurde zu Beginn der Bestrahlung von Akustikusneurinomen in unserer Einrichtung regelhaft bei den Patienten durchgeführt. Da die Ergebnisse keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung hatten, wurde diese Untersuchung im Verlauf nur vereinzelt abgefordert (siehe Einleitung Diskussion). Eine Einteilung nach der Gardner-Robertson Hearing Scale wurde nicht durchgeführt. Abgefragt wurden die Kategorien normales Hörvermögen, leichte Hörminderung, Hörminderung, schwere Hörminderung und Hörverlust. Dies entspricht in etwa der fünfstufigen Gardner-Robertson Scale.

Die Angabe „leichte Hörminderung“ wurde nur vereinzelt gemacht und daher mit der Angabe Hörminderung zusammengefasst. Die Abfragen erfolgten für jede Visite.

Über die Zeit sieht man eine Abnahme des Hörvermögens. Vor der Behandlung gaben 17% keine und 2% der Patienten eine leichte Hörminderung an, nach zwei Jahren gaben noch 12% und nach fünf Jahre nur noch 5% der Patienten keine Hörminderung an. Der Anteil der Patienten mit komplettem Hörverlust stieg von 12% vor Bestrahlung auf 25% nach fünf Jahren. Der Anteil der Hörminderung blieb mit 50% nahezu konstant. Diese Angaben werden für fraktionierte Bestrahlungen in der Literatur bestätigt (Combs et al. 2013, Litre et al. 2013, Shirato et al. 2000).

Betrachtet man die Veränderungen bei den einzelnen Patientengruppen gibt es in jeder Gruppe Verschiebungen nach zwei und nach fünf Jahren verglichen mit dem Status vor Behandlung. Patienten ohne Hörminderung entwickelten Hörminderung und Hörverlust, Patienten mit Hörminderung entwickelten einen schwere Hörminderung oder einen Hörverlust. Statistisch ließen sich nach zwei Jahren für die Tumogröße kleiner 1 cm mehr Fälle mit Hörminderung und für die Akustikusneurinome größer 2,5 cm mehr Patienten mit komplettem Hörverlust nachweisen. Die letzte Aussage wird gestützt durch einen signifikant häufigeren Hörverlust bei einer normofraktionierten Behandlung. Nach fünf Jahren lässt sich nur noch für die Tumogröße größer 2,5 cm dieser Zusammenhang feststellen.

Die Gründe für die Verschlechterung des Hörvermögens werden diskutiert. In den Diskussionen werden radiochirurgische mit fraktionierten Behandlungen verglichen. Für stereotaktische Verfahren wird die Höhe der Einzeldosis bzw. die Belastung der Cochlea angeführt (Rasmussen et al. 2012, Baschnagel et al. 2013, Combs et al. 2013). Die Vielzahl an Fraktionierungskonzepten erschwert den Vergleich. In einem Review von Bhandare werden Hörverluste ab 14 Gy Einzeitbelastung der Cochlea beschrieben, aber auch Spannweiten zwischen 10 - 16 Gy angegeben (Bhandare et al. 2010). Massager gibt eine Verschlechterung des Hörens bei einer Einzeitbelastung der Cochlea ab 5,33 Gy an (Massager et al. 2007), während Kim keinen signifikanten Zusammenhang herstellen kann (Kim et al. 2013).

Bei einer fraktionierten Behandlung kann eine Hörminderung ab einer Belastung mit 45 Gy einsetzen. Champ et al. erreicht mit einer reduzierten Gesamtdosis von 46,8 Gy eine lokale Kontrollrate von 93% mit einem akzeptablen Hörerhalt bei 82% der Patienten (Champ et al.

2013). Aus Gründen der Patientensicherheit sollte der Erfolg einer reduzierten Gesamtdosis multizentrisch verglichen werden.

Bei unseren Patienten wurde die Cochlea bisher nicht regelhaft als Risikoorgan geführt. Um zukünftige Aussagen treffen zu können wird dies inzwischen durchgeführt. Wie im Kapitel 2.4.3 beschrieben ist eine Schonung aufgrund der Anatomie und der Nähe des PTV nur schwer oder nicht möglich

Fünf Jahre nach Therapiebeginn besteht zwischen großen Tumoren und Hörverlust ein signifikanter Zusammenhang. Möglicherweise ist die Regenerationsfähigkeit des Nervs bei einer längerstreckigen Schädigung reduziert, und damit die Empfindlichkeit des Nervs gegenüber der Strahlentherapie erhöht. In der Literatur gibt es wenige Veröffentlichungen, die sich speziell auf die Tumogröße beziehen. Fong et.al kann keinen Unterschied hinsichtlich des Hörerhalts bei einem Tumorvolumen von kleiner oder größer 3 cm³ feststellen (Fong et al. 2012). Auch wird in dieser Veröffentlichung eine signifikante Abhängigkeit einer Hörminderung mit dem Alter festgestellt (Fong et al. 2012). Unsere Untersuchungen stützen diese Aussage nicht.

5.5 Facialis-Symptomatik

Bei einer operativen Therapie eines Akustikusneurinoms besteht die Möglichkeit einer zeitweisen oder dauerhaften Schädigung des Nervus facialis. Um eine Schonung des Nervus facialis zu erreichen, kann bei intracanalikulären oder kleinen extracanalikulären Akustikusneurinomen der transtemporale Zugang gewählt werden (middle cranial fossa approach). Aber auch bei diesem Zugang ist eine postoperative Dysfunktion möglich (Scheich et al. 2014).

Die Funktion des Nervs wird standardmäßig nach dem House-Brackmann Grading System beurteilt (Sun et al. 2012). Damit ist ein prä- und postoperativer Einfluss und ggf. eine Erholung der Nervenfunktion nachweisbar.

In unserer Einrichtung wurde eine mögliche Dysfunktion des Nervus facialis vor und nach der Therapie nicht nach dem House-Brackmann Grading System beurteilt. Es erfolgte eine

klinische Einschätzung, auch in den einzelnen Visiten. Abgefragt wurde, ob Symptome bestehen, zunehmend besser werden oder zeitweise auftreten. Ein Patient gab nach sechs Monaten, ein anderer Patient nach fünf Jahren eine Zunahme von Problemen an. Ansonsten waren die Antworten zwischen „ja“, „zeitweise“ und „gleichbleibend“ unterschiedlich verteilt. Eine ausgeprägte Facialis-Symptomatik wurde von keinem Patienten angegeben.

Leichte Einschränkungen bis zu einem Grad 2 nach House-Brackmann könnten bei unseren Untersuchungen nicht erfasst worden sein, da diese mit einer fast normalen Funktion des Nervus facialis einhergehen. Ursächlich für eine „unkritischere“ Nachsorge bezüglich der Facialis-Funktion könnten die nicht oder nur wenig erwarteten Nebenwirkungen sein (Sun et al. 2012). Eine dauerhafte Facialisparese nach Strahlentherapie wird in der Literatur zwischen 0% und 4% angegeben (Jian et al. 2014, Fuss et al. 2000, Meijer et al. 2003). Die Schädigung kann sowohl bei Einzeitbehandlungen als auch bei fraktionierten Konzepten auftreten. Bei Meijer et al liegt kein signifikanter Unterschied vor (Meijer et al. 2003).

Vereinfacht man die Aussagen einer Facialis-Einschränkung auf „Ja“ oder „Nein“ schwanken die Angaben mit „keine Einschränkung“ zwischen 92,7% vor Behandlung, 96,3% im dritten Jahr nach Bestrahlung und bis zu 90,2% fünf Jahre nach Bestrahlung. Auch mit diesen sehr vereinfachten Kategorisierungen können keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Fraktionierungsschema, Tumorgröße, Lage oder anderen Faktoren hergestellt werden. Dies zeigt die gute Verträglichkeit einer stereotaktischen Strahlentherapie für Akustikusneurinome hinsichtlich des Erhalts der Funktion des Nervus facialis.

5.6 Trigeminus-Symptomatik

Therapie induzierte Nebenwirkungen am Nervus trigeminus werden für radiochirurgische sowie für fraktionierte Behandlungen beschrieben. Dabei scheint die Nebenwirkungsrate für Einzeitbestrahlungen leicht erhöht (Combs et al. 2010). Auch bei uns gaben sechs Monate nach Behandlung 2,5% der Patienten neue Beschwerden an sowie zwei Patienten nach einem Jahr. Eine Zunahme der Symptomatik wurde von 3,4% der Patienten nach sechs Monaten sowie von jeweils einem Patienten nach zwei und nach fünf Jahren angegeben. Eine Besserung der Symptomatik gaben neun Patienten verteilt über vier Jahre nach Bestrahlung an. Keine

dieser Dysfunktionen war mit großen Einschränkungen verbunden. Sechs und zwölf Monate nach Bestrahlung waren die Fälle mit Dysfunktionen für Patienten mit großen Akustikusneurinomen erhöht. Diese Signifikanz wurde durch die Fraktionierung bestätigt. Damit können wir zeigen, dass mit dem hypofraktionierten Konzept für kleine und mittlere Akustikusneurinome die Nebenwirkungen hinsichtlich des Nervus trigeminus nicht zunehmen. Die Dysfunktionen sind abhängig von der Tumogröße und nicht von der Fraktionierung.

5.7 Gleichgewichtsstörung

Eine Abnahme der Schwindelsymptomatik ist durch eine Strahlentherapie nicht zu erwarten, Patienten müssen darüber aufgeklärt werden (Roche et al. 2012). Retrospektive Vergleiche mit einer operativen Therapie zeigen einen Vorteil für die Operation, ein prospektiver Vergleich zeigt einen gegenteiligen Effekt (Sheth et al. 2012, Pollock et al. 2006, Scheich et al. 2014). Aufgrund unterschiedlicher Tumogrößen ist ein Vergleich der Studien nicht einfach.

In unseren Nachsorgen gaben Patienten sowohl eine Zunahme der Symptomatik als auch Besserungen an. Zudem war eine zunehmende Schwindelsymptomatik bei einigen Patienten mit einer Größenabnahme der Akustikusneurinome verbunden. Kurzfristig konnte eine Fortecortin Stoßtherapie Linderung verschaffen.

Versuche, Abhängigkeiten aufzuzeigen, zeigten mehr Fälle mit Gleichgewichtsstörungen für Patienten mit normofraktionierter Behandlung nach sechs Monaten. Dies führen wir eher auf die Tumogröße als auf die Fraktionierung zurück. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen ggf. Zusammenhänge zu erkennen, ist zukünftig eine verbesserte Dokumentation notwendig.

Wie oben beschrieben wird in der Literatur eine rasche Besserung der Schwindelsymptomatik nach Operation beschrieben (Inoue et al. 2001). In unserer vorangegangenen Auswertung wurde kein Unterschied zwischen operierten und bestrahlten Patienten hinsichtlich der Schwindelsymptomatik und dessen Verlauf nach Behandlung gefunden (Hegenbarth 2005).

Schwindelsymptomatik gehört leider zu dem Krankheitsbild des Akustikusneurinoms. Sollten Patienten darunter leiden, ist eine symptomorientierte Behandlung durch eine z.B. neurologische Rehabilitation wichtig.

5.8 Schwere Nebenwirkungen

Schwere Früh- oder Spätnebenwirkungen wären bei diesen beiden Fraktionierungskonzepten und Behandlungen eine Besonderheit. In der Literatur werden wenige Fälle von Aneurysmablutungen im Verlauf beschrieben. Ein Zusammenhang mit radiochirurgischen Behandlungen wird diskutiert (Akamtsu et al. 2009, Park et al. 2009). Eine Datenbanksuche hinsichtlich fraktionierter Behandlungen bei Akustikusneurinom erbrachte kein Suchergebnis.

Für die Entstehung eines sekundären Karzinoms ist der Beobachtungszeitraum zu kurz. Für große Akustikusneurinome besteht bei Progress die Gefahr einer intrakraniellen Druckerhöhung bei Zirkulationsstörungen sowie die Notwendigkeit einer Shunt-Anlage. Dieser Eingriff war bei zwei Patientinnen notwendig (siehe Kapitel Salvage Therapie).

Zusammenfassung

Die in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg seit 1998 eingesetzte stereotaktische Bestrahlung an Linearbeschleunigern ist eine gute und sichere Methode für die Behandlung von Akustikusneurinomen. Bis 2011 haben wir 178 Patienten mit zwei unterschiedlichen Konzepten behandelt. Ein normofraktioniertes Konzept sowie ein hypofraktioniertes Konzept für kleinere hirnstammfernere Tumore. Die im Vergleich zu der Literatur etwas niedrigere Kontrollrate steht mit der Behandlung von großen Akustikusneurinomen im Zusammenhang. Wir können zeigen, dass auch große Akustikusneurinome erfolgreich radiotherapeutisch behandelt werden können und 70% der nötigen Operationen so vermieden wurden. Waren die Tumore trotz erfolgter Behandlung progradient, wurden die Patienten operativ versorgt. In einer Studie unter der Führung der Stanford University (NCT01129687) wird die operative Therapie vorangestellt. Aus unserer Sicht wäre eine multizentrische Studie mit einer Bestrahlung, im Bedarfsfall gefolgt von einer Operation, die Konsequenz aus unseren Daten.

Die spontane Verträglichkeit beider Behandlungen ist gut, die schlechtere Verträglichkeit der Strahlentherapie größerer Tumore scheint im Zusammenhang mit der räumlichen Nähe zum Hirnstamm zu liegen. Mögliche Nebenwirkungen sind hier auch in Zukunft aufgrund der Einstrahlrichtung und Streustrahlung nicht zu vermeiden. Nebenwirkungen beim Nervus facialis oder Nervus trigeminus sind nur in seltenen Fällen zu erwarten. Um eventuelle Schädigungen des Nervus facialis in Zukunft besser erfassen zu können, sollte mit dem House-Brackmann Score gearbeitet werden. Auf die Schwindelsymptomatik hat die Therapie keinen dauerhaften Einfluss. Bei einzelnen Patienten wurde temporär eine Zunahme der Symptomatik festgestellt, meist verbunden mit schneller Abnahme des Tumorvolumens. Um signifikante Zusammenhänge feststellen zu können, waren die Fallzahlen zu klein.

Wir haben an unseren Patienten bestätigt, dass die Bestrahlung mit einer Verminderung des Hörvermögens der betroffenen Seite über die Zeit verbunden ist. Anhand unserer Daten ist eine genaue Zuordnung der Ursache nicht möglich. Eine Belastung der Cochlea als Hauptursache scheint nicht wahrscheinlich, da wir indirekt über Tumorlage und Fraktionierungsdosis keine Rückschlüsse ziehen können. Bisher wurde die Cochlea nicht regelhaft als Zielorgan erfasst, um eine genaue Aussage treffen zu können. Dies sollte in Zukunft erfolgen.

Schwere Nebenwirkungen während des Nachbeobachtungszeitraums sind nicht aufgetreten. Für mögliche sekundäre Karzinome nach Bestrahlung ist der Beobachtungszeitraum zu kurz. Das theoretische Risiko einer Karzinomentstehung ist mit den operativen Risiken in Verhältnis zu setzen. Andere schwere Nebenwirkungen sind in der Regel bei den verordneten Strahlendosen nicht zu erwarten.

Literaturverzeichnis

1. Adjamian P, Sereda M, Hall DA (2009) The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. *Hearing research* 253(1-2):15–31.
2. Akamatsu Y, Sugawara T, Mikawa S, Saito A, Ono S, Takayama K, Jokura H, Seki H (2009) Ruptured pseudoaneurysm following Gamma Knife surgery for a vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 110(3):543–546.
3. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, Cooke BS, Elaimy AL, Lee CM (2011) A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurgical review* 34(3):265-77; discussion 277-279.
4. Badakhshi H, Graf R, Böhmer D, Synowitz M, Wiener E, Budach V (2014) Results for local control and functional outcome after linac-based image-guided stereotactic radiosurgery in 190 patients with vestibular schwannoma. *Journal of radiation research* 55(2):288–292.
5. Bähr M (2003) Duus' neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie, Funktion, Klinik. pp. 194-195 Thieme, Stuttgart.
6. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, Pieper D, Kartush J, Didyuk O, Naumann IC, Maitz A, Grills IS (2013) Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *Journal of neurosurgery* 118(3):571–578.
7. Baumert BG, Norton IA, Davis JB (2003) Intensity-modulated stereotactic radiotherapy vs. stereotactic conformal radiotherapy for the treatment of meningioma located predominantly in the skull base. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 57(2):580–592.
8. Berlit P (2006) Klinische Neurologie. pp. 1173-1175 Springer Medizin, Heidelberg.
9. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, Mendenhall WM (2010) Radiation therapy and hearing loss. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76(3 Suppl):S50-57.
10. Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM (2006) Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. pp.920-923 Hodder Arnold; Distributed in the United States of America by Oxford University Press, London, New York, NY.
11. Bloch DC, Oghalai JS, Jackler RK, Osofsky M, Pitts LH (2004) The fate of the tumor remnant after less-than-complete acoustic neuroma resection. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 130(1):104–112.
12. Casadei GP, Scheithauer BW, Hirose T, Manfrini M, van Houton C, Wood MB (1995) Cellular schwannoma. A clinicopathologic, DNA flow cytometric, and proliferation marker study of 70 patients. *Cancer* 75(5):1109–1119.

13. Champ CE, Shen X, Shi W, Mayekar SU, Chapman K, Werner-Wasik M, Farrell CJ, Gunn V, Downes MB, Liu H, Evans JJ, Andrews DW (2013) Reduced-dose fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: maintenance of tumor control with improved hearing preservation. *Neurosurgery* 73(3):489–496.
14. Combs SE, 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106(2):175–180.
15. Combs SE, Welzel T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J (2010) Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76(1):193–200.
16. Fong BM, Pezeshkian P, Nagasawa DT, Salles A de, Gopen Q, Yang I (2012) Hearing preservation after LINAC radiosurgery and LINAC radiotherapy for vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 19(8):1065–1070.
17. Font RL, Truong LD (1984) Melanotic schwannoma of soft tissues. Electron-microscopic observations and review of literature. *The American journal of surgical pathology* 8(2):129–138.
18. Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M (2000) Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 48(5):1381–1387.
19. Ganz H (1996) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. pp.103-104, De Gruyter, Berlin, New York.
20. Godefroy WP, van der Mey AG, de Bruine FT, Hoekstra ER, Malessy MJ (2009) Surgery for large vestibular schwannoma: residual tumor and outcome. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 30(5):629–634.
21. Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, Kamerer D, Schessel D (1997) Acoustic neuromas: results of current surgical management. *Neurosurgery* 41(1):50-68; discussion 58-60.
22. Gulliford SL, Miah AB, Brennan S, McQuaid D, Clark CH, Partridge M, Harrington KJ, Morden JP, Hall E, Nutting CM (2012) Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARS-SPORT Phase III trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 104(2):205–212.

23. Hegenbarth V (2005) Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einem Akustikusneurinom. Dissertation.
24. Hitotsumatsu T, Iwaki T, Kitamoto T, Mizoguchi M, Suzuki SO, Hamada Y, Fukui M, Tateishi J (1997) Expression of neurofibromatosis 2 protein in human brain tumors: an immunohistochemical study. *Acta neuropathologica* 93(3):225–232.
25. Husseini ST, Piccirillo E, Sanna M (2011) On "malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery" (skull base 2010;20:381-388). *Skull base* : 21(2):135–138.
26. Inoue HK (2005) Low-dose radiosurgery for large vestibular schwannomas: long-term results of functional preservation. *Journal of neurosurgery* 102 Suppl:111–113.
27. Inoue Y, Ogawa K, Kanzaki J (2001) Quality of life of vestibular schwannoma patients after surgery. *Acta oto-laryngologica* 121(1):59–61.
28. Jääskeläinen J, Paetau A, Pyykkö I, Blomstedt G, Palva T, Troupp H (1994) Interface between the facial nerve and large acoustic neurinomas. Immunohistochemical study of the cleavage plane in NF2 and non-NF2 cases. *Journal of neurosurgery* 80(3):541–547.
29. Jacoby LB, MacCollin M, Louis DN, Mohney T, Rubio MP, Pulaski K, Trofatter JA, Kley N, Seizinger B, Ramesh V (1994) Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas. *Human molecular genetics* 3(3):413–419.
30. Jian BJ, Kaur G, Sayegh ET, Bloch O, Parsa AT, Barani IJ (2014) Fractionated radiation therapy for vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 21(7):1083–1088.
31. Kaltenbach JA, Zhang J, Finlayson P (2005) Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus. *Hearing research* 206(1-2):200–226.
32. Kim Y, Kim DG, Han JH, Chung H, Kim IK, Song SW, Park J, Kim JW, Kim YH, Park C, Kim C, Paek SH, Jung H (2013) Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 85(1):61–67.
33. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC (1998) Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *The New England journal of medicine* 339(20):1426–1433.
34. Lederman G, Lowry J, Wertheim S, Fine M, Lombardi E, Wronski M, Arbit E (1997) Acoustic neuroma: potential benefits of fractionated stereotactic radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery* 69(1-4 Pt 2):175–182.
35. Leksell L (1971) A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta chirurgica Scandinavica* 137(8):763–765.

36. Liscak R, Vladyka V, Urgosik D, Simonova G, Vymazal J (2009) Repeated treatment of vestibular schwannomas after gamma knife radiosurgery. *Acta neurochirurgica* 151(4):317-24; discussion 324.
37. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D, Colin P (2013) Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: a prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106(2):169–174.
38. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (2009) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. pp. 867-893 Springer, Berlin, Heidelberg.
39. Maire J, Huchet A, Milbeo Y, Darrouzet V, Causse N, Célérier D, Liguoro D, Bébérard J (2006) Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 66(1):170–178.
40. Mamikoglu B, Wiet RJ, Esquivel CR (2002) Translabyrinthine approach for the management of large and giant vestibular schwannomas. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 23(2):224–227.
41. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, Delpierre I, Devriendt D, Desmedt F, Wikler D, Brotchi J, Levivier M (2007) Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. *Journal of neurosurgery* 107(4):733–739.
42. Masuhr KF, Neumann M (2013) Neurologie. p. 179. Thieme, Stuttgart.
43. Mayfield Clinic: acoustic neuroma. 2014; http://www.mayfieldclinic.com/PE-Acoustic.htm#.VZpO1U0w_cs, zuletzt geprüft 06.07.2015 - Bildnachweis
44. Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ (2003) Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 56(5):1390–1396.
45. Meijer OW, Weijmans EJ, Knol DL, Slotman BJ, Barkhof F, Vandertop WP, Castelijns JA (2008) Tumor-volume changes after radiosurgery for vestibular schwannoma: implications for follow-up MR imaging protocol. *AJNR. American journal of neuroradiology* 29(5):906–910.
46. Mertens F, Dal Cin P, Wever I de, Fletcher CD, Mandahl N, Mitelman F, Rosai J, Rydholm A, Sciot R, Tallini G, van Den Berghe H, Vanni R, Willén H (2000) Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumours: a report of the CHAMP study group. *The Journal of pathology* 190(1):31–38.
47. Miller T, Lau T, Vasan R, Danner C, Youssef AS, van Loveren H, Agazzi S (2014) Reporting success rates in the treatment of vestibular schwannomas: are we accounting for the natural history? *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 21(6):914–918.

48. Monroe AT, Reddy SC, Gibbs GL, White GA, Peddada AV (2008) Factors associated with radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 87(2):188–194.
49. Nakamura H, Jokura H, Takahashi K, Boku N, Akabane A, Yoshimoto T (2000) Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *AJNR. American journal of neuroradiology* 21(8):1540–1546.
50. Park KY, Ahn JY, Lee JW, Chang JH, Huh SK (2009) De novo intracranial aneurysm formation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 110(3):540–542.
51. Pirouzmand F, Tator CH, Rutka J (2001) Management of hydrocephalus associated with vestibular schwannoma and other cerebellopontine angle tumors. *Neurosurgery* 48(6):1246-53; discussion 1253-4.
52. Pollock BE, Driscoll, Colin LW, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, Mandrekar JN, Krecke KN, Johnson CH (2006) Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 59(1):77-85; discussion 77-85.
53. Prasad D, Steiner M, Steiner L (2000) Gamma surgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 92(5):745–759.
54. Rasmussen R, Claesson M, Stangerup S, Roed H, Christensen IJ, Cayé-Thomasen P, Juhler M (2012) Fractionated stereotactic radiotherapy of vestibular schwannomas accelerates hearing loss. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83(5):e607-11.
55. Roche P, Noudel R, Régis J (2012) Management of radiation/radiosurgical complications and failures. *Otolaryngologic clinics of North America* 45(2):367-74.
56. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Hampshire A, Seaman S, Kemeny AA (2003) Gamma knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuromas. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74(11):1536–1542.
57. Sainz J, Huynh DP, Figueroa K, Ragge NK, Baser ME, Pulst SM (1994) Mutations of the neurofibromatosis type 2 gene and lack of the gene product in vestibular schwannomas. *Human molecular genetics* 3(6):885–891.
58. Sakanaka K, Mizowaki T, Arakawa Y, Araki N, Oya N, Takahashi JA, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Hiraoka M (2011) Hypofractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: safety and effectiveness over 8 years of experience. *International journal of clinical oncology* 16(1):27–32.
59. Salvati M, Frati A, Russo N, Caroli E, Polli FM, Minniti G, Delfini R (2003) Radiation-induced gliomas: report of 10 cases and review of the literature. *Surgical neurology* 60(1):60-7; discussion 67.

60. Samii M, Matthies C (1997) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery* 40(1):11-21; discussion 21-3.
61. Scheich M, Ginzkey C, Reuter E, Harnisch W, Ehrmann D, Hagen R (2014) Quality of life after microsurgery for vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 271(7):1909–1916.
62. Schlegel W, Pastyr O, Bortfeld T, Becker G, Schad L, Gademann G, Lorenz WJ (1992) Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided conformation therapy with linear accelerators. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 24(4):781–787.
63. Sekhar LN, Fessler RG (2006) *Atlas of Neurosurgical Techniques: Brain*. pp.734-751 Thieme, Stuttgart, New York.
64. Sheth SA, Kwon C, Barker FG (2012) The art of management decision making: from intuition to evidence-based medicine. *Otolaryngologic clinics of North America* 45(2):333-51.
65. Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N, Aoyama H, Suzuki K, Kagei K, Nishioka T, Fukuda S, Sawamura Y, Miyasaka K (2000) Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): comparison between cystic-type and solid-type VS. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 48(5):1395–1401.
66. Soisson ET, Tomé WA, Richards GM, Mehta MP (2006) Comparison of linac based fractionated stereotactic radiotherapy and tomotherapy treatment plans for skull-base tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 78(3):313–321.
67. Stangerup S, Caye-Thomasen P (2012) Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngologic clinics of North America* 45(2):257-68.
68. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT (2010) The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *Journal of neurosurgery* 112(1):163–167.
69. Sun MZ, Oh MC, Safaee M, Kaur G, Parsa AT (2012) Neuroanatomical correlation of the House-Brackmann grading system in the microsurgical treatment of vestibular schwannoma. *Neurosurgical focus* 33(3):E7.
70. Torresin A, Brambilla MG, Monti AF, Moscato A, Brockmann MA, Schad L, Attenberger UI, Lohr F (2015) Review of potential improvements using MRI in the radiotherapy workflow. *Zeitschrift fur medizinische Physik*.

71. Tryggestad E, Christian M, Ford E, Kut C, Le Y, Sanguineti G, Song DY, Kleinberg L (2011) Inter- and intrafraction patient positioning uncertainties for intracranial radiotherapy: a study of four frameless, thermoplastic mask-based immobilization strategies using daily cone-beam CT. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 80(1):281–290.
72. Urban PP (2007) *Erkrankungen des Hirnstamms*. pp. 254-255 Schattauer, Stuttgart.
73. van de Langenberg R, Dohmen AJ, de Bondt BJ, Nelemans PJ, Baumert BG, Stokroos RJ (2012) Volume changes after stereotactic LINAC radiotherapy in vestibular schwannoma: control rate and growth patterns. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 84(2):343–349.
74. Woodruff JM, Selig AM, Crowley K, Allen PW (1994) Schwannoma (neurilemoma) with malignant transformation. A rare, distinctive peripheral nerve tumor. *The American journal of surgical pathology* 18(9):882–895.
75. Yoshida K, Ichikawa T, Kurozumi K, Yanai H, Onoda K, Date I (2014) Fatal glioblastoma after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation in a child. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 21(8):1453–1455.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Gademann für die Vergabe des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und für die über den langen Zeitraum geleistete Unterstützung. Für die guten Arbeitsbedingungen in seiner Klinik danke ich sehr herzlich.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Math. A. Lux für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meiner Familie und Philippa Jasper danke ich für Korrekturen.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Stereotaktische Strahlentherapie beim Akustikusneurinom: Langzeitbeobachtung nach Behandlungen von 1998 bis 2011

mit Unterstützung durch Frau Lux und Herrn Prof. Gademann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 06.07.2015

Bildungsweg

Name: Burkard Röllich

Geburtsdatum: 17.10.1980

Geburtsort: Würzburg

Schulbildung:

1987-1991 Grundschule Oberdürrbach

1991-1994 Röntgengymnasium, Würzburg

1994-1999 Hegelgymnasium Magdeburg

07/1999 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

10/1999 –10/2000 Schwerstbehindertenhilfe, Pfeiffersche Stiftungen Magdeburg

Studium

10/2000 -10/2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg

08/2002 Ärztliche Vorprüfung

10/2002 Fortführung des Studiums an der Universität Leipzig

08/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/2006 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2006 - 10/2007 Praktisches Jahr

11/2007 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Facharzt

06/2015 Facharzt für Strahlentherapie

Berufliche Tatigkeit

ab 04/2008 Assistenzarzt in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg

ab 06/2015 Facharzt in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Magdeburg

Wissenschaftliche Tatigkeit

09/2004-01/2005 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Gesundheitsökonomie der Universität Leipzig: Mitarbeit an einer Studie „Die wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Auswirkungen des Zigarettenrauchens in Deutschland und die Folgeabschätzung einer erfolgreichen Tabakkontrollpolitik“

04/2005-09/2006 Institut der Virologie Leipzig, Mitarbeit am Forschungsprojekt über das Apoptose- und Nekrose-Verhalten von persistierend Masern infizierten Neuroblastomzellen

Veröffentlichung

Neubauer S, Gapp O, Welter R, Steinle T, Quentin W, Röllich B, König H-H, Leidl R (2004). Wirtschaftliche und gesundheitliche Aspekte des Zigarettenrauchens in Deutschland und Folgen einer Tabakkontrollpolitik. Studie erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherheit über das Deutsche Krebsforschungszentrum.

Magdeburg, den 06.07.2015