

Aus der
Klinik für Strahlenheilkunde
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau



Multizentrischer Vergleich der Langzeitergebnisse
LINAC-basierter Radiochirurgie und stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie
des Vestibularisschwannoms
mit Fokus auf Lebensqualität, Hörerhalt und Lokalkontrolle
an den Universitätskliniken
Freiburg – München – Heidelberg

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2013
von Christina Sophie Engelhard
geboren in Erlangen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hubert E. Blum

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu

2. Gutachter:

Jahr der Promotion: 2013

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| 1 Einleitung..... | 5 |
| 1.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit..... | 5 |
| 1.2 Das Vestibularisschwannom | 8 |
| 1.2.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie | 8 |
| 1.2.2 Ätiologie..... | 16 |
| 1.2.3 Klassifikation..... | 20 |
| 1.2.4 Klinik | 21 |
| 1.2.5 Diagnostik..... | 23 |
| 1.3 Therapeutische Optionen..... | 25 |
| 1.3.1 Wait & Scan | 27 |
| 1.3.2 Chirurgische Maßnahmen | 30 |
| 1.3.3 Radiotherapeutisches Vorgehen | 32 |
| 1.3.4 Pharmatherapeutische Ansätze | 56 |
| 2 Materialien und Methoden | 59 |
| 2.1 Studiendesign..... | 59 |
| 2.2 Patientenkollektiv..... | 60 |
| 2.2.1 Rekrutierung Freiburg | 60 |
| 2.2.2 Rekrutierung München..... | 71 |
| 2.2.3 Rekrutierung Heidelberg | 72 |
| 2.2.4 Gesamtes Patientengut..... | 74 |
| 2.3 Behandlungsplanung..... | 83 |
| 2.3.1 Freiburg | 83 |
| 2.3.2 Heidelberg | 93 |
| 2.3.3 München | 94 |
| 2.4 Datenerhebung..... | 95 |
| 2.4.1 Freiburg | 96 |
| 2.4.2 Interne Datenerhebung München..... | 111 |
| 2.4.3 Interne Datenerhebung Heidelberg | 112 |
| 2.4.4 Multizentrische Datenerhebung..... | 112 |
| 2.5 Statistische Auswertung..... | 126 |
| 2.6 Methodenkritik | 127 |
| 3 Ergebnisse | 128 |
| 3.1 Multizentrische Auswertung | 128 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.1.1 | Tumorkontrolle..... | 132 |
| 3.1.2 | Hörerhalt..... | 151 |
| 3.1.3 | Tinnitus..... | 171 |
| 3.1.4 | Schonung des N. fazialis..... | 180 |
| 3.1.5 | Schonung des N. trigeminus..... | 191 |
| 3.1.6 | Schwindel und Gangunsicherheit..... | 196 |
| 3.1.7 | Posttherapeutische Nebenwirkungen..... | 211 |
| 3.2 | Monozentrische Daten Freiburg..... | 224 |
| 3.2.1 | Tumorkontrolle..... | 226 |
| 3.2.2 | Hörerhalt..... | 241 |
| 3.2.3 | Tinnitusverhalten..... | 252 |
| 3.2.4 | Schonung des N. fazialis..... | 256 |
| 3.2.5 | Schonung des N. trigeminus..... | 260 |
| 3.2.6 | Schwindel und Gangunsicherheit..... | 263 |
| 3.2.7 | Posttherapeutische Nebenwirkungen..... | 268 |
| 3.2.8 | FVSLQS-assoziierte Ergebnisse..... | 271 |
| 4 | Diskussion..... | 300 |
| 4.1 | Multizentrische Daten..... | 300 |
| 4.1.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 300 |
| 4.1.2 | Tabellarische Übersicht der in der Diskussion verwendeten Publikationen..... | 304 |
| 4.1.3 | Tumorkontrolle..... | 317 |
| 4.1.4 | Hörfunktion..... | 322 |
| 4.1.5 | Tinnitus..... | 332 |
| 4.1.6 | Fazialisnervenerhalt..... | 337 |
| 4.1.7 | Trigeminusnervenerhalt..... | 344 |
| 4.1.8 | Vertigo und Gangunsicherheit..... | 349 |
| 4.1.9 | Unerwünschte Wirkungen nach RT und Beeinträchtigungen der LQ..... | 354 |
| 4.1.10 | Patientenzufriedenheit nach RT..... | 360 |
| 4.1.11 | RC vs. SFST..... | 361 |
| 4.1.12 | Therapie NF-2-assozierter VS..... | 370 |
| 4.2 | Monozentrische Ergebnisse Freiburg..... | 372 |
| 4.2.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse für Freiburg..... | 373 |
| 4.2.2 | Platzierung der Freiburger Daten in aktueller Datenlage..... | 377 |
| 4.3 | Grenzen der Strahlentherapie..... | 382 |
| 4.4 | Limitationen der multizentrischen Studie..... | 383 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 385 |
| 5.1 | Fragestellung und Studienziele..... | 385 |

INHALTSVERZEICHNIS - FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

| | | |
|-----|---------------------------------|-----|
| 5.2 | Methodik..... | 385 |
| 5.3 | Ergebnisse..... | 385 |
| 5.4 | Schlussfolgerung..... | 386 |
| 5.5 | Ausblick in die Zukunft..... | 387 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 388 |
| 6.1 | Quellenverzeichnis..... | 388 |
| 6.2 | Fragebogen und Information..... | 402 |
| 6.3 | Abkürzungsverzeichnis..... | 415 |
| 6.4 | Tabellenverzeichnis..... | 417 |
| 6.5 | Diagrammverzeichnis..... | 419 |
| 6.6 | Abbildungsverzeichnis..... | 424 |
| 7 | Danksagung..... | 426 |
| 8 | Lebenslauf..... | 427 |

1 EINLEITUNG

1.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden derzeit erstmals LINAC-basierte Langzeitergebnisse der Therapiemodalitäten RC und SFST in einem multizentrischen Umfang von 449 Patienten aus drei süddeutschen Universitätskliniken mit Fokus auf Hörerhalt, Lokalkontrolle und Nebenwirkungen verglichen und gleichzeitig mit einer Untersuchung der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität im Rahmen einer schriftlichen Patientenbefragung präsentiert.

Bisher wurden zwar bereits in mehreren Studien die Ergebnisse aus Vergleichen von RC und SFST publiziert, jedoch konnten die Schlüsse aus größeren Kohorten nur durch systematische Übersichtsarbeiten und andere zusammenfassende Analysen gewonnen werden, die aus den bereits vorliegenden Studien mit kleineren Patientengruppen erstellt worden sind. Zudem sind der Großteil der gegenwärtigen Studien seitens der RC auf Gamma-Knife-Basis erstellt worden, während bisher keine derart große Linearbeschleuniger (linear accelerator = LINAC) -basierte Studie mit Langzeitergebnissen Eingang in die Literatur fand. So können erstmals Aussagen zum langjährigen Behandlungserfolg für die LINAC-basierte RC im Vergleich zur SFST gemacht werden und auch den Ergebnissen nach RC per Gamma-Knife gegenübergestellt werden.

In Kongruenz mit bereits veröffentlichten angesehenen Studien (Collen et al. 2011; Fong et al. 2012; Henzel et al. 2009) ergibt sich in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearten hinsichtlich der Lokalkontrolle. Legt man den Fokus auf den Hörerhalt, haben zumindest in der RC-Gruppe Dosen > 13 Gy und das Vorliegen der Grunderkrankung NF-2 einen signifikanten negativen Einfluss auf den Hörerhalt. Betrachtet man in der RC nur Dosen ≤ 13 Gy zusammen mit den SFST-Ergebnissen, ergeben sich vergleichbare Zahlen für den Hörerhalt in beiden Gruppen und somit eine mit bereits veröffentlichten großen Serien konkordante Datenlage (Aoyama et al. 2013; Hasegawa et al. 2013; Karam et al. 2013; Sun und Liu 2012).

Die erste Behandlung eines VS wurde durch den schwedischen Professor für Neurochirurgie, Lars Leksell, 1969 durchgeführt. Fast zwanzig Jahre später, im Jahre 1987, wurde dann durch einen ehemaligen Mitarbeiter von Leksell, John Adler, an der Stanford Universität in Kalifornien das Cyberknife, ein Linearbeschleuniger, für die medizinische Therapie entwickelt (Adler, Jr. et al. 1997). Das Vestibularisschwannom war schon früh als

EINLEITUNG - FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

für die Strahlentherapie prädestiniert erkannt worden, da es zwar gut abgrenzbar war, jedoch schwer zugänglich durch die relativ tiefe Lage im Schädel und v.a. seine Position zwischen risikobehafteten Strukturen wie z.B. Innenohr, Hirnnerven und Hirnstamm, umrahmt von den knöchernen Strukturen des Schädels. Was chirurgisch eine Herausforderung bot, stellte sich für die stereotaktische Strahlentherapie als vorteilhaft heraus, da durch die knöchernen Strukturen und deren optimale Fixierbarkeit für eine äußerst exakte Bestrahlung des Zielgewebes gesorgt werden konnte.

Die Frage nach der für den Patienten effektivsten Therapie des Vestibularisschwannoms wird seit mehreren Jahren heiß diskutiert. Seit zu den primär chirurgischen Therapieoptionen die Radiochirurgie und -therapie hinzugekommen sind, versuchen Neurochirurgen, Otologen und Radiotherapeuten in retrospektiven Studien und Übersichtsarbeiten herauszufinden, welche die optimale Methode für den Patienten ist. In Abb.1 kann man erkennen, dass die Publikationen der medizinischen Datenbank Pubmed zum Suchbegriff *Vestibular schwannoma* seit 2006 stetig ansteigen. Dies bezeugt ein hohes Forschungsinteresse der Mediziner weltweit zum vorliegenden Thema.

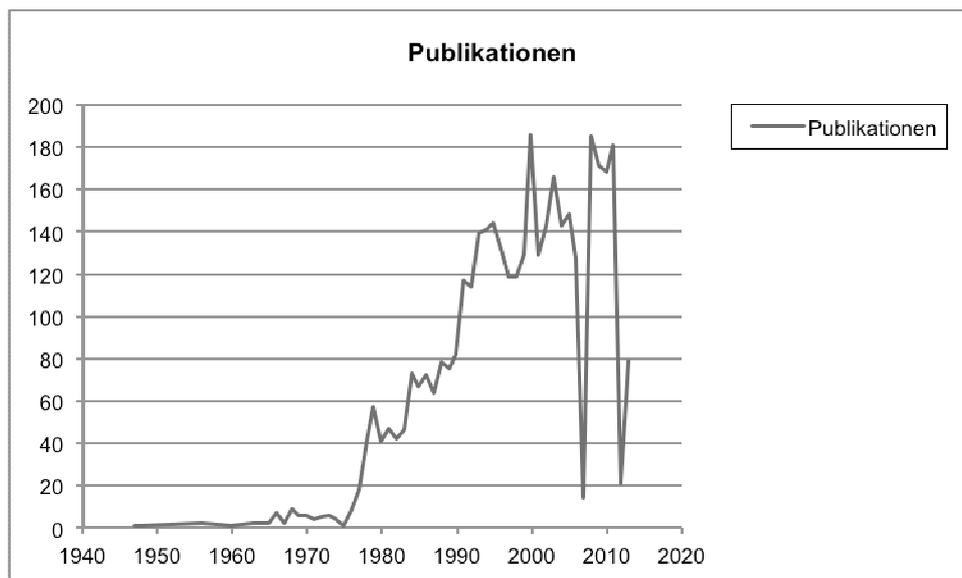


Diagramm 1-1: Publikationen in Pubmed von 1947 – 2013 (Daten aus Pubmed-Datenbank)

Um sich weiter der Frage und Antwort nach der optimalen Therapie von VS anzunähern, wurden Daten der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg ausgewertet und eine schriftliche Befragung zu Lebensqualität, Wohlbefinden und klinischer Symptomatik vor und nach einer Strahlentherapie durchgeführt. Zur Verbesserung der Reliabilität der retrospektiven Ergebnisse wurde in Absprache mit der Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg und der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine multizentrische retrospektive klinische Studie konzipiert.

Da es noch an klinischen Langzeitstudien zum Vergleich von Radiochirurgie und Fraktionierter Strahlentherapie mit hoher Fallzahl mangelt und besonders Langzeitergebnisse nach LINAC-basierten Therapien fehlen, wurde diese zum Teil retrospektive Studie multizentrisch initiiert und durch eine prospektive Patientenbefragung zu Lebensqualität und Zufriedenheit ergänzt. Multizentrische Informationen zu Tumorkontrolle und Hörerhalt nach bis zu 15 Jahren Beobachtungszeit, sowie der Effekt der LINAC-basierten Radiotherapie auf die Hirnnerven und ebenso bestehende Fazialispareesen, Tinnitus und Trigemineusneuropathie sollen im Vergleich zwischen Radiochirurgie und fraktionierter Radiotherapie in dieser Arbeit erläutert werden.

1.2 Das Vestibularisschwannom

1.2.1 Begriffsdefinition und Epidemiologie

Das Vestibularisschwannom zählt zu den gutartigen Hirntumoren. Es macht ca. 95% aller intrakraniellen Schwannome aus, 80% der Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel (Moffat und Ballagh 1995) und im Allgemeinen 6% der intrakraniellen Tumoren (Hoffman et al. 2006).

Definitionsgemäß handelt es sich bei dem Vestibularisschwannom (VS) um einen gutartigen Tumor, der von den Schwann'schen Zellen ausgeht, die erstmals von Theodor Schwann (1810–1882), einem berühmten deutschen Histologen und Physiologen beschrieben worden sind. Diese Zellen stellen die Isolationsschicht des VIII. Hirnnerven dar und gewährleisten die schnelle Erregungsleitung und den Schutz des Nervs. Synonym verwendet wird auch der Begriff Akustikusneurinom (AKN) oder Akustikusschwannom. Der Trend in der internationalen medizinischen Öffentlichkeit zum Begriff *Vestibularisschwannom* basiert auf dem Sachverhalt, dass es sich um einen Tumor des vestibulären Anteils des Nervus vestibulocochlearis handelt und somit die Bezeichnung Akustikusneurinom nicht eindeutig wäre.

Die Prävalenz wird derzeit in epidemiologischen Studien auf 0,02 - 0,07% geschätzt (Schmidt et al. 2012). Durch Untersuchung der MRT-Datenbank mit 46414 Kopf-MRTs von Patienten der Universität von Kalifornien, fanden Lin et al. (2005) ein Prävalenz von ca. 20 VS pro 100 000 Einwohner. Diese Prävalenzrate soll laut Autoren wenigstens die Tendenz dahingehend zeigen, dass die eigentliche Prävalenz niedriger zu vermuten ist, als sie in den 70er- und 80er Jahren in Temporalknochenstudien aus Autopsiematerial vermutet wurde (Stewart et al. 1975), jedoch höher, als sie in anderen epidemiologischen Studien beschrieben worden ist (Karjalainen et al. 1984; Selesnick und Johnson 1998).

Die Inzidenz liegt laut Untersuchungen in den USA und Dänemark zwischen 1,2 und 2 VS pro 100 000 Einwohner, wobei die Inzidenz zu steigen scheint, was auf mehrere Ursachen zurückgeführt werden kann (Propp et al. 2006; Tos et al. 2004). Gal et al. (2010) geben die Inzidenz mit 0,2-1,7/100 000 pro Jahr an. Auswertungen der SEER Datenbank des U.S. National Cancer Institutes für 2004 und 2005 ergaben eine Inzidenz von 1,1/100 000 pro Jahr und Babu et. al. (2013), deren Ergebnisse ebenfalls auf Auswertungen der SEER Datenbank beruhen, zeigten für 2004 - 2009 eine Inzidenz von 1,2/100 000 pro Jahr, vergleichbar für Männer und Frauen.

Bei der durchschnittlichen Wachstumsrate eines sporadischen VS wird allgemein von 1-2 mm pro Jahr ausgegangen, während die Wachstumsrate eines im Wachstum befindlichen Tumors im ersten Jahr 5-10 mm betragen kann (Arthurs et al. 2011; Kondziolka et al. 2012; Stangerup und Caye-Thomasen 2012). Über Prädiktoren, die ein zukünftiges Wachstum oder Verhalten eines VS anzeigen könnten, konnte bisher noch kein Konsens erreicht werden (Herwadker et al. 2005; Smouha et al. 2005). Während temporär der *Klinische Wachstumsindex* (engl. clinical growth index) in der Forschung untersucht und empfohlen wurde (Diensthuber et al. 2006; Irving et al. 1997; Labit-Bouvier et al. 2000), wird aktuell wieder von dessen Verwendung abgeraten (Mohyuddin et al. 2003). Der Klinische Wachstumsindex wurde errechnet aus maximalem Tumordurchmesser, Wachstumszeit und Dauer der Symptome des Patienten und sollte einen Prädiktor für weiteres Wachstum darstellen, um Therapieentscheidungen zu erleichtern.

Huang et al. (2012) bestätigen wie vorher Ogawa et al. (1991) nach Auswertung von ca. 1000 Fällen des Shanghai Huashan Hospital aus den Jahren 1999 - 2009 eine Assoziation von Tumorgröße und Geschlecht mit Tumorausmaß. Demnach sind Frauen bei Diagnosestellung signifikant älter als Männer und haben größere Tumoren. Bei Frauen verdoppelte sich bei Huang die Zahl der Diagnosen im 40.- 60. Lebensjahr gegenüber des 20.- 40. Lebensjahres, während die Diagnosen bei Männern nur um gut 1/3 mit dem Alter zunahmten und somit um mehr als 30% unter der Diagnoseanzahl der Frauen lag. Stangerup und Caye-Thomasen (2012) fanden dagegen in 552 Patienten keine Korrelation zwischen Alter, Geschlecht und Tumorgröße und auch Gal et al. (2010) konnten für 1621 Fälle aus der SEER-Datenbank keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung der VS ausmachen. Es wird weiterhin diskutiert, ob Frauen signifikant häufiger an VS erkranken als Männer. In früheren Studien kann man ein häufigeres Erkrankungsrisiko für Frauen finden, jedoch haben die Männer in den letzten Jahrzehnten aufgeholt. Der Frage nach geschlechtsspezifisch gehäuften Auftretens des VS gingen auch Propp et al. (2006) nach und fanden ähnliche Inzidenzen für VS bei Frauen und Männern nach Auswertung von über 2800 Fällen aus der CTBRUS-Datenbank und ca. 350 Fällen der LACCSP-Datenbank. Unterstützt wird diese Hypothese von den Zahlen mehrerer aktueller Studien, die meist eine leichte Tendenz hin zum weiblichen Geschlecht erkennen lassen (Babu et al. 2013; Gal et al. 2010), jedoch meist keine signifikanten Daten dazu liefern können (Lin et al. 2005; Schmidt et al. 2012). Lin et al. (2005) vermuten bei Männern eine okkult höhere Inzidenz als Dunkelziffer, die auf eine höhere Indolenz der Männer bzgl. der eigenen Gesundheit sowohl im Allgemeinen, als auch speziell auf audiovestibuläre Beschwerden, zurückgeführt werden

könnte. Fraglich ist eine östrogen-induzierte Wachstumsbeschleunigung in VS, die weiter erforscht wird (Harun et al. 2012).

VS können spontan auftreten oder im Rahmen von Systemkrankheiten, wie der Neurofibromatose von Recklinghausen. Spontan auftretende VS sind größtenteils einseitig und werden besonders im 40.- 60. Lebensjahr symptomatisch mit einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 55 Jahren (Babu et al. 2013; Samii und Matthies 1997).

Die Gründe für den Anstieg der Diagnosen in den letzten Jahrzehnten werden einmal durch sensitivere Diagnostikmethoden (Gadolinium-verstärkte MRT-Aufnahmen) und insgesamt deren flächendeckendere Verfügbarkeit über die Jahre erklärt. Mit dem Aufkommen der Computertomographie konnte im Vergleich zum konventionellen Röntgen Gewebe im knöchernen Schädel dargestellt werden. Mit der Einführung der MRT-Diagnostik wuchs die Inzidenz der VS-Diagnosen abermals und mit der Gadolinium-verstärkten MRT Diagnostik konnte das VS noch besser abgegrenzt werden, wodurch v.a. auch die Anzahl der Zufallsdiagnosen bei anderweitig indizierter kranialer Bildgebung anstieg (Tos et. al. 2004). Zusätzlich trägt auch die häufigere Indikationsstellungen zu kranialer Bildgebung per MRT zur Entdeckung von VS bei, da hierbei keine Strahlenbelastung besteht.

1.2.1.1 Erstbeschreibung

Auch wenn der Begriff „Akustikustumor“ schon seit 1777 von Eduard Sandifort dokumentiert und allgemein verwendet wurde, war er noch nicht eindeutig histologisch definiert (Ramsden 1995). Als Nervenscheidentumor identifizierte ihn erst der deutsche Anatomie- und Physiologieprofessor Theodor Schwann 1938.

Für die erste gelungene chirurgische Intervention an einem vermeintlichen VS 1892 ging irrtümlich der britische Chirurg Sir Charles Ballance in die Geschichte ein, wobei er laut H. W. Cushing (1869-1939), einem US-amerikanischen Neurochirurgen, am ehesten ein Meningeom operiert haben musste, da der Tumor mit der Dura verbunden war und der Patient keine für das VS typische Symptomatik aufzeigte (Glasscock ME 1968; Stone 1999). Die erste gelungene chirurgische Intervention an einem tatsächlichen VS kann rückblickend nun Harvey Williams Cushing angerechnet werden (Abbildung 1-1: „Tumors of the acoustic nerve“ von Harvey Cushing (1917), Saunders Verlag). Die erste non-invasive Behandlung eines VS durch Radiochirurgie erfolgte 1969 durch Leksell (1971) und Norén. Leksell stellte eine Technik vor, bei der ein stereotaktisch definiertes Zielvolumen von multiplen Strahlen extern bestrahlt wird. In Stockholm war 1968 nach beinahe zwei Dekaden Forschung und

Tumors of the Nervus Acusticus
and the Syndrome of the
Cerebellopontile Angle

By
Harvey Cushing, M.D.
Professor of Surgery at Harvard University
Surgeon-in-Chief at the Peter Bent Brigham Hospital
Formerly Associate Professor of Surgery
at the Johns Hopkins University
Director of the United States Army Base Hospital No. 5

Illustrated

The Francis & Taylor
Library of Medicine

Philadelphia and London
W. B. Saunders Company
1917

Abbildung 1-1: „Tumors of the acoustic nerve“ von Harvey Cushing (1917), Saunders Verlag

Entwicklung das erste Gamma Knife installiert worden. Dieses Gamma Knife enthielt 201 fixierte Kobaltstrahlungsquellen. 1979 wurden bereits die ersten Ergebnisse mit Fokus auf posttherapeutisches Gehör der ersten 9 durch GK-RC behandelten Patienten vorgestellt (Hirsch et al. 1979). Hier konnte nach 4-9 Jahren in 78% der Fälle Gehör erhalten werden, bei einem Patienten davon Nutzgehör, wobei Tumorgößen von > 3 cm behandelt worden waren. Erste Ergebnisse nach GK-Radiochirurgie von VS wurden von 116 VS berichtet, die 1969 - 1984 im Karolinska Institut in Schweden behandelt worden sind (Hirsch und Noren 1988). Hirsch et al. erhielten eine Tumorkontrolle von 86%, Hörerhalt von 26% und erwogen RC als gute Alternative zur mikrochirurgischen Operation, jedoch ohne postoperative Mortalität.

Die ursprüngliche Idee zur Entwicklung eines Linearbeschleunigers zur Behandlung von Tumoren des menschlichen Körpers wurden bereits von Professor S. Henry Kaplan, Chef der Abteilung für Radiologie der Stanford Universität in Kalifornien in den frühen 50-er Jahren mithilfe von Edward Ginzton, einem Physiker aus Stanford, etabliert und vorangetrieben (Ginzton et al. 1958; GINZTON et al. 1957). Er bestrahlte bereits seit 1957 u.a. Retinoblastome bei Kindern mit anhaltendem Erfolg (Kaplan 1965). In der Folgezeit wurden LINACs nach und nach modifiziert und optimiert (Hartmann et al. 1985; Podgorsak et al. 1988) bis 1986 an der Universität von Florida ein auf LINAC basierendes Radiochirurgie-System von einer Gruppe Neurochirurgen, Physikern und Informatikern entwickelt worden ist (Friedman und Bova 1989). Nach 2 Jahren intensiven Forschens und Planens wurde 1988 der erste Patient mit diesem hochdifferenzierten LINAC radiochirurgisch behandelt. Die Photon-Röntgenstrahlung des 4-6 MeV LINAC ergab nach intensiven Testens hinsichtlich der Präzision und anderen Parametern mit dem Gamma Knife vergleichbar gute Ergebnisse. Die derzeit größte Studie zu LINAC-RC wurde 1994 von Mendenhall und seinen Mitarbeitern der Radioonkologie und der Neurochirurgie (darunter Friedmann) an der Universität von Florida veröffentlicht, in deren Rahmen 32 Patienten von Juli 1988 bis Februar 1992 behandelt worden sind (Mendenhall et al. 1994). Die Ergebnisse weiterer Publikationen bis 1998 waren inzwischen vergleichbar mit den Ergebnissen nach GK-RC (Friedman et al. 2006). Die gesamte Tumorkontrollrate betrug hier 93% und die Rate für 5 Jahre 87%. Die Ergebnisse von 1993 - 1997 aus Israel von den ersten 44 Patienten mit

VS waren ebenfalls hinsichtlich Lokalkontrollrate und Nerventoxizität vielversprechend und vergleichbar mit den nach GK-RC berichteten Zahlen (Roberto Spiegelmann et al. 2009).

Die Idee der Einführung einer Fraktionierung der Gesamtdosis in geringe Einzeldosen wurde bereits 1992 von Varlotto et al. in Boston umgesetzt, wo 12 VS-Patienten bis Oktober 1994 mit Einzeldosen von 1,8 Gy in 30 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy behandelt worden sind. Auch in Japan konnten vergleichbar erfolgreiche Ergebnisse mit fraktionierten Behandlungsplänen bei der Behandlung von 39 Patienten (1991 - 1996) mit 40-44 Gy in 20-22 Fraktionen erreicht werden (Kagei et al. 1999). Diesen Fraktionierungsplänen waren multiple Überlegungen zu physikalischen und biologischen Regenerationsvorgängen von Tumorzellen und Normalgewebe bei Fraktionierung der Dosen mit größeren Zeitabständen vorausgegangen (Baumann et al. 2003; Cohen 1968; Dale 1985; Dikomey 1993; Emami et al. 1991; Fowler 2001; Fowler 1989; Maciejewski et al. 1990). Eine der ersten Studien, die fraktionierte Strahlentherapie unter Nervenschonung mit Radiochirurgie verglichen, wurde von Andrews et al. durchgeführt. Hier wurden von 1994 bis 2000 69 Patienten mit GK-RC und 56 Patienten mit auf LINAC-basierender fraktionierter Radiotherapie behandelt (Andrews et al. 2001). Mit Tumorkontrollraten von $\geq 97\%$ und ebenso vergleichbaren Ergebnissen für Hirnnerventoxizität in beiden Gruppen konnten hier für die SFST ein 2,5fach höherer Hörerhalt bei den Patienten beobachtet werden. Seit der Konzeption des ersten Gamma-Knifes durch Leksell wurden bereits weit über 50.000 Patienten weltweit mit Radiochirurgie behandelt (Kondziolka et al. 2012).

1.2.1.2 Anatomie und Lage

Das Vestibularisschwannom ist mit 80% der häufigste Kleinhirnbrückenwinkeltumor. Neben dem VS treten in 5-10% Meningiome, in 5-7% Epidermoide und mit $< 1\%$ Schwannome anderer Hirnnerven auf (Rosahl und Hamm 2011). Betrachtet man die Strukturen im Kleinhirnbrückenwinkel genauer, trifft man neben dem N. vestibulocochlearis auf noch 8 weitere der 13 Hirnnerven, die dort verlaufen (Abbildung 1-2).

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

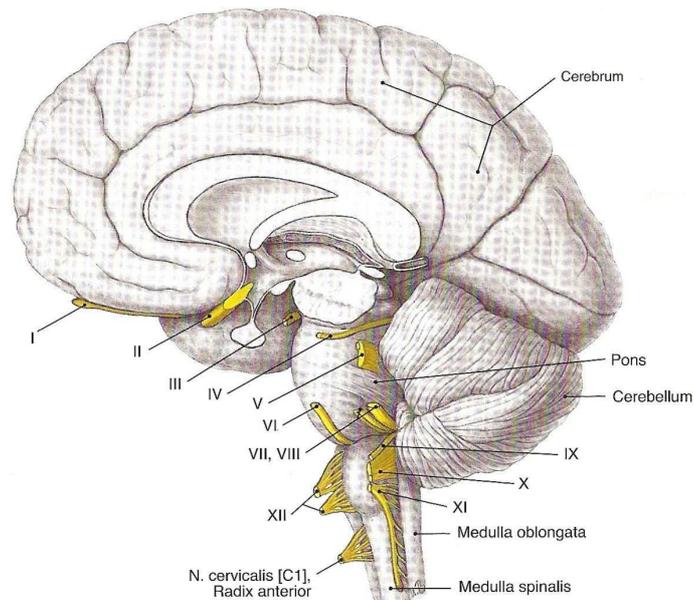


Abbildung 1-2: Darstellung des Cerebrums (Gehirn) mit den Hirnnerven: I Nn. olfactorii, II N. opticus, III N. oculomotorius, IV N. trochlearis, V N. trigeminus, VI N. abducens, VII N. facialis, VIII N. vestibulocochlearis, IX N. glossopharyngeus, X N. Vagus, XI N. accessorius, XII N. hypoglossus (Putz 2006 Abb. 45)

Dabei handelt es sich um den N. trigeminus (N.V), bei dessen Schädigung es zu Hypo- oder Hypersensibilitätsstörungen der Gesichtshaut kommen kann, sowie zu Dysästhesien und Neuralgien, dann den Nervus Fazialis (N.VII), bei dessen Schädigung Gesichtslähmung und Spasmen auftreten können sowie Hyperakusis auf dem ipsilateralen Ohr. Die Nervi trochlearis und abducens (N. IV, N VI) ziehen zu ihrem Innervationsgebiet der Augenmuskeln, die Nervi glossopharyngeus und vagus (N.IX, N. V), die das Stimmband und den Schluckreflex steuern, sowie der Nervus hypoglossus (N. XII) für die Zungenmuskulatur und der Nervus accessorius (N.XI), der die Schultermuskulatur mit innerviert.

Der N. vestibulocochlearis besteht aus zwei Nerven, welche auch verschiedene Aufgaben erfüllen: Der Nervus vestibularis, der für den Gleichgewichtssinn verantwortlich ist und früher auch N. staticus genannt wurde und der N. cochlearis oder auch N. acusticus - der Hörnerv, der Namensgeber für das weitverbreitete Synonym Akustikusneurinom war. In seinem Verlauf teilt sich der N. vestibularis in den N. vestibularis superior und inferior (Abbildung 1-3).

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

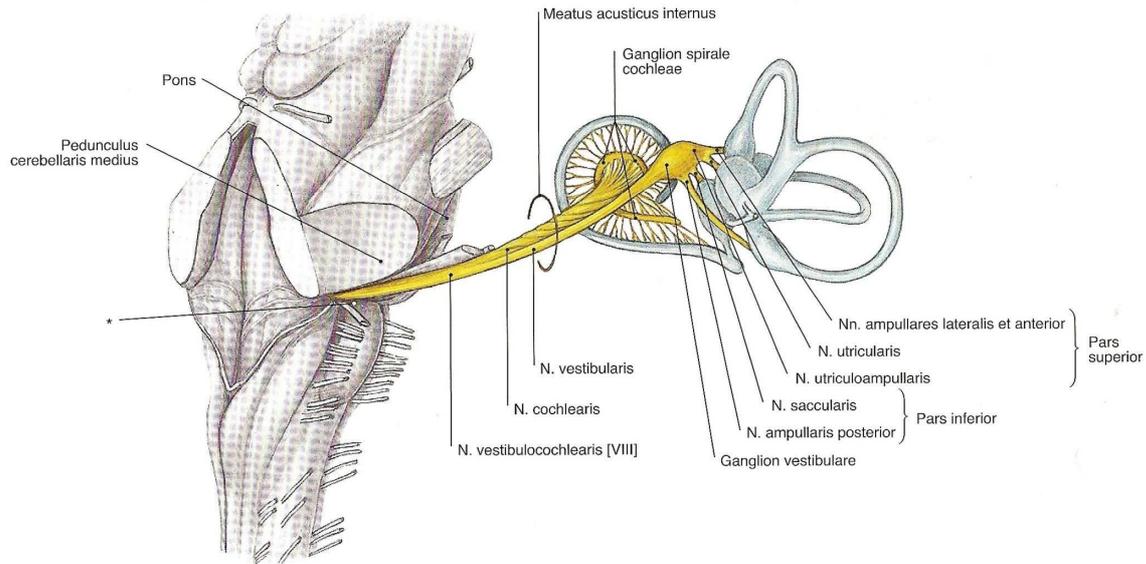


Abbildung 1-3: Hirnstamm mit der farbigen Darstellung des Nervus vestibulocochlearis (VIII) mit Ursprung aus dem Kleinhirnbrückenwinkel (Kleinhirn abgeschnitten), Verlauf durch den inneren Gehörgang (Meatus acusticus internus) und Aufzweigung in den cochlearen Anteil zur Hörschnecke und vestibulärem Anteil zum Gleichgewichtsorgan (Putz 2006 Abb. 478)

Im letzten Jahrhundert wurde der Ursprung des VS dem superioren Anteil des Nervus vestibularis zugeordnet (Ramsden 1995). In den 80er Jahren berichteten Ylikoski et. al. von in 35% gesichertem inferiorem und in 9% gesichertem superioren Anteil. Für die restlichen Fälle konnte der Ursprung nicht genau bestimmt werden (Ylikoski et al. 1978). In den 90er Jahren berichteten Clemis et al. nach Untersuchungen von superiorem Ursprung in 50%, während Komatsuzaki und Tsunoda diesen nur in 9% finden konnten und für den inferioren Anteil mit 85% plädierten (Clemis et al. 1986; Komatsuzaki und Tsunoda 2001). Jacob et al. (2007) analysierten 359 VS-Resektionen und identifizierten 70% der Schwannome als dem inferioren N. VIII – Anteil zugehörig und teilten knapp 30% dem superioren Anteil zu. In einer anderen relativ aktuellen prospektiven Analyse von 200 chirurgischen Fällen wurde in 91,4% der Ursprung dem inferioren und in 6% dem superioren Anteil des N. vestibularis zugeordnet (Khrais et al. 2007). Khrais et al. fanden den N. cochlearis als Ursprung lediglich in 1,3%, während wiederum eine Arbeitsgruppe unter Prof. Roosli aus Zürich ein 3,2:1 – Verhältnis von vestibularem zu cochlearem Anteil beschrieb, welches in erster Linie auf histologischen Untersuchungen und nicht wie bei Khrais und Komatsuzaki auf intraoperativer mikroskopischer Dissektion des Nervenursprungs basierte (Roosli et al. 2012).

1.2.1.3 Histologisch

Ursprungsgewebe der VS ist das Neuroektoderm, aus dem sich embryologisch zentrales und peripheres Nervensystem entwickeln. Die VS entspringen somit aus peripherem Gewebe neuroektodermalen Ursprungs, welches durch die Isolation durch Schwann-Zellen im Gegensatz zu den Oligodendrozyten im ZNS gekennzeichnet ist.

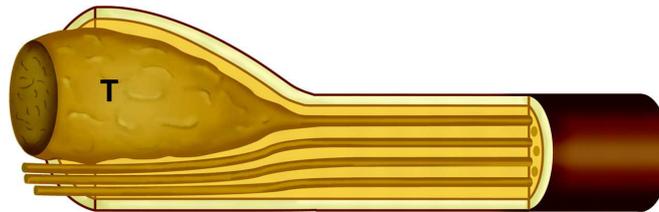


Abbildung 1-4: Der Tumor (T) entstammt von den Schwann-Zellen, die das Axon zylindrisch umgeben. Im Wachstum komprimiert der Tumor exzentrisch das Axon. (Wippold et al. 2007 S. 1634 Abb. 1)

Makroskopisch kann man rundliche Tumore mit einer festen Kapsel erkennen. Ein in der Literatur noch immer weit verbreiteter Irrtum, der laut Xenellis et al. sowohl Eingang in mindestens 5 bekannte Bücher und noch kürzlich auf einem Treffen der „American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery“ als Fakt präsentiert wurde (Association 2006), bestand in der Annahme, histologischer Ursprung des VS wäre die einst von dem deutschen Physiologen Obersteiner entdeckte „Obersteiner-Redlich-Zone“ (Obersteiner und Redlich 1894; Xenellis und Linthicum 2003). Wie diese Annahme Eingang in die Literatur gefunden hat, bleibt laut Xenellis ungeklärt, jedoch sollte hier noch einmal betont werden, dass die VS nicht der als Obersteiner-Redlich-Zone bezeichnete Übergangszone von zentralem zu peripherem Nervensystem entspringen, sondern lateral dieser Glia - Schwannzell - Zone (Xenellis, Roosli 2012). Histologisch setzt sich das VS aus heterogenen Gewebearealen zusammen, die durch spindelförmige Schwannzellen gekennzeichnet sind, die wirbelartig angeordnet sein können. Kompakte Antoni A-Areale mit palisadenförmig geordneten länglichen bipolaren Zellen und locker angeordnete Antoni B-Areale mit sternförmigen Zellkörpern und lipidbeladenen Histiocyten wechseln sich hier ab (Antoni 1920; Burger und Scheithauer 2007; Gomez-Brouchet et al. 2001; Kleihues et al. 1993; Wippold et al. 2007).

1.2.1.4 Differentialdiagnosen

Hinsichtlich der Anatomie sollte das VS differentialdiagnostisch von Meningiomen (5-7%, zweithäufigste Raumforderung) im Kleinhirnbrückenwinkel unterschieden werden (Samii and Matthies 1997), sowie bei maligner Grunderkrankung von möglicherweise im CPA auftretenden Metastasen. Osborn und Harnsberger (2006) weisen darauf hin, dass im Gegensatz zu Meningiomen keine Kalzifizierungen der Tumormasse beim VS auftreten.

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

Betrachtet man die Symptomatik, kann das VS durch seine klinischen Symptome Schwindel, Gangunsicherheit, Tinnitus, Fazialisparese oder Trigemineusneuropathie mit Erkrankungen des Innenohres, wie Vestibularisausfall, Morbus Menière, Zoster oticus oder primären Cholesteatomen verwechselt werden. Neubildungen des Nervensystems im Kleinhirnbrückenwinkel wie Fazialisneurinome, Trigemineusneurinome oder Glomustumore sollten ebenfalls diagnostisch abgegrenzt werden. Vor allem akute Krankheitsbilder wie Schlaganfälle, Subarachnoidalblutungen oder Initialbeschwerden primärer Hirntumore müssen schnellstmöglich ausgeschlossen werden.

1.2.2 Ätiologie

1.2.2.1 Sporadisches Auftreten

In 95% der Fälle treten die VS sporadisch und einseitig auf, während bei der Neurofibromatose Typ 2 das VS i.d.R. beidseits entsteht. Zudem wird im Falle des sporadischen Auftretens der N. VIII „nur“ zur Seite gedrängt oder eingeklemmt, während bei der NF-2 eine Infiltration des Nervens erfolgen kann, wodurch der therapeutische Erfolg beeinträchtigt werden kann (IRSA Guideline report 2006) .

Inzwischen ist für beide Formen ein Mutationsereignis untersucht worden, bei dem es zu einem Funktionsverlust beider Allele des NF-2-Gens auf dem Chromosom 22 (Band q11–13.1) kommt. Das Chromosom kodiert für das Tumorsuppressorgen NF-2, welches für das Eiweiß „Schwannomin“, bekannter unter dem Namen „Merlin“, steht, welches im Normalfall weiteres Wachstum der Schwannzellen verhindert. Im Gegensatz zu Patienten mit NF-2 ist dieser Defekt bei den sporadischen VS nur in den Tumorzellen und nicht in allen Körperzellen lokalisiert (Rosahl und Hamm 2011). In Studien wurde beobachtet, dass die meisten Mutationen im NF-2-Gen auf Stop-Codons, Rasterverschiebungen oder Interferenzen beim Splicing zurückzuführen sind, sodass ein verändertes Merlin-Protein entsteht (Fong et al. 2011). Merlin wird die Fähigkeit zugesprochen, als Tumorsuppressor agieren zu können und so molekulare Signalwege inhibieren zu können, die zu Tumorstadium führen würden (Fong et al. 2011).

1.2.2.2 Neurofibromatose Typ II (NF-2)

Beschreibung

Der Begriff Neurofibromatose geht auf die Erstbeschreibung durch Friedrich Daniel von Recklinghausen 1882 zurück, der als Entdecker der heute als Neurofibromatose Typ 1 (Morbus Recklinghausen) bezeichneten Krankheitsentität gilt. Hierbei handelt es sich um eine monogen vererbte Krankheit, die zu den Phakomatosen (neurokutanen Krankheiten) zählt. Die Krankheitsentität, die mit beidseitigen Vestibularisschwannomen einhergeht, wird als Neurofibromatose Typ 2 bezeichnet. Während die NF-1 durch Café-au-lait-Flecken, Neurofibrome, Lisch-Knötchen in der Iris und Knochenveränderungen gekennzeichnet ist, gilt die NF-2 als „zentrale“ NF. Mit 1:40 000 ist die Inzidenz der NF-2 weitaus geringer als bei der NF-1 mit 1:2500-3000 (Boyd et al. 2009; Williams et al. 2009).

Genetik

Die Neurofibromatose Typ II wird mit hoher Penetranz autosomal-dominant vererbt, kann aber auch als Neumutation in nicht erblich belasteten Familien auftreten (Szeimies 2010). Hauptmerkmal der NF-2 ist das beidseitige VS, das früh zu beidseitiger Ertaubung führen kann. Gutartige Wucherungen, die Schwannome (früher auch Neurinome genannt), können sich an den Schwannzellen des peripheren Nervensystems (PNS) im Schädelinneren und im Spinalkanal bilden und treten an den Hirnnerven mit Ausnahme des N. olfactorius und des N. opticus auf (Evans et al. 1992; Friedrich 2013). Auch Meningeome, Ependymome und niedriggradige Astrozytome gehören zum Spektrum der NF2 (Evans et al. 1992), sowie der präsenile Katarakt (Welling et al. 2007). Das Alter bei Diagnosestellung ist hier ein Prädiktor für das Überleben: das relative Mortalitätsrisiko wächst laut Baser et al. (2002) um das 1,13-fache pro Jahr und ist in dieser Studie 2,5-fach höher bei Patienten mit Meningiomen als bei Patienten ohne Meningiome. Bei der NF-2 wird die Inzidenz nach aktuellen Untersuchungen in Nordwestengland an einer Population von 4,1 Millionen Menschen auf 1:33.000 und die Prävalenz auf 1:56.000 geschätzt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt hier bei 23 Jahren, das mittlere Alter bei Diagnose einer bekannten familiären NF-2 bei 20 Jahren (Evans et al. 2010). Die Identifizierung des NF-Gens wurde 1982 erstmals auf Chromosom 22 vermutet (Zang 1982), was 1987 bestätigt werden konnte (Rouleau et al. 1987) (nach Sughrue et al. 2011). Genetisch liegt der NF-2 eine Mutation zugrunde, bei der es zum Funktionsverlust beider Allele des NF-2-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 22 kommt, wodurch ein funktionsverändertes Genprodukt resultiert, das Merlin-Protein oder Schwannomin, kodiert von 595 Aminosäuren (Peyre et al. 2013). Der Name Merlin entstand

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

durch die Ähnlichkeit des Proteins mit zytoskelettassoziierten Proteinen, was zu der Bezeichnung „Moezin-Ezrin-Radixin-like Protein“ führte (Szeimies 2010).

Diese Patienten nehmen eine Sonderstellung in der Behandlung der VS ein, da hier die Schwannome einer stärkeren Verwachsung mit den jeweiligen Hirnnerven unterliegen und die Wucherungen zu einer weitaus höheren Rezidivrate neigen als in der Normalbevölkerung (Rosahl et. al. 2011).

Besonderheiten

Daher ist es von besonderem Interesse eine frühe Detektion der Wucherungen zu gewährleisten, sowie sinnvolle Therapieentscheidungen zu fällen, bevor die Patienten bereits bleibende Behinderungen durch z.B. beidseitige Ertaubung erleiden (nach Harris et al. 2008). In der Pädiatrie gelten für Patienten mit Neurofibromatose regelmäßig einzuhaltende Untersuchungstermine mit großzügig zu stellender kranialer MRT-Diagnostik, halbjährlichen Sehkontrollen bis zum 12. Lebensjahr, sowie regelmäßiger Audiometrie und/oder akustisch evozierter Potentiale (Höger 2011). An präventive Maßnahmen, wie z.B. das frühzeitige Erlernen des Lippenlesens bei erhöhtem Risiko der beidseitigen Ertaubung, sollte von ärztlicher Seite aus bei Patienten jeden Alters gedacht werden.

1.2.2.3 Umwelteinflüsse

Strahlung

Ein erhöhtes Risiko an VS oder Gliomen zu erkranken durch häufiges Telefonieren mit Handy und kabellosen Telefonen ist offensichtlich bestätigt (Hardell et al. 2012; Sato et al. 2011; Schoemaker et al. 2005; Szmigielski 2013; Turner et al. 2013). Auch wenn Schoemaker et al. (2005) noch davon sprachen, dass für die erste Dekade des Handygebrauchs noch kein erhöhtes Risiko gefunden wurde, konnten jetzt in einer Übersicht über die derzeitige epidemiologische Datenlage zu Handystrahlung Hardell et al. (2012) ein 1,8-fach erhöhtes Auftreten von VS und Gliomen in einer Beobachtungsgruppe mit mindestens 10 Jahre Handyverwendung im Vergleich zu nicht Exponierten feststellen (OR = 1,81). In der Gruppe mit der höchsten Exposition von kumulativ mindestens 1640 h, was ca. 30 min pro Tag über 10 Jahre entspricht, besteht ein mehr als 2,5faches Risiko auf dem ipsilateralen Ohr an einem VS oder einem Gliom zu erkranken (OR = 2,55). Auch für kabellose Telefone wurde ein erhöhtes Risiko für VS und Gliome gefunden (Hardell et al. 2012).

Molekulare Mechanismen

Zur Erforschung der Möglichkeit einer pharmakologischen Therapie werden parallel mehrere Ansätze verfolgt. Celis-Aguilar et al. (2012) fassten in ihrer Übersichtsarbeit die molekularen Grundmechanismen der VS-Entstehung zusammen. Dazu zählen NF-2-Genmutation, Verlust von Chromosom 22, mitotische Rekombination des NF-2-Gens, DNA-Methylierung, Downregulation von Genen, immunogene Veränderungen sowie verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine. Hierbei verfolgen die Autoren einen Nachweis der Expression von Rezeptoren der ErbB-Familie (EGFR und ErbB2) (Stonecypher et al. 2006) in VS, damit Versuche unternommen werden können, Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Eine Genmutation im NF-2-Gen ist inzwischen auch als Spontanmutation bei den sporadischen VS nachgewiesen. Dieses NF-2-Gen wird von einem Protein aus 595 Aminosäuren kodiert, genannt „moesin-ezrin-radixin-like protein,“ oder kurz „merlin“ oder „schwannomin.“ Das aus dem Zytoskelett stammende Protein fungiert beim Menschen als Tumorsuppressorprotein (Sughrue et al. 2011). Spontanmutationen im MERLIN-Protein, sowie genetisch vererbte Veränderungen im Merlin-Protein (bei NF-2) können zum Funktionsverlust oder zu Funktionsminderung des Tumorsuppressorproteins führen. Merlin inhibiert laut Li et al. (2010) im Zellkern eine spezielle Ligase (E3 ubiquitin ligase CRL4^{DCAF1}), die durch Induktion onkogenetischer Abläufe zur Tumorpheriferation beiträgt. Ist Merlin funktionsuntüchtig kann diese Ligase ungehindert arbeiten.

Akustisches Trauma

Ein erhöhtes Risiko für Menschen, die Lärm und mechanischer Belastung (Druck) des Innenohres ausgesetzt sind, wurde bereits vor längerer Zeit hypothetisiert. Im Rahmen einer großzügig angelegten Untersuchung von 86 VS-Patienten im Vergleich mit 86 Kontrollen, die durch verblindete Übersichtsarbeiten über Eigenschaften von Arbeitsplätzen, verbunden mit der „Datenbank der Nationalen Befragung zu Risiken am Arbeitsplatz“ (the National Occupational Hazards Survey (NOHS)), zusammengeführt wurden, konnten Risiken für bestimmte Personengruppen berechnet werden (Preston-Martin et al. 1989). Preston-Martin und Mitarbeiter stützten ihre Theorie, mechanische Traumata könnten zur Tumorgenese im N. vestibulocochlearis führen, mit einer Studie mit Nagern, in der durch Lärmimpulse mechanische Schädigungen des VIII. Hirnnerven und des umgebenden Gewebes nachgewiesen werden konnten (Hamernik et al. 1984). Mit einem 3,3fachen Risiko waren entweder Schädeltraumata oder Traumata durch Lärm am Arbeitsplatz höchst signifikant für die VS-Entstehung. Signifikante Risikoerhöhung für VS konnte für Lärmexposition über 15 Jahre und mind. wöchentlicher Benzolexposition am Arbeitsplatz gefunden werden. Bei

extrem hoher Lärmexposition am Arbeitsplatz über 20 Jahre konnte ein mehr als 13faches Risiko für VS errechnet werden (Preston-Martin et al. 1989).

1.2.3 Klassifikation

Zur Einteilung der VS existieren mehrere Klassifikationen. Im Rahmen der Tumorklassifikation der WHO wird das VS als Neurinom bzw. Schwannom der peripheren Nerven der Klasse I zugeordnet. Diese Einteilung erfolgt histopathologisch nach der Ausprägung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen. Grad I entspricht einem hoch differenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und guter Prognose, während Grad IV den höchsten Malignitätsgrad darstellt (Radner et al. 2002; Reifenberger et al.; Schlegel 2003).

Klassifikationen erfolgen zudem nach Größe und Ausbreitungsmuster. In der Einteilung nach Wigand werden die Tumore in Abhängigkeit vom Grad der Ausbreitung in Gruppe A (1-8 mm), B oder C (> 25 mm) unterteilt (Wigand et al. 1989). Samii et al. haben aus Sicht des Neurochirurgen eine Einteilung entwickelt, die sechs Tumorklassen im Hinblick auf die Lokalisation im Gehörgang beschreibt (Matthies et al. 1997). Diese Einteilung ist auch als T-Klassifikation oder Hannover-Klassifikation bekannt und findet aktuell Verwendung u.a. bei (Huang et al. 2012):

- T1: rein intrameatal
- T2: intra- und extrameatal
- T3a: Ausdehnung in Kleinhirnbrücken-Zisterne
- T3b: Berührung des Hirnstammes
- T4a: Kompression des Hirnstammes
- T4b: Hirnstammverlagerung mit Kompression des 4. Ventrikels

Nach Kanzaki et al. (2003), die mit ihrer Veröffentlichung eine Vereinheitlichung der Berichterstattung über Forschungsergebnisse zum VS erreichen wollen, existiert eine Einteilung nach Grad I-V, die von 0-10 mm bis > 40 mm reicht. In aktuellen Publikationen findet auch noch die Koos-Klassifikation häufig Verwendung (Combs et al. 2010; Koos et al. 1993):

- Grad I: intrakanalikulär, longitudinaler Durchmesser von 1-10 mm;
- Grad II: intrakanalikulär und intrazisternal, 11-20 mm;
- Grad III: intrameatal intrazisternal, bis zum Hirnstamm, 21-30 mm;

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

Grad IV: intrameatal intrazisternal, Berührung und Verlagerung d. Hirnstamms, > 30 mm

Mindermann et al. haben versucht die Koos-Klassifikation für größere Tumervolumina zu spezifizieren und einen fünften Grad einzuführen, der mit > 6000 m³ wird (Mindermann und Schlegel 2013). Weitere Einteilungen gehen von 0-6 cm und separieren in drei bis sieben Gruppen (3 Gruppen bei Babu et al. 2013, 7 Gruppen bei Gal et al. 2010 und 5 Gruppen bei Hughes et al. 2011).

1.2.4 Klinik

Die Symptome, mit denen Akustikusneurinompatienten zum Arzt gehen, sind breit gefächert und werden durchaus nicht immer sofort als Warnsymptome für das VS erkannt. Viele Patienten erleiden bereits mehrere Hörstürze oder leiden längere Zeit an Tinnitus, bis die entsprechende Diagnostik eingeleitet wird.

An 1000 Patienten untersuchten Matthies und Samii von 1978 bis 1993 VS-assoziierte Symptome mit welchen die Patienten sich erstmalig klinisch präsentierten (Samii und Matthies 1997).

Tabelle 1-1: Symptome nach Häufigkeit nach Samii et Matthies und Huang et al.

| Symptom | Häufigkeit in % | Samii et Matthies 1997 in % | Huang et al. 2013 in % |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|
| Hörminderung | 86-95 | 95 | 86 |
| Tinnitus | 40-63 | 63 | 40 |
| Schwindel | 16-28 | 28 | 16 |
| Gleichgewicht/ Gangunsicherheit | 40-45 | 40 | 45 |
| Kopfschmerzen | 10-26 | 10 | 26 |
| Trigeminusstörung | 9-54 | 9 | 54 |
| Fazialisstörung | 5-23 | 5 | 23 |

1.2.4.1 Hörminderung

Charakteristisch für die Hörminderung beim Akustikusneurinom ist die asymmetrische einseitige schleichend eintretende sensineurale Hörminderung, die v.a. den Hochtonbereich betrifft. Oft wird diese Hörminderung erst entdeckt, wenn Schwierigkeiten beim Telefonieren auftreten oder hohe Melodien verändert klingen oder nicht mehr gehört werden können. In der Studie von Samii et al. war die subjektive Hörminderung mit 95% das häufigste Symptom, das die Patienten bei Präsentation in der Klinik beklagten. Nur ca. 16% litten an

einem akuten Hörverlust bei klinischer Vorstellung. 3% der Patienten, die sich mit Hörsturz präsentierten waren von diesem Zeitpunkt an dauerhaft taub.

1.2.4.2 Vestibuläre Symptomatik und Gangunsicherheit

Ein Symptomkomplex, der aus Sicht der Patienten schwer trennbar ist, rangiert gleich nach der Hörminderung auf dem 2. Platz der häufigsten Symptome. Hierzu zählen vestibulärer Schwindel, sowie Gangunsicherheit, Gleichgewichtsstörungen und Benommenheit. Hier ist es i.d.R. schwierig eine scharfe Grenze zu ziehen, da viele andere Erkrankungen ähnliche oder dieselben Symptome hervorrufen können, sodass man nicht immer sagen kann, ob der Schwindel v.a. bei Patienten über 70 Jahre auf das VS oder auf Blutdruckbeschwerden oder die Gangunsicherheit nicht auch auf Polyneuropathien oder physische Gangprobleme zurückzuführen ist. Prozentual klagten in Samiis Studie 61% der Patienten bei Diagnosestellung über Symptome vestibulären Ursprungs im Sinne von Schwindel und Benommenheit. Bei 31% traten die Schwindelsymptome isoliert auf und bei 30% in Kombination mit Gangunsicherheit, Gleichgewichtsstörungen und Benommenheit. 28% der Patienten mit vestibulärer Symptomatik klagten dabei über Schwindel und 40% über Gangunsicherheit. Während bei den meisten Symptomen die objektive Inzidenz höher war als die subjektiv durch den Patienten selbst festgestellte Symptomatik, verhielt es sich beim Schwindelkomplex invers. Hier klagten mehr Patienten über Schwindel (61%), als objektiv feststellbar war (54-59%).

1.2.4.3 Tinnitus

Tinnitus mit oder ohne Hörsturz oder mehrere Hörstürze nacheinander können ebenfalls erste Alarmzeichen für ein VS sein. Dabei kann ein Tinnitus verschiedene Tonqualitäten besitzen von brummenden Geräuschen über Rauschen, Klingeln oder Piepen bis hin zu hohem Pfeifen. Zudem können die Betroffenen unterschiedlich stark unter dem Tinnitus leiden. Während sich die Einen bereits an das begleitende Geräusch gewöhnt haben, treibt es Andere bis hin zu Selbstmordgedanken. Auch die Frequenz des Auftretens des Tinnitus kann variieren von gelegentlich bis dauerhaft. Betrachtet man hier die Zahlen bei Samii et al., führte in 63% ein neu aufgetretener Tinnitus die Patienten zum Arzt. Bemerkenswert ist, dass ca. 1/5 der Tinnituspatienten auf dem betroffenen Ohr taub waren. Mit Hypakusis ging Tinnitus in über 80% einher. Betrachtet man die Patienten mit Hypakusis, lag in dieser Patientengruppe in 74% Tinnitus vor und bei den tauben Patienten in 46%.

1.2.4.4 Fazialis- und Trigeminoopathien

Beeinträchtigungen des N. facialis können ebenfalls für Betroffene die erste Ursache darstellen, einen Arzt aufzusuchen. Fazialispareesen können von den Betroffenen oder Kontaktpersonen als Asymmetrie im Gesicht bemerkt werden, durch die ausbleibende Fähigkeit des Augenschlusses oder anhand hängender Mundwinkel, die das Trinken erschweren oder behindern. Eine Fazialisneuropathie kann sich auch durch Spasmen und Muskelzuckungen in der ipsilateralen Gesichtshälfte bemerkbar machen. Eine gestörte Fazialisfunktion bemerkten 5,2% der Patienten in der Untersuchung von Samii et al., während bei insgesamt 17% aller Patienten bei der klinischen Untersuchung Fazialisneuropathien festgestellt worden sind.

Die weitere Ausdehnung eines VS in den cerebellopontinen Winkel kann den N. trigeminus irritieren und zu einer hierfür typischen Symptomatik führen. Trigeminoopathien reichen von Hypästhesien und Hyperästhesien über Dysästhesien bis hin zu Trigeminoalgien, die von quälender Natur sein können. Ein frühes Alarmzeichen für die Beeinträchtigung des N. trigeminus ist laut Halperin et al. (2007) ein ipsilateral fehlender Kornealreflex. Bei 12-19% der von Samii et al. untersuchten Patientenkohorte wurden Trigeminoopathien diagnostiziert, von denen 7-9% den Patienten selbst aufgefallen sind. Pathologische Funktionen der Hirnnerven IX-XII gab es bei 3,5% der Patienten (Matthies et al. 1996). Bei Huang et al. (2013) litten die Patienten am zweithäufigsten (nach Hörminderung) mit 49% an Parästhesien im Gesicht aufgrund von Irritationen des Nervus trigeminus.

1.2.4.5 Hydrozephalus

Überschreiten die VS eine gewisse Größe, können sie zu einer Kompression des Hirnstammes führen und die Hirnnerven IX, X, XI und XII in Mitleidenschaft ziehen. Außerdem kann es zur Liquorabflussbehinderung kommen, sodass ein Hydrozephalus mit gefährlicher Hirndruckerhöhung resultiert der i.d.R. einer chirurgischen Entlastung bedarf. Wird dieser nicht erkannt kann er zu schweren zerebralen Schädigungen bis hin zum Tod führen.

1.2.5 Diagnostik

Je nachdem, welche Fachrichtung zuerst aufgesucht wird, erfolgt das diagnostische Procedere. Grundsätzlich ist eine ausführliche Anamnese, sowie eine allgemein-klinische Untersuchung mit Untersuchung der Hirnnerven, vorausgesetzt. Bei Vorliegen von Schwindel, Gleichgewichtsproblemen oder Gangunsicherheit sind klinische Untersuchungen

EINLEITUNG - DAS VESTIBULARISCHWANNOM

wie der Romberg-Stehversuch, Unterberger-Tretversuch, Lagerungsproben, Seiltänzerengang, Blindgang und zum Ausschluss von Polyneuropathien eine Testung von Sensibilität und Pallästhesie an den Fußsohlen sowie eine Reflexprüfung essentiell. In die Strahlentherapie werden Patienten meist vordiagnostiziert von den HNO-Ärzten, Hausärzten oder aufgrund einer Zufallsdiagnose bei zerebraler Bildgebung von der radiologischen Klinik überwiesen. Die Abklärung sollte immer kombiniert aus audiologischer und bildgebender Diagnostik bestehen.

1.2.5.1 Bildgebung

Der Goldstandard der VS-Diagnostik ist das Gadolinium-verstärkte MRT in multiplanarer Gradienten-Echo-Sequenz (MP-RAGE) angeordnet, wodurch die Diagnose gesichert werden kann (Abbildung 1-5).

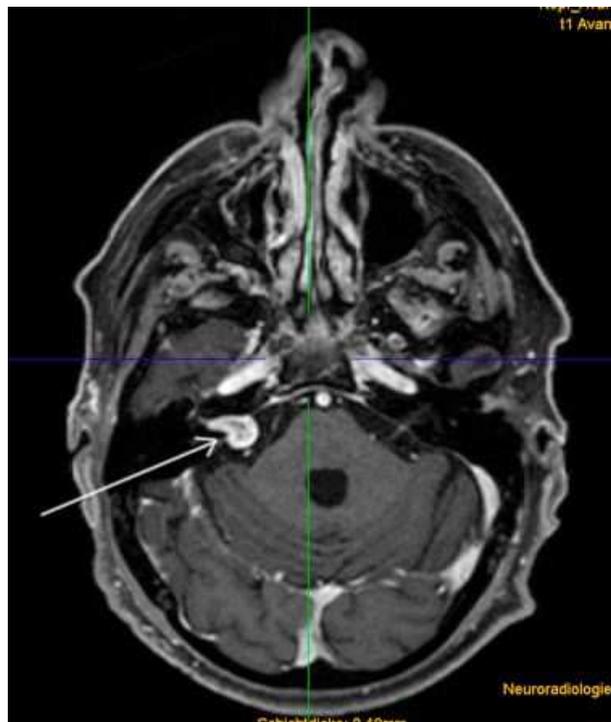


Abbildung 1-5: Rechtsseitiges Akustikusneurinom (in der MRT-Bildgebung links) mit Pfeil markiert im Kleinhirnbrückenwinkel intra- und extrameatal lokalisiert (Neuroradiologie des Universitätsklinikums Freiburg)

Der Vorteil des Gadoliniums besteht darin, dass die Gadolinium-Komplexe die Blut-Hirn-Schranke bei gesunden Personen nicht überschreiten können, jedoch Tumoren, Entzündungen oder Durchblutungsanomalien diese Schranke für das Gadolinium durchdringbar machen können (Larsson et al. 1990). Die Tumorexpansion kann dreidimensional (coronar, saggital, axial) vermessen werden, wobei optimaler Weise extrameatale und intrameatale Ausbreitung getrennt vermessen werden sollten, wobei knöcherne Auffälligkeiten Erwähnung finden sollten. Zystische Veränderungen und perifokale

Ödeme sollten wenn möglich nach Grad der Schwere dokumentiert werden (Matthies et al. 1997). In einer jüngeren Studie wurde die Genauigkeit der Gadolinium-verstärkten MRT-Diagnostik intrakranieller Kleinhirnbrückenwinkelschwannome untersucht. Hierbei wurde eine Sensitivität von 96%, eine Spezifität von über 88% und eine Genauigkeit von knapp 93% gefunden. Der positiv prädiktive Wert betrug 92% und der negative prädiktive Wert fast 94% (Haque et al. 2011; Mulkens et al. 2008; Smirniotopoulos et al. 1993).

1.2.5.2 Otoakustische Diagnostik

Zur weiterführenden otoakustischen Diagnostik gehört zunächst Ohrmikroskopie, Spiegeluntersuchung und die Stimmgabeltests nach Weber und Rinne. Zur Abklärung von Schwindel können Nystagmusprüfungen mit Frenzel-Brille sowie kalorische Reizungstests zur Funktionsprüfung des Vestibularorgans erfolgen. Auch Videookulographie oder Computernystagmographie, sowie statische und dynamische Posturographie stellen Methoden zur Abklärung von Schwindel dar. Vestibulär-evozierte myogene Potentiale (VEMPs) dienen als zusätzliche Funktionsprüfung des N. vestibularis. Zur audiologischen Abklärung des i.d.R. asymmetrischen sensineuralen Hörverlusts werden (Rein-)Tonaudiogramme und Sprachdiskriminationstests zum Nachweis einer für das VS typischen Hochtonsenke durchgeführt. Typisch für die Tonaudiogramme ist eine ausgeprägte Hochtonschwerhörigkeit mit dem Aspekt einer asymmetrischen Hörschwelle, die auch Wannenform annehmen kann (Suzuki et al. 2010). Um den zentralen Ursprung der Hörminderung nachweisen zu können bzw. zwischen cochleärem und retrocochleärem Schaden unterscheiden zu können, müssen Hirnstammpotenziale (BERA = brainstem evoked response potentials) gemessen werden, da nur durch diese Untersuchung ausgeschlossen werden kann, dass die Hörminderung durch Innenohr- oder N. vestibulocochlearisschädigung hervorgerufen wird. Die Stapediusreflexprüfung kann zusätzlich auf eine zentrale Schädigung hinweisen. Bei Vorliegen von Tinnitus sollte eine Tinnitusbestimmung erfolgen.

1.3 Therapeutische Optionen

Zu den therapeutischen Optionen bei Diagnose eines VS gehören Radiotherapie, Resektion oder abwartenden Verhalten (Wait & Scan = W&S). Bei symptomatischen VS wird interventionell verfahren. In Abhängigkeit von Ausdehnung, Beschwerden, Konstitution und Wunsch des Patienten wird die für diesen vernünftigste Therapiemodalität interdisziplinär ausgewählt. Der klinische Algorithmus, nach dem verfahren wird, wird grundlegend von

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

verschiedensten Faktoren beeinflusst. Ein Algorithmus zur Therapie des VS könnte in etwa aussehen wie in Abbildung 1-6.

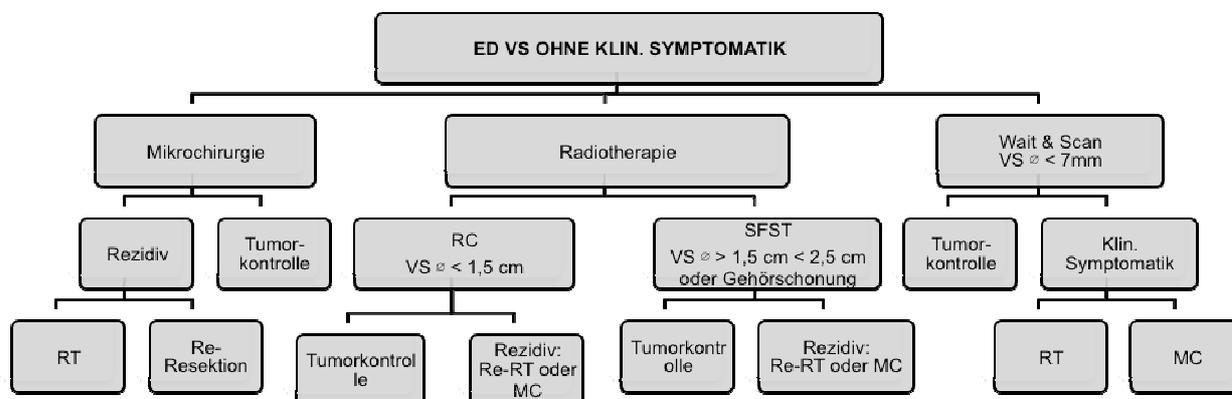


Abbildung 1-6: Entscheidungsbaum modifiz. nach (Kondziolka 2012) beginnend mit einer Erstdiagnose (ED) eines VS ohne klinische Symptomatik

Eine Auswahl der Faktoren, die eine Therapieentscheidung beeinflussen sind in Abbildung 1-7 aufgeführt. In der Grafik soll veranschaulicht werden, dass sich wiederum alle Faktoren gegenseitig beeinflussen und ständig um eine Entscheidung rotieren.

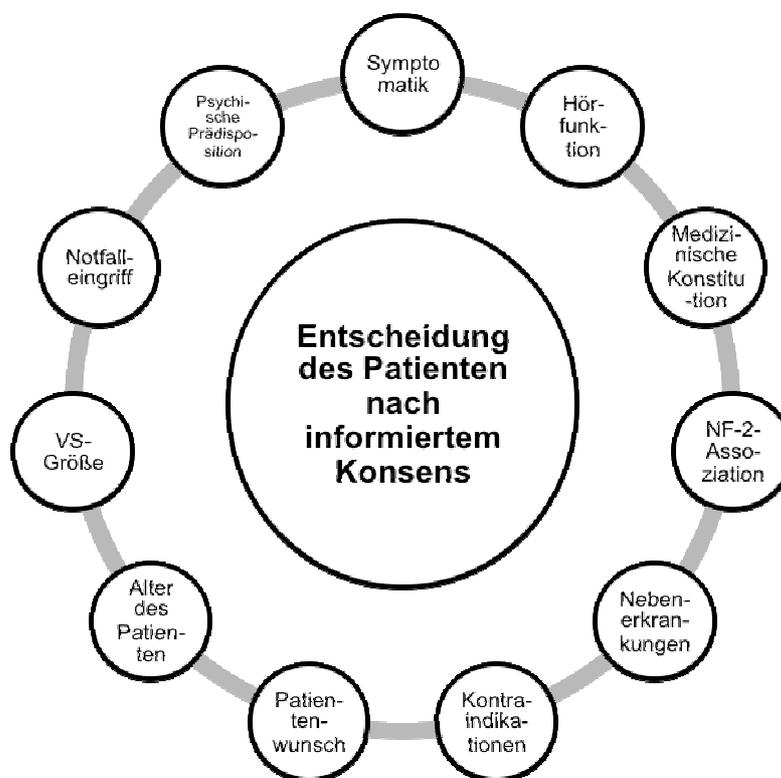


Abbildung 1-7: Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen (modifiziert nach den Therapierichtlinien der IRSA 2006 (Association 2006))

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Aus Auswertungen des US National Cancer Institutes im Rahmen ihres SEER-Programms wurde in Abbildung 1-8 ein statistischer Überblick über die Anwendung der verschiedenen Therapiemodalitäten zwischen 2004 und 2009 in den USA erstellt (Babu et al. 2013).

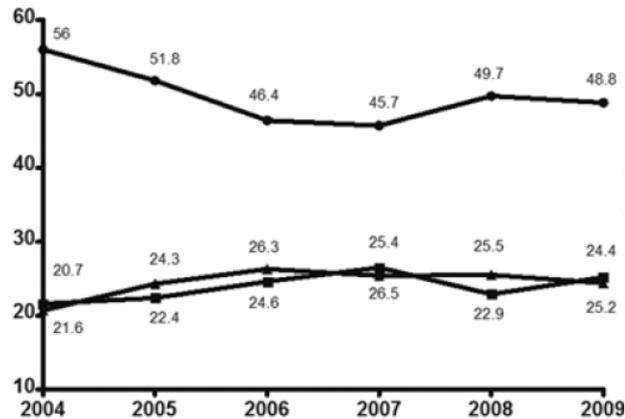


Abbildung 1-8: Überblick über die von 2004-2009 behandelten Patienten (Prozent) durch Chirurgie (Punkt), Strahlentherapie (Quadrat) und W&S (Pyramide). Die Auswertungen gründen auf Patientengut aus dem US National Cancer Institute's SEER Program aus den Jahren 2004-2009 (Babu et al. 2013).

Hier erkennt man die fallende Tendenz zur chirurgischen Therapie und die steigende Hinwendung zu W&S und der Radiotherapie über die Jahre 2004 bis 2009.

1.3.1 Wait & Scan

Das Wait & Scan-Konzept beruht auf der Strategie, dass bei fehlender den Patienten beeinträchtigender Symptomatik, bei kleinen Tumoren oder nach zufälliger Diagnosestellung noch keine sofortige Therapie im Sinne von Radiotherapie oder Mikro-/Chirurgie erfolgt, sondern unter regelmäßigen MRT-Kontrollen zugewartet wird.

Diese beobachtende Methode wird auch als Wait & Watch oder Wait & See-Strategie bezeichnet, wobei „Wait & Scan“ als Bezeichnung am besten die regelmäßige bildgebende Kontrolle impliziert. Bei diesem konservativen Vorgehen muss man gewisse Risiken beachten. Smouha et al. (2012) stellten Kriterien zusammen, die für diese Methode in Erwägung gezogen werden könnten: dazu gehören höheres Patientenalter, Entscheidung durch den Patienten selbst, Multimorbidität, guter Hörstatus oder asymptomatischer Patient. Kondziolka et al. (2012) resümieren, dass sie W&S nur für multimorbide Patienten empfehlen, deren potentielle Lebenserwartung aufgrund von Nebendiagnosen auf wenige Jahre (<5 Jahre) geschätzt wird. Da Hörverlust das am häufigsten zu Behinderung führende Symptom bei VS darstellt, sollte das abwartende Verhalten kritisch gesehen werden. Betrachtet man Untersuchungen zu dieser Art des Vorgehens nach VS-Diagnose im

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Vergleich mit therapeutischer Intervention, sollte man sich im Klaren über die Prognose des Hörvermögens sein. Smouha et al. erhielten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren für ihr Review über 9 Studien einen Hörerhalt von 49% und Maniakas et al. analysierten in einem systematischen Review den Hörerhalt bei konservativem Vorgehen (W&S) im Vergleich mit RC und erhielten einen Hörerhalt von 58,5% für W&S und von 73% nach RC (Maniakas und Saliba 2012). Nach einer Studie mit 186 Patienten resümierten Breivik et al. (2012), dass sich 37 Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre einer Intervention unterzogen. Nutzgehör behielten von anfangs knapp 60% insgesamt knapp 40% der Patienten. In der Zeit > 3 Jahre nach Studienbeginn hatten sich insgesamt 74 Patienten einer interventionellen Therapie unterzogen. Gegen Ende der Nachbeobachtungszeit hatten noch 36,6% Nutzgehör, das entspricht 62% der Patienten mit Nutzgehör vor Studienbeginn. Knapp 40% der Patienten entschieden sich innerhalb des Studienprotokolls zu einer interventionellen Therapie. Tumorwachstum war nachweislich mit Tinnitus und Vertigo assoziiert. Die Lebensqualität, die ebenfalls untersucht worden ist, wurde durch das Auftreten von Schwindel nachweislich signifikant reduziert (Breivik et al. 2012).

In einer Übersichtsarbeit von Smouha et al. (2005), die 1244 Patienten aus 19 Studien zusammenfassten, wurde bei 43% der Patienten ein Wachstum des VS registriert. Von 347 Patienten mit Nutzgehör konnte das Gehör bei 51% nicht erhalten werden. Insgesamt 20% der Teilnehmer mussten innerhalb der Beobachtungszeit einer interventionellen Therapie zugeführt werden.

Um potentielle Kandidaten für das W&S-Konzept von vorneherein besser identifizieren zu können, wurde von manchen Autoren die Einführung des „Clinical growth Indexes“ (CGI) gefordert, einer Messmethode, die anhand Tumorgröße, max. Durchmesser, Wachstumsperiode und Dauer der Symptome des Patienten errechnet wird, um damit das weitere Tumorwachstum vorhersagen zu können (Diensthuber et al. 2006; Irving et al. 1997; Labit-Bouvier et al. 2000). Es sollten Faktoren ausgemacht werden, die bei Diagnosestellung Vorhersagen über das Tumorverhalten hinsichtlich des potentiellen Wachstums ermöglichen. Diese Theorie wird aber sowohl von Mohyuddin et al. (2003) als auch von Herwadker et al. (2005) widerlegt. Herwadker und Kollegen zeigen, dass der CGI nicht in Beziehung mit der Wachstumsrate von VS steht und empfehlen diese vermeintlich prädiktive Messmethode als Basis für Therapieentscheidungen zu verlassen. Damit demonstrierten Herwadker et al., dass Patientenalter, -geschlecht, Tumorlokalisierung und Tumorgröße bei sporadischen VS zum Zeitpunkt der Diagnose in keine Beziehung gesetzt werden können mit zukünftigem Wachstumsverhalten. Die ursprünglich vermuteten Zusammenhänge aus vorherigen Studien werden auf unzuverlässige Messmethoden der Tumorgröße zurückgeführt. Daher werden für das W&S-Konzept weiterhin routinierte Volumenmessungen gefordert, die auf linearen

Messungen basieren (Herwadker et al. 2005).

Zu der Erfolgsrate hinsichtlich Tumorkontrolle und Hörerhalt führten unter anderem Régis et al. (2010) bei 47 intrameatalen VS eine Untersuchung der W&S-Taktik durch, wobei sie eine Kontrollgruppe von 34 intrameatalen VS heranzogen, welche schon frühzeitig mit GKS behandelt wurden. Konservatives Vorgehen versagte in 74% der Fälle, wobei hier Tumorwachstum oder Hörminderung ausschlaggebend waren. In 77% kam es zu weiterem Tumorwachstum. Eine Korrelation zwischen Tumorwachstum und Hörverlust fand Régis nicht. Auch bei Haijoff et al. mussten 75% der Patienten im Verlauf der Studie einem interventionellen Therapiearm zugeteilt werden. Bei Régis et al. wurde im konservativen Behandlungsarm die Erhaltung des nutzbaren Gehörs nach 3 Jahren zu 75%, nach 4 Jahren zu 52% und 5 Jahren zu 41% erreicht. In der Kontrollgruppe, bei der früh eine RC durchgeführt worden war, konnte dagegen zum selben Zeitpunkt ein nutzbares Gehör von 77%, 70% und 64% gewährleistet werden. Somit zeigten Régis et al., dass Tumorkontrolle und funktioneller Hörerhalt höher waren, wenn die Patienten früh einer GKS unterzogen wurden.

Dagegen behaupten Ferri et al. (2012) dass durch das herauszögernde Verhalten das Ergebnis nach Chirurgie oder Radiotherapie nicht negativ beeinflusst worden sein soll. Als Maßstab für Tumorwachstum wurde hier jegliches Wachstum definiert und Tumorkontrolle entsprach der Stagnation des Tumors in seiner Größe ohne jegliches Wachstum. In Ferris Studie kam es im Rahmen der W&W-Methode bei 50% der Tumore zu weiterem Wachstum kam, wovon wiederum 50% weitere Therapieschritte benötigten. Dass 60% der Patienten ein nutzbares Gehör behielten, sollte bei einer Fallzahl von 10 Patienten kritisch betrachtet werden. Unterstützt werden kann das Ergebnis jedoch von Stangerup et al., die für 491 Patienten mit ursprünglich Nutzgehör in 53% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren einen Hörerhalt von 59% berichten konnten (Stangerup und Caye-Thomasen 2012). In einer Metaanalyse von Maniakas et al. (2012) zeigten knapp 60% der 147 Patienten weiterhin ein nutzbares Gehör nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7,75 Jahren.

Richtlinien im Sinne eines Cuf-Offs für das Verlassen der konservativen Schiene werden von mehreren Autoren vorgeschlagen: Smouha et al. (2012) empfehlen das Verlassen des konservativen Therapiearmes bei Detektion eines Tumorwachstums von $\geq 2\text{mm/Jahr}$ oder neu auftretenden Symptoms bzw. Verschlechterung der Hörfunktion. Herwadker (2005) schlägt eine zweimal jährliche Tumorkontrolle bei intrakanalikulären Tumoren vor und für Tumoren $> 50\text{ mm}$ jährliche Kontrollen, um zuverlässig einen schnellen Tumorprogress detektieren zu können. Engere Kontrollen sollten erfolgen, wenn es sich um zystische

Tumore handelt, da für diese Martin et al. (2009) eine höhere Tendenz zu Wachstum sowie schnelleres Wachstum aufgezeigt. Auch extrakanalikuläre Tumore sollen laut Hajoff et al. zu schnellerem Wachstum neigen als intrakanalikuläre Tumore. Bezüglich Tumorstadium wurde von Hajoff et al. bei 40% dieser Patienten ein Wachstum von $> 1\text{mm}/\text{Jahr}$ aufgezeigt und bei 38% $< 1\text{mm}/\text{Jahr}$, sodass letztlich bei 22% der Patienten kein Wachstum vorlag (Hajoff et al. 2008). Sughrue et al. fanden ein durchschnittliches Tumorstadium von 2,9 mm/Jahr und zeigten, dass Patienten mit langsameren Tumorstadiumsraten ($< 2,5\text{mm}/\text{Jahr}$) einen besseren Hörerhalt aufwiesen. Nach Herwadker et al. betrug das mediane Tumorstadium, bezogen auf das Volumen, 109mm^3 pro Jahr. Varughese fand ein jährliches Tumorstadium von 0,66 mm/Jahr, während in anderen Studien von 0,4-2,4 mm/Jahr die Rede war. Insgesamt kam es bei 30% der beobachteten Tumore zu Wachstum (vgl. 22-53%). Wachstum wurde mit $>1\text{mm}/\text{Jahr}$ definiert (Varughese et al. 2012).

Smouha et al. empfehlen das konservative Vorgehen in erster Linie für Patienten mit kleinen Tumoren ($< 25\text{mm}$; intrakanalikulär), für ältere Patienten > 45 Jahre, für Gehör der Klasse I oder II nach Gardner-Robertson und bei Zugang zu regelmäßigem MRI-Kontrollen (z.B. alle 6 Monate, später jährlich). Verlassen werden sollte dieses Management, sobald das VS $> 2\text{mm}/\text{Jahr}$ wächst oder Symptome wie u.a. Hörverlust auftreten (Smouha et al. 2005). Arthurs et al. legen wie Smouha ebenfalls nahe, kleine Tumore und Patienten mit Nutzgehör für W&S in Erwägung zu ziehen sowie solche, die das konservative Vorgehen aus eigenem Willen oder aus Angst vor interventionellen Therapien vorziehen (Arthurs et al. 2011).

1.3.2 Chirurgische Maßnahmen

Die Geschichte der Akustikusneurinomchirurgie reicht bis ins 18. Jahrhundert zurück. Diese Anfangsphase von 1894 bis 1930 kann aufgrund der hohen Mortalitätsrate auch als „Blutige Phase“ bezeichnet werden. Die vermeintlich erste gelungene chirurgische VS-Behandlung, für die der britische Chirurg Sir Charles Balance in die Geschichte einging wurde von H. W. Cushing (1869-1939) als Meningeom entlarvt (Ramsden 1995; Stone 1999). Während Balance's überlieferte Mortalitätsrate noch bei 80% lag, konnte Cushing später mit 11%-iger Mortalitätsrate schon bedeutend mehr Operationserfolg verzeichnen. Nicht ohne Grund sprach Cushing angesichts der hohen intraoperativen Blutverluste über den Kleinhirnbrückenwinkel vom „Bloody angle“, dem blutigen Winkel, den er laut Überlieferung zynisch mit der Schlacht von Gettysburg verglich (Ramsden 1995). Durch stetige Verbesserungen seiner chirurgischen Eingriffe in Sachen Blutstillung und bilaterale Zugangswege konnte Cushing die Mortalität 1931 schließlich auf 4% senken. 1904 entwickelte der Dresdner HNO-Arzt Rudolf Panse den translabyrinthären Zugangsweg, den zu dieser Zeit auch die beiden Ärzte Woolsey und Elsberg untersuchten. Die weitaus

erfolgreichere Phase hinsichtlich Mortalität und Nebenwirkungen läutete 1931 der britische Chirurg Sir Hugh Cairns ein, der erstmals die Erhaltung des N. facialis vollbrachte. Als Wegbereiter der Mikrochirurgie konnte der amerikanische Otologe William F. House bezeichnet werden, dem es nicht nur gelang, die Mortalität auf unter 1% zu senken, sondern der auch als Erster seiner Zeit mithilfe eines Operationsmikroskops operierte (Hilding and House 1965; House WF 1968). Dadurch gelang ihm auch der Erhalt der Fazialisfunktion bei einem Großteil seiner Patienten über den transtemporalen Zugang. Durch den Einsatz intraoperativen neurophysiologischen Monitorings kann eine Nervenschonung von z.B. HN V oder VII erreicht werden. Hierbei werden die Nerven mit einer Sonde versehen, durch die intraoperativ der Nerv stimuliert und das Feedback auf dem Monitor dargestellt werden kann. So können Nervenirritationen oder absinkende Stimulierbarkeit sofort detektiert werden.

Das Outcome nach Mikrochirurgie wurde gerade von Maniakas et al. (2012) in einer systematischen Übersichtsarbeit untersucht. Hier war die Erhaltung eines nutzbaren Gehörs in ca. 50% möglich bei sowohl retrosigmoidalem als auch transtemporalem Zugang. Die Tumorkontrolle resultierte in 98,7% ohne Progress bei einer Beobachtungsdauer von knapp über 7 Jahren. In den untersuchten Studien lag das Risiko, eine dauerhafte Fazialisparese zu erleiden, für jegliche Tumorgrößen bei 0-23%, wobei für „kleine VS“ das Risiko bei ca. 0-5% lag (Colletti und Fiorino 2005; Falcioni et al. 2011; Haque et al. 2011; Hillman et al. 2010; Maniakas und Saliba 2012).

Das Gebiet der Mikrochirurgie von VS teilen sich Neurochirurgen und Otologen. Als Zugangswege stehen derzeit der translabyrinthäre Zugang, der retrosigmoidale (= subokzipitale) und der transtemporale Zugang zur Verfügung. Jeder Zugangsweg hat seine Vor- und Nachteile (Bennett und Haynes 2008). Bei dem meist von Neurochirurgen genutzten transtemporalen Weg muss im Rahmen der OP der Temporallappen retrahiert werden. Der retrosigmoidale Zugang gibt den Blick auf die hintere Schädelgrube und den Hirnstamm frei, beinhaltet aber einen Schnitt in die Dura mater (harte Hirnhaut) und das Cerebellum muss zur Seite gedrückt werden. Bei diesen beiden Wegen kann das Gehör i. d. R. erhalten werden, was bei dem translabyrinthären Zugang nicht möglich ist. Bei dem translabyrinthären Zugang hat man dagegen den Vorteil nicht in die Dura schneiden zu müssen. Jedoch kommt es immer zur Ertaubung und auch ein zweiter OP-Schritt, bei dem Fett oder Faszie von anderer Stelle ins Innenohr gebracht werden müssen, ist notwendig. Mit den hochspezialisierten Monitoring-Systemen, wie AEP-Monitoring (auditorisch evozierte Potentiale), können spezialisierte Teams heute bis zu 30-40% Hörerhalt (GR 1 oder 2) gewährleisten (Régis et al. 2002). Samii und Gerganov konnten im Rahmen von Totalresektionen über den retrosigmoidalen Zugang, präoperativ bestehendes Gehör in 84%

der Fälle erhalten. Präoperativ hatten 63% der Patienten Nutzgehör. Der Hörerhalt war am höchsten in Klasse T1-VS (Hannover-Klassifikation/T-Klassifikation) mit 95% und nahm mit der Tumorgröße ab mit 89%, 82% und 65% für Klasse T2, T3 und T4. Der Hörerhalt insgesamt nach Resektion betrug 51%, wobei er bei kleinen T1-Tumoren 60% betrug und in Klasse T2 72% (Samii et al. 2008). Laut Ansari et al. (2012), die in einer Systematischen Übersichtsarbeit postoperative Komplikationen den verschiedenen Zugangswegen zuordneten, liegen Liquorfisteln nach 5-10% der VS-Resektionen vor (transtemporal (TT) 5%, retrosigmoidal (RS) 10%, translabyrinthär (TL) 7%. Postoperativer Kopfschmerz ereignete sich nach translabyrinthären Eingriffen in 0% und nach retrosigmoidalen Eingriffen in 10% d. F. Fazialisneuropathien wurden je nach Zugang in 3% (MCF)- 42,5% (TL) beobachtet. Größere neurologische Schäden waren in 2 - 2,5% d.F. aufgetreten (Sprachstörungen, epileptische Anfälle). Das Risiko, dass der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte war mit ca. 2,5% bei TT am niedrigsten und nahm den höchsten Wert bei TL mit 5,5% an. Die Gefahr eines Rezidivs war bei TT in 1% und bei RS in 6% gegeben. Bei der Frage nach der Mortalität liest man bei Ansari für TT 0%, RS 0,3% , wobei die höchste Mortalität für TL-Zugang knapp > 1% (1,3%) beträgt (Ansari et al. 2012). Zugangsunspezifisch gilt für postoperative Meningitiden ein Risiko von ca. 2-3% (Bennett und Haynes 2008) und für perioperative Mortalität 0,3-06,% (Arthurs et al. 2011). In Arthurs Review ergeben sich für die Gefahr einer dauerhaften Fazialisparese 13-19%. Die Gefahr der Ertaubung beträgt für den TL-Zugang ca. 100%, Hydrozephalus kann nach RS-Zugang in 1-3% der Fälle eintreten und Dysphagie ist möglich nach TT Zugang in < 5%. Perioperative Nachteile wie Krankenhausaufenthalt, Wundheilung und damit verbundener Arbeitsausfall müssen berücksichtigt werden, wenn man sich für eine Resektion entscheidet. Gerade bei multimorbiden und sehr alten Patienten sollte sorgfältig abgewogen werden zwischen Risiko und Dringlichkeit einer OP.

1.3.3 Radiotherapeutisches Vorgehen

Zu den radiotherapeutischen Methoden zählen unter anderem die interstitielle und die perkutane Strahlentherapie. Bei den Akustikusneurinomen kommt ausschließlich die perkutane Therapieform zur Verwendung. Als erstmals nichtinvasive Methode zur Behandlung der VS wurde die stereotaktische Strahlentherapie in jahrelanger Forschungsarbeit von Leksell und Kollegen entwickelt. Im Jahre 1951 beschrieb Leksell erstmals diese innovative Therapiemöglichkeit. Der erste VS-Patient wurde 1969 mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt. Das VS eignete sich zur Strahlentherapie aus verschiedenen Gründen gut. Ein VS ist in bildgebender Diagnostik in seiner Morphologie gut abgrenzbar vom umgebenden Gewebe. Die scharfe Abgrenzbarkeit von der Umgebung

begünstigt die konformale Applikation einer Dosis mit steilem Dosisabfall, wodurch gesundes Gewebe geschont werden kann. Darüber hinaus bleibt die Nähe des Tumors zur Schädelbasis mit den angrenzenden Risikostrukturen auch heute noch eine Herausforderung für die chirurgische Resektion mit existierenden, wenn auch geringen Mortalitätsraten von ca. 0,3% (Friedman 2008).

1.3.3.1 Strahlentherapeutische Grundlagen

Strahlenphysik

Teilchen und Strahlung

Grundsätzlich kommen geladene und ungeladene Teilchen zur Therapie mit Strahlen in Frage. Es existieren mehrere Arten von Strahlung. In der Strahlentherapie wird die ionisierende Strahlung verwendet. UV-Strahlung, Mikrowellen- oder Wärmestrahlung gehören zu den nicht-ionisierenden Strahlen und werden nicht angewendet (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007). Es gibt verschiedene Arten von ionisierender Strahlung. Klinisch relevant sind elektromagnetische Strahlung (EMS) und Partikelstrahlung. Zur EMS zählen Gamma- und Röntgenstrahlung. Hier besteht der Unterschied darin, dass Gammastrahlung durch radioaktiven Kernzerfall und Röntgenstrahlung als Bremsstrahlung in der Elektronenhülle erzeugt wird. Als Partikelstrahlung wird Strahlung durch Neutronen, Protonen, Heliumkerne (Alphastrahlung), schwere Ionen und Pi-Mesonen bezeichnet (Sauer 2009). Die Ionendosis ist die Zahl an Ionisationen pro Gewebeeinheit in Gy (J/kg).

In der klinischen Routine therapiert man i.d.R. mit Beschleunigern, die mit Elektronen arbeiten. Durch die Beschleuniger kann ultraharte Röntgenstrahlung erzeugt werden. Ausnahme bildet hier seit Oktober 2012 die weltweit erste Schwerionentherapieanlage des Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. Die Linearbeschleunigeranlage kann für Strahlentherapien sowohl mit Protonen als auch verschiedenen Schwerionen, wie Sauerstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff oder Helium betrieben werden (<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Die-Technik.112985.0.html>). Die Besonderheit der Protonen und Kohlenstoff-Ionen liegt in der Energieabgabe. Die Energie bei Bestrahlung konzentriert sich auf das Zielgewebe, sodass das durchstrahlte Gewebe relativ verschont bleibt (Sauer 2009).

Definitionsgemäß gibt es die weiche Photonenstrahlung (<100kV), die harte Photonenstrahlung (> 100 kV bis 1MV) und die ultraharte Photonenstrahlung (> 1 MV). Die weiche Photonenstrahlung kann noch unterteilt werden in Grenzstrahlung zur Behandlung dermatologischer Krankheitsbilder (7-10 kV), Strahlung zur Weichstrahltherapie

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

(oberflächlich, 10-50 kV), zur Oberflächentherapie (Körperhöhlen, bis 100 kV) und zur Halbtiefentherapie bei z.B. degenerativen Gelenkerkrankungen (10-50 kV).

Apparate in der Strahlenphysik

Therapiesimulator

Für die Bestrahlungsplanung speziell entwickelt ist der Therapiesimulator. Diese Röntgenanlage dient der Lokalisation, Simulation und Dokumentation der Bestrahlungsparameter. Hier werden die Bestrahlungsfelder, Isozentrum, Einstrahlrichtung sowie der Fokus-Haut-Abstand eingestellt. Bei der Simulation werden alle Veränderungen im dreidimensionalen Raum, die von der Nullposition abweichen, aufgezeichnet, gespeichert und können jederzeit reproduziert werden (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007).

Telekobaltgeräte

Telegammatherapie erfolgt durch Telekobaltgeräte, indem Gammastrahlung genutzt wird, die beim Zerfall des radioaktiven Isotopes ^{60}Co frei wird. Diese Geräte waren die ersten Geräte in der klinischen Strahlentherapie. 1951 wurde ein Telekobaltgerät erstmals in Kanada eingesetzt. Zwar bieten die Geräte eine unkomplizierte und ziemlich störungsfreie Handhabung, die Strahlenquelle muss jedoch ca. alle 3 Jahre ausgewechselt und entsorgt werden (Sauer 2009). Das von u.a. Leksell und Larsson entwickelte Telekobaltgerät Gamma Knife (Elekta Instruments, Inc, Tucker, GA), das mit 201 hochkollimierten ^{60}Co Quellen ausgestattet war, wurde 1968 im Sophiahemmet Hospital installiert.

Kreisbeschleuniger

Teilchenbeschleuniger, die nicht linear, sondern kreis- oder spiralförmig beschleunigen werden Kreisbeschleuniger genannt. Die theoretische Idee dazu wurde bereits 1922 von Wideroe und 1933-35 von Steenbeck festgehalten (Sauer 2009). Der erste Beschleuniger dieser Art, der Betatron, wurde 1941 in Betrieb genommen. Die Betatron-Geräte wurden v.a. in den 60er und 80er Jahren in den Kliniken genutzt, wurden mit der Entwicklung der leistungsstärkeren Linearbeschleuniger jedoch bald vom Markt gedrängt.

Linearbeschleuniger

Das ebenfalls nach Wideroe (1928/39) entwickelte Prinzip der axialen Beschleunigung von

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Elektronen im elektrischen Feld durch Mikrowellen wurde im Linac (linear accelerator, LINAC) realisiert. Vorgeschlagen wurde die Nutzung eines Linearbeschleunigers zur Strahlentherapie in Europa schon 1974 von Larsson (Grosu et al.; Larsson et al. 1974). Erste klinische Anwendungen für die stereotaktische Radiochirurgie wurden von Betti und Derechinski 1984 beschrieben sowie kurze Zeit später von Colombo et al. (Betti und Derechinsky 1984; Colombo et al. 1985; Hartmann and Schlegel 2006). Der erste klinisch-therapeutischer Ersteinsatz eines Linearbeschleunigers (LINAC) in Europa erfolgte 1953 am Hammersmith Hospital London. Etwas früher entwickelte in Kalifornien in den 50er-Jahren der Chef der Abteilung für Radiologie in der Stanford Universität die Idee der Behandlung menschlicher Tumoren mithilfe von Linearbeschleunigern. Er konzipierte mit Edward Ginzton, einem Physiker derselben Universität LINACs, mit denen er bereits 1957 u.a. Retinoblastome von Kindern bestrahlte und anhaltend Rezidivfreiheit erzielte (Ginzton et al. 1958; GINZTON et al. 1957; Kaplan 1965).

Das Therapieprinzip des LINAC wurde früher auch als stereotaktische Konvergenzbestrahlung bezeichnet. Darunter versteht man die Summation der Dosiskonzentration im Zielvolumen durch Rotations- oder Stehfeldbestrahlungen aus verschiedenen Raumrichtungen (Hartmann et al. 1985). Linacs bestehen allgemein aus fünf Komponenten: dem Modulator (mit Klystron oder Magnetron = Hochfrequenzgenerator), der Beschleunigungseinheit im Gantry (Elektronenquelle, Kühlaggregat, Vakuumpumpe, Beschleunigungsrohr), dem Strahlerkopf (Umlenkmagnet, Photonetarget, Kollimatorsystem) sowie aus Bedienungspult und der Energieversorgung (Abbildung 1-9). Bei den Linacs unterscheidet man zwischen dem Prinzip der Wanderwellen- und der Stehwellenbeschleunigung. Wie der Name schon sagt, werden die in der Gantry (Tragarm) vom Injektor (Elektronenkanone) in das Beschleunigungsrohr eingeschossenen Elektronen auf bis zu ca. 99% Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Dies geschieht entweder durch (Mikro-)Wanderwellen in einem Rohr von ca. 2 m Länge oder durch eine stehende Welle, die die Elektronen von rückwärts in Vorwärtsrichtung beschleunigt. Der Strahlerkopf des Linacs ist für die Umlenkung des Elektronenstrahls um 270° und die Erzeugung von Bremsstrahlung für den Photonenbetrieb zuständig. Zusätzlich glättet er das aus dem Umlenkmagneten zugeleitete Elektronenbündel von 3 mm Durchmesser und weitet es durch Streufohlen auf, bevor der Strahl das Gerät verlassen kann. Strahlkollimierung (=Einblendung bzw. „Zuschneiden“ durch Multileaf-Kollimatoren), Dosis(-leistung)messung, Ausleuchtung des Therapiestrahls und Keilfilterung gehören ebenfalls zu den multiplen Aufgaben des Strahlerkopfes. Die Stehwellenmethode benötigt weniger Energie und die Geräte können durch das Fehlen der Beschleunigungsstrecke kompakter konzipiert werden (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007; Hartmann und Schlegel 2006).



Abbildung 1-9: Clinac 2100 (http://www.varian.com/media/oncology/products/clinac/images/Clinac_D-Series_DBX_Illus.jpg)

Eine Weiterentwicklung und Modifikation vom Linac stellt das Cyberknife dar, das über einen Roboterarm mit 6 Freiheitsgraden um den Patienten bewegt werden kann und ursprünglich für die Radiochirurgie entwickelt wurde. Seit 2001 ist der robotergestützte Linac in den USA für die Anwendung am gesamten Körper genehmigt und seit 2002 auch in Europa. Das System basiert auf dynamischer Positionserkennung, wodurch „intraoperativ“ auch bewegte Zielvolumina detektiert und Positionsänderungen computergesteuert kompensiert werden können. Kritisiert werden kann an der Cyberknife-Technologie, dass Behandlungszeiten von 1-2 Stunden benötigt werden und die Dosisverteilung inhomogen ist (Grosu und Kortmann 2010).

Strahlenbiologie

Da der Mensch ständig natürlicher Strahlung (in der Atmosphäre etc.) ausgesetzt ist, hat der Körper Mechanismen entwickelt, um Schäden in den Körperzellen reparieren zu können. Es gibt auf DNA-Ebene verschiedene Reparaturmechanismen, die je nach Schädigung zum Einsatz kommen. Einmal gibt es die lichtunabhängige Exzisionsreparatur, bei der eine spezifische Endonuklease Pyrimidindimere erkennt und dort schneidet, sodass die DNA-Polymerase und Ligase die Lücke wieder schließen können. Dann existieren Postreplikationsreparaturen und lichtabhängige Reparaturen durch photoreaktivierende Enzyme (bei E.coli beobachtet) (Buselmaier 2009).

Eine Dosis von 1 Gy soll pro Zelle ca. 1500 Einzelstrangbrüche, 40 Doppelstrangbrüche, 200 Basenschäden, Störungen von Wasserstoffbrücken und Verbindungen innerhalb der DNA, sowie 450 sog. „Bulky-Lesions“ (Mehrfachschäden) verursachen. Viele Schäden (bis auf Bulky lesions) können von gesunden Zellen innerhalb von 2h bis max. 8h repariert werden (Richard Bauer 2005). Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) wird definiert als das

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Verhältnis der Dosis einer Referenzstrahlung zur Dosis einer Teststrahlung bei gleichem biologischen Effekt. Die RBW bezeichnet also die unterschiedliche biologische Effektivität. Je nach Strahlenart erfolgt eine bestimmte Art von Ionisationsverteilung im Gewebe, wodurch die Zellen subletal oder letal geschädigt werden. Die räumliche Verteilung wird durch den linearen Energietransfer (LET) ausgedrückt, der die Energieübertragung pro Wegstrecke darstellt (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007). Tabelle 1-2 gibt eine Übersicht über die Art der Strahlenfolgen für einzelne Organe.

| Strahlenfolgen | Organ | Zielgewebe | Symptome |
|----------------|-------------|----------------|--------------------|
| Akut | Haut | Epidermis | Epitheliolyse |
| | Schleimhaut | | Mukositis |
| | Haare | Haarfollikel | Haarausfall |
| | Hoden | Spermatogonien | Infertilität |
| Chronisch | Haut | Unterhaut | Fibrose |
| | Gehirn | Endothelien | Nekrose |
| | Rückenmark | Endothelien | Myelopathie |
| | Nieren | Nephronen | Niereninsuffizienz |
| | Lunge | Pneumozyten II | Fibrose |
| | Blase | | Schrumpfblase |

Tabelle 1-2: Allgemeine Strahlenfolgen in akut und chronisch unterteilt aufgelistet nach Organ, Gewebe und Symptomatik (nach Frank Lohr und Frederik Wenz 2007; Seegenschmiedt 2006)

Molekulare Radiobiologie

Der der Strahlentherapie zugrunde liegende Mechanismus basiert nach derzeitigem Wissen auf der DNA-Schädigung, die zum Absterben der Zellen führt. Neben der DNA werden auch andere Bestandteile der Zelle verändert, wodurch unterschiedliche Reaktionsmechanismen in Gang gesetzt werden können wie z.B. zytotoxische Reaktionen nach Mikrotubulus- oder Membranschäden. Diese für die Zelle toxischen Strahlenfolgen werden auch als MDS – multiply damaged sites (multiple Schäden) bezeichnet. DNA-Schäden versucht der Körper durch eigene spezialisierte Enzyme zu reparieren (Dikomey 1993; Gordon Steel 1991). Jedoch von der Reparatur unterschieden wird die Erholung (recovery) sublethaler Strahlenschäden, die durch Fraktionierung der Gesamtstrahlendosis ermöglicht wird und als Anstieg des Zellüberlebens definiert ist (Elkind und Sutton 1959; Gordon Steel 1991). Die individuelle Strahlensensitivität von Zellen wird laut Withers als die „4 R“ neben der Erholung von folgenden drei Faktoren repräsentiert: Reoxygenierung, Redistribution und Repopulierung (Withers, Rodney 1988). Nach Strahleneinwirkung werden in erster Linie gut oxygenierte Zellen aus der nächsten Umgebung um die Kapillarversorgung abgetötet. Die

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

weiter entfernt liegenden Zellen besaßen durch den Sauerstoffmangel eine relative Resistenz gegenüber der Strahlung. Wenn nun die kapillarnahen Zellen zugrunde gegangen sind bedeutet dies eine bessere Sauerstoffversorgung für die zurückbleibenden Zellen, sodass bis zur nächsten Strahlentherapie i.d.R. nach 24h eine gewisse Sensibilisierung dieser ehemals relativ resistenten Zellen erfolgt und diese bei der folgenden Fraktion zerstört werden können (Reoxygenierung). Bei der Redistribution geht man davon aus, dass sich die Zellen einer Zellpopulation in verschiedenen Phasen des Zellzyklus' befinden, die der Strahlenwirkung gegenüber unterschiedlich empfindlich sind. Nachdem nach der ersten Fraktion die Zellen in den empfindlichen Phasen vernichtet werden gehen die Zellen in den radioresistenten Phasen in empfindliche Phasen über und werden somit bis zur nächsten Fraktion radiosensibel. Repopulation beschreibt das Überführen von Zellen aus der Ruhephase (G₀-Phase) in die Wachstumsphase, indem sich durch das Absterben der radiosensiblen wachsenden Zellen das Nährstoff- und Sauerstoffangebot für die übrigen Zellen verbessert. Durch das Übertreten in die Wachstumsphase bei ausreichendem Sauerstoffangebot werden diese Zellen wiederum strahlensensibel. Während durch Recovery und Repopulierung der Tumorzellen die Strahlenwirkung an Effektivität abnimmt, wird sie durch die Faktoren Reoxygenierung und Redistribution verstärkt. Unter dem Begriff Radiosensitivität versteht man die Art und Weise, auf die ein Tumor auf Strahleneinwirkung anspricht. Davon zu unterscheiden ist die Radiokurabilität, die davon abhängt wie groß der Tumor ist und an welche (Risiko-)Strukturen er grenzt (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007b; Withers, Rodney 1988). Um die maximale Tumorkontrolle bei einer minimalen Rate an akzeptierten Nebenwirkungen zu erreichen wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven entwickelt (Abbildung 1-10). Diese Kurven spiegeln den Zusammenhang zwischen der Dosis-Wirkungskurve der erwünschten Wirkungen (Tumorkontrolle) und der unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) wieder und wurden erstmals 1936 von Hermann Holthausen, einem Professor für Radiologie an der Uni Hamburg veröffentlicht (nach Holthausen 1936 aus Pötter et al. 2010). Das Verhältnis dieser beiden Kurven zueinander entspricht der therapeutischen Breite (Abbildung 1-10).

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

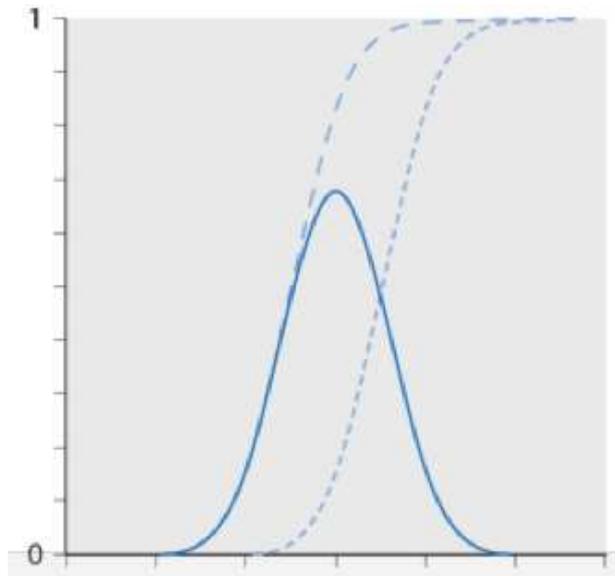


Abbildung 1-10: Therapeutische Breite - Kurve: D2-D1 (aus Hiddemann Band 1: Pötter et al. 2010 Abb. 22.5)

Dabei wird die Wahrscheinlichkeit einer zur erwartenden Nebenwirkung in Abhängigkeit von der Dosis als Toleranzdosis (TD) angegeben. Die TD5/5 ist dann die Toleranzdosis, bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% innerhalb von 5 Jahren Nebenwirkungen zu erwarten sind (nach Holthusen 1936 aus Pötter et al. 2010). Für die meisten Organe sind diese Toleranzdosen inzwischen bekannt und variieren je nach Empfindlichkeit von Organ und Gewebetyp (siehe Emami et al. 1991). In der Behandlungsplanung können mithilfe validierter Rechenmodelle Wahrscheinlichkeiten der Tumorkontrolle mit Risiken des Auftretens von Nebenwirkungen am Normalgewebe ins Verhältnis gesetzt werden (Kehwar et al. 1995; Lyman et al. 1992; Pötter et al. 2010). Diese Beziehung veranschaulichen die Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs), die 1979 in einer Publikation von Shipley et al. von Goitein und Verhey konstruiert worden sind (Shipley WU 1979). Ein solches Dosis-Volumen-Histogramm wird in Abbildung 1-11 gezeigt.

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

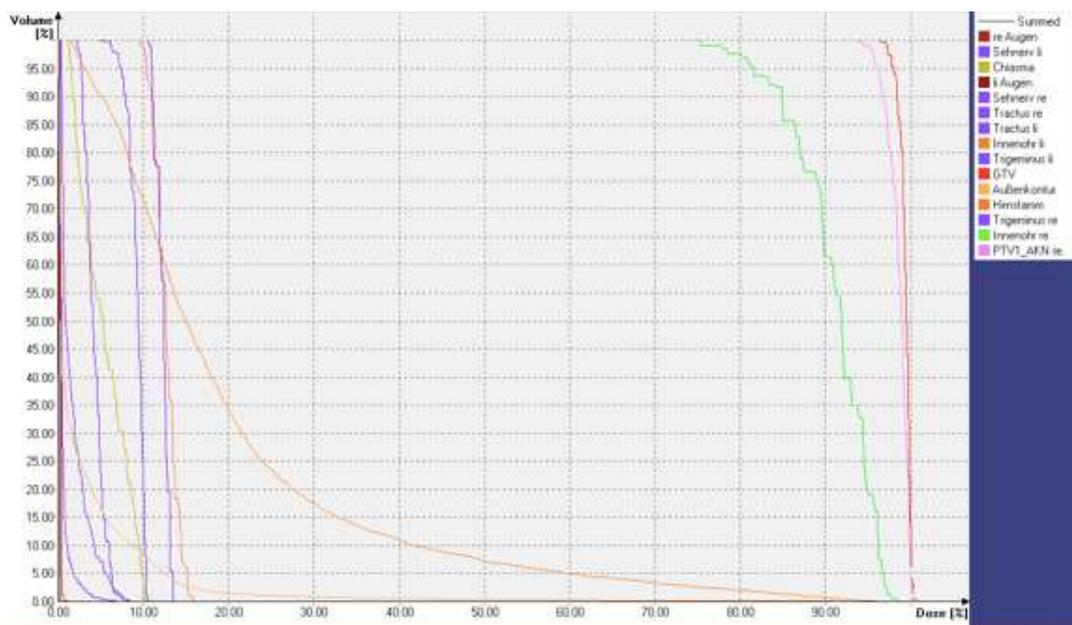


Abbildung 1-11: Dosis-Volumen-Histogramm von einem VS-Patienten an der Klinik für Strahlenheilkunde in Freiburg. Ganz rechts kann man die drei Kurven mit der höchsten Strahlenapplikation erkennen, die Dosisverteilung auf GTV (Kurve ganz rechts), das PTV (mittlere Kurve rechts) und das rechte Innenohr (die 3. Kurve von rechts) bei SFST eines VS rechts bezeichnen.

DVHs können heutzutage im Rahmen der Behandlungsplanung auf der Basis von dreidimensionalen Rekonstruktionen von CT-Aufnahmen in eine zweidimensionale Grafik übertragen werden. Es werden meistens in einem DVH die Kurven der Zielorgane sowie der Risikoorgane bzw. benachbarten Organe abgebildet, sodass die Strahlenbelastung der Organe in Abhängigkeit von der Lage im dreidimensionalen Raum bei Therapie abgeschätzt werden kann. Somit dient das DVH der Beurteilung der Auslastung des HR-CTV (high risk clinical target volume) und der Belastung der Risikoorgane (Wannenmacher et al. 2006). Individuelle Toleranzdosen nach Strahleneinfluss auf Gewebe zeigt Tabelle 1-3.

Tabelle 1-3: Die Tabelle zeigt spezielle Toleranzdosen für Gewebetypen, die radiogener Strahlung ausgesetzt sind (Emami et al. 1991; Lohr und Wenz 2007)

| Gewebe | Toleranzdosen für RT (ED) |
|----------------------------|---|
| Gehirn | TD 5/5 für Ganzhirn-RT 45 Gy, für 30% Teilhirn 60 Gy |
| | Ganzhirn: Schwellendosis für Nekrose ca. 10 Gy, steiler Anstieg Wskt ab ca. 25 Gy. Leukenzephalopathie nach MTX plus RT > 20 Gy |
| | 2,5% Radionekrosen bereits bei 50 Gy 6,5% bei 64,8 Gy (RTOG low grade glioma trials [Shaw, JCO, 2002]) |
| Hirnstamm | 60 Gy an Oberfläche 50 Gy im Zentrum |
| Hypophyse | Bei > 25 Gy Reduktion des GH-Spiegels, andere Hormone sinken erst bei Dosen > 40 Gy. |
| Hypothalamus | > 18 Gy Reduktion des Wachstumshormonspiegels, andere Hormone sinken erst bei Dosen > 30 Gy. |
| Auge | Retina: < 40 Gy TD 20/5 ca. 50 Gy TD 90/5 ca. 60 Gy 100%iger Funktionsverlust ist bei 70 Gy zu erwarten [Parsons, IJROBP, 1994] |
| Sehnerv/Chiasma | Chiasma/ Sehnerv 8 Gy Sehbahn 8–12 Gy SFST: TD 5/5 ca. 60 Gy, daher Applikation von 57,6 Gy/1,8 Gy ED möglich |
| Hörnerv und N. facialis | 12-15 Gy |

Laut Grosu et al. wurden zur Errechnung der Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten nach inhomogener Bestrahlung eines Organs Modelle entwickelt, die auf der Toleranzdosis 50 (TD 50/5) nach Emami et al. basieren, auch genannt NTCP-Werte (Normal tissue complication probability), um die Wahrscheinlichkeiten für Strahlenschäden eines Organs angeben zu können (Grosu et al. 1998). Im Falle einer wiederholten Strahlentherapie des Gehirns, unter Voraussetzung eines Jahres Latenzzeit zwischen den Behandlungen, gilt laut Wenz bei RC eine Maximaldosis von insgesamt 15-24 Gy. Bei SFST werden max. 60 Gy GD mit ED von 2 Gy empfohlen, solange unter Schonung der Risikoorgane nur kleine

Teilbereiche des Gehirns involviert sind, für größere Bereiche nur mit 40 Gy zu ED 2 Gy (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007b).

Risiko der malignen Transformation

Angaben in der aktuellen Literatur zu strahleninduzierten malignen Tumoren variieren von <1% nach RC und 1-3% nach SFST (Yanamadala et al. 2013). Hasegawa berichtet von einer malignen Entartung in einem von 440 Fällen nach GK-RC, was einer Inzidenz von 0,3% entspricht. Nicht außer Acht lassen sollte man das Risiko der malignen Entartung als Prozess, der auch ohne Strahlentherapie einen kleinen Teil der gutartigen Tumore betrifft und laut Literatur ohne NF-2-Assoziation bei ca. 0,14% liegt. Das Vorliegen einer NF-2 erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entartung zusätzlich (Yanamadala et al. 2013). Baser et al. untersuchten 1348 NF-2-Fälle und zeigte für NF-2-Patienten, die in der Vergangenheit radiotherapiert worden sind ein 14faches Risiko maligne Hirntumoren zu entwickeln mit einer Inzidenz von 10% bei radiotherapierten Patienten und 0,7% bei nicht bestrahlten Patienten (Baser et al. 2000).

Tanbouzi et al. fassten alle Fälle der malignen Transformation nach Radiotherapie von VS zusammen und fanden in der derzeitigen Literatur 26 Fälle bestehend aus 13 NF-2-assoziierten und 13 sporadischen VS. Zählt man hier noch die nachfolgenden Fälle von Schmitt et al. (Sarkom), Hasegawa (nicht spezifiziert) und Yanamadala (MPNST) hinzu, kommt man auf insgesamt 29 Fälle, von denen 16 maligne Transformationen ihren Ursprung in sporadischen VS hatten. Sieben Fälle darunter entstanden „de novo“ aus der Region des bestrahlten Gebietes. Hierbei handelte es sich um 3 GBM (1x NF-2), ein Sarkom (NF-2), ein malignes Ependymom (NF-2), ein malignes Meningiom (NF-2) und einen malignen Nervenscheidentumor (MPNST) sowie darunter 4 Patienten mit NF-2 (Tanbouzi Husseini et al. 2011). Bis auf zwei fragliche maligne Transformationen mit NF-2-Assoziation, die ohne histologischen Nachweis allein durch starkes Tumorwachstum aufgefallen sind, gab es unter den restlichen 27 Fällen insgesamt 13 MPNSTs, 5 Sarkome, 3 Glioblastome, 3 Tritontumore, 1 Ependymom, 1 Meningiom, und den von Hasegawa als histologisch maligne identifiziert, jedoch nicht weiter spezifizierten Fall. Zwei der 29 Fälle wurden nach SFST detektiert, wobei darunter ein Patient mit NF2 ein Sarkom entwickelte und der andere Patient aus einem sporadischen VS ein Glioblastom. Yanamadala et al. (2013) haben ebenfalls Fälle von malignen Vestibularisnervtumoren aus der Literatur zusammengefasst und von einer malignen Transformation bei einer Patientin am eigenen Institut berichtet. Sie berichten mit Fokus auf 6 Tumore, die nachweislich benigne vor RT gewesen sind, da hier pathologische Gutachten vorlagen und die Tumore vor RT bereits reseziert worden sind.

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Fünf Kriterien wurden bereits 1985 von Cahan und Woodard aufgestellt, um einen Tumor als strahleninduziert einzuordnen (Cahan et al. 1948):

- Latenz zwischen Radiotherapie und Tumorentwicklung
- Tumourursprung in der bestrahlten Region
- Tumor ist histologisch abgrenzbar vom ursprünglich bestrahlten Gewebe
- Hinweise durch die Bildgebung, dass der fragliche Tumor noch nicht vor Radiotherapie bestand
- Der Patient hat keine genetische Prädisposition für Krebs

Ergänzt werden könnte hier noch, dass i.A. eine Latenzzeit < 6 Monate untypisch für strahleninduzierte Malignität ist. Während Hasegawa et al. (2013) sogar eine Latenzzeit von ≥ 5 Jahren für Radiochirurgie fordert spricht Cahan von der „5-Jahres-Heilungs-Periode“ (5-years-cure period) (Cahan et al. 1948). Fraglich ist die Radiotherapie-induzierte maligne Transformation bei Fällen, die innerhalb von 6 Monaten bereits entartet sind. Insgesamt sind 3 der von Yanamadala et al. aufgeführten 26 Fälle innerhalb von maximal 8 Monaten entartet, alle weiteren Entartungen erstrecken sich von 1-19 Jahren. Inwieweit durch den MIB-1-Index (Molecular Immunology Borstel 1), bei dem das proliferationsassoziierte Antigen Ki/67 durch den monoklonalen Antikörper MIB/1 detektiert wird, Aussagen zu Tumorwachstum oder maligner Transformation gemacht werden können ist laut Yanamadala et al. noch unklar, sowie eine fragliche Assoziation mit dem Mitoseindex. Yanamadala et al. vermuten, dass bei der malignen Transformation ihres Patienten, die mit einem MIB-1-Index von 5,7% einherging, eine mögliche Assoziation zu einem höheren Entartungsrisiko vorliegen könnte, wenn man den Normindex von $\leq 4\%$ betrachtet (Yanamadala et al. 2013). Aufgrund der hohen Präzision der RC mit dem scharf begrenztem und meist relativ geringem PTV soll das Risiko für ein Sekundärmalignom in den nächsten 20 Jahren max. zwischen 0,01% und 2% betragen. Außerdem wird versucht, gesundes Gewebe möglichst zu schonen und das Risiko für eine spätere Entartung mit einer hohen ED/GD zu mindern, indem eine hohe Zytotoxizität erzielt wird. Laut Muracciole scheint das Risiko eher auf das den Tumor umgebende gesunde Gewebe zuzutreffen, da es einer zwar niedrigeren, aber mutagenen Strahlendosis ausgesetzt ist (Muracciole und Regis 2008). Bari et al. berichten von einer Übersicht über bis dato berichtete VS-Entartungen nach Therapie, eingeschlossen einer Fallstudie über eine NF-2-Patientin nach Radiatio an der dortigen Institution. Von den 8 Fällen maligner Entartung nach AKN-Therapie sind 50% in der Vergangenheit radiotherapiert worden und 50% rein chirurgisch behandelt worden. 50% der radiochirurgisch behandelten Patienten litten an Neurofibromatose Typ 2, während in der chirurgischen Gruppe nur sporadische VS vorhanden waren. Zudem wurde die RC bei den betroffenen Patienten mit Dosen von 14,4 bis 20 Gy therapiert. In der heutigen Routine werden dagegen keine ED über 13 Gy mehr angewandt. In beiden Gruppen wurden in mind. 50% Triton-Tumore

festgestellt. Triton-Tumore sind seltene aggressive periphere Nervenscheidentumore mit rhabdomyosarkomatöser Differenzierung, von denen es seit Diagnosestellung 1937 nur ca. 150 Fallberichte gibt und ca. 60% der Patienten bereits innerhalb von 2 Jahren versterben (Tripathy et al. 2010).

1.3.3.2 Stereotaktische Strahlentherapie

Der Begriff „Stereotaxie“ hat seinen Ursprung im Griechischen: *στερεός* *stereós* „starr“ und *τάξις* *táxis* „Anordnung“ und bezeichnet die Orientierung im dreidimensionalen Raum basierend auf einem kartesischen Koordinatensystem. Auf die klinische Situation übertragen bedeutet dies eine präzise Positionierung des Patienten in einem auf Computerberechnungen basierenden Koordinatensystem anhand eines fixen Punktes im Körper. Die Strahlendosis kann dadurch mit maximal geometrischer Präzision von < 1mm auf das exakt definierte Zielvolumen teletherapeutisch appliziert werden. Terminologisch werden hier die Begriffe „stereotaktische Strahlentherapie“ (SST) und „Radiotherapie“ (RT) als Überbegriff für die perkutanen Strahlentherapiemöglichkeiten verwendet und nicht wie in manchen Literaturstellen, mit stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie (SFST) gleichgesetzt. Der von Leksell eingeführte Begriff Radiochirurgie (RC) wird hier synonym mit „stereotaktischer Einzeittherapie“ oder „stereotaktischer Radiochirurgie“ verwendet. Die Begriffe „SST“ und „RT“ werden hier nun synonym verwendet und inkludieren sowohl „RC“ als auch „SFST“.

Die starre Positionierung des Patienten ist Voraussetzung für die Bestimmung eines optimalen Zielvolumens. Charakteristisch für die SST ist die Schonung des gesunden, den Tumor umgebenden, Gewebes durch einen steilen Dosisabfall (Flickinger et al. 2004; Flickinger et al. 2001; Flickinger et al. 1996). Das kleinste Volumen nach der ICRU50-Verordnung entspricht dem makroskopisch sichtbaren Tumolvolumen (GTV, gross tumor volume), wobei der Tumor selbst genau eingezeichnet wird (ICRU Report 50: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>). Das nächst größere Volumen ist das klinische Zielvolumen (CTV, clinical target volume), das dem GTV inklusive des Tumorausbreitungsgebietes (maligne Zellen in nächster Umgebung, Lymphknoten etc.) entspricht. In der VS-Bestrahlungsplanung können 1-2 mm Sicherheitssaum um das GTV eingezeichnet werden. Bei der Bestimmung des Planungszielvolumens (PTV, planning target volume), manchmal auch nur Zielvolumen genannt, wird ein Sicherheitssaum zum Ausgleich räumlicher Lageverschiebungen eingezeichnet, z.B. wegen der Atemverschieblichkeit der Lunge während der Strahlentherapie. Im Falle der VS-Behandlung muss man jedoch aufgrund der stereotaktischen Gegebenheiten erstens nicht mit Lageverschiebungen > 1-2 mm rechnen

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

und zweitens wegen der Gutartigkeit des Tumors kein großzügiges CTV definieren, sodass meist das PTV dem CTV entspricht und auch das GTV nur minimal kleiner eingezeichnet wird (Abbildung 1-12).

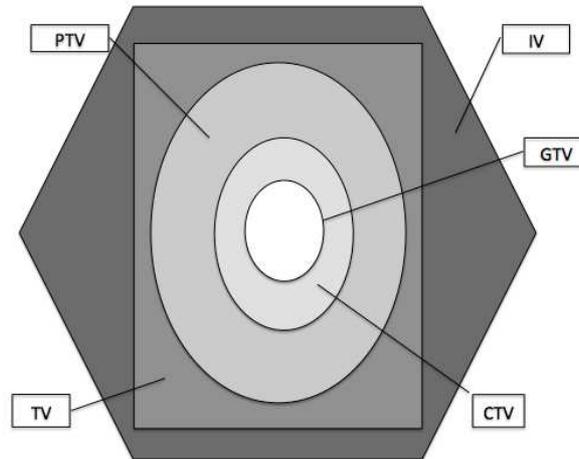


Abbildung 1-12: modifiz. nach ICRU 50 - definiert sind das bestrahlte Volumen (IV), das behandelte Volumen (TV), das Planungszielvolumen (PTV), das klinische Zielvolumen (CTV) und das makroskopisch sichtbare Tumervolumen (GTV)

Das behandelte Volumen (TV, treated volume) entspricht einer (von ICRU Report 50) festgesetzten Isodosenfläche einer bestimmten Energiedosis, die minimal und maximal für die Behandlung definiert wird (Abbildung 1-13). Zuletzt wird auch das bestrahlte Volumen (IV, irradiated volume) definiert, dem eine im Vergleich zur Normalgewebstoleranz signifikante Strahlendosis zukommt. Eine weitere Strahlentherapiegröße, der Dosisreferenzpunkt, ist der Punkt, an dem die spezifische Dosis verschrieben wird (z.B. Isozentrum), die für das PTV repräsentativ ist.

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

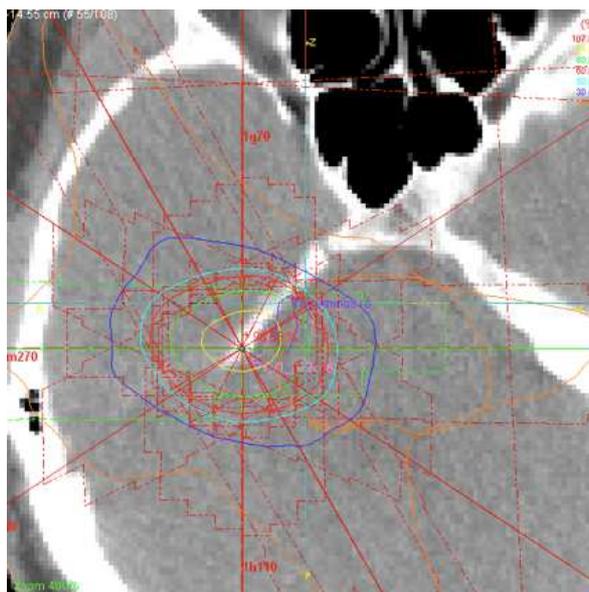


Abbildung 1-13: Isodosen-Regionen: GTV – CTV - PTV

Strahlentherapie kann heute durch mehrere, auf unterschiedlichen Prinzipien beruhenden Geräten, realisiert werden. Linearbeschleuniger gehören zu den aktuell verbreitetsten Geräten. Gamma Knifes, die Kobaltstrahler, gehören zwar nicht mehr zu den Innovationen, wurden aber in den letzten Jahren äußerst flächendeckend verwendet. Eine Innovation der letzten Jahre stellte das ursprünglich für die Radiochirurgie entwickelte Cyber Knife dar. Dies ist ein kompakt gehaltener Linac an einem robotergesteuerten Arm, der erstmals die Lage des Patienten durch den live-Vergleich von Voraufnahmen (MRT, CT) und Echtzeitröntgenaufnahmen aktualisieren konnte und so die emittierte Strahlung auf das Zielvolumen anpassen konnte. In München gibt es seit 2009 ein Protonentherapiecenter es und im Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) seit 2012 den weltweit ersten Linearbeschleuniger für Schwerionentherapie (http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/hit/dokumente/HIT_Broschuere.pdf). Linearbeschleuniger werden derzeit immer weiter optimiert. Die Freiburger Uniklinik installierte als erste Klinik europaweit einen Truebeam®-LINAC. Dieser Linac kann anhand von ca. 100.000 Datenpunkten während eines Umlaufs um den Patienten alle zehn Millisekunden die Position des Patienten neu erfassen und so eine noch präzisere Strahlenabgabe gewährleisten (<http://www.variantruebeam.com/press/index.html>).

Man muss über 60 Jahre zurückgehen, um die Ursprünge der klinischen Strahlentherapie zu betrachten. Lars Leksell, Professor für Neurochirurgie am Karolinska-Institut in Schweden, hatte in den 60er Jahren des 20. Jhds. zusammen mit dem Physiker Börje Larsson an der Universität in Uppsala, die nach ihm sog. Radiochirurgie entwickelt (Leksell 1951). Schon 1951 berichtete Leksell über „die stereotaktische Methode und die Radiochirurgie“, wobei der Begriff Radiochirurgie lediglich im Titel der Publikation aufgetaucht war (Leksell 1951). Er

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

definierte die stereotaktische Radiochirurgie 1988 als ein Verfahren, bei welchem einzeitig eine hohe Energiedosis einer ionisierenden Strahlung auf ein genau definiertes und stereotaktisch lokalisiertes intrakranielles Gewebenvolumen appliziert werde (Leksell 1988). Nach Therapieanordnungen mit Tieren behandelte er 1951 die ersten Patienten radiochirurgisch (Leksell 1951). Im Jahre 1968 wurde in Stockholm nach beinahe 20 Jahren Entwicklung das erste Gamma Knife installiert. Dieses Gamma Knife enthielt 201 fixierte Kobaltstrahlungsquellen. Damit wurde es erstmals den Medizinern möglich, intrakranielle Tumoren nichtinvasiv behandeln zu können. In den 70er Jahren folgte die Entwicklung von Linearbeschleunigern, welche die Möglichkeit zur Erstellung neuer Fraktionierungskonzepte gab. Durch die Entwicklung von Micro-Multileaf-Kollimatoren in Heidelberg mit einem Blattabstand von 1 mm, konnte eine optimale Feldanpassung für irregulär geformte Zielgewebe erzeugt werden und irreguläre VS konformal und gleichmäßig radiotherapiert werden (Abbildung 1-14) (Schlegel et al. 1993).

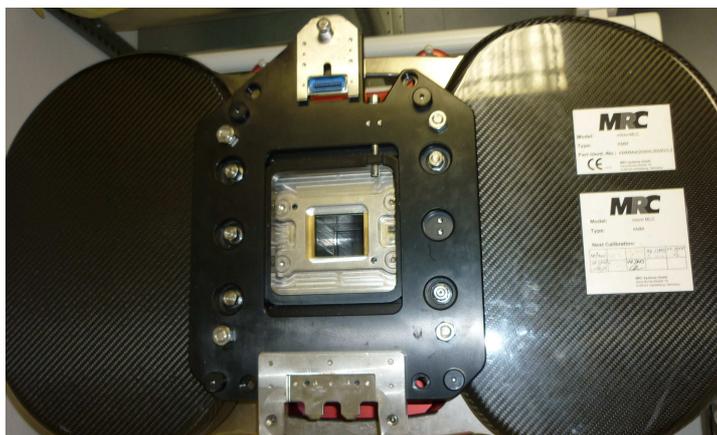


Abbildung 1-14: Micro-Multileafkollimatoren der Klinik für Strahlenheilkunde der Universitätsklinik Freiburg; in der Mitte kann man die 1-mm-dünnen Leaves sehen

Die Therapie mit einem konventionellen Linearbeschleuniger bietet somit eine konformale und unter einem Millimeter genaue Strahlendosisapplikation auf exakt definierte Zielvolumina. Auch hier wird durch einen steilen Dosisabfall außerhalb des Tumors das gesunde Gewebe weitestgehend geschont.

IMRT

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie („intensity modulated radiotherapy“, IMRT) ist eine Art Zusatzmodul bzw. Verbesserung in der Technik der Therapie und dient der Behandlung irregulärer Zielvolumina durch die „Modulation“ der Strahlendosis innerhalb der Bestrahlungsfelder. Per Multileaf-Kollimatoren kann eine dynamische Feldanpassung während der Strahlentherapie erfolgen. Ca. 80-120 Multileaf-Kollimatoren können individuell vom Computer gesteuert werden und die Bestrahlungsfelder modulieren. Bei dem System

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

der dynamischen „volumetric modulated arc therapy“, VMAT oder IMAT erfolgt die Modulation der Dosisabgabe kontinuierlich während der Rotation des Gerätes. Bei der statischen Methode werden nach dem „Step-and-shoot“-Prinzip die einzelnen Segmente der Felder nacheinander abgestrahlt (Grosu und Kortmann 2010).

IGRT

Mit Image guided radiotherapy – bildgesteuerter Radiotherapie – können Lagerungsungenauigkeiten oder Bewegungen des Patienten kompensiert werden. Ermöglicht werden kann dies durch ein zusätzlich im Raum angeschlossenes CT, durch ein Cone-beam-CT oder durch ein in den Linac integriertes CT (Kuhn et al. 2011). Direkt vor Bestahlungsdurchführung werden aktuelles CT und Planungs-CT über knöchern-anatomische Orientierungsmarken, wie z.B. den Orbitagrenzen, durch Ausgleichsbewegungen des Patiententisches „gematcht“.

Stereotaktische Radiochirurgie

Die Stereotaktische Radiochirurgie (RC) ist die einzeitige Strahlentherapie eines Zielvolumens unter Verwendung eines kartesischen Koordinatensystems im dreidimensionalen Raum. Ziel der RC ist beim VS eine Verringerung des Tumolvolumens in den Monaten nach RC bzw. wenigstens ein Wachstumsstillstand. Durch die hohe Präzision bei der stereotaktischen Strahlentherapie (STT) kann das Zielvolumen mit einer hohen Einzeldosis behandelt werden, wobei hierbei die Schonung der Risikoorgane in erster Linie durch topographische Überlegungen erfolgt. Indikationen für RC sind v.a. gut abgrenzbare, kleine Läsionen wie Vestibularisschwannome, Meningiome, ZNS-Metastasen und Hypophysenadenome. Besonderen Erfolg hat die RC auch bei AVM (arteriovenösen Malformationen), da hierfür chirurgische Eingriffe ein hohes Risiko bargen (Leksell 1983). Ursprünglich verwendete der Neurochirurg Leksell 1951 für die erste stereotaktische Einzeitbestrahlung am Patienten Protonenstrahlung, mit dem Ziel, extrapyramidale Bewegungsstörungen nichtinvasiv zu behandeln (Debus et al. 1999). Die erste radiochirurgische Sitzung mit Röntgenbremsstrahlung führte Leksell an einem im stereotaktischen Ring fixierten Patienten mit einer 200 kv – Röntgenröhre durch (Grosu et al.; Leksell 1951). Die erste radiochirurgische Behandlung an einem VS-Patienten führte Leksell 1969 an einem Cyberknife durch. Radiochirurgie kann sowohl am Gamma-Knife (Kobaltquelle), als auch an einem adaptierten LINAC oder am Cyber-Knife, durchgeführt werden. Die RC hat das Ziel, die Tumorzellen mit einer einzigen Dosisfraktion zu zerstören. Abhängig davon, welches und wieviel Gewebe auf dem Weg zum bestrahlenden Gebiet

durchdrungen wird, kann es aufgrund der hohen Einzeldosis zu unterschiedlichen Nebenwirkungen kommen.

Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie

Appliziert man die stereotaktische Radiotherapie in mehreren kleinen Einzeldosen, spricht man von fraktionierter Strahlentherapie (SFST). Bei der konventionellen SFST werden die Fraktionierungen des ICRU Report 50 eingehalten. Teilt man dieselbe Behandlung in weniger Einzeldosen als vorgesehen, nennt man dies „Hypofraktionierung“.

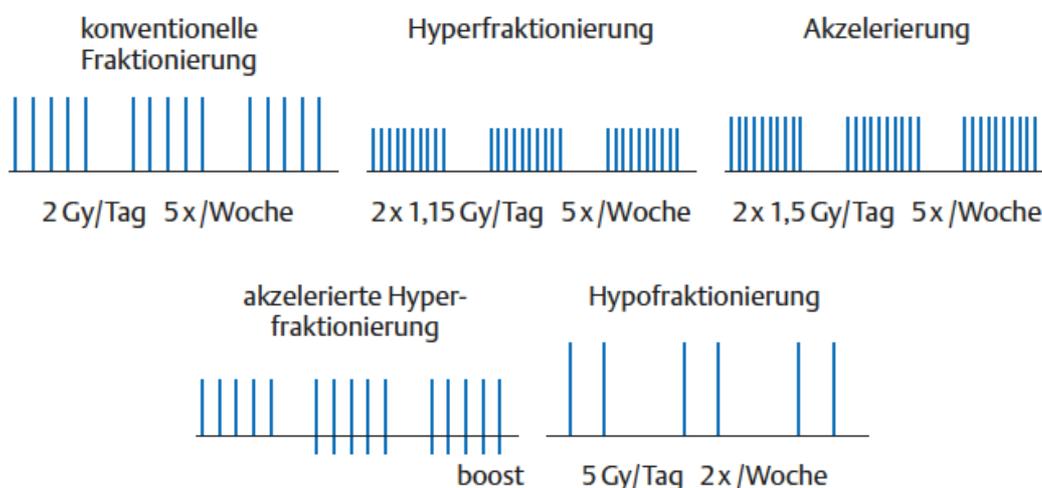


Abbildung 1-15: Fraktionierungsmöglichkeiten: konventionelle Fraktionierung mit max. 2Gy/d 5x/Wo; Hyperfraktionierung mit mehreren Fraktionen/d 5x/Wo; Akzelerierung mit höheren Einzeldosen 2x/d; Hypofraktionierung ED > 2 Gy 1x/d, akzelerierte Hyperfraktionierung kann mit Boost-Gaben einhergehen (aus Kuhn et al. 2011 (Abb. 5.8))

Hierbei macht man sich neben der schon erwähnten stereotaktischen Präzision und dem biologischen Geschick der zelleigenen Reparaturvorgänge auch den zeitlichen Abstand zwischen den niedrigeren Einzeldosen zu Nutze. Da man davon ausgeht, dass nach spätestens 4–6 h die meisten Reparaturvorgänge abgeschlossen sind, kann durch Fraktionierung mit Pausen von mindestens 6h das Risiko für Nebenwirkungen im Normalgewebe signifikant gesenkt werden (Fowler 2001; Grosu et al.; Hall und Brenner 1993; Schlegel et al. 1993). Da Tumorzellen über schlechtere DNA-Reparaturprozesse verfügen als gesunde Zellen, macht man sich dies bei der Fraktionierung zu Nutze. Die Gesamtdosis wird in kleinere Dosen aufgeteilt und in täglichem Abstand (ca. 5x/Woche) auf das Tumorgewebe appliziert. Durch diese Aufteilung werden insgesamt mit derselben Dosis weniger Zellen abgetötet als bei einzeitiger Applikation. Während die Tumorzellen stark geschädigt werden, erholen sich in der Zeit bis zur nächsten Fraktion die gesunden Zellen aufgrund zelleigener Reparaturmechanismen von subletalen Schäden. Durch das

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Normalgewebe kann somit eine höhere Maximaldosis toleriert werden. Durch Fraktionierung wird zudem der Elektivitätsfaktor weiter verbessert, der definiert ist durch den Strahleneffekt am Tumorgewebe im Verhältnis zum Strahleneffekt am Normalgewebe. Besonders, wenn das Zielvolumen in unmittelbarer Nähe zu Risikostrukturen liegt, wird die Indikation zu SFST erwogen, sowie bei Vorliegen größerer Zielvolumina. Hierzu zählen neben Akustikusneurinomen über 15 mm Durchmesser auch die Meningiome, Rezidivgliome, Hypophysenadenome und Kraniopharyngeome. Ermöglicht wurde die fraktionierte Behandlung der Patienten unter anderem durch die Entwicklung nicht-invasiver Fixationssysteme, die im Laufe mehrerer Sitzungen an- und abgelegt werden können (Grosu et al. 2001; Schlegel et al. 1993). In der Diskussion um die Ursachen für die Strahlenresistenz mancher Gewebe wird durch das Gesetz von Bergonié und Tribondeau (Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit vom Differenzierungsgrad) die bessere Reparaturfähigkeit subletal vorgeschädigter gesunder Zellen zu Tumorzellen nach Strahlenschäden erklärt, indem im Sinne der Homöostase zelluläre und humorale Faktoren die Regenerationsfähigkeit unterstützen (Kauffmann et al. 2006).

Um die biologische Wirkung unterschiedlich fraktionierter Strahlendosen vergleichen zu können bedient man sich des linearquadratischen Modells. Dieses Modell setzt Zellüberleben und Dosis ins Verhältnis, sodass für die jeweiligen Gewebe ein entsprechender Wert (α/β) abgelesen werden kann, der in Abhängigkeit von einer bestimmten Dosis, den Kliniker auf das Risiko von Strahlenspätchäden hinweist. Hohe Werte stehen für früh reagierende Gewebe (Wert zwischen 7-20 Gy) und niedrige Werte (zwischen 0,1-5 Gy) für spät reagierende Gewebe, wie z.B. das Cerebrum (Kauffmann et al. 2006). Dabei entspricht α der linearen Komponente bzw. geringem oder fehlendem Reparaturvermögen des Gewebes und β der quadratischen Komponente mit der höheren Reparaturkapazität. Viele Tumorgewebe zählen aufgrund ihrer geringen Reparaturfähigkeit zu den frühreagierenden Geweben (Grosu und Kortmann 2010).

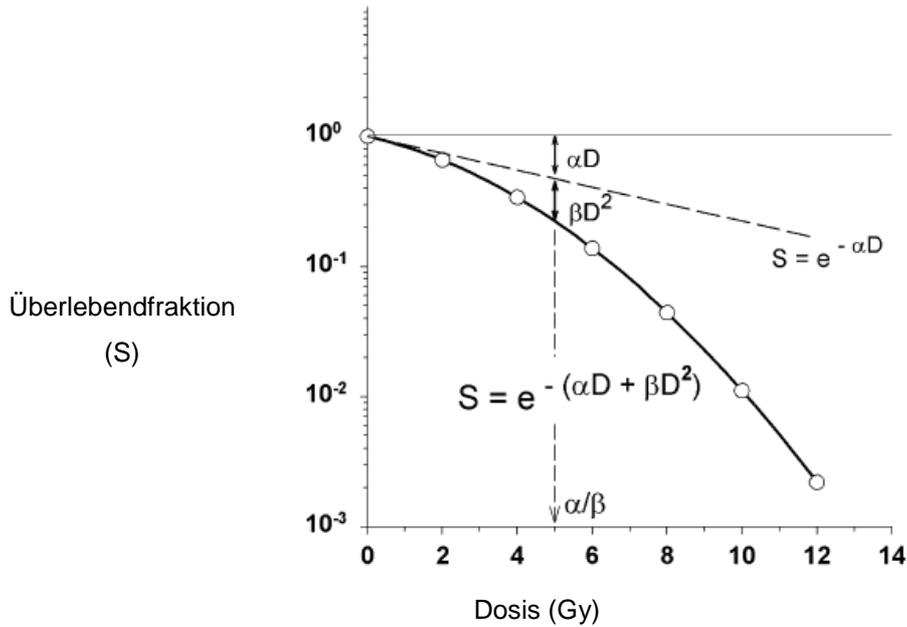


Abbildung 1-16: Das Linear-quadratisches Modell stellt das zelluläre Überleben als Dosisfunktion dar (Sauer 2009; Abbildung aus Weber und Wenz 2006)

Dieses Modell kann laut Sauer nur für die konventionelle Fraktionierung und die ersten beiden Dekaden des Zellüberlebens herangezogen werden. Am zuverlässigsten gibt es die Beobachtungen in einem Bereich von 1-5 Gy wieder. Die Dosis-Effekt-Kurve zeigt in einem derartigen Modell, ob ein Gewebe eher früh oder spät (ausgeprägte Schulter) reagiert. Durch dieses α/β -Modell können auch Berechnungen zur Gesamtdosis angestellt werden, wenn Einzeldosen im Fraktionierungskonzept verändert werden wollen:

$$D_{\text{neu}} = \frac{D_{\text{alt}} \times (\alpha/\beta + d_{\text{alt}})}{(\alpha/\beta + d_{\text{neu}}) D}$$

Abbildung 1-17: Berechnungsformel zur Veränderung von Fraktionierungskonzepten (D= Gesamtdosis d= Einzeldosis)

1.3.3.3 Behandlungsplanung

Zielvolumendefinition

Zur Zielvolumendefinition müssen sämtliche klinische Informationen und die vorliegenden Informationen aus der Bildgebung bedacht werden. Tumorcharakteristika wie Größe, Ausbreitung, Wachstumsverhalten und Strahlenempfindlichkeit, sowie die Nähe zu Risikoorganen bilden zusammen mit den 3D-Bilddaten die Grundlage für die Definition des

Zielvolumens (Abbildung 1-18).

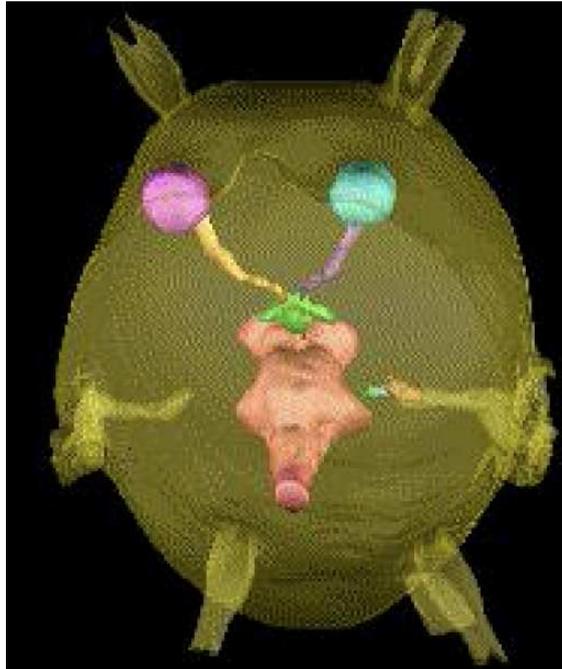


Abbildung 1-18: Schädel eines Akustikusneurinompatienten mit bereits eingezeichneten Risikostrukturen: Augäpfel rechts und links (türkis und rosa), N. opticus recht und links (lila und orange), Chiasma opticum (grün), Hirnstamm (fleischfarben); ipsilaterale Cochlea und Vestibularorgan auf der Abbildung rechts mittig neben dem Hirnstamm wurden ebenfalls markiert (Bild aus 3D-Datensatz der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg)

Besonders bei einseitiger Behandlung müssen die empfindlichen Risikostrukturen weitestmöglich umgangen werden. Dafür müssen diese Strukturen ebenfalls im 3D-Datensatz eingezeichnet werden. Das Tumolvolumen alleine wird als PTV definiert. Falls mit Positionsvariabilitäten zu rechnen ist, werden noch Sicherheitssäume mit eingezeichnet. Bei stereotaktischen Prozeduren mit einem Ringsystem ist kaum mit Ungenauigkeiten zu rechnen und auch bei den inzwischen sehr spezialisierten nicht-invasiven Maskensystemen reicht i.A. ein Saum von 1-2 mm. Durch das PTV inklusive des Sicherheitssaums ist das GTV definiert. Die Abgrenzung der Tumor- und Risikoorgangrenzen erfolgt in erster Linie in der MRT-Aufnahme. Das CT dient der physikalischen Berechnung zur Bestrahlungsplanung anhand der Voxel (Volumenelemente) aus den CT-Datensätzen. „Isotrope Voxel“ entsprechen Würfeln mit gleicher Kantenlänge im dreidimensionalen Raum. So sind multiplanare Planungen ohne Auflösungsverlust in 3D möglich (Kawrakow et al. 1996).

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

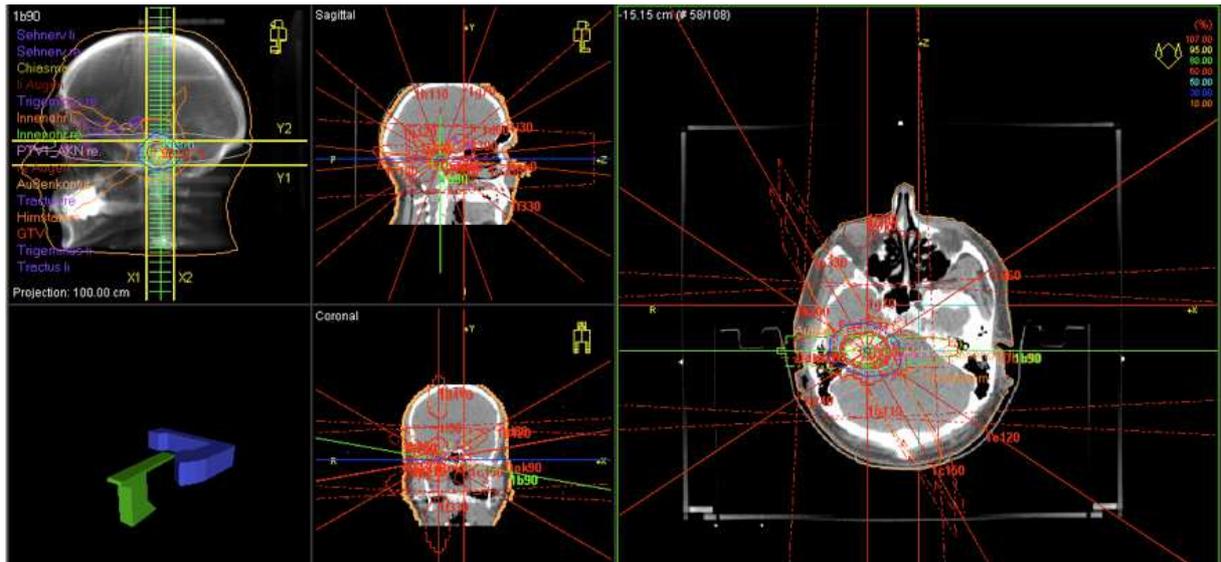


Abbildung 1-19: CT-Datensatz nach Planung eines rechtsseitigen VS (im Bild links) mit fertig definiertem PTV (lila), GTV (rot), Sicherheitssäumen und Risikostrukturen. Die Farbe der markierten Strukturen sind aus der Liste oben links in der Abbildung ersichtlich (Planungssoftware der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Freiburg)

Durch IMRT (siehe oben) kann die Strahlendosis innerhalb der Bestrahlungsfelder moduliert werden. Dies gilt v.a. für unregelmäßige Zielvolumina. Multileaf-Kollimatoren formen dabei die verschiedenen Bereiche innerhalb eines Feldes, die sich in ihrer jeweils applizierten Dosis unterscheiden. Je nach Ausstattung kann hiermit entweder die statische IMRT nach dem „Step-and-shoot“-Prinzip oder die dynamische IMRT durchgeführt werden (Grosu und Kortmann 2010).

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

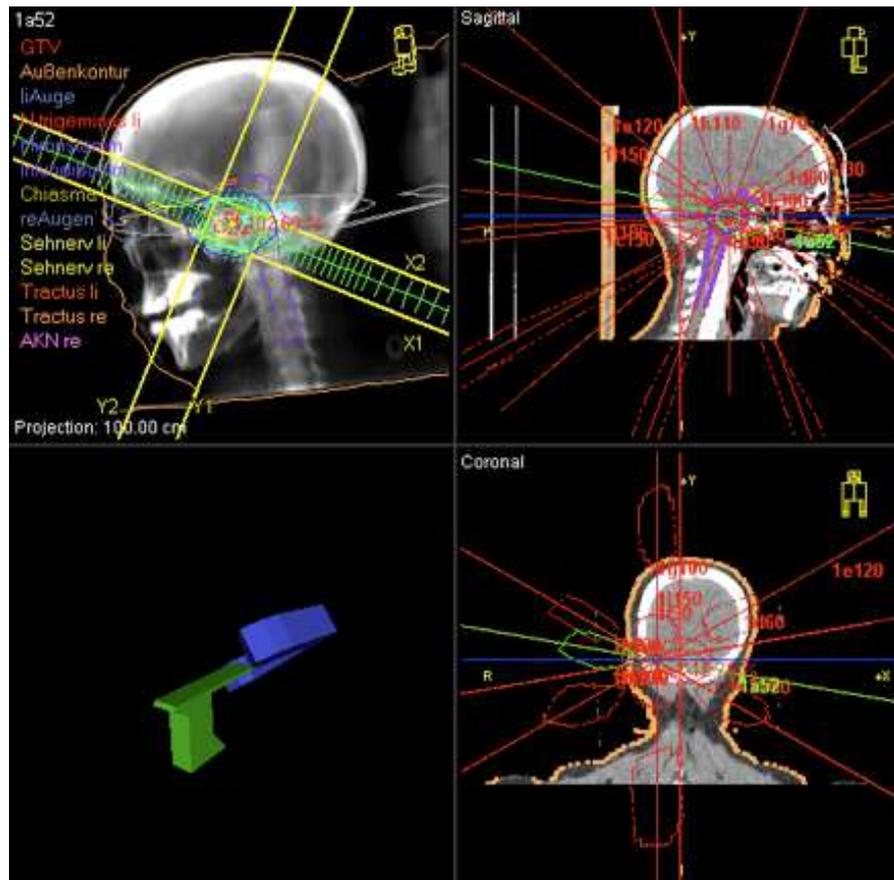


Abbildung 1-20: 3D-Bestrahlungsplanung in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Freiburg

Das Planungssystem ermöglicht die dreidimensionale (axiale, koronale und sagittale) Darstellung der Isodosenverteilung. Gemäß ICRU 50 wird eine Dosisinhomogenität von 95% bis 105%, bezogen auf den Referenzpunkt, toleriert.

Qualitätssicherung

Die Voraussetzungen für die Verwendung des Linac erfolgen nach anerkannten Protokollen (Report; Task Group 42, 1995, DIN 6827-1, 2001). Die Dosispezifikation erfolgt nach ICRU-Report 50 (1991) und der Erweiterung, dem ICRU-Report 62 von (1999). Für die Therapie mit Elektronen wird nach dem ICRU 29 vorgegangen. Therapien erfolgen leitlinienbasiert IMRT der DGMP und DEGRO (DGMP Bericht Nr. 19). Zielgrößen für einen Plan gemäß ICRU 50 sind Maximum X 107% und Minimum G 95% für die Isodosis (Frank Lohr und Frederik Wenz 2007).

Ringanpassung

Die Ringanpassung erfolgt durch (stereotaktische) Neurochirurgen unter Lokalanästhesie. Über üblicherweise vier Fixationspunkte am Schädel in Höhe der Hutkrempeleinie wird der stereotaktische Ring fixiert. Bis zur erfolgten Strahlentherapie wird er nicht mehr abgenommen.

Maskenanfertigung

Masken werden je nach Anforderung individuell für jeden Patienten neu hergestellt. Es existieren mehrere Arten von Maskensystemen (Brainlab, Leksell, hauseigene Fabrikate). Da die Masken bei fraktionierten Therapieprozeduren mehrere Male auf- und abgenommen werden müssen und das oft über viele Wochen, müssen die Masken aus einem Material hergestellt werden, das einerseits anfangs bei der Anpassung gut an die Anatomie des Patienten modelliert werden kann und sich dann aber um keinen Millimeter mehr dehnt oder verzieht. Dafür wird thermoplastisches Material verwendet, das nach der Anmodellierung hart wird und dann auch durch Schweiß oder Hitze nicht mehr weich wird. In den meisten Fällen werden zusätzlich zu der Anpassung an die oberflächliche Beschaffenheit des Patientengesichtes- und -kopfes noch knöchern begrenzte Strukturen genutzt, um maximale Positionsgenauigkeit zu erreichen. Brainlab und die hauseigene Technik verwenden hierfür Bisschienen oder Bisskeile, die mit der Maske starr verbunden sind. Im Falle einer drastischen Gewichtsabnahme des Patienten mit Verlust von Unterhautfettgewebe speziell im Bereich des Gesichtes, kann die Orientierung an knöchernen Kieferstrukturen als eine Art Eichung verstanden werden (Ph. D et al. 1994).

1.3.3.4 Simulation

Die Simulation erfolgt an einem Röntgenstrahler, der eigens zur Simulierung der strahlentherapeutischen Sitzung entwickelt und designt wurde. Es herrschen beinahe identische Bedingungen wie für die therapeutische Prozedur selbst. Sinn der Simulation ist eine nochmalige Evaluation und Prüfung aller Parameter und damit die Ermöglichung eines reibungslosen Ablaufes für die folgende Therapie.

1.3.3.5 Durchführung

Vor Beginn der Strahlentherapie wird der Patient auf der Liege der Linearbeschleunigervorrichtung platziert. Die präzise Positionierung zur Definition des Zielpunktes im Isozentrums des Zielvolumens für den Linearbeschleuniger erfolgt anhand

der Projektion eines Laserkreuzes auf den Lokalisator, wodurch ärztliches Personal und MTRAs eine millimetergenaue Anpassung durchführen können (Laser Setup). Die eigentliche Prozedur alleine dauert bei Fraktionierung meist nur 2-3 min bei VS-Therapie und bei Einzeithherapie ebenfalls unter 15 min. Je nachdem welche zusätzliche Technik verwendet wird, wie z.B. IMRT oder IGRT, kann sich die Zeit verlängern.

1.3.3.6 Nachsorge

Die Nachsorge dient vor allem der Beobachtung des Bestrahlungsergebnisses bzgl. Tumorkontrolle und Symptomveränderung. Auch etwaige Nebenwirkungen nach RT müssen dokumentiert werden. Das Nachsorgeprogramm beinhaltet bei VS-Therapie bildgebende, audiologische und klinische Kontrolle in regelmäßigem Abstand. In der hiesigen Institution erfolgt eine erste Wiedervorstellung nach 6 Wochen (ohne Bildgebung) und dann für 3 Jahre Nachsorge 2x/J, für die weiteren 5 Jahre jährliche Nachsorge und in den folgenden Jahren zweijährliche Kontrollen. Bildgebende Nachsorge besteht aus MRT-Kontrollen. Audiologische Kontrollen erfolgen meist in Form von Audiogrammen und die klinische Dokumentation beinhaltet einen neurologischen Check mit Fokus auf die Hirnnerven V, VII, VIII mit Schwindel, Gangstörung, Kopfschmerzen und vor allem der Hörfunktion.

1.3.4 Pharmatherapeutische Ansätze

Zur Entwicklung einer medikamentösen Therapie oder wachstumshemmenden Behandlung der VS werden seit Jahren die Grundmechanismen zur Entstehung der Akustikusneurinome untersucht. Erst bei ausreichendem Verständnis der molekularen Prozesse können Therapieansätze spezifisch erarbeitet werden.

Zu den vielversprechendsten Therapien zählen u.a. antiangiogenetische Ansätze, die über Tyrosinkinase-Rezeptoren anhand von Antikörpern wachstumsfördernde Signalwege blockieren können. Hierbei wird derzeit das Grundprinzip der Angiogenesehemmung besonders anhand eines speziellen humanisierten monoklonalen IgG-Antikörpers gegen VEGF, dem Bevacizumab, untersucht. Mautner et al. (2010) konnten nach sechs Monaten Therapie mit Bevacizumab verbesserte Hörfähigkeit bei einem Patienten feststellen. Als unerwünschte Wirkung wurde bei einem Patienten erhöhter Blutdruck festgestellt. Plotkin et al. (2012) berichten von Hörverbesserung bei 4 von 7 Patienten nach Bevacizumab-Einnahme. Hansen et al. (2006) konnten nachweisen, dass durch Hemmung von ErbB2 (Herceptin = Tyrosinkinase-Rezeptor, der die MAP-Kinase in Gang setzt), durch monoklonale Antikörper das VS-Wachstum effektiv gestoppt werden kann (Welling et al. 2007). Blockiert

der Antikörper den Rezeptor, können die Liganden, wie z.B. Neuroregulin-1, kein Wachstum mehr über diesen Rezeptor triggern (Hansen et al. 2006). Ammoun et al. (2010) identifizierten eine Überexpression von EGFR in in-vitro-Versuchen an aufbereiteten Zellen aus chirurgischem Resektat von VS-Patienten mit Lapatinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, der zur Behandlung des Her2/neu-positiven Mammacarcinoms zugelassen ist und indirekt Rezeptoren Erb1 (EGFR) und Erb2 (HER2/neu) hemmt. Außerdem zeigten sie, dass Lapatinib die ErbB2-Phosphorylierung in VS-Zellen hemmt und über die Beeinflussung weiterer Faktoren Zellproliferation vermindert. Phase-II-Studien stehen bereits an.

Altuna et al. (2011) untersuchte die Effekte von Imatinib (Gleevec®, Novartis, USA) auf das VS-Wachstum. Beobachtungen zufolge werden PDGFR- β und c-Kit in VS auffällig stark exprimiert. Imatinib, als kompetitiver und selektiver Inhibitor spezifischer Tyrosinkinasen, unter anderem von c-Kit und des PDGF-Rezeptors, wurde ursprünglich zur Behandlung der CML entwickelt (Deininger et al. 2005). So zeigten Altuna et al. durch Western-Blots, dass Imatinib in einer klinisch wirksamen Dosierung diese beiden Tyrosinkinasen durch Phosphorylierung herunter regulieren kann. Sie fanden an viral immortalisierten humanen VS-Zell-Linien (HEI193) heraus, dass Imatinib die Proliferation der besagten Faktoren dosisabhängig hemmen kann und dass es in den Zellzyklus eingreifen und Zelltod in HEI193-Zellen induzieren kann. Gefordert werden weitere Untersuchungen zu Interaktionen von Imatinib mit anderen in VS-Zellen exprimierten Tyrosinkinasen, sowie eingehendere Untersuchungen zu molekularbiologischen Eigenschaften der VS-Zellen. Auch von Yener et al. (2012) wurde die antiangiogenetische Wirkung des Präparates Imatinib untersucht. Hierbei fand die Arbeitsgruppe sowohl bei NF-2-assoziierten VS, als auch bei sporadischen VS eine hemmende Wirkung auf die Tumore. Da NF-2-assoziierte VS laut Yener et al. ein signifikant höheres angiogenetisches Potenzial aufweisen als sporadische VS, empfehlen die Autoren besonders bei NF-2-Assoziation VS z.B. nach frustranen Resektionen oder Radiotherapien Imatinib als potenzielle Behandlung. Aus Untersuchungen von Plotkin et al. (2010) zu Erlotinib, einem oralen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor, an NF-2-Patienten mit fortschreitendem VS, versprach man sich eine Wachstumshemmende Wirkung in VS, konnte jedoch keine eindeutigen Schlüsse ziehen, sodass weitere Untersuchungen dahingehend gefordert werden.

Andere Forschungsbereiche befassen sich mit dem Merlin-Protein, das durch eine Mutation am Genort 22q12.2 bei Neurofibromatose Typ 2 entsteht. Auch Ansätze mit apoptotischen Markern, wie dem Transkriptionsfaktor p53 oder dem proapoptotischen Faktor Bax sind aktuell Gegenstand der Wissenschaft (Sughrue et al. 2011; Welling et al. 2007). Messerli et

EINLEITUNG - THERAPEUTISCHE OPTIONEN

al. (2006) injizierten Mäusen Wildtyp-Merlin, welches über Herpes simplex-Vektoren übertragen wurde, in der Hoffnung, das Volumen zu vermindern.

Der Rolle von Östrogen bei der Entstehung der sporadischen VS wird derzeit weiter auf den Grund gegangen. Brown et al. (2011) stellten die Hypothese auf, dass in VS eine Hochregulation von Östrogenrezeptoren erfolgt, sodass durch weitere Forschung auf diesem Gebiet eine antiöstrogene Therapie für VS für die Zukunft für möglich gehalten wird.

2 MATERIALIEN UND METHODEN

Die Intention dieser Arbeit ist, eine große Datenanalyse über 446 Patienten mit 451 VS von drei der größten süddeutschen Universitätskliniken vorzustellen, die ihre Ergebnisse aus über 10 Jahren radiotherapeutischer Erfahrung in der Akustikusneurinomtherapie präsentieren, um die Therapie aufgrund der gesammelten Daten weiter für den Patienten optimieren zu können. Um auch das subjektive Feedback der Patienten mit in die Studie einzubeziehen, wurde die multizentrische Arbeit mit einer monozentrischen Befragung der Patienten zu Lebensqualität, sowie zu Zufriedenheit über die Abläufe und das Ergebnis ergänzt. Während es schon mehrere Veröffentlichungen über Langzeitergebnisse nach GK-RC gibt, gibt es für Langzeitvergleichsstudien noch Bedarf, v.a. hinsichtlich Tumorkontrollraten, Hörerhalt und Nervenerhalt.

2.1 Studiendesign

Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg gab es am 18.05.2011 ein positives Votum zur Durchführung der Studie mit der Antragsnummer 187/11 gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Die Patienten haben sich schriftlich mit der Auswertung ihrer Daten einverstanden erklärt.

Im Sinne der Primärforschung wurde eine nicht-interventionelle klinische (Therapie-)Studie konzipiert, die größtenteils auf der Erhebung einer sekundären (retrospektiven) Datenanalyse basiert. Auch wenn der Anspruch auf Randomisierung für die Autoren grundlegend besteht, ist eine Randomisierung im Rahmen der angebotenen Therapiemodalitäten schwer realisierbar. VS > 1,5 cm werden der fraktionierten Therapie zugeteilt, um hohe Strahlendosen in einer einmaligen Verabreichung auf ein größeres Gewebeareal zu vermeiden. Eine fraktionierte Therapie kann zwar „uneingeschränkt“ empfohlen werden, jedoch erstreckt sich diese Therapie über 5-6 Wochen, sodass deren Realisierbarkeit nicht zuletzt von der Lebensplanung des Patienten abhängt. Allein diese temporäre Komponente würde die Einwilligung in eine Randomisierung durch den Patienten entscheidend beeinflussen.

Die in Freiburg behandelten Patienten wurden anhand eines Fragebogens (6.2) persönlich zu Lebensqualität, Befinden nach Therapie und Symptomänderung seit Therapie schriftlich befragt. Der Fragebogen ist ebenfalls durch das Votum der Ethikkommission bestätigt worden. Die für diese Arbeit erhobenen Daten stammen aus der Klinik für Strahlenheilkunde

des Universitätsklinikums Freiburg, der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München und der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Eine etwas weniger aktualisierte Version dieser Daten befindet sich derzeit im Publikationsprozess. Im Rahmen dieser multizentrischen Kooperation wurden für diese Arbeit die Daten der beteiligten Kliniken mit deren ausdrücklichem Einverständnis zur Verfügung gestellt.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Rekrutierung Freiburg

Im Zeitraum vom 01. Juni 2011 bis zum 05. März 2013 wurden Patienten rekrutiert, die vom 01. Juni 1995 bis zum 15. März 2011 in Freiburg an der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg mit einzeitiger (RC) oder fraktionierter Strahlentherapie (SFST) an einem Vestibularisschwannom (VS) behandelt worden sind.

2.2.1.1 Einschluss-und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit der Diagnose Akustikusneurinom (ICD10: D33.3 Gutartige Neubildung der Hirnnerven; HN VIII nicht näher bezeichnet; WHO 2013). Der definierte Zeitraum für eine erfolgte Radiotherapie lag bei Juni 1995 bis 15. März 2011. Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 wurden mit eingeschlossen, aber im multizentrischen Rahmen separat ausgewertet. Im Ausland ansässige Patienten sind inkludiert in die Studie. Neurochirurgisch oder otologisch voroperierte Patienten wurden in die Studie mit aufgenommen, wurden aber für manche Analysen separat ausgewertet. Es wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, die mit VS-Diagnose alle sechs Monate nach dem Wait & Scan – Prinzip beobachtet wurden und keiner Therapie unterzogen worden sind. Patienten mit zeitgleich zerebral metastasierendem Tumor wurden aus der Studie ausgeschlossen, sowie Patienten mit vorher aufgrund anderer Diagnosen erfolgter zerebraler Radiotherapie.

2.2.1.2 Patientengut

Es wurden 78 Patienten erfasst, die vom 01. Juni 1995 bis zum 15. März 2011 radiotherapeutisch an einem VS behandelt worden sind. Da ein Patient mit NF-2 (männlich) beidseits an VS radiochirurgisch behandelt worden ist, liegen den 78 Patienten 79 Behandlungsfälle zugrunde. Von den 78 Patienten sind 37 Patienten männlich und 41

weiblich. Zum Zeitpunkt des Beginns der retrospektiven Studie waren 11 Patienten gestorben. Mittleres Alter für den Zeitpunkt der Therapie war 61 Jahre, das mediane Alter betrug 64 Jahre (17J- 84J), wobei getrennt für RC und SFST ein medianes Alter von 65 Jahren (Mittelwert 60,3J (33-76J)) und 68 Jahren (Mittelwert 58,8J (21-80)) vorlag. 60 VS wurden radiochirurgisch und 19 VS fraktioniert therapiert, wobei eine Patientin davon hypofraktioniert behandelt wurde. In 15 Fällen (19%) waren die VS bereits voroperiert (Teil- oder Kompletresektion), sodass die RT als Rezidivtherapie zum Einsatz kam. Darunter waren 4 VS (5,1%) vorher komplett reseziert worden, 7 VS (8,9%) teilreseziert und 4 VS (5,1%) bereits multiplen OPs unterzogen worden. Die anderen 64 (81%) VS waren noch nicht therapiert vor RT. Unter den voroperierten VS-Patienten betrug die Zeit zwischen OP und RC median 53 Monate (Mittelwert 51,8 Mo; 5-125 Mo) und zwischen OP und SFST median 28 Monate (Mittelwert 38,8 Mo; 7-10 Mo). Die Nachbeobachtungszeit betrug gemittelt 55 Monate und median 36 Monate (1-192 Monate). Getrennt für RC und SFST beträgt die Nachbeobachtungszeit median 71 Monate und 32 Monate (Mittelwert RC/SFST 75,6 Mo (3-180)/29,6 Mo (6-51)). Die Lokalkontrollzeit durch Bildgebung betrug für RC/SFST median 62,5 Monate/21 Monate und im Mittel 62,8 Mo/20Mo (2-154Mo/6-32). Die Anlegung eines invasiv stereotaktischen Ringes erfolgte noch bei 47 VS, die 32 zuletzt behandelten VS wurden bereits mithilfe der Stereotaxie-Masken radiotherapiert. Unter Neurofibromatose Typ 2 litten 7 Patienten, wobei NF2 in 8 Fällen vorlag, da ein Patient beidseits therapiert worden ist. Alle NF2-Patienten hatten bilaterale VS. Nur bei einem Patienten konnte eine familiäre NF2 diagnostiziert werden, bei fünf Patienten (6 VS) bestand eine Neumutation und bei einem Patient lagen keine Angaben zur Ätiologie vor. Zystischer Charakter eines VS lag nur bei einem Patienten vor. Bei zwei Patienten wurde vor der VS-Diagnose ein malignes Tumorgeschehen diagnostiziert, jedoch lag keine zerebrale Metastasierung vor, die die VS-Diagnose hätte in Frage stellen können. Die Tumorgöße wurde sowohl über den maximalen Durchmesser, als auch über das Volumen definiert. Die Tumorumfänge lagen im Mittel bei ca. 5850 mm³, median bei 2350 mm³ (99-110000 mm³). Das mediane Volumen in der RC-Gruppe betrug 1883,6 mm³ (Mittelwert 2317,97; (510-4550)) und in der SFST-Gruppe 5100 mm³ (Mittelwert 38907,8; (1825-110000)). Der mittlere maximale Durchmesser betrug 21 mm, der mediane Durchmesser 20 mm (6-48mm) für alle VS und getrennt für RC/SFST betragen die Durchmesser median 17,5 mm/ 28 mm und im Mittel 19 mm/ 28 mm ((13-30 mm)/(12-48)). Hierzu wurde die KOOS-Klassifikation (I-IV) bzw. zur Hervorhebung besonders großer Volumina über 6 cm³ die von (Mindermann and Schlegel 2013) erweiterte KOOS-Klassifikation (I-V; hier MKOOS genannt) verwendet. Die empfohlene T-Klassifikation nur für Patienten der Freiburger Institution verwendet, da für HD und M nicht alle notwendigen Informationen hierfür vorlagen.

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

Es wurde auch zwischen rein intrameatalen und rein extrameatalen VS, sowie VS mit intra- und extrameatalen Anteilen unterschieden. Rein intrameatale VS (36,7%) lagen in 29 Fällen vor. Diese wurden noch einmal graduiert nach maximalem Durchmesser von Grad I bis Grad III. Rein extrameatale VS (5,1%) lagen in 4 VS vor. Die restlichen 46 VS waren intra- und extrameatal zu lokalisieren und wurden in der KOOS-Klassifikation in Grad II bis IV, in der erweiterten Version (MKOOS) ab 6000 mm³ bis Grad V, unterteilt.

Der Fokus der Datenerhebung lag auf Hörerhalt und Hirnnerventoxizität. Für die Analyse der vorliegenden Parameter wurde versucht, nach aktuellem Stand der Literatur nach dem „Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Acoustic Neuroma“ von Kanzaki et al., die empfohlenen Klassifikationen zu verwenden, soweit dies, bezogen auf die retrospektive Datenlage, möglich war (Kanzaki et al. 2003).

Das Gehör wurde sowohl nach der Gardner-Robertson-Klassifikation (I-V), als auch nach der neu empfohlenen AAOHNS-Klassifikation (1-4) eingeteilt. Als nutzbares Gehör wurde in beiden Klassifikationen ein Gehör der Klasse 1 oder 2 zugehörig, definiert. Ein nutzbares Gehör lag vor RT in 17 Fällen (21,5%) vor, bei 62 VS (78,5%) war kein Gehör der Klasse 1 oder 2 nach GR oder AAOHNS nachweisbar. Als Mindesthörerhalt wurde ein Gehör nach Gardner-Robertson I-III gewertet. Fazialispareesen wurden nach der gängigen House-Brackmann-Klassifikation eingeteilt. Zur Einteilung von Tinnitus, Gangunsicherheit und Schwindel wurde das ebenfalls von Kanzaki et al. empfohlene Grading-System verwendet, das eine Graduierung von 1 (keine Beschwerden) bis 4 (starke Beschwerden) vorsieht. Tinnitus lag in 44 Fällen (55,7%) vor RT vor, in 22 Fällen (27,8%) Fazialispareesen und in 16 Fällen (20,3%) eine Trigemineusneuropathie. Bei 7 Patienten lagen leichte Fazialispareesen ohne chirurgische Vorbehandlung vor. 29 VS (36,7%) waren mit Gangunsicherheit assoziiert und 42 VS (53,2%) mit Schwindel. Nebenwirkungen wurden, wie aktuell laut Kanzaki et al. gefordert, in erster Linie in 0, A, B, C und dann je nach Art und Dauer der unerwünschten Wirkung nach RT gemäß der I-IV-Graduierung eingeteilt. Knapp 50% des Patientenguts war zur Zeit der Behandlung älter als 65 Jahre und ca. 1/3 älter als 70 Jahre. Tabelle 2-1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Freiburger VS.

Tabelle 2-1: VS-Charakteristika vor Therapie

| | RC | SFST | Gesamt | | RC | SFST | Gesamt |
|----------|--------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|
| männlich | 30 | 8 | 38 | Nutzgehör | 13 | 4 | 17 |
| | 50,00% | 42,10% | 48,10% | | 21,70% | 21,10% | 21,50% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|---------|---------|
| weiblich | 30 | 11 | 41 | Kein Nutzgehör | 47 | 15 | 62 |
| | 50,00% | 57,90% | 51,90% | | 78,30% | 78,90% | 78,50% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Gestorben | 10 | 2 | 12 | Gehör vor RT Grad I | 6 | 3 | 9 |
| | 16,70% | 10,50% | 15,20% | | 10,00% | 15,80% | 11,40% |
| Lebendig | 50 | 17 | 67 | Gehör vor RT Grad II | 7 | 1 | 8 |
| | 83,30% | 89,50% | 84,80% | | 11,70% | 5,30% | 10,10% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | Gehör vor RT Grad III | 27 | 11 | 38 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 45,00% | 57,90% | 48,10% |
| VS rechts | 26 | 11 | 37 | Gehör vor RT Grad IV | 15 | 2 | 17 |
| | 43,30% | 57,90% | 46,80% | | 25,00% | 10,50% | 21,50% |
| VS links | 26 | 6 | 32 | Gehör vor RT Grad V | 5 | 2 | 7 |
| | 43,30% | 31,60% | 40,50% | | 8,30% | 10,50% | 8,90% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|---------|---------|
| VS beidseits | 8 | 2 | 10 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 13,30% | 10,50% | 12,70% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | AAOHNS vor RT Grad A | 6 | 3 | 9 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 10,00% | 15,80% | 11,40% |
| RT rechts | 30 | 12 | 42 | AAOHNS vor RT Grad B | 7 | 1 | 8 |
| | 50,00% | 63,20% | 53,20% | | 11,70% | 5,30% | 10,10% |
| RT links | 30 | 7 | 37 | AAOHNS vor RT Grad C | 27 | 11 | 38 |
| | 50,00% | 36,80% | 46,80% | | 45,00% | 57,90% | 48,10% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | AAOHNS vor RT Grad D | 20 | 4 | 24 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 33,30% | 21,10% | 30,40% |
| Spontanmutation | 5 | 1 | 6 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 71,40% | 100,00 % | 75,00% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Familiäre NF | 1 | 0 | 1 | KOOS vor RT Grad I | 20 | 5 | 25 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|-----------------------------|----------|----------|----------|-------------------------|----------|---------|---------|
| | 14,30% | 0,00% | 12,50% | | 33,30% | 26,30% | 31,60% |
| NF2-Ätiologie nicht bekannt | 1 | 0 | 1 | KOOS vor RT Grad II | 23 | 3 | 26 |
| | 14,30% | 0,00% | 12,50% | | 38,30% | 15,80% | 32,90% |
| Gesamt | 7 | 1 | 8 | KOOS vor RT Grad III | 9 | 7 | 16 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 15,00% | 36,80% | 20,30% |
| Keine Vor-OP | 50 | 14 | 64 | KOOS vor RT Grad IV | 8 | 4 | 12 |
| | 83,30% | 73,70% | 81,00% | | 13,30% | 21,10% | 15,20% |
| Komplette Resektion vorher | 3 | 1 | 4 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 5,00% | 5,30% | 5,10% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Teilresektion vorher | 4 | 3 | 7 | T-Klassifikation Grad 1 | 20 | 5 | 25 |
| | 6,70% | 15,80% | 8,90% | | 33,30% | 26,30% | 31,60% |
| Multiple OPs vorher | 3 | 1 | 4 | T-Klassifikation Grad 2 | 20 | 3 | 23 |
| | 5,00% | 5,30% | 5,10% | | 33,30% | 15,80% | 29,10% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|-------------|---------|---------|
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | T-Klassifikation Grad 3a | 5 | 4 | 9 |
| Rezidiv-therapie | 10 | 5 | 15 | | 8,30% | 21,10% | 11,40% |
| | 16,70% | 26,30% | 19,00% | T-Klassifikation Grad 4a | 6 | 1 | 7 |
| Primärtherapie | 50 | 14 | 64 | | 10,00% | 5,30% | 8,90% |
| | 83,30% | 73,70% | 81,00% | T-Klassifikation Grad 3b | 4 | 4 | 8 |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | | 6,70% | 21,10% | 10,10% |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | T-Klassifikation Grad 4b | 5 | 2 | 7 |
| Extrameataler Anteil | 36 | 14 | 50 | | 8,30% | 10,50% | 8,90% |
| | 60,00% | 73,70% | 63,30% | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| Rein intrameatale VS | 24 | 5 | 29 | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| | 40,00% | 26,30% | 36,70% | Trigeminusneuropath ie | 14 | 2 | 16 |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | | 23,30% | 10,50% | 20,30% |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | Keine TNP | 46 | 17 | 63 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|---------|---------|
| Intrameataler Anteil | 57 | 18 | 75 | | 76,70% | 89,50% | 79,70% |
| | 95,00% | 94,70% | 94,90% | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| Rein extrameatale VS | 3 | 1 | 4 | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| | 5,00% | 5,30% | 5,10% | Gang-unsicher-heit (GU) | 21 | 8 | 29 |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | | 35,00% | 42,10% | 36,70% |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | Kein GU | 39 | 11 | 50 |
| Alter < 65J | 32 | 8 | 40 | | 65,00% | 57,90% | 63,30% |
| | 53,30% | 42,10% | 50,60% | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| Alter ≥ 65J | 28 | 11 | 39 | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| | 46,70% | 57,90% | 49,40% | GU Grad I | 39 | 11 | 50 |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | | 65,00% | 57,90% | 63,30% |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | GU Grad II | 15 | 5 | 20 |
| Alter < 70J | 42 | 11 | 53 | | 25,00% | 26,30% | 25,30% |
| | 70,00% | 57,90% | 67,10% | GU Grad III | 6 | 3 | 9 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|---------|---------|
| Alter \geq 70J | 18 | 8 | 26 | | 10,00% | 15,80% | 11,40% |
| | 30,00% | 42,10% | 32,90% | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | | | |
| Volumen \leq 1500 | 28 | 4 | 32 | Tinnitus vor RT | 30 | 14 | 44 |
| | 46,70% | 21,10% | 40,50% | | 50,00% | 73,70% | 55,70% |
| Volumen > Volumen 1500 \leq 2500 | 9 | 2 | 11 | Kein Tinnitus vor RT | 30 | 5 | 35 |
| | 15,00% | 10,50% | 13,90% | | 50,00% | 26,30% | 44,30% |
| Volumen > 2500 \leq 6000 | 17 | 5 | 22 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 28,30% | 26,30% | 27,80% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Volumen > 6000 | 6 | 8 | 14 | Tinnitus vor RT Grad I | 30 | 5 | 35 |
| | 10,00% | 42,10% | 17,70% | | 50,00% | 26,30% | 44,30% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | Tinnitus vor RT Grad II | 8 | 9 | 17 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------|-------------|---------|---------|
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 13,30% | 47,40% | 21,50% |
| Volumen ≤ 300 | 9 | 1 | 10 | Tinnitus vor RT Grad III | 17 | 5 | 22 |
| | 15,00% | 5,30% | 12,70% | | 28,30% | 26,30% | 27,80% |
| Volumen ≤ 600 | 8 | 1 | 9 | Tinnitus vor RT Grad IV | 5 | 0 | 5 |
| | 13,30% | 5,30% | 11,40% | | 8,30% | 0,00% | 6,30% |
| Volumen ≤ 900 | 4 | 0 | 4 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 6,70% | 0,00% | 5,10% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |
| Volumen ≤ 1500 | 7 | 2 | 9 | Fazialis-parese vor RT | 16 | 6 | 22 |
| | 11,70% | 10,50% | 11,40% | | 26,70% | 31,60% | 27,80% |
| Volumen ≤ 2500 | 9 | 2 | 11 | Keine Fazialisparese vor RT | 44 | 13 | 57 |
| | 15,00% | 10,50% | 13,90% | | 73,30% | 68,40% | 72,20% |
| Volumen ≤ 4000 | 7 | 2 | 9 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 11,70% | 10,50% | 11,40% | | 100,00 | 100,00% | 100,00% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | % | | |
|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|---------|---------|
| Volumen ≤ 6000 | 10 | 3 | 13 | HB vor RT Grad I | 44 | 13 | 57 |
| | 16,70% | 15,80% | 16,50% | | 73,30% | 68,40% | 72,20% |
| Volumen > 6000 | 6 | 8 | 14 | HB vor RT Grad II | 1 | 1 | 2 |
| | 10,00% | 42,10% | 17,70% | | 1,70% | 5,30% | 2,50% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | HB vor RT Grad III | 6 | 3 | 9 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 10,00% | 15,80% | 11,40% |
| Ø ≤ 1 cm | 13 | 4 | 17 | HB vor RT Grad IV | 4 | 0 | 4 |
| | 21,70% | 21,10% | 21,50% | | 6,70% | 0,00% | 5,10% |
| Ø ≤ 2 cm | 32 | 8 | 40 | HB vor RT Grad V | 4 | 1 | 5 |
| | 53,30% | 42,10% | 50,60% | | 6,70% | 5,30% | 6,30% |
| Ø ≤ 3 cm | 11 | 4 | 15 | HB vor RT Grad VI | 1 | 1 | 2 |
| | 18,30% | 21,10% | 19,00% | | 1,70% | 5,30% | 2,50% |
| Ø ≤ 4 cm | 4 | 2 | 6 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 6,70% | 10,50% | 7,60% | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | |
|----------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|---------|---------|
| Ø > 4 cm | 0 | 1 | 1 | Vertigo vor RT | 29 | 13 | 42 |
| | 0,00% | 5,30% | 1,30% | | 48,30% | 68,40% | 53,20% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 | Kein Vertigo vor RT | 31 | 6 | 37 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | | 51,70% | 31,60% | 46,80% |
| | | | | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | | | | | 100,00 % | 100,00% | 100,00% |

2.2.2 Rekrutierung München

Die Patientendaten der „Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München“ wurden in einer Datenbank zur Erfassung für die VS-Studie bereitgestellt. Ein Teil der Daten war bereits im November 2011 publiziert worden. Zur Datenerfassung wurden die Daten von der Doktorandin vom 12. – 15. Dezember 2011 persönlich unter Berücksichtigung der ärztlichen Schweigepflicht an der Klinik für Strahlentherapie der Technischen Universität München erhoben und in Aktenrecherche unter Aufsicht des ärztlichen Ansprechpartners zum November 2011 aktualisiert. Es wurden Daten von Patienten erhoben, die im Zeitraum von März 1997 bis März 2007 radiotherapeutisch behandelt worden sind. Diese Patienten wurden in der Radioonkologie der Technischen Universität München behandelt. Von den insgesamt 123 Patienten mit 124 VS wurden 68 VS mit RC und 56 VS mit SFST behandelt, wobei sich ein Patient mit NF-2 und bilateralem VS rechts mit SFST und links mit RC behandeln ließ. Betrachtet man die NF-2-Patienten getrennt ergeben sich 53 SFST-Fälle, 66 RC-Fälle und 5 NF-2-Fälle. In 50,8% der Fälle waren die Patienten männlich und in 49,2% weiblich, wobei keine Signifikanz zu erkennen war. Gestorben war zum Ende des Follo-ups ein Patient aus der RC-Gruppe an zusätzlichen Begleiterkrankungen. 52,4% der VS-Fälle wurden links

radiotherapiert, die anderen VS auf der rechten Seite. Das mediane Alter der Patienten bei RT betrug in der SFST-Gruppe 55 Jahre (MW 55,4J; 23-80J) und in der RC-Gruppe 65 Jahre (MW 62,4J; 39-80J). Die TumorgroÙe wurde in Volumen gemessen und betrug median bei den SFST-Fällen 3495 mm³ (MW 4733,4 mm³; 100-19270 mm³) und bei den RC-Fällen median 1015 mm³ (MW 1264,4 mm³; 100-5360 mm³). Rein intrameatale VS wurden in 29,8% der Fälle diagnostiziert (RC: 51,5%; SFST: 3,6%) und rein extrameatale VS in insgesamt 20,2% der Fälle (alle von SFST 44,6%). Prospektiv waren in München die Patientendaten zu Tumorkontrolle, Hörerhalt und Hirnnervtoxizität erhoben worden, wobei kein Patient aus der Nachbeobachtung ausgeschieden war. Die mediane Nachbeobachtungszeit (klinisch und radiologisch) betrug 70 Monate (41-130 Monate) in der RC- Gruppe und 27 (1-134) in der SFST-Gruppe. Vier Patienten litten an NF2 (5 VS-Fälle) und hatten bilaterale VS. Darunter wurde ein Patient beidseits radiotherapiert, ein Patient unilateral mit RC behandelt (kontralateral W&S) und zwei Patienten jeweils auf einer Seite mit SFST, wobei die jeweils kontralaterale Seite bereits vorher chirurgisch operiert worden war. Ein Patient mit bilateralen VS litt nicht an NF-2 und wurde auf einer Seite radiochirurgisch behandelt, während kontralateral mit der Wait and Scan – Strategie verfahren worden ist.

Die meisten Patienten waren vor Radiotherapie noch nicht vorbehandelt. SFST wurde bei 9 Patienten (16%) als „Salvage-“(Rezidiv-)therapie nach Komplett- und Teilresektion angewendet. Vier Patienten (5,9%) bekamen RC (als sog. Salvagetherapie) nach operativer Totalresektion ihres VS. Die Zeit zwischen OP und RT betrug in der SFST-Gruppe median 67,5 Monate (MW 85,8 Mo; 9-199) und in der RC-Gruppe bei einem Patienten 49 Monate. Nutzgehör lag bei den Patienten in 58,1% vor Therapie vor, in 57,4% vor RC und in 58,9% vor SFST. Tinnitus wurde bei 54,8% aller Patienten vor Therapie diagnostiziert (RC: 54,4%; SFST: 55,4%). Fazialispareesen lagen in insgesamt 8,9% vor (RC: 7,4%; SFST: 10,7%). Trigemiusbeschwerden konnten prätherapeutisch in insgesamt 17,7%, davon 11,8% vor RC und 25% vor SFST diagnostiziert werden. Gangunsicherheit lag vor RC bei 7,4% und vor SFST bei 8,9% der Fälle vor (insgesamt 8,1%). In Bezug auf das Alter waren bei RT 38,7% der Patienten 65 Jahre und älter (RC: 50%; SFST 25%) und 24,2% 70 Jahre und älter (RC: 30,9%; SFST 16,1%). Mit Fokus auf die verwendeten Einzeldosen, waren alle 124 VS mit ED ≤ 13 Gy behandelt worden. Hypofraktionierte Therapiepläne wurden in 3 Fällen (2,4%) durchgeführt.

2.2.3 Rekrutierung Heidelberg

Von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Heidelberg wurden die Daten bereits tabellarisch und aktualisiert bereitgestellt. Auch hier wurde schon vorher ein Teil der Daten veröffentlicht. Unter der leitenden Oberärztin als Erstautorin wird ein

Großteil der Daten dieser Studie derzeit publiziert, wobei jedoch in dieser Arbeit durch ein längeres Follow-up noch Aktualisierungen hinzu kamen, sodass sich in den Ergebnissen noch Änderungen hinsichtlich Behandlungserfolg und Hirnnerventoxizität ergeben können.

Von November 1989 bis Mai 2011 therapierte Patienten wurden mit in die Auswertung aufgenommen. Die Nachbeobachtungszeit erstreckt sich bei den hier vorliegenden Daten bis Dezember 2012. Insgesamt umfassen die Heidelberger Daten 248 VS-Fälle, denen 246 Patienten zugrunde liegen. 58,9% sind männlich und 41,1% weiblich, ohne statistische Signifikanz. 216 VS (87,1%) wurden fraktioniert therapiert und 32 VS (12,9%) radiochirurgisch. Die klinische Nachbeobachtungszeit betrug für die SFST-Fälle median 84 Monate (MW 89,5 Mo; 4-231 Mo) und für die RC-Fälle median 161,5 Monate (MW 148,1 Mo; 12-252 Mo). Die radiologische Nachkontrollzeit war nach SFST median 81 Monate (MW 86 Mo; 3-231) und nach RC median 156 Monate (MW 135,9 Mo; 12-252 Mo). Das Alter der Patienten bei RT betrug in der SFST-Gruppe median 57 Jahre (MW 56,4J; 19-91J) und in der RC-Gruppe 63 Jahre (MW 61J; 19-83J). Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Radiotherapie betrug für SFST-Patienten median 12 Monate (MW 28,5 Mo; 0-238 Mo) und für RC-Patienten 4 Monate (MW 16,2 Mo; 0-107 Mo). 246 Patienten mit 248 VS wurden an der Institution von Oktober 1989 bis Mai 2011 behandelt. Als Indikation zur Behandlung wurden Tumorwachstum und/oder fortschreitende klinische Symptomatik gewertet. RT war primäre Therapie bei 195 VS (78,6%) und Rezidivtherapie bei 53 VS (21,4%) nach Tumorsektion, wobei bei 11,7% eine Komplettresektion, bei 9,3% eine Teilresektion und bei 0,4% insgesamt multiple Vor-Ops erfolgt waren. Die mediane Zeitspanne zwischen Tumorsektion und nachfolgender RT war für SFST median 48 Monate (Mittelwert 58,5 Mo; 0-240 Mo) und für RC median 55 Monate (MW 42 Mo; 11-60 Mo). Von den 248 VS wurden 216 mit SFST und 32 VS mit RC behandelt bzw. unter Abtrennung der NF-2-Fälle 200 sporadische SFST Fälle, 30 sporadische RC-Fälle und 18 NF2-assoziierte Fälle (2xRC, 16x SFST). Gestorben nach Abschluss der Studie waren 48 Patienten (19,4%). 47,6% der VS wurden rechts radiotherapiert und 52,4% links. Rein intrameatale VS wurden in 16,9% beobachtet und rein extrameatale VS in 4,8%.

Vor der Behandlung wurden alle Patienten einer Evaluation der klinischen Symptomatik, sowie einer ausführlichen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung mit Fokus auf die Hirnnervenfunktion unterzogen. Die Fazialisfunktion wurde nach den Kriterien der House-Brackmann-Einteilung bewertet (House WF 1968). Die Funktion des Nervus Trigemini wurde charakterisiert nach Vorhandensein von Neuralgien oder Hyp-/Hyper-/Dysästhesien in der ipsilateralen Gesichtshälfte. Die Einteilung der Hörfunktion war durch Befragung der Patienten nach der Fähigkeit des Telefonierens (ohne Hörhilfe) am betroffenen Ohr erfolgt; zusätzlich wurden die durch die HNO-Ärzte der Patienten durchgeführten Audiogramme zur Klassifizierung des Hörvermögens verwendet. Nutzbares

Gehör wurde der Gardner-Robertson-Klassifikation Klasse I oder Klasse II gehörig definiert. In 117 Fällen (46,8%) präsentierten sich die Patienten mit nutzbarem Gehör vor RT (RC: 46,9%; SFST: 46,8%). Insgesamt zeigten 33 Patienten (13,3%) eine Fazialisschwäche (RC: 9,4%; SFST: 13,9%). 18 (54,5%) Patienten davon litten postoperativ an einer Fazialisparese und 15 (45,5%) Patienten besaßen Fazialisparenen ohne chirurgische Vorgeschichte. Trigemini-neuropathien konnten in 31 Fällen (12,5%) diagnostiziert werden vor RT (RC: 6,3%; SFST: 13,4%). Andere klinische mit VS assoziierte Symptome vor RT waren Gangunsicherheit in 60 Fällen (24,2%; RC: 21,9%; SFST: 24,5%) und Tinnitus in 112 Behandlungsfällen (45,2%; RC: 37,5%; SFST: 46,3%). In einundzwanzig Fällen lagen bilaterale VS vor, von denen 2 Patienten beidseits radiotherapiert wurden. Alle anderen VS waren unilateral lokalisiert. Der behandelte Tumor war in 118 Fällen am rechten Vestibularisnerv lokalisiert und in 130 Fällen links. In 18 Fällen (7,3%) war das VS mit NF-2 assoziiert (RC: 6,3%; SFST: 7,4%). Das Tumolvolumen variierte in der SFST-Gruppe von 267 bis 33417 mm³ mit einem Medianwert von 2904,5 mm³ (MW 5380,3 mm³) und in der RC-Gruppe von 176 bis 3300 mm³ mit median 586,5 mm³ (MW 1162,2 mm³). Die maximalen Durchmesser betrugen in der SFST-Gruppe 5-45 mm mit median 18 mm (MW 18,7 mm) und in der RC-Gruppe von 3-28 mm median 15,5 mm (MW 15,5 mm). Insgesamt waren 36,7%, mehr als ein Drittel aller Patienten, 65 Jahre und älter (RC: 53,1%; SFST: 64,8%). 25,8% der Patienten, über ein Viertel aller Patienten war 70 Jahre und älter (RC: 65,6%; SFST: 75,5%). Bezogen auf die verabreichte Einzeldosis wurde in 3,6% eine ED > 13 Gy verabreicht (RC: 28,1%). In zwei Fällen (0,8%) war eine Hypofraktionierung erfolgt.

2.2.4 Gesamtes Patientengut

Insgesamt beinhaltet die multizentrische Patientenrekrutierung 78 Patienten der Uniklinik Freiburg, 246 Patienten der Uniklinik Heidelberg und 123 Patienten der Technischen Uniklinik München. Die Anzahl der an diesen Kliniken behandelten VS liegt jedoch bei insgesamt 451 VS, da in Freiburg ein Patient, in Heidelberg zwei Patienten und in München ebenfalls noch ein Patient beidseits therapiert wurden. Der Freiburger Patient erhielt rechts und links im Abstand von 13 Monaten Radiochirurgie, die beiden Heidelberger Patienten wurden in einem Fall beidseits im selben Monat radiochirurgisch therapiert und im anderen Fall links mit SFST und 7 Monate später rechts mit RC behandelt. Der Münchner Patient unterzog sich links einer RC und 23 Monate später rechts einer SFST. Von den 447 Patienten sind 243 Patienten (54,8%) männlich und 204 Patienten (45,2%) weiblich. 64,5% des gesamten Patientengutes wurden fraktioniert behandelt. 37 (8,2%) der VS waren beidseits lokalisiert, wobei in 31 (6,9%) Fällen eine Neurofibromatose Typ 2 zugrunde lag, während 420 VS (93,1%) sporadisch auftraten. Radiotherapiert wurden 219 rechtsseitige VS

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

(48,6%) und 232 linksseitige VS (51,4%). 370 der vorliegenden VS (82%) wurden primär radiotherapiert und 81 (18%) waren bereits chirurgisch voroperiert. Von den voroperierten VS lagen bei 42 VS (9,3%) komplette Resektionen vor, bei 34 VS (7,5%) Teilresektionen und bei 5 VS (1,1%) multiple Resektionen (> 1 Operation) vor. Im Durchschnitt betrug das Alter der Patienten 58 Jahre und median 60 Jahre mit einer Spannweite von 17-91 Jahre. Fast 40 % des Patientengutes waren bei Radiotherapie älter als 65 Jahre und ca. 27% der Patienten über 70 Jahre alt. Die NF-2-Patienten (N=31), isoliert betrachtet, zählten zur Zeit der Radiotherapie durchschnittlich knapp 37 Jahre und median 34 Jahre (17-78 Jahre).

Die Nachbeobachtungszeit beträgt für das gesamte Patientengut im Mittel 68 Monate und 63 Monate für die Lokalkontrollzeit, wenn nur die Zeit bis zur letzten bildgebenden Kontrolle gewertet wird. Bei keinem Patienten wurde hierbei nicht wenigstens eine bildgebende Kontrolle nach Radiotherapie durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt knapp 78 Monate und die mediane Lokalkontrollzeit 73,5 Monate. Dabei beträgt die Spannweite bei einem Minimum von 1 Monat und einem Maximum von 252 Monaten 251 Monate für Nachbeobachtungs- und Lokalkontrollzeit. Die voroperierten Patienten (N=70, f.A. zu 11 Fällen) wurden im Mittel 57 Monate (median 48 Monate) nach der Operation einer Radiotherapie unterzogen, wobei die 25. Perzentile 19 Monate betrug und die 75. Perzentile 72 Monate. In 61 Fällen (13,5%) waren die Patienten zur Zeit der retrospektiven Patientenrekrutierung bereits verstorben. In den folgenden Tabellen finden sich sämtliche Charakteristika aufgeteilt nach Zentren und nach Therapieart (Tabelle 2-2;

Tabelle 2-3; Tabelle 2-4).

Tabelle 2-2: Zentrenspezifisch unterteilte Eigenschaften der VS vor Therapie

| | | Freiburg | Heidelberg | München | Gesamt |
|----------------------------|------------------------|----------|------------|---------|--------|
| RT | RC | 60 | 32 | 68 | 160 |
| | | 75,90% | 12,90% | 54,80% | 35,50% |
| | SFST | 19 | 216 | 56 | 291 |
| | | 24,10% | 87,10% | 45,20% | 64,50% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| NF-2- assoziierte VS | NF-2 | 8 | 18 | 5 | 31 |
| | | 10,10% | 7,30% | 4,00% | 6,90% |
| | RC | 53 | 30 | 66 | 149 |
| | | 67,10% | 12,10% | 53,20% | 33,00% |
| SFST | 18 | 200 | 53 | 271 | |
| | 22,80% | 80,60% | 42,70% | 60,10% | |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| Geschlecht | Männlich | 37 | 144 | 62 | 243 |
| | | 48,1% | 58,9% | 50,8% | 54,8 |
| | Weiblich | 41 | 102 | 61 | 204 |
| | | 51,90% | 41,10% | 49,20% | 45,20% |
| | Gesamt | 78 | 246 | 123 | 447 |
| Lokalisation | Rechts | 37 | 108 | 62 | 207 |
| | | 46,80% | 43,50% | 50,00% | 45,90% |
| | Links | 32 | 119 | 56 | 207 |
| | | 40,50% | 48,00% | 45,20% | 45,90% |
| Beidseits | 10 | 21 | 6 | 37 | |
| | 12,70% | 8,50% | 4,80% | 8,20% | |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| RT Seite | Rechts | 42 | 118 | 59 | 219 |
| | | 53,20% | 47,60% | 47,60% | 48,60% |
| | Links | 37 | 130 | 65 | 232 |
| | | 46,80% | 52,40% | 52,40% | 51,40% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| Rezidiv-Op | Keine Vor-OP | 64 | 195 | 111 | 370 |
| | | 81,00% | 78,60% | 89,50% | 82,00% |
| | Komplette Resektion | 4 | 29 | 9 | 42 |
| | | 5,10% | 11,70% | 7,30% | 9,30% |
| | Teilresektion | 7 | 23 | 4 | 34 |
| | | 8,90% | 9,30% | 3,20% | 7,50% |
| Multiple OPs | 4 | 1 | 0 | 5 | |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | |
|-------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|---|
| Dosis | Dose SFST median (range) | 57.6 Gy (25-66 Gy) | 54 Gy (30 – 54 Gy) | 54 Gy (1 x 39Gy) | x |
| | Dose SRS median (range) | 13 Gy/80% (10- 20 Gy) | 12 Gy / 100% (10- 12 Gy) | 13 Gy / 80% Isodose (3x12, 1x14, 1x15 Gy,4x 85%) | x |

Tabelle 2-3: Eigenschaftsverteilung nach sporadische VS (RC, SFST) und NF-2-Vorliegen

| Charakteristika aller VS | | | | | | | | | |
|--------------------------|----------|----------|----------|---------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | NF-2 | RC | SFST | Alle | | NF-2 | RC | SFST | Alle |
| RC | 11 | 149 | 0 | 160 | Nutz-gehör vor RT | 11 | 63 | 131 | 205 |
| | 35,50% | 100,00 % | 0,00% | 35,50% | | 35,50% | 42,30% | 48,30% | 45,50% |
| SFST | 20 | 0 | 271 | 291 | Kein NG vor RT | 20 | 86 | 140 | 246 |
| | 64,50% | 0,00% | 100,00 % | 64,50% | | 64,50% | 57,70% | 51,70% | 54,50% |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | 100,00% | | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % |
| Männlich | 24 | 80 | 143 | 247 | Gehör GR vor RT Grad I | 5 | 14 | 34 | 53 |
| | 77,40% | 53,70% | 52,80% | 54,80% | | 16,10% | 9,40% | 12,50% | 11,80% |
| Weiblich | 7 | 69 | 128 | 204 | Gehör GR vor RT Grad II | 6 | 49 | 98 | 153 |
| | 22,60% | 46,30% | 47,20% | 45,20% | | 19,40% | 32,90% | 36,20% | 33,90% |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Gehör GR vor RT Grad III | 13 | 41 | 52 | 106 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | 100,00% | | 41,90% | 27,50% | 19,20% | 23,50% |
| VS Rechts | 1 | 68 | 138 | 207 | Gehör GR vor RT Grad IV | 3 | 34 | 36 | 73 |
| | 3,20% | 45,60% | 50,90% | 45,90% | | 9,70% | 22,80% | 13,30% | 16,20% |
| VS Links | 3 | 74 | 130 | 207 | Gehör GR vor RT Grad V | 4 | 11 | 51 | 66 |
| | 9,70% | 49,70% | 48,00% | 45,90% | | 12,90% | 7,40% | 18,80% | 14,60% |
| Beidseits | 27 | 7 | 3 | 37 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 87,10% | 4,70% | 1,10% | 8,20% | | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | AAOHNS vor RT Grad A | 5 | 14 | 34 | 53 |
| | 100,00 % | 100,00 % | 100,00 % | 100,00% | | 16,10% | 9,40% | 12,50% | 11,80% |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|------------|---------|---------|---------|---------|
| | 96,80% | 96,60% | 87,10% | 90,90% | > 13 Gy ED | 1 | 10 | 0 | 11 |
| Rein extra-meatale VS | 1 | 5 | 35 | 41 | | 3,20% | 6,70% | 0,00% | 2,40% |
| | 3,20% | 3,40% | 12,90% | 9,10% | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | | | | | |
| | % | % | % | | | | | | |

Tabelle 2-4: Eigenschaftstabelle für weitere Symptome, Kennzeichen und Graduierungen für RC, SFST und NF-2

| | NF-2 | RC | SFST | Gesamt | | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|-------------|---------|---------|---------|---------|
| Fazialisparese vor RT | 8 | 21 | 37 | 66 | Alter < 65J | 29 | 74 | 170 | 273 |
| | 25,80% | 14,10% | 13,70% | 14,60% | | 93,50% | 49,70% | 62,70% | 60,50% |
| Keine Fazialisparese vor RT | 23 | 128 | 234 | 385 | Alter ≥ 65J | 2 | 75 | 101 | 178 |
| | 74,20% | 85,90% | 86,30% | 85,40% | | 6,50% | 50,30% | 37,30% | 39,50% |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | % | % | % | | | % | % | % | |
| HB vor RT Grad I | 18 | 67 | 187 | 272 | Alter < 70J | 29 | 101 | 201 | 331 |
| | 69,20% | 80,70% | 85,80% | 83,20% | | 93,50% | 67,80% | 74,20% | 73,40% |
| HB vor RT Grad II | 0 | 1 | 7 | 8 | Alter ≥ 70 | 2 | 48 | 70 | 120 |
| | 0,00% | 1,20% | 3,20% | 2,40% | | 6,50% | 32,20% | 25,80% | 26,60% |
| HB vor RT Grad III | 4 | 3 | 5 | 12 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 15,40% | 3,60% | 2,30% | 3,70% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | % | % | % | | | % | % | % | |
| HB vor RT Grad IV | 2 | 5 | 7 | 14 | RC | 11 | 149 | 0 | 160 |
| | 7,70% | 6,00% | 3,20% | 4,30% | | 35,50% | 100,00% | 0,00% | 35,50% |
| | | | | | | % | % | % | |
| HB vor RT Grad V | 2 | 6 | 11 | 19 | SFST | 20 | 0 | 265 | 285 |

MATERIALIEN UND METHODEN - PATIENTENKOLLEKTIV

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------|--------|--------|---------|--------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| | 7,70% | 7,20% | 5,00% | 5,80% | | 64,50% | 0,00% | 97,80% | 63,20% |
| HB vor RT Grad VI | 0 | 1 | 1 | 2 | Hypo- fraktio- nierte RT | 0 | 0 | 6 | 6 |
| | 0,00% | 1,20% | 0,50% | 0,60% | | 0,00% | 0,00% | 2,20% | 1,30% |
| Gesamt | 26 | 83 | 218 | 327 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% | | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% |
| | % | % | % | | | % | % | % | |
| Gang- unsicherheit vor RT | 7 | 30 | 62 | 99 | Vol ≤ 1500 | 4 | 77 | 60 | 141 |
| | 22,60 | 20,10 | 22,90% | 22,00% | | 17,40% | 62,60% | 23,30% | 34,90% |
| | % | % | | | | | | | |
| Keine GU vor RT | 24 | 119 | 209 | 352 | Vol > 1500 ≤ 2500 | 4 | 16 | 50 | 70 |
| | 77,40 | 79,90 | 77,10% | 78,00% | | 17,40% | 13,00% | 19,40% | 17,30% |
| | % | % | | | | | | | |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Vol > 2500 ≤ 6000 | 4 | 26 | 75 | 105 |
| | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% | | 17,40% | 21,10% | 29,10% | 26,00% |
| | % | % | % | | | | | | |
| GU vor RT Grad I (keine) | 24 | 119 | 209 | 352 | Vol > 6000 | 11 | 4 | 73 | 88 |
| | 77,40 | 79,90 | 77,10% | 78,00% | | 47,80% | 3,30% | 28,30% | 21,80% |
| | % | % | | | | | | | |
| GU vor RT Grad II | 4 | 17 | 13 | 34 | | 23 | 123 | 258 | 404 |
| | 12,90 | 11,40 | 4,80% | 7,50% | | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% |
| | % | % | | | | % | % | % | |
| GU vor RT Grad III | 3 | 13 | 48 | 64 | Koos Grad I | 1 | 29 | 36 | 66 |
| | 9,70% | 8,70% | 17,70% | 14,20% | | 3,80% | 34,90% | 16,50% | 20,20% |
| GU vor RT Grad IV | 0 | 0 | 1 | 1 | Koos Grad II | 7 | 37 | 113 | 157 |
| | 0,00% | 0,00% | 0,40% | 0,20% | | 26,90% | 44,60% | 51,80% | 48,00% |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Koos Grad III | 8 | 11 | 54 | 73 |
| | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% | | 30,80% | 13,30% | 24,80% | 22,30% |
| | % | % | % | | | | | | |
| Vertigo vor RT | 9 | 81 | 128 | 218 | Grad IV | 10 | 6 | 15 | 31 |
| | 29,00 | 54,40 | 47,20% | 48,30% | | 38,50% | 7,20% | 6,90% | 9,50% |
| | % | % | | | | | | | |
| Kein Vertigo vor RT | 22 | 68 | 143 | 233 | Gesamt | 26 | 83 | 218 | 327 |

MATERIALIEN UND METHODEN - BEHANDLUNGSPLANUNG

| | | | | | | | | | |
|------------------------------------|--------|--------|--------|---------|------------------|--------|--------|--------|---------|
| | 71,00 | 45,60 | 52,80% | 51,70% | | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% |
| | % | % | | | | % | % | % | |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Koos Grad I | 2 | 49 | 38 | 89 |
| | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% | | 6,50% | 32,90% | 14,00% | 19,70% |
| | % | % | % | | | | | | |
| Vertigo vor RT Grad I (kein) | 22 | 68 | 143 | 233 | Koos Grad II | 6 | 65 | 120 | 191 |
| | 71,00 | 45,60 | 52,80% | 51,70% | | 19,40% | 43,60% | 44,30% | 42,40% |
| | % | % | | | | | | | |
| Vertigo vor RT Grad II | 3 | 32 | 38 | 73 | Koos Grad III | 6 | 20 | 30 | 56 |
| | 9,70% | 21,50 | 14,00% | 16,20% | | 19,40% | 13,40% | 11,10% | 12,40% |
| | % | % | | | | | | | |
| Vertigo vor RT Grad III | 6 | 45 | 90 | 141 | Koos Grad IV | 6 | 10 | 17 | 33 |
| | 19,40 | 30,20 | 33,20% | 31,30% | | 19,40% | 6,70% | 6,30% | 7,30% |
| | % | % | | | | | | | |
| Vertigo vor RT Grad IV | 0 | 4 | 0 | 4 | Koos Grad V | 11 | 5 | 66 | 82 |
| | 0,00% | 2,70% | 0,00% | 0,90% | | 35,50% | 3,40% | 24,40% | 18,20% |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 | Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% | | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00% |
| | % | % | % | | | % | % | % | |

2.3 Behandlungsplanung

2.3.1 Freiburg

2.3.1.1 Indikationsstellung

Die Entscheidung zur Therapie des VS wird in einer multidisziplinären Tumorkonferenz zwischen Strahlentherapeuten, Neurochirurgen und Otologen für jeden Patienten individuell evaluiert. Wenn die Entscheidung zur Strahlentherapie gefallen ist besteht heutzutage die Möglichkeit, eine Einzeit-RT oder eine fraktionierte RT durchzuführen. Diese therapeutische Entscheidung zwischen den beiden stereotaktischen Verfahren wird von einem Team erfahrener Strahlentherapeuten getroffen. Hierbei erfolgt zunächst eine allgemeine Einschätzung des Patienten, bezogen auf dessen physische und psychische Konstitution, sowie dessen gründliche Aufklärung mit der Frage nach dem jeweiligen Willen oder einer Präferenz hinsichtlich der Therapieart. Die Diagnose wird entweder durch die HNO im Hause

durch audiologische Tests und nachfolgende Bildgebung gestellt oder per Zufallsdiagnose durch Radiologen im Hause. Da zum Zeitpunkt der Diagnose „VS“ bereits bildgebendes Material (CT, MRT) vorliegt, kann der Tumor initial in seiner Ausbreitung, Größe und Beschaffenheit (zystisch, homogen) eingeordnet werden.

Die Indikation zur abwartenden Haltung (Wait & Scan) kann erfolgen bei Patienten mit sehr kleinen VS (< 7 mm) ohne Größenprogredienz und mit keiner oder vernachlässigbarer neurologischer Symptomatik. Diese Option kann auch bei Patienten angewandt werden, die im Rahmen dringlicherer Begleiterkrankungen langwierigen therapeutischen Maßnahmen unterzogen werden müssen, sodass eine beobachtende Haltung mit regelmäßiger Tumorkontrolle eingenommen wird. Alle sechs Monate sollte eine radiologische und audiologische Kontrolldiagnostik (Audiogramm, MRT) erfolgen, um fortschreitendes Wachstum frühzeitig detektieren zu können.

Die Indikation zur Strahlentherapie besteht 1) im Falle eines Tumorprogresses in aufeinanderfolgenden MRT-Aufnahmen, 2) im Falle einer sich andeutenden fortschreitenden Hörminderung oder 3) im Falle anderer sich verschlechternder VS-assoziiertes Symptome.

Mikrochirurgische Eingriffe werden an unserem Haus empfohlen, wenn der Tumordurchmesser 2,5 cm übersteigt oder die Gefahr einer akuten Hirnstammkompression oder Kompression des IV. Ventrikels besteht. Hier sollte ein sofortiger chirurgischer Eingriff erfolgen.

2.3.1.2 RC

Bei Patienten mit VS kleiner 150 mm wird i.d.R. die einzeitige RT durchgeführt. Wichtig hierbei ist ein gut funktionierendes kontralaterales Gehör, da bei der einzeitigen RT die ipsilaterale Cochlea mit mehr Gray auf einmal belastet wird als bei der fraktionierten Therapie. Bei 47 der 60 Patienten, die in Freiburg mit SRS therapiert worden sind, kam das invasive stereotaktische Rahmensystem zum Einsatz, welches von den Neurochirurgen unter Lokalanästhesie und oraler Sedierung am Tag der Therapiedurchführung am Kopf des Patienten fixiert wird (Abbildung 2-1).

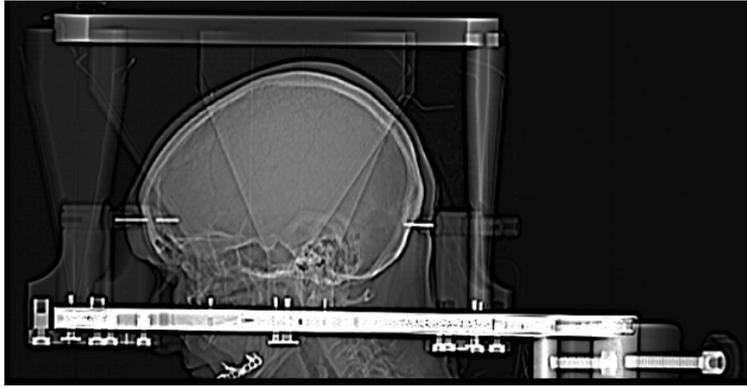


Abbildung 2-1: Stereotaxie-Rahmen

Hierbei wird über intraössäre Bohrpunkte an Stirn und Hinterkopf des Patienten der Rahmen montiert. Die exakte Ausrichtung des Ringes erfolgt mithilfe einer Wasserwaage. Auf diese Weise wird für die folgende Bildgebung und Strahlentherapiepositionierung eine Repositionsgenauigkeit von unter einem Millimeter gewährleistet. Für die Patienten, die nicht mehr unter Verwendung des invasiven Rahmensystems behandelt wurden, werden individuell angepasste Thermoplast-Masken verwendet. Das Maskensystem für die Einzeitbestrahlung, das in Freiburg verwendet wird, stammte für die früheren Behandlungen aus der hauseigenen Produktionswerkstätte. Das Maskensystem, das in den letzten Jahren Verwendung findet wurde von der BrainLabAG entwickelt. Die Masken bestehen aus thermoplastischem Material und haben eine vordere Schale für das Gesicht und eine hintere Schale, in die der Hinterkopf angeformt wird. Über eine Verstärkung der Stirn-Nasenpartie in der Maske wird eine möglichst individuelle und genaue Anpassung erreicht mit $< 2-3$ mm Anpassungsgenauigkeit. Im nächsten Schritt wird sowohl ein CT, als auch ein kontrastverstärktes Magnetresonanztomogramm angefertigt, wobei hierbei jeweils die Verwendung des Koordinatensystems, welches später für die stereotaktische Strahlentherapie vorausgesetzt ist, Verwendung findet. Die Patienten haben durch die invasive Ringapparatur am Kopf sozusagen die Fixiervorrichtung am Schädel fixiert. Die Patienten mit dem BrainLab-System werden dagegen über Dübel-Steck-Systeme auf einer ebenfalls von BrainLab entwickelten Fixiervorrichtung am jeweiligen bildgebenden Gerät auf der Patientenliege festgemacht. Um die kranialen Strukturen im Koordinatensystem abbilden zu können, wird über beide Fixationssysteme ein ca. 50x50 cm großer Plexiglastasten, die Leibinger-Referenzbox (auch Positioner genannt), über den Kopf des Patienten gesetzt und auf der Vorrichtung eingerastet. Auf diesem Kasten ist ein 3D-Koordinatensystem angebracht, welches sowohl in der Bildgebung zu sehen ist, als auch bei der Strahlentherapie selbst zur Positionierung des Patienten dient. Durch diesen Kasten, auch „Localizer“ genannt, kann das aufgenommene Bild in stereotaktische Koordinaten übertragen werden. Das MRT wird in MP-RAGE-Technik mit dem Kontrastmittel Gadolinium

durchgeführt (ca. 1 x Gadoteriol/Pro-Hance 20 ml i.v.). Das mit Kontrastmittel durchgeführte CT dient der Bestrahlungsplanung durch die Physiker und das MRT der dreidimensionalen Identifikation des makroskopisch sichtbar abgrenzbaren Tumors, der als Zielvolumen (GTV = gross tumor volume) mithilfe der 3D Planungssoftware (Stereoplan STP und VIRTUOSO; Stryker-Leibinger, Freiburg) eingezeichnet wird.

2.3.1.3 SFST

Die Entscheidung zu einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie wird anhand des maximalen Tumordurchmesser und des Gehörs auf der kontralateralen Seite getroffen. VS mit einem Durchmesser größer als 150 mm bis 250 mm werden fraktioniert behandelt, sowie Patienten mit VS kleiner als 150 mm aber mit verminderter Hörfunktion auf dem kontralateralen Ohr. Bei dieser Art der RT wird der Patient für die ca. 30 Sitzungen mit einer individuell angepassten Maske an der Liegevorrichtung des Linearbeschleunigers fixiert. Dafür gibt es ein im Hause entwickeltes Maskensystem (Entwicklung der hauseigenen Werkstatt (Hodapp et al. 1994)), das eine Repositionsgenauigkeit von 1-2 mm aufweist (Abbildung 2-2). Die Erstellung der Maske erfolgt aus einem thermoplastische netzartigen Material, das im erwärmten Zustand der Gesichts- und Kopfform des Patienten angepasst wird.



Abbildung 2-2: SFST-Maske Freiburg (nach Nanko et al.)

Um die Repositionsgenauigkeit für die mehrmals pro Woche stattfindenden Sitzungen zu erhöhen wird bei der Maskenanformung von außen ein Bisskeil zwischen die Zähne gedrückt, sodass Ober- und Unterkiefer als knöcherne Widerstände immer dieselbe Position einnehmen (Abbildung 2-3).



Abbildung 2-3: Maskenfertigung Nanko-Maske für fraktionierte Strahlentherapiesitzungen

Statt der bei BrainLab entwickelten Nackenfixationsvorrichtung wird hier die gesamte Kopfmaske an einem Basisrahmen fixiert, welcher noch mit Polystyrolschaum ausgefüllt wird, sodass der hintere Teil der Maske bei den 30 Sitzungen seine exakte Lokalisation beibehält.

2.3.1.4 Bildgebung und Geräteausstattung

Die Computertomogramme wurden bei montiertem Stereotaxie-Ring in der Abteilung für Stereotaxie der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Freiburg an einem Mehrzeilen Spiral-CT, dem Siemens Somatom Plus 4® (Siemens, Erlangen), mit 100 ml nichtionischen Röntgenkontrastmittel (Solutrast® 300 Bracco Imaging, Konstanz) in axialen 2 mm - Schichten im stereotaktischen Ring oder mit Maske und Positioner durchgeführt. Die i.d.R. in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Freiburg durchgeführten MP-RAGE Aufnahmen wurden mit 15-20 ml gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (Multihance® (= Gadobenat Dimeglumi) Bracco Imaging, Konstanz) mit einem 1,5 Tesla MRT, dem Siemens Magnetom Avanto® (Siemens, Erlangen), mit 0,49 mm Schichtdicke oder dem Siemens Magnetom Vision® (Siemens, Erlangen) mit 1 mm Schichtdicke durchgeführt. Die Strahlentherapiesitzungen wurden mit folgenden Linearbeschleunigern durchgeführt: Der Elekta SL20® (Elekta, Stockholm) konnte mit Mikromultileafkollimatoren verwendet werden mit einem Abstand der einzelnen Blätter von 1 mm mit 14 non-coplanaren Feldern. Varian Clinac 6-100® (Varian, Californien) wurde nur mit Rundlochkollimatoren betrieben mit einer Multileaftechnik mit ca. 5 mm Blattabstand (Abbildung 2-4).



Abbildung 2-4: Varian, Rapid-Arc, Freiburg

Das Gerät Elekta Synergy® (Elekta, Stockholm) mit integriertem CT wird mit Rundlochkollimatoren betrieben und ist IMRT- fähig (Intensity-modulated Radiotherapy) nach dem Prinzip der step and shoot – Technik (Abbildung 2-5).



Abbildung 2-5: Gerät Elekta Synergy, Freiburg

Bei allen Geräten wurde mit 6 MeV Energie therapiert. Im Varian Linac wurde die Rapid-arc-Technologie realisiert, sowie ein integriertes CT. Wegen der Installation von MMLC, wurden an diesem Gerät v.a. kleine, unregelmäßige Strukturen, wie die VS radiotherapiert.



Abbildung 2-6: Behandlungsplanung Varian Linac 21-100® (Varian, Californien); Standort Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg

Bei der Behandlungsplanung erfolgt die Definition der Zielvolumina und Risikoorgane in der vorher durchgeführten Bildgebung. Während die physikalische Bestrahlungsplanung mit der Berechnung der Dosisverteilung in der dreidimensionalen computertomographischen Bildgebung erfolgt, werden die zerebralen Strukturen in MRT-Aufnahmen eingezeichnet. Da beide Bildgebungsmethoden nach stereotaktischen Bedingungen erfolgte, können CT- und MRT- Aufnahmen mit der entsprechenden Software fusioniert werden, sodass die Dosisverteilung auf den definierten Zielvolumina abgebildet wird und die eingezeichneten Risikoorgane geschont werden können, indem auf einen starken Dosisabfall an der Grenze zu den nächstliegenden Risikostrukturen geachtet wird.

Die Planung erfolgte mit der STP-Software (Stryker Leibinger, Freiburg, Germany) und der Oncentra Masterplan - Software (Elekta, Stockholm Schweden). Die Zielvolumendefinition (PTV) wurde im kontrastverstärkten T1-gewichteten MRI mit Gadolinium anhand des makroskopisch sichtbaren Tumorrandes durchgeführt. CT- und MRT- Aufnahmen werden fusioniert und anhand anatomischer Orientierungspunkte aufeinander abgestimmt. Zur Behandlungsplanung wird die 3D Software STP von Stryker Leibinger (Freiburg, Deutschland) und die Software Precisis (Heidelberg, Deutschland) verwendet. Bei der RC wurde zum GTV kein Sicherheitsabstand addiert. Die verwendete Einzeldosis betrug 13 Gy auf der 80% Isodose am PTV-Rand. Das PTV für die RC lag im Durchschnitt bei 2,8 mm³ (0,1 – 12,1 mm³). Für die SFST wurde ein Sicherheitsrand von 2-3 mm zum PTV addiert, wodurch das GTV vorlag. Das mittlere PTV betrug für SFST 15,6 mm³ (0,3 – 110 mm³). Das Dosisprotokoll für die SFST basiert auf dem Konzept der ICRU, report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, USA). Bezogen auf die mindestens 95%-Isodose (max. 107% Isodose) wurden am Tumorrand 54 Gy in einer mittleren Einzeldosis von 1,8 Gy in fünf Fraktionen pro Woche über 4 Wochen appliziert (1,8 Gy x 30 Fraktionen).

2.3.1.5 Simulatorplanung

Sobald der computergestützte Bestrahlungsplan erstellt wurde erfolgte die Simulatorplanung. Am Simulator herrschen dieselben Bedingungen wie am Linearbeschleuniger (Abbildung 2-7).



Abbildung 2-7: Simulator in Freiburg

Es werden die gleichen Lagerungshilfen verwendet und die geometrischen Bedingungen sind identisch zum Therapiegerät. Nach Patientenlagerung erfolgte die Simulation, indem Fokus-Haut-Abstand (FHA), Tischrotation, Tragarm und andere Parameter wie für die Bestrahlung eingestellt wurden. Die Dokumentation wurde durch Röntgenaufnahmen festgehalten, die später bei der Therapieeinstellung mithilfe von knöchernen Orientierungspunkten auf den Kontrollaufnahmen zum Abgleich der Strahlenfelder dienen. Neben den Aufnahmen dienen auch Markierungen wie z.B. Lagerungskreuze auf der Haut des Patienten der korrekten Therapieeinstellung (Kuhn et al. 2011).

2.3.1.6 Durchführung der Strahlentherapie

Nach Bestrahlungsplanung und Simulatorplanung kann die eigentliche Strahlentherapie erfolgen. Nach Lagerung des Patienten und der Fixation des Kopfes über den stereotaktischen Rahmen am Tisch oder die individuell angepasste Maske wird die Position des Kopfes im stereotaktischen Koordinatensystem millimetergenau über ein auf das Zentrum des Zielvolumens projizierbares Laserkreuz eingestellt. Dabei erfolgt auch der Abgleich der prätherapeutischen (Simulator) und aktuellen Röntgenaufnahmen über die anatomischen Orientierungspunkte. Die Durchführung der eigentlichen Therapie dauert bei

MATERIALIEN UND METHODEN - BEHANDLUNGSPLANUNG

der Radiochirurgie des VS ca. 15 min und bei fraktionierter Therapie i.d.R. 1-3 min, wobei noch die Zeit für Lagerung und Einstellung hinzu gerechnet werden muss. Bei extrem ängstlichen oder mit claustrophoben Patienten kann prätherapeutisch niedrig dosiert Diazepam gegeben werden. Zur Strahlentherapie werden am Linearbeschleuniger entweder Rundlochkollimatoren oder Mikromultileafkollimatoren verwendet (Abbildung 1-14). Rundlochkollimatoren kamen in bei den Freiburger VS-Patienten in 36 Fällen (45,6%) zum Einsatz (Abbildung 2-8).



Abbildung 2-8: Set von Rundlochkollimatoren der Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinik Freiburg

In 45,6% wurde über 14 nicht-koplanare Felder radiotherapiert, in 6,3% über 12 nicht-koplanare Felder, und in jeweils 1,3% in einer 5- und 3-Feldertechnik. Bei der RT über 14 nicht-koplanare Felder können die Mikromultileafkollimatoren eine Präzision von 1 mm im Isozentrum erreichen. Die Mikromultileafkollimatoren wurden i.d.R. für irregulär geformte VS verwendet. Alle 79 VS wurden mit 6 MeV Photonenenergie behandelt. Die in der Studienpopulation verwendeten Fraktionen, Dosen, Isodosen und Felder sind in Tabelle 2-5 und Tabelle 2-6 aufgeführt.

Tabelle 2-5: Gesamt- und Einzeldosis in Gy verteilt auf die behandelten VS

| Gesamtdosis in Gy | VS (N) | % | Einzeldosis in Gy | VS (N) | % |
|-------------------|--------|------|-------------------|--------|------|
| 12 | 3 | 3,8 | 1,8 | 18 | 22,8 |
| 13 | 55 | 69,6 | 3 | 1 | 1,3 |
| 14 | 1 | 1,3 | 12 | 3 | 3,8 |
| 15 | 1 | 1,3 | 13 | 55 | 69,6 |
| 39 | 1 | 1,3 | 14 | 1 | 1,3 |
| 54 | 18 | 22,8 | 15 | 1 | 1,3 |
| Gesamt | 79 | 100 | Gesamt | 79 | 100 |

Tabelle 2-6: Übersicht über verwendete Fraktionen und Isodosen

| Fraktionen | VS (N) | % | Isodose in % | VS (N) | % |
|------------|--------|------|--------------|--------|------|
| 1 | 60 | 75,9 | 80 | 54 | 68,4 |
| 13 | 1 | 1,3 | 85 | 6 | 7,6 |
| 30 | 18 | 22,8 | 95 | 19 | 24,1 |
| Gesamt | 79 | 100 | Gesamt | 79 | 100 |

In 100% der SFST-Fälle wurde 1 Isozentrum verwendet, darunter war auch ein NF-2-Fall. Für die RC wurde in 68% aller RC-Fälle 1 Isozentrum verwendet, mit 2 NF-2-Fällen unter den Fällen. Zwei Isozentren wurden in ca. 18% eingesetzt, davon war ein Fall mit NF-2 assoziiert. Von den Fällen, für die 3 Isozentren Gebrauch fanden, waren 57% der knapp 12% NF-2-assoziert. Vier Isozentren wurden in einem NF-2-assozierten Fall verwendet.

2.3.1.7 Nachsorge

Die Nachsorge nach Radiotherapie besteht aus drei Bausteinen. Erstens aus einer klinischen Untersuchung in der Klinik für Strahlentherapie mit Evaluation des neurologischen Status mit Fokus auf den Hirnnervenstatus, Schwindel, Gangunsicherheit, Tinnitus und Kopfschmerzen. Neben der klinischen Untersuchung gehört auch die HNO-Kontrolle mit Tonaudiogrammen u.a. zur Detektion von neu aufgetretener Hörminderung zum regelmäßigen Nachsorgeprogramm. Der dritte Baustein ist die radiologische Bildgebung. In Gadolinium-verstärkten MRT-Aufnahmen des Kopfes mit Fokus auf den Kleinhirnbrückenwinkel. Die Zeitintervalle erfolgen nach folgendem Schema: Erste Vorstellung erfolgt 6 Wochen nach Radiotherapie. Diese erste Wiedervorstellung beinhaltet noch keine radiologische Kontrolle. Erst in den folgenden Intervallen werden alle drei Untersuchungseinheiten durchgeführt:

- 2x/Jahr für 3 Jahre,
- 1x/Jahr für 5 Jahre,
- 1x alle 2 Jahre.

Als therapeutischer Erfolg wird ein Wachstumsstillstand oder eine Größenabnahme des Tumorumfanges angesehen.

2.3.2 Heidelberg

Für die Radiochirurgie wurde ein stereotaktischer Rahmen mit vier Schrauben am Kopf des

Patienten unter Lokalanästhesie fixiert durch einen erfahrenen Radioonkologen. Zur Behandlungsplanung wurde das 3D Behandlungsplanungssystem STP (treatment planning system, Stryker Leibinger, Freiburg) oder Precisis Software verwendet. PTV wurde definiert als das im kontrastverstärkten T1-gewichteten MRT sichtbare GTV mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum von 1-2 mm. Die Dosisapplikation erfolgte durch Rundlochkollimatoren. Für irregulär geformte VS wurde ein Mikro-Multileafkollimator (MMLC) verwendet. In der Regel wurden 9-14 nicht-koplanare Felder verwendet. Das mediane PTV betrug für die RC-Fälle 586,5 mm³ (176-3300 mm³). Die mediane Einzeldosis von 13 Gy (10 – 20 Gy) wurde für die 80% Isodosis verschrieben. Alle Patienten erhielten, neben einem H2-Blocker zur Ulkusprophylaxe, 20 mg Dexamethason eine Stunde vor und 6 Stunden nach SRS.

Für die fraktionierte Behandlung wurden die Patienten in Kopfmasken an einem stereotaktischen Grundrahmen fixiert. Diese Kopfmasken wurden jeweils für jeden Patient aus Scotchcast™-Material (Karger et al. (2001); Menke et al. (1994) hergestellt. Alle Patienten erhielten eine kontrastverstärkte Computertomographie und MRT mit einer Schichtdicke von 3 mm. Hierbei wurde das Maskensystem mit dem Basisrahmen zu einem stereotaktischen Lokalisatonsystem verbunden (Schult-Ertner (2000)(1999)). Die Zielvolumendefinition und die Behandlungsplanung wurden mit der dreidimensionalen Software Voxelplan (Voxelplan, DKFZ, Heidelberg) oder mit STP (Stryker Leibinger, Freiburg) oder auch mit der Siemens Oncologist Software (Siemens, Erlangen) in Kombination mit der Precisis Software durchgeführt. Dafür wurden nach der Bildfusion von CT und MRT in jeder Schicht Zielvolumen und Risikostrukturen markiert. Das GTV wurde definiert als der im kontrastverstärkten T1-gewichteten MRT makroskopisch sichtbare Tumor. Das PTV schloss das GTV ein mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum von 1-2 mm. Das mediane PTV der SFST-Fälle betrug 2904,5 mm³ (267-33417 mm³). Die meisten Behandlungspläne wurden unter Verwendung von vier isozentrischen Strahlern/Beams, per Mikro-Multileafkollimator (Blattabstand/Leaf-Weite 1,5 oder 3 mm im Isozentrum) durchgeführt. Eine mediane Dosis von 57,6 Gy (25-66 Gy) wurde appliziert in einer medianen Fraktionierung von 1,8 Gy (1,4 – 5 Gy) pro Woche. Ziel der Behandlungsplanung war die Abdeckung der 90% Isodosis um das PTV (Combs et al. 2010).

2.3.3 München

In München basierte die Behandlungsentscheidung für SRS oder SFRT hauptsächlich auf dem maximalen Tumordurchmesser und der Hörfunktion des kontralateralen Ohres. Patienten mit einem maximalen Tumordurchmesser kleiner 1,5 cm und normaler Hörfunktion im kontralateralen Ohr wurden mit RC behandelt. Patienten mit VS-Durchmessern zwischen

1,5-2,5 cm oder mit VS < 1,5cm Durchmesser, jedoch herabgesetzter Hörfunktion im kontralateralen Ohr wurden mit SFST behandelt.

Für die RC wurde jedem Patienten das stereotaktische Ringsystem von BrainLAB durch einen Neurochirurgen angepasst (BrainLAB AG, Feldkirchen). Das Ringsystem besitzt eine Repositionsgenauigkeit von 0,5 mm. Zur Zielvolumendefinition wurden kontrastverstärkte CT- und T1-gewichtete MRT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 1,5 – 2 mm verwendet. Die MR-Bildgebung erfolgte unter Gadolinium-Verstärkung. Der Patient wurde für die Bildgebung jeweils in dem stereotaktischen Lokalisationssystem eingepasst. Das GTV wurde definiert als der makroskopisch sichtbare Tumor mit einem zusätzlichen Sicherheitsaum von 0,5 – 1 mm für das PTV und zusammen mit den Risikoorganen auf jeder Schicht des dreidimensionalen Datenwürfels unter Verwendung der Brainscan Software von BrainLAB eingezeichnet. Als Risikoorgane wurden die Cochlea, das Vestibulum, das Innenohr (Bogengang), der Nervus trigeminus, der Nervus opticus, das Chiasma opticum, die Augen und der Hirnstamm definiert. Das mediane PTV betrug 1015 mm³ (100-5360 mm³). Zur Radiochirurgie wurden Einzeldosen von median 12 Gy (10-12 Gy) verwendet, wobei die 100% Isodosis die Tumorränder bedeckte. Die maximale Dosis im PTV betrug 13,03 Gy (12,24-16,2 Gy). Für die fraktionierte Therapie wurde eine mediane Gesamtdosis von 54 Gy (30-45 Gy) in Einzeldosen von 1,8 Gy (1,8-2,12 Gy) fünfmal pro Woche aufgeteilt. Bei 6 älteren Patienten wurde der Fraktionierungsplan aufgrund hoher Morbidität geändert, um einen kürzeren Therapiezeitraum zu ermöglichen: 28 x 1,8 Gy, 10 x 3 Gy, 7 x 5 Gy). Die Behandlungsplanung erfolgte wie bei RC. Immobilisierung für die Therapie wurde durch individuelle hergestellte thermoplastische Masken (BrainLAB) erreicht. Die Repositionsgenauigkeit betrug hier 0,5-1,0 mm. Diese Masken wurden zur Durchführung von CT und MRT jeweils mit stereotaktischen Lokalisationssystemen konnektiert. Analog zur Behandlungsplanung der RC werden in den fusionierten 3D-Bildern die Risikoorgane und Zielvolumina eingezeichnet. Zum GTV wurde zur PTV-Definition ein Sicherheitsabstand von 1,5-2 mm addiert. Das mediane PTV für SFST entsprach 3495 mm³ (100-19270 mm³). Sowohl RC als auch SFRT wurden durchgeführt an für RC angepassten Siemens LINAC (Siemens AG, Erlangen) mit 6 MeV und einem Mikro-Multileafkollimator mit einem Blattabstand von 3 mm zum Isozentrum und mit 4-5 Feldern. Alle Patienten befanden sich in einem Nachsorge-Programm mit klinischer Untersuchung und besonderem Fokus auf die Evaluation der Hörfunktion (Kopp et al. 2011).

2.4 Datenerhebung

Die Daten für diese multizentrische Studie wurden von den Unikliniken Freiburg, München und Heidelberg separat erhoben. Die aktuelle Datensammlung wurde in der Uniklinik

Freiburg koordiniert und evaluiert. Alle Daten waren jederzeit anonymisiert und verschlüsselt transferiert worden. Die Erhebung der Münchner Daten erfolgte vor Ort, sodass keine Informationen unverschlüsselt über die Studie hinaus aus der Klinik gelangten. Die Datenerhebung wurde von den Betreuern (Frau Dr. med. Wiedenmann (Freiburg), Frau PD Dr. med. Kopp (München) und Frau Prof. Dr. med. Combs (Heidelberg) supervisiert und regelmäßig kontrolliert. Die Datenerhebung aus den fachfremden Kliniken erfolgte mit dem jeweiligen Einverständnis. Tumorprogress ist in der vorliegenden Arbeit definiert als eine nach RT notwendig gewordene Intervention. Dabei kann es sich sowohl um neurochirurgische oder otologische Interventionen als auch um weitere Radiotherapien am selben VS handeln.

2.4.1 Freiburg

Der Erhebungszeitraum der retrospektiven Daten erfolgte in Freiburg für Patienten, die vom 01. Juni 1995 bis zum 15. März 2011 an der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg mit einzeitiger (RC) oder fraktionierter (SFST) stereotaktischer Strahlentherapie an einem Vestibularisschwannom (VS) behandelt worden sind. Erhoben wurden die Daten von 01. Juni 2011 bis zum 05. März 2013, eingeschlossen der schriftlichen Befragung und der Evaluation der Lokalkontrollen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in Freiburg betrug 55 Monate (1-191 Monate). Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen waren die Patienten sowohl 6 Wochen nach Therapie klinisch und in regelmäßigen Abständen (siehe Nachsorge oben) mit zusätzlicher Bildgebung beobachtet worden, wobei auch Befunde von den empfohlenen regelmäßigen otologischen Untersuchungen herangezogen wurden. Die Datenerhebung erfolgte aus dem Archiv der Klinik für Strahlentherapie der Universität Freiburg. Mit der Verwertung der Angaben aus der persönlichen schriftlichen Befragung erklärten sich die Patienten gesondert mit Unterschrift und Angabe des Datums einverstanden.

2.4.1.1 Daten zur Hörfunktion

Die Datenrekrutierung von Befunden zur Hörfunktion wurde größtenteils anhand von Audiogrammen vorgenommen, da Sprachaudiogramme nicht in allen Fällen zur Verfügung standen. Die Tonaudiogramme waren im Rahmen der otologischen Nachsorgeuntersuchungen nach Radiotherapie des VS durch die HNO-Klinik der Universitätsklinik Freiburg erfolgt oder durch niedergelassene HNO-Praxen. Zuvorkommender Weise wurde die Rekrutierung aller notwendigen Daten von der HNO-Klinik genehmigt und auch von den niedergelassenen HNO-Praxen ermöglicht. Die

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

Audiogramme wurden anhand der Luftleitung ausgewertet und nur im Falle von Unterschieden zwischen Luft- und Knochenleitung über im Schnitt 15 dB, die Knochenleitung aus Validitätsgründen zur Auswertung herangezogen. Die Klassifikation nach Gardner-Robertson erfolgte nach dem „Pure Tone Average“-Durchschnitt aus PTA1 und PTA2. Hierfür wurde ein PTA 1 als Durchschnittswert der Schallpegel bei 500 Hz, 1, 2 und 3 KHz errechnet, sowie zusätzlich ein PTA 2 als Durchschnittswert der Schallpegel bei 500 Hz sowie 1,2 und 4 KHz. Zusätzlich zu den Audiogrammen wurden Angaben der Patienten aus der klinisch-neurologischen Untersuchung zur Fähigkeit des Telefonierens auf dem betroffenen Ohr herangezogen, sowie Angaben aus schriftlicher Patientenbefragung und telefonischem Kontakt mit den Patienten. Nutzbares Gehör wurde nach Gardner-Robertson der Klasse 1 oder 2 zugeteilt (Diagramm 2-1).

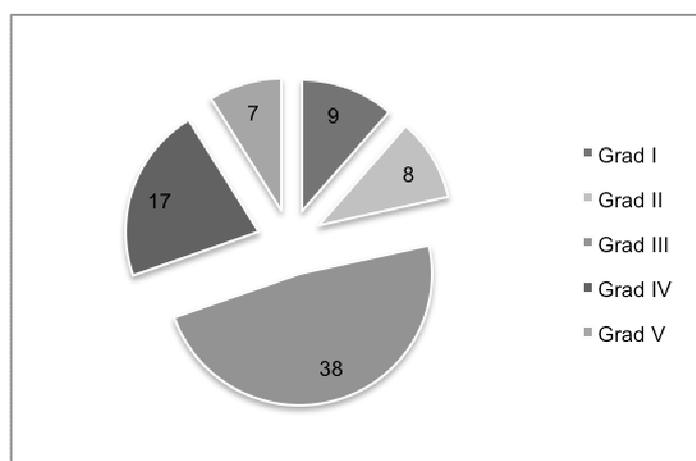


Diagramm 2-1: Hörgrad aller VS-Patienten nach Gardner-Robertson vor Therapie

Empfohlen wurde die Verwendung der Gardner-Robertson-Klassifikation vom „Committee on Hearing and Equilibrium“ zum standardisierten Vergleich von Behandlungsergebnissen bei Akustikusneurinomen 1995 und wurde 2012 vom „AAO-HNS Hearing Committee“ aktualisiert mit der Empfehlung der Verwendung der AAO-HNS-Klassifikation (Gurgel et al. 2012). Da die Gardner-Robertson-Klassifikation noch sehr weit verbreitet ist in Veröffentlichungen, wurden zur Erleichterung des internationalen Vergleiches von Ergebnissen in dieser Arbeit beide Klassifikationen verwendet (Tabelle 2-7).

Tabelle 2-7: Prävalenz von Nutzgehör, Gardner-Robertson- und AAO-HNS-Klassifikation vor RC oder SFST

| RC | | SFST | | |
|-------------------------|--------|----------|----|--------|
| Nutzbares Gehör vor RT: | | | | |
| 13 | 21,70% | Ja | 4 | 21,10% |
| 47 | 78,30% | Nein | 15 | 78,90% |
| GR vor RT: | | | | |
| 6 | 10,00% | Grad I | 3 | 15,80% |
| 7 | 11,70% | Grad II | 1 | 5,30% |
| 27 | 45,00% | Grad III | 11 | 57,90% |
| 15 | 25,00% | Grad IV | 2 | 10,50% |
| 58,3 | 8,30% | Grad V | 2 | 10,50% |
| AAO-HNS vor RT: | | | | |
| 6 | 10,00% | Grad A | 5 | 8,30% |
| 7 | 11,70% | Grad B | 9 | 15,00% |
| 27 | 45,00% | Grad C | 21 | 35,00% |
| 20 | 33,30% | Grad D | 25 | 41,70% |

Die Prävalenz der verschiedenen Hörgrade nach Gardner-Robertson für RC und SFST getrennt sind in Diagramm 2-2 gegenübergestellt.

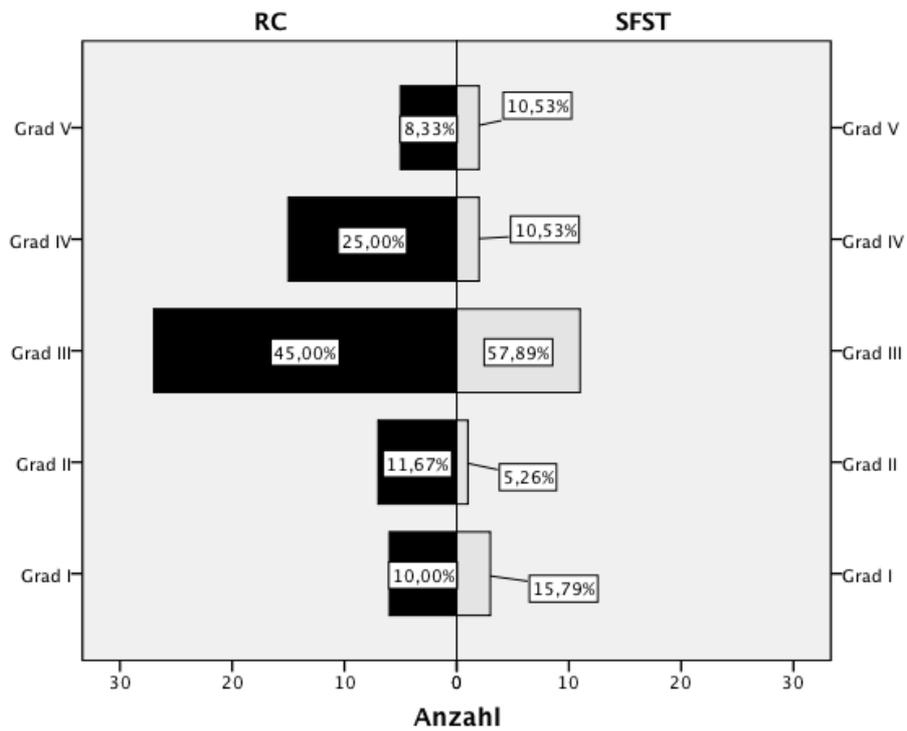


Diagramm 2-2: Hörgrade nach Gardner-Robertson vor Therapie in den Gruppen RC und SFST mit prozentualer Häufigkeiten auf alle VS bezogen

Die absoluten Häufigkeiten sind graphisch dargestellt in Diagramm 2-3.

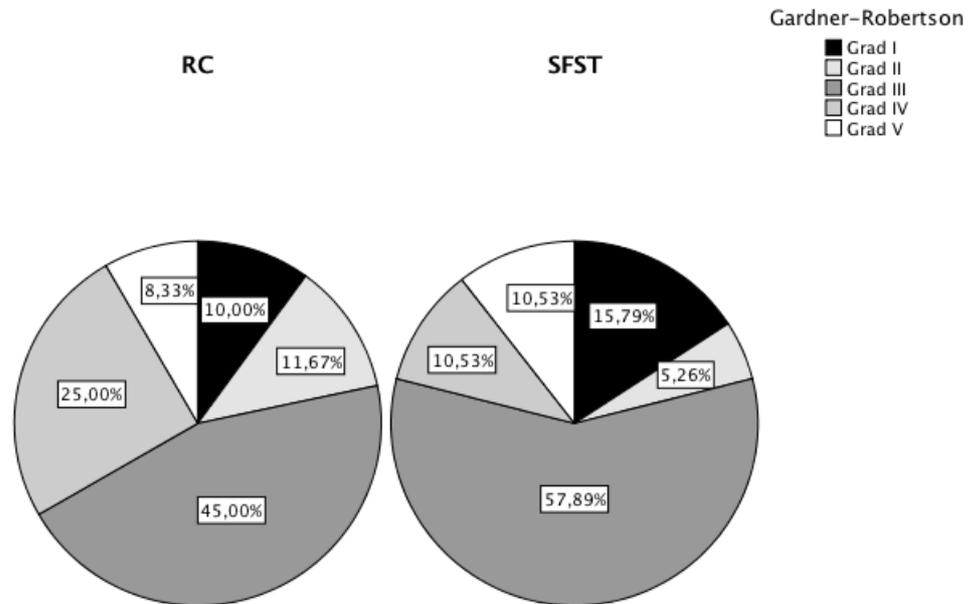


Diagramm 2-3: Hörgrade nach Gardner-Robertson vor Therapie in den Gruppen RC und SFST

Prozentual hatten vor RT ca. 21% des gesamten Patientengutes ein nutzbares Gehör, das z.B. zum Telefonieren verwendet werden konnte. Nicht nutzbares Gehör hatten ca. 78%, wovon 9% bereits ertaubt waren, sodass kein Audiogramm durchgeführt werden konnte.

2.4.1.2 Tumoreinteilung nach Größe

Die Tumorgöße wurde nach maximalem Durchmesser und nach Volumen unterteilt, da nach Kanzaki et al. die Tumorgöße möglichst nach beiden Variablen unterteilt werden soll. Als grober Überblick über die Tumolvolumina in dieser Studie dient Diagramm 2-4.

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

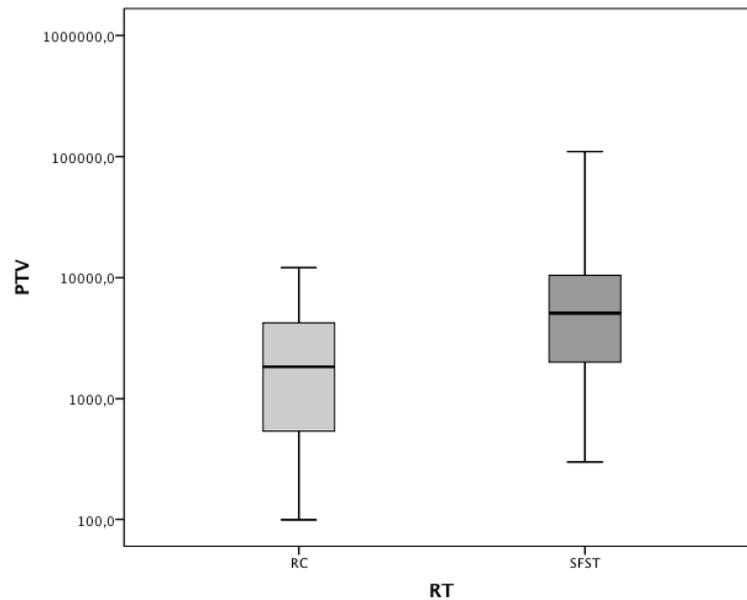


Diagramm 2-4: Logarithmierte Darstellung der Tumolvolumina für RC und SFST.

Die Einteilung nach maximalem Durchmesser erfolgte in Anlehnung an andere Arbeiten in 5 Gruppen: 1: ≤ 1 cm 2: ≤ 2 cm 3: ≤ 3 cm 4: ≤ 4 cm 5: > 4 cm (Combs et al. 2013). Zur Klassifizierung der Volumina wurde nach verschiedenen Systemen verfahren. Es wurde die gängige KOOS-Klassifikation (Koons et al.) (I-IV) (z.B. Combs et al. 2013) verwendet (Tabelle 2-8).

Tabelle 2-8: Koos-Klassifikation

| | Grad | Anzahl VS | Porzent % |
|--------|----------|-----------|-----------|
| KOOS | Grad I | 25 | 31,6 |
| | Grad II | 26 | 32,9 |
| | Grad III | 16 | 20,3 |
| | Grad IV | 12 | 15,2 |
| Gesamt | | 79 | 100 |

Da diese Klassifikation aktuell von Mindermann et al. modifiziert bzw. um einen Grad für größere Tumore erweitert worden ist (I-V; hier MKOOS genannt), wird diese bei den Ergebnissen ebenfalls mit aufgeführt.

Tabelle 2-9: Erweiterte Koos-Klassifikation durch Mindenberg et al. (MKOOS)

| | Grad | Anzahl VS | Prozent % |
|----------------------|----------|-----------|-----------|
| MKOOS-Klassifikation | Grad I | 25 | 31,6 |
| | Grad II | 24 | 30,4 |
| | Grad III | 9 | 11,4 |
| | Grad IV | 6 | 7,6 |
| | Grad V | 15 | 19 |
| Gesamt | | 79 | 100 |

Die von Kanzaki et al. empfohlene T-Klassifikation oder Hannover-Klassifikation, die von Samii et al. konzipiert worden ist, wird zu Vergleichsmöglichkeit mit anderen Publikationen auch angegeben (Klassifikation S.18).

Zur linearen Einteilung der Volumina außerhalb der bereits existierenden Systeme wurde auf der Grundlage von Häufigkeitsberechnungen der vorliegenden Volumina eine Einteilung aufgestellt, wonach die VS in 8 Gruppen unterteilt werden (

Tabelle 2-11 und Diagramm 2-5).

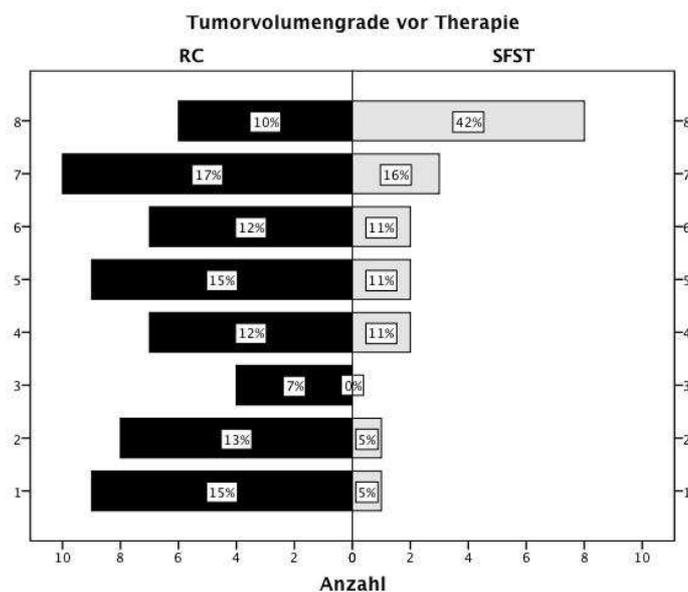


Diagramm 2-5: Tumorvolumengrade für RC und SFST

Da in der Freiburger Institution Therapieindikationen nach bestimmten Tumorvolumen-Marken gestellt werden, wurden die Volumina zusätzlich nach einer Einteilung in 4 Grade unterteilt, die sich in erster Linie nach den Marken 1,5 cm, 2,5 cm und > 6 cm orientieren und aus der detaillierten Einteilung nach 8 Gruppen zusammengefasst werden kann (Diagramm 2-6).

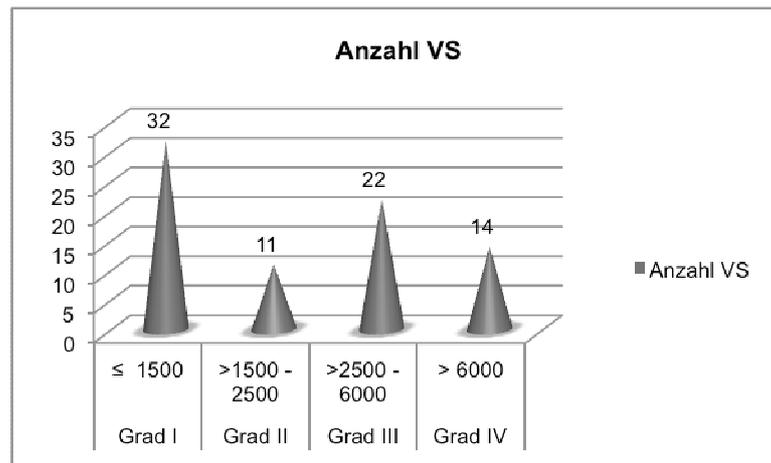


Diagramm 2-6: Tumorumfänge in vier Stufen

Anhand der Tumoreinteilungen kann man sehen, dass ca. 18% der VS ein Volumen $> 6000 \text{ mm}^3$ besitzen und über $1/3 > 4000 \text{ mm}^3$ sind. Lagetechnisch sind insgesamt 58,2% der VS sowohl intra- als auch extrameatal gelegen, 36,7% rein intrameatal und 5,1% rein extrameatal.

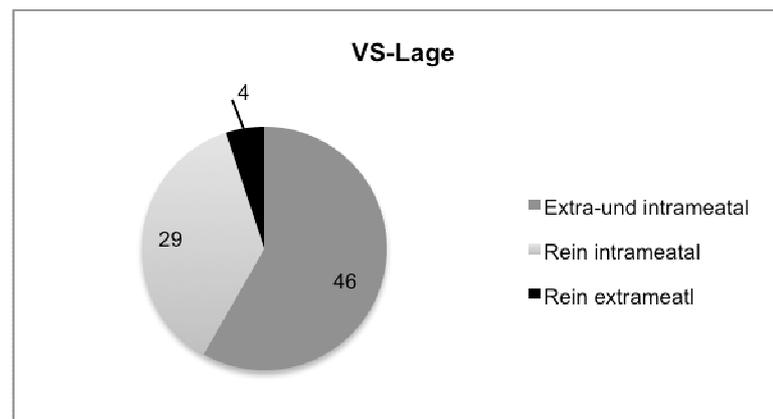


Diagramm 2-7: Anteil der VS nach Lage intra-, extra oder intra- und extrameatal

Die den jeweiligen Therapiearten zugeteilten Tumorumfänge zeigen die postdiagnostische Auswahl der Therapieart für die jeweiligen Tumormößen. Die positive Korrelation von Tumorumfängen und Durchmesser ist in der nächsten Abbildung dargestellt.

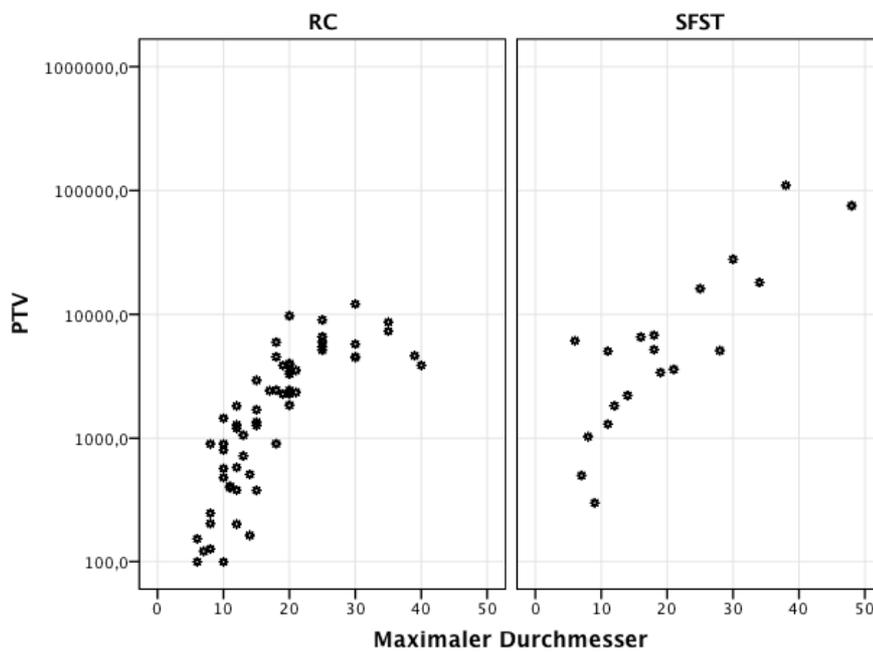
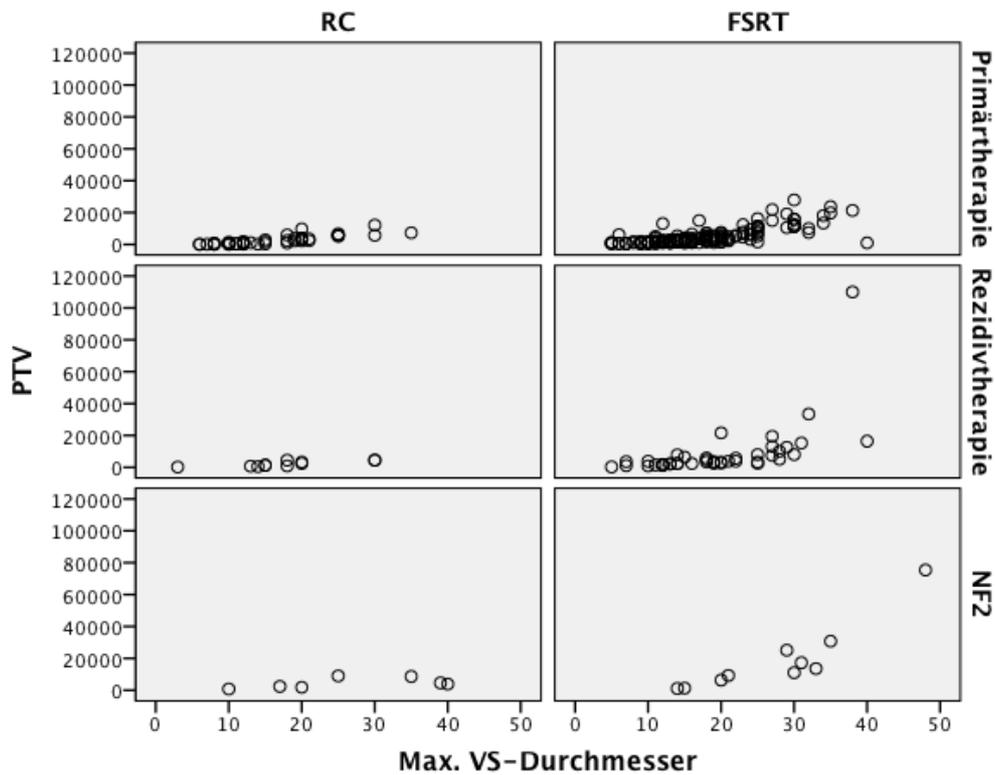


Diagramm 2-8: Positive Korrelation von Tumorzellen und maximalem Tumordurchmesser bei RC und SFST

In einer zweiten Korrelationsgrafik werden RC und SFST nochmal für sporadische und NF-2 assoziierte VS getrennt dargestellt (Diagramm 2-9).



Di

Diagramm 2-9: Korrelationsgrafik zu PTV und maximalem Durchmesser für RC, SFST, NF-2

Übersicht über die Einteilung aller VS

Im Folgenden werden die den jeweiligen Klassifikationen und Größentabellen zugeteilten VS aus der Freiburger Kohorte tabellarisch gezeigt:

Tabelle 2-10: Einteilung aller VS nach maximalem Tumordurchmesser

| Grad der Tumorgroße | Maximaler Durchmesser | Anzahl VS | Prozent % |
|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|
| 1 | ≤ 1 cm | 17 | 21,5 |
| 2 | ≤ 2 cm | 40 | 50,6 |
| 3 | ≤ 3 cm | 15 | 19 |
| 4 | ≤ 4 cm | 6 | 7,6 |
| 5 | > 4 cm | 1 | 1,3 |
| Gesamt | | 79 | 100 |

Tabelle 2-11: Tumolvolumina in acht Grade

| Volumeneinteilung 8 Grade | Tumolvolumen | Anzahl VS | Prozent % |
|---------------------------|--------------|-----------|-----------|
| Grad 1 | ≤ 300 | 10 | 12,7 |
| Grad 2 | ≤ 600 | 9 | 11,4 |
| Grad 3 | ≤ 900 | 4 | 5,1 |
| Grad 4 | ≤ 1500 | 9 | 11,4 |
| Grad 5 | ≤ 2500 | 11 | 13,9 |
| Grad 6 | ≤ 4000 | 9 | 11,4 |
| Grad 7 | ≤ 6000 | 13 | 16,5 |
| Grad 8 | > 6000 | 14 | 17,7 |
| Gesamt | Gesamt | 79 | 100 |

Lage- und Größenbestimmungen für RC

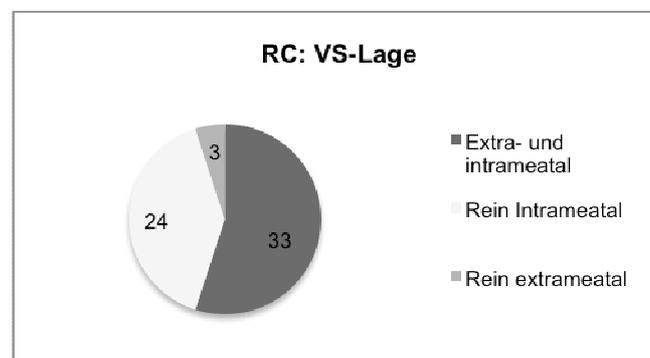


Diagramm 2-10: Lage der VS für RC

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

Tabelle 2-12: Koos-Klassifikation und erweiterte Koos-Klassifikation nach M-KOOS für RC

| KOOS-Klassifikation | Anzahl VS | Prozent % | Erweiterte KOOS-Klassifikation | Anzahl VS | Prozent % |
|---------------------|-----------|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|
| Grad I | 20 | 33,3 | Grad I | 20 | 33,3 |
| Grad II | 23 | 38,3 | Grad II | 22 | 36,7 |
| Grad III | 9 | 15 | Grad III | 6 | 10 |
| Grad IV | 8 | 13,3 | Grad IV | 5 | 8,3 |
| Gesamt | 60 | 100 | Grad V | 7 | 11,7 |
| | | | Gesamt | 60 | 100 |

Tabelle 2-13: Einteilung nach maximalem Durchmesser für VS vor RC

| Grad der Tumorgroße nach maximalem Durchmesser | VS Durchmesser | Anzahl VS | Prozent % |
|--|----------------|-----------|-----------|
| 1 | ≤ 1 cm | 13 | 21,7 |
| 2 | ≤ 2 cm | 32 | 53,3 |
| 3 | ≤ 3 cm | 11 | 18,3 |
| 4 | ≤ 4 cm | 4 | 6,7 |
| 5 | > 5 cm | 0 | 0 |
| Gesamt | | 60 | 100 |

Lage- und Größenbestimmung der VS für SFST

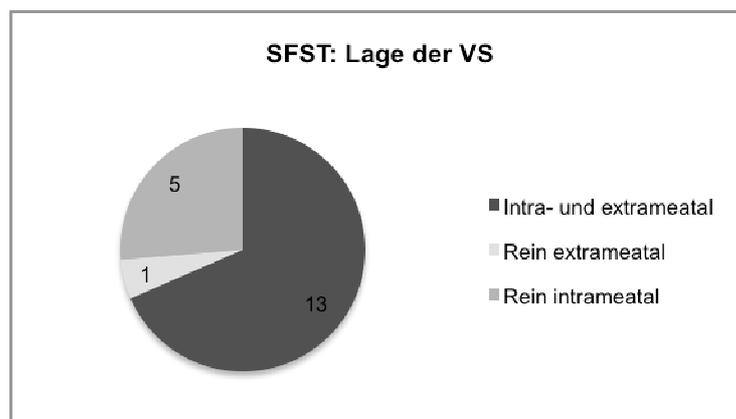


Diagramm 2-11: Lage der VS für SFST

Tabelle 2-14: Einteilung Koos- und modifizierte Koos-Klassifikation (M-Koos) für SFST

| KOOS | Anzahl VS | Prozent % | Erweiterte KOOS- Klassifikation | Anzahl VS | Prozent % |
|----------|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Grad I | 5 | 26,3 | Grad I | 5 | 26,3 |
| Grad II | 3 | 15,8 | Grad II | 2 | 10,5 |
| Grad III | 7 | 36,8 | Grad III | 3 | 15,8 |
| Grad IV | 4 | 21,1 | Grad IV | 1 | 5,3 |
| Gesamt | 19 | 100 | Grad V | 8 | 42,1 |
| | | | Gesamt | 19 | 100 |

Tabelle 2-15: Tumorgröße in 5 Graden nach Durchmesser

| Grad der Tumorgröße nach cm | VS Durchmesser | Anzahl VS | Prozent % |
|--------------------------------|----------------|-----------|-----------|
| 1 | ≤ 1 cm | 4 | 21,1 |
| 2 | ≤ 2 cm | 8 | 42,1 |
| 3 | ≤ 3 cm | 4 | 21,1 |
| 4 | ≤ 4 cm | 2 | 10,5 |
| 5 | > 4 cm | 1 | 5,3 |
| Gesamt | | 19 | 100 |

2.4.1.3 Symptomerfassung

Tinnitus, Schwindel und Gangunsicherheit sowie die Neuropathien der Fazialis- und Trigeminnervation sollen möglichst standardisiert erfasst werden. Hierzu zeigt Kanzaki im Rahmen seiner Veröffentlichung über das Consensus Meeting bzgl. Akustikusneurinomen klar strukturierte Klassifikationssysteme auf (Kanzaki et al. 2003). Bereits bekannt ist die House-Brackmann-Klassifikation zur Einteilung der Fazialisparesen. Hemifazialer Spasmus, an dem ein Patient bereits vor Therapie litt, wurde nach den Vorschriften von Kanzaki et al. dem Grad 3 nach House-Brackmann zugeordnet.

Tabelle 2-16: Klassifikation der Fazialispareesen (auch Spasmus) modifiziert nach House-Brackmann und A. Arnold (Artikel Schweiz Med Forum. S. 102 Tabelle 2.16)

| Grad | Funktion | Ruhestellung | Aktive Bewegungen von | | |
|--------------------------------|--|---|-----------------------|---|---------------------|
| | | | Stirn | Lidschluss | Mund |
| 1 normal | normal | normal | normal | normal | normal |
| 2 leichte Parese | Schwäche/Synkinesie nur bei genauer Betrachtung, Kontraktur oder hemifazialer Spasmus | normal | reduziert | fast normal | gering reduziert |
| 3 mäßige Parese | offensichtliche Seitendifferenz, Synkinesie, Kontraktur | normal | noch vorhanden | vollständig bei stärkster Anstrengung | reduziert |
| 4 mäßig starke Parese | entstellende Asymmetrie | normal | keine | inkomplett | Asymmetrie |
| 5 starke Parese | noch geringe Restbewegung erkennbar | Asymmetrie (hängender Mundwinkel, verstrichene Nasolabialfalte) | keine | inkomplett | Asymmetrie |
| 6 Paralyse | keine Bewegung | Tonusverlust | keine | keine | keine |

Ein Patient mit Hyperakusis konnte in der H-B-Klassifikation nicht extra eingeteilt werden, ist wegen einer leichten Fazialisparese aber ohnehin dem Grad 2 zugeteilt. Fazialis- und Trigeminoopathien wurden jeweils nur für die ipsilaterale Gesichtshälfte der Tumorseite festgehalten. Eine Einteilung der Trigeminoopathien wurde nicht verfolgt. Es wurde das Vorliegen einer Trigeminoopathie registriert und in allen Fällen handelt es sich um halbseitige Hypästhesien im Gesicht. Tinnitus, Schwindel und Gangunsicherheit wurden ebenfalls nach Kanzakis Empfehlungen untergliedert (Tabelle 2-17).

Tabelle 2-17: modifiziert nach Kanzaki et al. 2003

| Offizielle Einteilung für das Symptom Tinnitus | |
|--|--|
| Einteilung | Symptomatik |
| Grad I | Kein Tinnitus |
| Grad II | Wechselhafter, leichter Tinnitus, der nur bei niedrigem Geräuschpegel wahrgenommen werden kann |
| Grad III | Mäßiger oder konstanter Tinnitus, der das tägliche Leben beeinflusst |
| Grad IV | Ständiger starker Tinnitus, der das Arbeiten und das Einschlafen erschwert |

Die Konferenzteilnehmer wollten eine möglichst einfache und schlüssige Gliederung für die Evaluation von Tinnitus, Schwindel und Gangunsicherheit.

Tabelle 2-18: Modifizierte Einteilung für Vertigo und Gangunsicherheit (GU)

| Modifizierte Einteilung für die Symptome Schwindel und Gangunsicherheit | |
|---|---|
| Einteilung | Symptom |
| Grad I | normal, kein Schwindel/Gangunsicherheit |
| Grad II | Gelegentlich; leichte/r Schwindel/Gangunsicherheit |
| Grad III | Mäßige/r oder dauerhafte/r Schwindel/Gangunsicherheit |
| Grad IV | Schwere/r, persistierende/r oder fast persistierende/r Schwindel/Gangunsicherheit; behindernd und schwer die tägliche Lebensqualität beeinträchtigend |

Nach Kanzaki et al. sollen auch die Nebenwirkungen in validierten Klassifikationssystemen Platz finden (Tabelle 2-19).

Tabelle 2-19: Grading für unerwünschte Wirkungen (UW) nach Dauer und Schwere (nach Kanzaki et al. 2003)

| Einteilung der postoperativen Symptome/Komplikationen | | Schweregradeinteilung für jedes Symptom/ jede Komplikation | |
|---|---|--|--|
| Gruppe | Postoperative Symptome oder Komplikationen | Grad | Schweregrad |
| 0 | Keine Symptome | I | Keine |
| A | Temporäre Symptome/Komplikationen | II | Leichte Symptome oder leichtes Defizit |
| B | Permanente Symptome | III | Mäßiges Defizit |
| C | Permanente objektivierbare neurologische Defizite | IV | Schwere Probleme und größeres Defizit |

2.4.1.4 FVSLQS-Fragebogen

Die schriftliche Befragung der Patienten zu Alltagsbewältigung, Nebenwirkungen, Symptomen und Zufriedenheit im Zusammenhang mit der VS-Radiotherapie erfolgte durch den FVSLQS-Fragebogen (6.1). Informationen sollten zu Alltagsbewältigung, Allgemeinbefinden und Zufriedenheit der behandelten Patienten während RT (SFST ging über 6 Wochen), direkt nach RT, sechs Monate nach RT und für den aktuellen Zeitpunkt erhoben werden. Zudem sollte der Patient selbst den Verlauf VS-assoziiertes Symptomatik vor RT, direkt nach RT, sechs Monate nach RT und zum aktuellen Zeitpunkt schildern. Da es hierzu keine validierten oder standardisierten Fragebögen gab, wurde der Freiburger VS-LQ-Symptom-Fragebogen entwickelt. Dieser Fragebogen ist 1) speziell für Akustikusneurinompatienten konzipiert, die sich einer RT unterzogen haben. 2) Die Gruppe, die fraktioniert therapiert wurde, wurde im Fragebogen zusätzlich zu Allgemeinbefinden, Zufriedenheit etc. bezogen auf die Zeit während

SFST befragt, da sich diese im Allgemeinen über mehrere Wochen erstreckte, während einzeln behandelte Patienten nur für die Zeit vor und direkt nach RT befragt worden sind. Somit wurde der Fragebogen speziell an die verschiedenen Therapiearme angepasst. 3) Die empfohlenen Fragebögen waren zu wenig konkret für die Sachverhalte, die in der vorliegenden Studie eingehend untersucht werden sollten. 4) Durch die zusätzliche Verwendung der Fragebögen zu Lebensqualität etc. wie SF-36 oder EQ-5D wäre die Compliance der Patienten voraussichtlich stark gesunken. Der nun konzipierte FVSLQSF versucht möglichst knapp und gezielt nach den interessierenden Informationen zu fragen ohne den Patienten zu verwirren. Da einige Patienten älter als 75 Jahre sind, hatte man hier den Anspruch, den Fragebogen in ausreichender Schriftgröße und übersichtlichem Format zu gestalten und durch diese Überlegungen die Compliance zu erhöhen. Der Fragebogen war in zwei Ausführungen erstellt worden. Eine Version beinhaltete die Fragen an die Patienten, die radiochirurgisch behandelt worden waren. Hier wurde nach Alltagsbewältigung und nach Berufsfähigkeit zur Zeit der Therapie gefragt. Zudem sollten Nebenwirkungen, wenn vorhanden, während und nach der Therapie erläutert werden. Die Funktion von N.trigeminus und N.fazialis, sowie die Frage nach Tinnitus und Schwindel vor und nach Therapie wurden erfragt. Die Hörfunktion wurde anhand der Fähigkeit auf dem jeweiligen Ohr telefonieren zu können erfragt sowie subjektive Verbesserungen und Verschlechterungen im Laufe der Zeit erörtert. Zur Vervollständigung der Datenerhebung bei Patienten, deren Nachsorge nicht in Freiburg fortgeführt wurde, wurde nach der zuletzt durchgeführten Bildgebung gefragt und den zugehörigen radiologischen Befunden. Auch die Frage nach einer der Radiotherapie nachfolgenden Operation wurde gestellt. Zuletzt wurde nach der Zufriedenheit nach RT gefragt. In der Version für die fraktioniert behandelten Patienten wurde der Fragenkatalog jeweils um den Zeitfaktor „während Strahlentherapie“ erweitert z.B. bei der Frage nach Alltagsbewältigung, Arbeitsfähigkeit, Befinden und Zufriedenheit. Um die Compliance der Patienten bei der Beantwortung des Fragebogens zu steigern wurden vor Versendung des Fragebogens alle (lebenden) Patienten telefonisch kontaktiert und über die schriftliche Befragung in Kenntnis gesetzt. Bei Patienten, deren Wohnsitz nicht zu ermitteln war wurde zusätzlich der jeweilige Hausarzt telefonisch kontaktiert, um den aktuellen Aufenthalt der Patienten erfragen zu können. In wenigen Fällen konnten die Patienten jedoch nicht lokalisiert und somit nicht kontaktiert werden. Für die Patienten, die im Ausland wohnhaft sind wurden Fragebogen, Anschreiben etc. auf englisch und deutsch versendet. Diese Patienten wurden lediglich schriftlich kontaktiert. Verschiedet wurde der FVSLQSF alle Patienten, die nicht als tot gemeldet waren. Dieser Umschlag beinhaltete (Anlage 6.1) neben dem FVSLQSF ein/e/n:

Persönliches Anschreiben

Informationsblatt zur Studie

Einverständniserklärung: anzukreuzen ob Teilnahme, Unterschrift, Datum

freigemachter Rücksendeumschlag

Die Antwortquote betrug insgesamt 89% (54 von 61). Gemessen am gesamten Patientengut waren das ca. 70%. Von den 78 Patienten waren elf Patienten nicht mehr am Leben zur Zeit der Versendung des Fragebogens. Drei Patienten befanden sich bereits im Pflegeheim, von denen eine NF-2-Patientin laut Hausarzt beatmet wurde und kaum mehr kontaktfähig war, eine Patientin starke Demenz hatte und ein Patient an schwerem Parkinson und Z.n. Schlaganfällen litt. Drei Patienten waren verzogen und konnten auch über das Einwohnermeldeamt nicht mehr ausfindig gemacht werden, deren Antworten kamen an den Absender zurück. Die sieben Patienten, die kontaktiert werden konnten und nicht geantwortet haben begründeten dies am Telefon mit Zeitmangel oder Interesselosigkeit an einer Studienteilnahme – nur ein in London ansässiger Patient wurde nicht mehr telefonisch kontaktiert. (78 Pat.: 11 tot, 3 nicht kontaktierbar, 3 Pflegefälle antwortunfähig).

2.4.1.5 Fragebogenpopulation

Von den 78 Patienten mit den 79 VS haben 54 Patienten mit 54 VS (Patientenzahl = VS-Anzahl) den Fragebogen beantwortet zurückgesendet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 72,4 Monate (19-192 Monate). 29 Patienten waren zur Zeit der Beantwortung unter 65 Jahre und 25 Patienten über 65 Jahre. Es haben 27 Männer und 27 Frauen den Fragebogen ausgefüllt. An einer NF-2 litten 3 Patienten (alle 3 RC, 2 Fälle Spontanmutation, 1 Fall familiäre NF-2), wobei vier Patienten beidseitige VS aufweisen (3 RC, 1 SFST). Bei 11 Patienten handelte es sich um eine Rezidivtherapie nach vorheriger OP, davon gehören 7 Patienten der RC-Gruppe an und 4 der SFST-Gruppe. Radiochirurgisch waren 42 Patienten behandelt worden und 12 fraktioniert. 21 (52,4%) der 42 RC-Patienten haben ein linkseitiges VS und 3 (25%) der 12 SFST-Patienten. Von den 42 Patienten waren noch 29 im Rahmen der RC unter Verwendung des invasiven Stereotaxieringes behandelt worden. Ein Patient leidet aktuell komorbid an einem Prostata-Ca. Keiner der Patienten weist ein zystisches VS auf.

2.4.2 Interne Datenerhebung München

Alle Patienten wurden 6 Wochen nach abgeschlossener Behandlung zu einer ersten Nachkontrolle gesehen und dann für die nächsten 2-3 Jahre alle 6 Monate. Nach dieser Zeit gab es noch jährliche Nachsorgeuntersuchungen. Bis auf die erste Untersuchung nach 6 Wochen beinhaltete jede Nachkontrolle ein kontrast-verstärktes MRT. Außerdem erfolgte bei jeder Vorstellung eine sorgfältige neurologische Untersuchung und Hörfunktionsuntersuchungen wie Reintonaudiogramm, Sprachaudiogramm, vestibuläre Funktionstests und Überprüfung der Funktionen des N. facialis und des N. trigeminus. Die

zur Evaluation der Hörfunktion verwendeten Tests wurden in der HNO des Hauses durchgeführt. Es wurden auch Hörtests durch den eigenen HNO-Arzt verwendet. Komplette Audiogramm-Serien lagen von 68 Patienten vor. Alle Patienten beantworteten einen standardisierten Fragebogen zur Nutzbarkeit des Gehörs, der bei jeder Nachuntersuchung vorgelegt wurde. Er beinhaltete zudem Fragen zu allgemeiner Verträglichkeit der Radiotherapie, sowie zur Funktion von N. trigeminus und N. facialis, zu Tinnitus und Schwindel. Es gab detaillierte Fragen zu Hörfunktion ipsi- und kontralateral, zur Fähigkeit mit den jeweiligen Seiten zu telefonieren, sowie zur Fähigkeit der Sprachdiskrimination bei Hintergrundlärm und der Benutzung einer Hörhilfe. Die Hörfunktion wurde nach der Gardner-Robertson-Klassifikation für alle Patienten vor und nach Therapie eingeteilt. Tumorprogression definiert als notwendige Zusatztherapie nach RT.

2.4.3 Interne Datenerhebung Heidelberg

Es ist kein Patient aus der Nachbeobachtung ausgeschieden. Die Patienten wurden 6 Wochen nach RT und dann alle 3 Monate im ersten Jahr gesehen. Die Zeitintervalle der Nachbeobachtung wurden nach einem Jahr auf alle 6 Monate ausgedehnt und später auf jährliche Kontrollen, die eine eingehende klinische Untersuchung und MRT-Bildgebung beinhalten. Eine regelmäßige Prüfung des Hörstatus durch den eigenen HNO-Arzt wurde den Patienten empfohlen. Zur Datenerfassung für Langzeitergebnisse und Beurteilung von Nebenwirkungen wurden die Allgemeinärzte der Patienten und die Patienten selbst kontaktiert. Dabei wurden detaillierte Fragen zum Hörvermögen gestellt mit Fragen u.a. nach Hörhilfen oder Hörvermögen bei lauten Hintergrundgeräuschen. Die Klassifikation der Hörfunktion wurde basierend auf Informationen aus der Patientenakte, aus Hörbefunden des HNO-Arzt des Patienten von vor und nach Radiotherapie, von Daten aus den Nachsorgeuntersuchungen im Haus oder durch den Allgemeinarzt, sowie von Angaben aus der Patientenbefragung vorgenommen. Brauchbares Gehör oder Nutzgehör wurde nach der Gardner-Robertson Klassifikation 1 und 2 definiert. Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien definiert (Eisenhauer et al. 2009) .

2.4.4 Multizentrische Datenerhebung

Die multizentrischen Daten wurden anonymisiert und verschlüsselt erhoben. Die Daten wurden in einer gepoolten Tabelle gesammelt und die Einheiten angepasst. Alle Daten wurden mehrfach überprüft und mit den Ursprungsdaten verglichen.

2.4.4.1 Daten zur Hörfunktion

Zur Erhebung der Hörfunktion wurde nicht nur die Gardner-Robertson-Klassifikation herangezogen, sondern anhand der vorliegenden Befunde zur Sprachdiskrimination und der Tonaudiogramme eine neue Einteilung der „American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery“ vorgeschlagenen AAO-HNS-Klassifikation verwendet (1995). Tabelle 2-20 und Tabelle 2-21 enthalten die bereits klassifizierten multizentrischen Daten zur AAO-HNS- und Gardner-Robertson-Klassifikation.

Tabelle 2-20: Hörgrade nach AAO-HNS vor RT

| AAO-HNS vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|----------------|---------|---------|---------|---------|
| | 14 | 34 | 5 | 53 |
| | 9,40% | 12,50% | 16,10% | 11,80% |
| | 50 | 98 | 6 | 154 |
| | 33,60% | 36,20% | 19,40% | 34,10% |
| | 41 | 52 | 13 | 106 |
| | 27,50% | 19,20% | 41,90% | 23,50% |
| | 44 | 87 | 7 | 138 |
| | 29,50% | 32,10% | 22,60% | 30,60% |
| Gesamt | 149 | 271 | 31 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Tabelle 2-21: Gardner-Robertson-Grad vor RT

| Gardner-Robertson vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Grad I | 14 | 34 | 5 | 53 |
| | 9,40% | 12,50% | 16,10% | 11,80% |
| Grad II | 49 | 98 | 6 | 153 |
| | 32,90% | 36,20% | 19,40% | 33,90% |
| Grad III | 41 | 52 | 13 | 106 |
| | 27,50% | 19,20% | 41,90% | 23,50% |
| Grad IV | 34 | 36 | 3 | 73 |
| | 22,80% | 13,30% | 9,70% | 16,20% |
| Grad V | 11 | 51 | 4 | 66 |
| | 7,40% | 18,80% | 12,90% | 14,60% |
| Gesamt | 149 | 271 | 31 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Im gesamten Patientengut lag in 45,5% der Fälle ein nutzbares Gehör vor (Tabelle 2-22).

Tabelle 2-22: Nutzgehörvorliegen vor RT

| Nutzgehör vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|------------------|---------|---------|---------|---------|
| Ja | 63 | 11 | 131 | 205 |
| | 42,30% | 35,50% | 48,30% | 45,50% |
| Nein | 86 | 20 | 140 | 246 |
| | 57,70% | 64,50% | 51,70% | 54,50% |
| Gesamt | 149 | 31 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Signifikant selteneres Vorliegen von nutzbarem Gehör vor Therapie bestand bei präoperierten VS. Die niedrigste Prävalenz eines nutzbaren Gehörs wurde prätherapeutisch bei NF-2-assoziierten VS gefunden (35,5%). Ein unauffälliges Gehör ersten Grades nach Gardner-Robertson lag lediglich in knapp 12% der Fälle vor (Tabelle 2-12). Signifikant häufig lag ein Gehör Grad IV nach GR bei voroperierten VS vor.

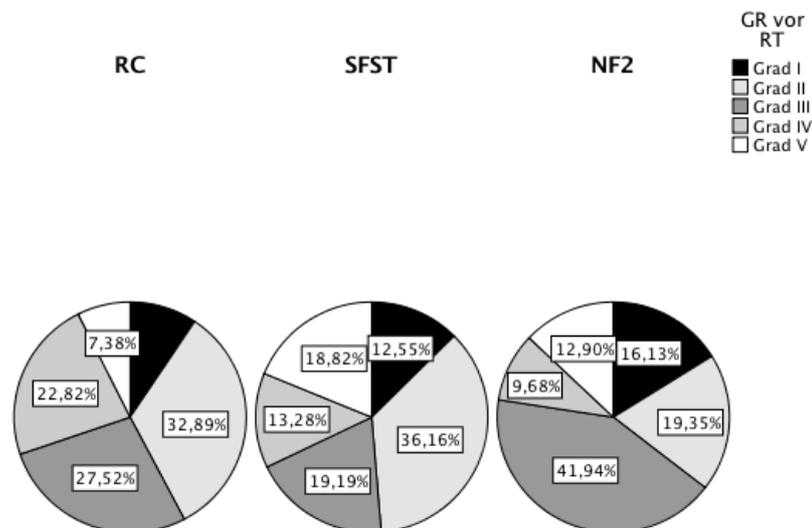


Diagramm 2-12: Vorliegen der Hörgrade nach Gardner-Robertson vor RT

2.4.4.2 Einteilung der Tumorgrößen

Die Einteilung der Tumorgrößen erfolgte in erster Linie nach Tumolvolumen. Als das Tumolvolumen wird in dieser Arbeit das PTV verwendet, dessen Volumen zwar etwas größer ist, als das eigentliche GTV, jedoch im Rahmen der retrospektiven Arbeit nur das

PTV flächendeckend in den Strahlentherapieplänen angegeben war, während das GTV erst in letzter Zeit zusätzlich zum PTV mit angegeben wird. Zur Tumorgrößeneinteilung wurden einmal die KOOS-Klassifikation und eine erweiterte Koos-Klassifikation verwendet. Zusätzlich wurde eine Einteilung der Volumina in 4 Volumengrade unternommen, die auch in anderen Arbeiten verwendet worden ist, sowie eine feinere Einteilung in 8 Volumengrade, welche in Anlehnung an die Häufigkeitsverteilung der in der Arbeit vorkommenden Volumengrößen konzipiert worden ist und ebenfalls in die 4 Grade zusammengefasst werden kann. Die Klassifizierung der Tumorgrößen nach maximalem Durchmesser wurde für die entsprechenden Daten ebenfalls vorgenommen, indem 5 Grade im 1 cm-Schritt herangezogen worden sind, was bereits in anderen Arbeiten in gleicher Weise erfolgte. Zur Lokalisation der Tumore und Unterscheidung von extra- und intrameatal wurden alle Messungen in der Art vorgenommen, dass zur Abmessung des maximalen Durchmessers der extrameatale Anteil vermessen wurde und nur bei rein intrameatalen VS der intrameatale Durchmesser herangezogen wurde. Das Tumorumfang betrug im Mittel 4647 mm³ und median 2411 mm³ mit einer Spannweite von minimal 99 mm³ bis maximal 110000 mm³ (Diagramm 2-13).

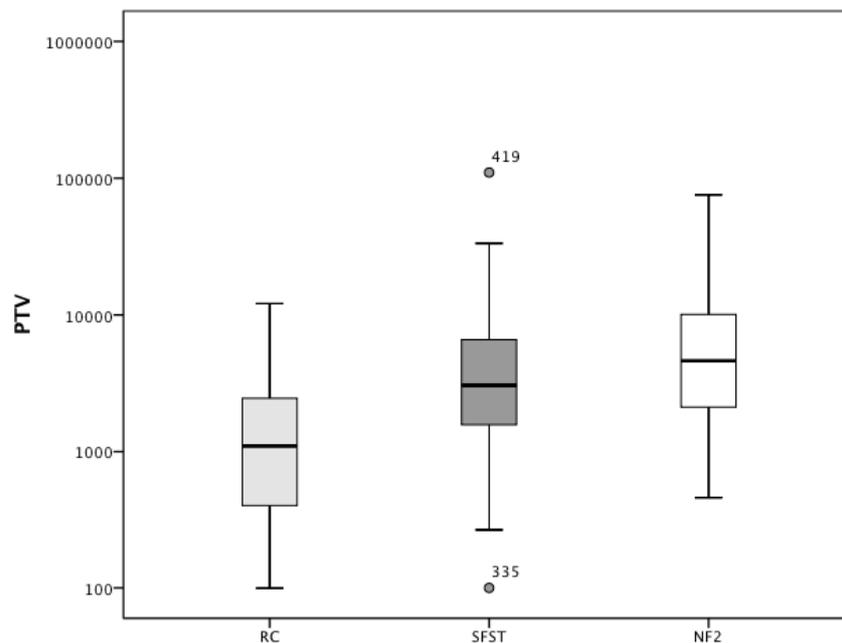


Diagramm 2-13: Boxplot der VS-Volumina logarithmiert für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

Der maximale Durchmesser betrug im Mittel 18,3 mm, median 17,5 mm und erstreckte sich von 3 bis 48 mm. In Bezug auf die Lage des jeweiligen VS wurden rein intrameatal gelegene, rein extrameatal gelegene und intra- und extrameatal gelegene VS unterschieden. Rein

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

intrameatale VS lagen in ca. 24% (N=108) vor und rein extrameatale VS in 9% (N=41) der Fälle vor. VS mit intra- und extrameatalem Anteil wurden in 67% (N=302) diagnostiziert.

Tabelle 2-23: Lagetypen der VS

| Lage | VS (N) | % |
|------------------------|--------|-----|
| Extra- und intrameatal | 302 | 67 |
| Rein intrameatal | 108 | 24 |
| Rein extrameatal | 41 | 9 |
| Gesamt | 451 | 100 |

Nach der Gradeinteilung in vier Klassen werden ca. 35% der VS zu Grad I, 17% zu Grad II, 26% zu Grad III und 22% zu Grad IV gerechnet. 48% der VS mit NF-2 gehören zu Grad IV mit > 6000 mm³.

Tabelle 2-24: Tumorumfangeneinteilung in 4 Grade nach PTV

| Grad | I | | II | | III | | IV | |
|----------------------------|--------|--------|---------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| Volumen in mm ³ | ≤ 1500 | | > 1500 ≤ 2500 | | > 2500 ≤ 6000 | | > 6000 | |
| NF-2 | 4 | 17,40% | 4 | 17,40% | 4 | 17,40% | 11 | 47,80% |
| RC | 77 | 62,60% | 16 | 13,00% | 26 | 21,10% | 4 | 3,30% |
| SFST | 60 | 23,30% | 50 | 19,40% | 75 | 29,10% | 73 | 28,30% |
| Gesamt | 141 | 34,90% | 70 | 17,30% | 105 | 26,00% | 88 | 21,80% |

Die feinere Einteilung in 8 Tumorumfanggrade ist in dargestellt (Tabelle 2-25).

Tabelle 2-25: Tumorumfangeneinteilung in 8 Grade nach PTV

| Grad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Volumen in mm ³ | ≤ 300 | ≤ 600 | ≤ 900 | ≤ 1500 | ≤ 2500 | ≤ 4000 | ≤ 6000 | > 6000 |
| NF-2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 11 |
| RC | 23 | 18 | 11 | 25 | 16 | 16 | 10 | 4 |
| SFST | 3 | 9 | 8 | 40 | 50 | 46 | 29 | 73 |
| Gesamt | 26 | 28 | 20 | 67 | 70 | 64 | 41 | 88 |
| | 6,4% | 6,9% | 5% | 16,6% | 17,3% | 15,8% | 10,10% | 21,8% |

Nach maximalem Durchmesser zählen ca. 18% zu Grad 1, 53% zu Grad 2, 21% zu Grad 3, 7% zu Grad 4 und 0,6% zu Grad 5. NF-2-assoziierte VS sind v.a. in Grad 2-4 vertreten, signifikant erhöht bei NF-2 ist die Anzahl der VS Grad IV und V. Die sporadischen VS sind größtenteils in Grad 1-3 aufzufinden.

Tabelle 2-26: Größeneinteilung nach maximalem Durchmesser

| Grad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------|---------|---------|---------|--------|--------|
| Größe in mm | ≤ 100 | ≤ 200 | ≤ 300 | ≤ 400 | < 400 |
| NF-2 | 2 | 6 | 6 | 9 | 2 |
| RC | 21 | 48 | 13 | 1 | 0 |
| SFST | 35 | 117 | 50 | 14 | 0 |
| Gesamt | 58 | 171 | 69 | 24 | 2 |
| | (17,9%) | (52,8%) | (21,3%) | (7,4%) | (0,6%) |

Die Erweiterung der bestehenden KOOS-Klassifikation durch Mindermann et al. besteht durch die Limitierung der Grade I-IV bis 6000 mm³ und Addition eines weiteren Grades V für Volumina > 6000 mm³ (Tabelle 2-27).

Tabelle 2-27: Modifizierte Einteilung nach Koos

| M-KOOS | Grad I | | Grad II | | Grad III | | Grad IV | | Grad V | |
|--------|--------|--------|---------|--------|----------|--------|---------|--------|--------|--------|
| NF-2 | 2 | 6,50% | 6 | 19,40% | 6 | 19,40% | 6 | 19,40% | 11 | 35,50% |
| RC | 49 | 32,90% | 65 | 43,60% | 20 | 13,40% | 10 | 6,70% | 5 | 3,40% |
| SFST | 38 | 14,00% | 120 | 44,30% | 30 | 11,10% | 17 | 6,30% | 66 | 24,40% |
| | 89 | 19,70% | 191 | 42,40% | 56 | 12,40% | 33 | 7,30% | 82 | 18,20% |

Nach der gängigen KOOS-Klassifikation fallen 48% der VS in Grad II, knapp 10% in Grad IV und die restlichen VS zu etwa gleichen Teilen in Grad I und III (Tabelle 2-28). NF-2-assoziierte VS getrennt betrachtet zählen zu knapp 39% zu Grad IV und zu ca. 31 % zu Grad III.

Tabelle 2-28: Einteilung nach Koos

| KOOS | Grad I | | Grad II | | Grad III | | Grad IV | |
|------|--------|--------|---------|--------|----------|--------|---------|--------|
| NF-2 | 1 | 3,80% | 7 | 26,90% | 8 | 30,80% | 10 | 38,50% |
| RC | 29 | 34,90% | 37 | 44,60% | 11 | 13,30% | 6 | 7,20% |
| SFST | 36 | 16,50% | 113 | 51,80% | 54 | 24,80% | 15 | 6,90% |
| | 66 | 20,20% | 157 | 48,00% | 73 | 22,30% | 31 | 9,50% |

Mit der zusätzlichen Gradvariable in der modifizierten Koos-Klassifikation zählen insgesamt 18,2% der VS zu Grad V. Da hier das Volumen > 60000 mm³ ausschlaggebend ist und der Durchmesser nicht beachtet wird, können z.B. auch VS, die vorher Grad III in der herkömmlichen Koos-Klassifikation waren, in der neuen Klassifikation zu Grad V eingeteilt werden. Die Daten zu maximalem Tumordurchmesser gehen auf 324 VS zurück und die Daten zum Tumorumfang (PTV) auf 404 Patienten.

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

Im multizentrischen Überblick (Tabelle 2-29) lag das mediane PTV bei 2411 mm³ (MW 4647 mm³; 99-110000 mm³), der mediane maximale Durchmesser bei 17,5 mm (MW 18,3 mm; 3-48 mm) und die mediane Nachkontrollzeit (radiologisch) bei 63 Monaten (MW 73,48 Mo; 1-252 Mo).

Tabelle 2-29: Mediane und Mittelwerte für alle VS

| Alle VS | | | | | | |
|------------|---------|-------|-------|--------------|-------------------|--------|
| | PTV | GD | ED | Alter bei RT | Lokalkontrollzeit | Max. Ø |
| Mittelwert | 4647,34 | 40,59 | 5,743 | 58,38 | 73,48 | 18,25 |
| Median | 2410,8 | 54 | 1,8 | 60 | 63 | 17,5 |
| Minimum | 99 | 10 | 1,4 | 17 | 1 | 3 |
| Maximum | 110000 | 66 | 20 | 91 | 252 | 48 |

Die Daten gesondert zu den VS aus der RC-Gruppe ohne NF-2-assoziierte VS beinhalten 149 VS (Tabelle 2-30). Das mediane Zahl für das PTV, basierend auf 123 PTV-Angaben, beträgt 1100 mm³ (MW 1810 mm³; 99-12120 mm³) und der mediane maximale Durchmesser, basierend auf 83 Angaben, beträgt 15 mm (MW 16 mm; 3-35 mm). Die verabreichte mediane Einzeldosis betrug 12 Gy (10-20Gy).

Tabelle 2-30: Mediane und Mittelwerte für sporadische VS für RC

| VS RC | PTV (mm ³) | ED (Gy) | Alter bei RT | LKZ | Max. Ø |
|------------|------------------------|---------|--------------|------|--------|
| Mittelwert | 1810,41 | 12,752 | 62,68 | 76,9 | 16,11 |
| Median | 1100 | 12 | 65 | 67 | 15 |
| Minimum | 99 | 10 | 29 | 1 | 3 |
| Maximum | 12120 | 20 | 83 | 252 | 35 |

Für die VS aus der SFST-Gruppe, abzüglich der NF-2-assoziierten VS ergab sich eine Gesamtheit von 271 VS (Tabelle 2-31). Das mediane PTV, auf 258 VS basierend, betrug 3061 mm³ (MW 5471 mm³; 100-110000 mm³). Der mediane maximale Durchmesser, auf 216 VS basierend, betrug 16,5 mm (MW 18 mm; 5-40 mm). Die mediane, verabreichte Einzeldosis betrug 1,8 Gy (1,4-5,0 Gy) und die mediane Gesamtdosis 57,6 Gy (25,0-66,0 Gy). Die Lokalkontrollzeit belief sich median auf 60 Monate (MW 70 Mo; 1-216 Mo).

Tabelle 2-31: Mediane und Mittelwerte für sporadische VS für SFST

| VS SFST | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | Alter bei RT | LKZ | Max. Ø |
|------------|------------------------|---------|---------|--------------|-------|--------|
| Mittelwert | 5470,62 | 55,81 | 1,864 | 58,5 | 69,58 | 17,92 |
| Median | 3061,15 | 57,6 | 1,8 | 59 | 60 | 16,5 |
| Minimum | 100 | 25 | 1,4 | 21 | 1 | 5 |

| | | | | | | |
|---------|--------|----|---|----|-----|----|
| Maximum | 110000 | 66 | 5 | 91 | 216 | 40 |
|---------|--------|----|---|----|-----|----|

Die Messungen der NF-2-assoziierten VS (Z= 31) ergaben für das mediane PTV, das auf 23 PTV-Werten basierte, 4630 mm³ (MW 1058 mm³; 460-75400) und für den medianen maximalen Durchmesser (N=25) 30 mm (MW 28 mm; 10-48 mm) (Tabelle 2-32).

Tabelle 2-32: Mediane und Mittelwerte für NF-2-assoziierte VS

| | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | Alter bei RT | LKZ | Max. Ø |
|------------|------------------------|---------|---------|--------------|-------|--------|
| Mittelwert | 10583,7 | 41,38 | 5,961 | 36,68 | 91,13 | 28,24 |
| Median | 4630 | 54 | 2 | 34 | 102 | 30 |
| Minimum | 460 | 12 | 1,8 | 17 | 4 | 10 |
| Maximum | 75400 | 66 | 19 | 78 | 231 | 48 |

2.4.4.3 Symptomerfassung

Die neurologischen Symptome wurden mit allgemein anerkannten Klassifikationssystemen erfasst. Hierzu zählen zur Einteilung der Fazialisparese das House-Brackmann System, zur Graduierung von Trigeminoopathien, Tinnitus, Schwindel und Gangunsicherheit die von Kanzaki et al. empfohlenen Systeme, die auch Einteilungssysteme zur Erfassung der Nebenwirkungen und ihrer Intensität nach Radiotherapie mit einschließen. Tinnitus lag prätherapeutisch in knapp 50% der Fälle vor (Tabelle 2-33). Am häufigsten mit 52,7% bei der Gruppe, die sich einer SFST unterzog, zu 49,7% in der RC-Gruppe und zu nur 32,3% bei den NF-2-assoziierten VS.

Tabelle 2-33. Tinnitusprävalenz vor RT

| Tinnitus vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|-----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Ja | 74 49,70% | 10 32,30% | 140 51,70% | 224 49,70% |
| Nein | 75 50,30% | 21 67,70% | 131 48,30% | 227 50,30% |
| Gesamt | 149 100,00% | 31 100,00% | 271 100,00% | 451 100,00% |

Ein Vorliegen von Fazialispareesen wurde in 14,6% der Fälle beobachtet (Tabelle 2-34).

Tabelle 2-34: Prävalenz Fazialisparese vor RT

| Fazialisparese vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Ja | 21 | 8 | 37 | 66 |
| | 14,10% | 25,80% | 13,70% | 14,60% |
| Nein | 128 | 23 | 234 | 385 |
| | 85,90% | 74,20% | 86,30% | 85,40% |
| Gesamt | 149 | 31 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Bei NF-2-assoziierten VS wurde eine Fazialisparese gehäuft festgestellt, war jedoch nicht signifikant gehäuft (25,8%). Nach chirurgischer Voroperation lag signifikant häufig eine Fazialisparese vor (55,6%). Insgesamt wurden bei Vorliegen einer NF-2 signifikant viele Paresen des House-Brackmann-Grades III festgestellt (Tabelle 2-35). Nach Rezidivtherapie lagen signifikant viele Fazialisparenen von Grad II, IV und V vor.

Tabelle 2-35: Fazialisparenen vor RT nach House-Brackmann

| House-Brackmann-Grade | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Grad I | 67 | 18 | 187 | 272 |
| | 80,70% | 69,20% | 85,80% | 83,20% |
| Grad II | 1 | 0 | 7 | 8 |
| | 1,20% | 0,00% | 3,20% | 2,40% |
| Grad III | 3 | 4 | 5 | 12 |
| | 3,60% | 15,40% | 2,30% | 3,70% |
| Grad IV | 5 | 2 | 7 | 14 |
| | 6,00% | 7,70% | 3,20% | 4,30% |
| Grad V | 6 | 2 | 11 | 19 |
| | 7,20% | 7,70% | 5,00% | 5,80% |
| Grad VI | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | 1,20% | 0,00% | 0,50% | 0,60% |
| Gesamt | 83 | 26 | 218 | 327 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Trigeminopathien lagen vor Radiotherapie in 15,3% der Fälle mit signifikant erhöhtem Auftreten nach Vor-OP (37,5%) im Vergleich mit Fällen ohne vorherige Therapie vor (Tabelle 2-36).

Tabelle 2-36: Prävalenz der Trigeminoopathien vor RT

| TNPs vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|-------------|---------|---------|---------|---------|
| Ja | 23 | 42 | 4 | 69 |
| | 15,40% | 15,50% | 12,90% | 15,30% |
| Nein | 126 | 229 | 27 | 382 |
| | 84,60% | 84,50% | 87,10% | 84,70% |
| Gesamt | 149 | 271 | 31 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

In 22% der Fälle lag Gangunsicherheit prätherapeutisch vor (Tabelle 2-37).

Tabelle 2-37: Prävalenz Gangunsicherheit vor RT

| GU vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|-----------|---------|---------|---------|---------|
| Ja | 30 | 7 | 62 | 99 |
| | 20,10% | 22,60% | 22,90% | 22,00% |
| Nein | 119 | 24 | 209 | 352 |
| | 79,90% | 77,40% | 77,10% | 78,00% |
| Gesamt | 149 | 31 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Die genaue Gradeinteilung der Gangunsicherheit erfolgt in Tabelle 2-38.

Tabelle 2-38: Gangunsicherheit vor RT

| GU-Grad vor RT | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|----------------|---------|---------|---------|---------|
| Grad I (keine) | 119 | 24 | 209 | 352 |
| | 79,90% | 77,40% | 77,10% | 78,00% |
| Grad II | 17 | 4 | 13 | 34 |
| | 11,40% | 12,90% | 4,80% | 7,50% |
| Grad III | 13 | 3 | 48 | 64 |
| | 8,70% | 9,70% | 17,70% | 14,20% |
| Grad IV | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 0,00% | 0,00% | 0,40% | 0,20% |
| Gesamt | 149 | 31 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Vertigo lag in über 48% der Fälle vor (Tabelle 2-39).

Tabelle 2-39: Vertigo vor RT

| Vertigo | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|---------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Ja | 81 54,40% | 9 29,00% | 128 47,20% | 218 48,30% |
| Nein | 68 45,60% | 22 71,00% | 143 52,80% | 233 51,70% |
| Gesamt | 149 100,00% | 31 100,00% | 271 100,00% | 451 100,00% |

Die höchste Prävalenz mit 54,4% bestand vor Radiochirurgie. Bei NF-2-assoziierten VS lag Schwindel in 29% vor. Auch für Schwindel wird die ausführliche Gradeinteilung aufgeführt in Tabelle 2-40.

Tabelle 2-40: Vertigograde vor RT

| Vertigograd | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Grad I (kein) | 68 45,60% | 22 71,00% | 143 52,80% | 233 51,70% |
| Grad II | 32 21,50% | 3 9,70% | 38 14,00% | 73 16,20% |
| Grad III | 45 30,20% | 6 19,40% | 90 33,20% | 141 31,30% |
| Grad IV | 4 2,70% | 0 0,00% | 0 0,00% | 4 0,90% |
| Gesamt | 149 100,00% | 31 100,00% | 271 100,00% | 451 100,00% |

2.4.4.4 Behandlungsparameter

Je nach Radiotherapie wurden verschiedene Dosen verwendet. Im Rahmen der Radiochirurgie wurden in Freiburg i.d.R. in einer Sitzung 13 Gy verabreicht, bezogen auf die 80% Isodose. Es wurden außerdem drei VS mit 1 x 12 Gy behandelt, ein Patient mit 1 x 14 Gy und ein Patient mit 1 x 15 Gy bezogen auf die 85% Isodose. In München wurde i.d.R. 2 Gy bezogen auf die 100% Isodose angewendet, in einem Fall wurde mit 10 Gy therapiert. Das Heidelberger Schema entsprach i.A. der Gabe von 13 Gy mit der 85% Isodose, wobei 8 Patienten mit 10-12 Gy und 11 Patienten mit > 13 Gy bis zu 20 Gy behandelt worden sind (Tabelle 2-41).

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

Tabelle 2-41: Häufigkeiten der ED in Gy im Rahmen der RC für die drei Zentren

| Radiochirurgie | GY | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 19 | 20 |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Freiburg | | 0 | 0 | 3 | 55 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| München | | 1 | 0 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Heidelberg | | 1 | 4 | 3 | 13 | 2 | 1 | 2 | 1 | 5 |

Für die fraktionierte Radiotherapie wurde generell das Schema der konventionellen Fraktionierung nach ICRU Report 50 verwendet, bei dem insgesamt 54 Gy in 30 Fraktionen zu 1,8 Gy fünf mal pro Woche verabreicht werden. In Heidelberg wurden 32 Fraktionen 5x/Woche von 1,8 Gy verabreicht, sodass eine mediane Gesamtdosis von 57,6 Gy resultierte. In 11 Fällen wurden in Heidelberg zwischen 59 und 66 Gy Gesamtdosis verabreicht. Insgesamt wurden bei 10 VS 25-50 Gy Gesamtdosis angewendet (Tabelle 2-42).

Tabelle 2-42: Häufigkeiten der GD in Gy im Rahmen der SFST in den drei Zentren

| SFST | GY | 25 | 30 | 35 | 39 | 49 | 50 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 64 | 66 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
| Freiburg | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| München | | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 51 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Heidelberg | | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 10 | 1 | 17 | 6 | 167 | 1 | 3 | 2 | 2 | 3 |

Moderate Hypofraktionierungen mit Einzeldosen >1,8 Gy erfolgten mit 3 Gy und einer Gesamtdosis von 39 Gy bei 5 Fraktionen/Woche in Freiburg. 17 VS wurden in HD mit 2 Gy Einzeldosis in Fraktionierungen von 5 bis 33 Einzelfraktionen behandelt. In München wurden insgesamt 4 Patienten mit 3 Gy ED in 10 und 13 Fraktionen und mit 5 Gy ED in 7 Fraktionen therapiert. In HD wurden 2 Patienten 5 Gy in 5 Fraktionen appliziert. ED von 1,4 Gy und 1,7 Gy/ Tag wurden in Heidelberg in jeweils 32 Fraktionen 5x/ Woche verabreicht (Tabelle 2-43).

Tabelle 2-43: Häufigkeiten der ED in Gy im Rahmen der SFST in den drei Zentren

| SFST | ED | 1,4 | 1,7 | 1,8 | 2 | 3 | 5 |
|------------|----|-----|-----|----------------|------------------------|-------|-----|
| Freiburg | | 0 | 0 | 18 | 0 | 1 | 0 |
| Heidelberg | | 1 | 1 | 195 | 17 | 0 | 2 |
| München | | 0 | 0 | 52 | 0 | 2 | 2 |
| Fraktionen | | 32 | 32 | 28,30,31,32,33 | 5,23,24,28,29,30,32,33 | 10,13 | 5,7 |

In Tabelle 2-44 werden Fraktionsanzahl und Höhe der ED kombiniert dargestellt für die fraktionierte Therapie.

MATERIALIEN UND METHODEN - DATENERHEBUNG

Einen Überblick über sowohl ED und GD im Rahmen der SFST als auch ED im Rahmen der RC gibt Tabelle 2-47.

Tabelle 2-47: Überblick über angewendete GD und ED für RC und SFST in allen drei Zentren

| RT | Freiburg | | | | Heidelberg | | | | München | | | |
|------------|----------|-------|----|----|------------|-------|-------|--------|---------|-------|-------|--------|
| | SFST | | RC | | SFST | | RC | | SFST | | RC | |
| | GD | ED | GD | ED | GD | ED | GD | ED | GD | ED | GD | ED |
| Mittelwert | 53,21 | 1,863 | 13 | 13 | 57,01 | 1,843 | 14,16 | 14,156 | 52,39 | 1,957 | 11,97 | 11,971 |
| Median | 54 | 1,8 | 13 | 13 | 57,6 | 1,8 | 13 | 13 | 54 | 1,8 | 12 | 12 |
| Minimum | 39 | 1,8 | 12 | 12 | 25 | 1,4 | 10 | 10 | 30 | 1,8 | 10 | 10 |
| Maximum | 54 | 3 | 15 | 15 | 66 | 5 | 20 | 20 | 54 | 5 | 12 | 12 |

Zur Radiotherapie kamen in den drei Zentren 6- und 15-MeV- Photonen zum Einsatz (Tabelle 2-48).

Tabelle 2-48: Photonen in der drei Zentren

| PHOTONEN | | |
|--------------|----------|---------|
| Photonenzahl | 6 | 15 |
| Freiburg | 79 | 0 |
| Heidelberg | 190 | 30 |
| | (86,4%) | (13,6%) |
| München | 124 | 0 |
| | 393 | 30 |
| | (92,90%) | (7,10%) |

In Freiburg wurden RC und SFST der VS an den verschiedenen aufgerüsteten Linearbeschleunigern mit 6-MeV-Photonen durchgeführt. In München wurde der adaptierte Siemens Linearbeschleuniger für RC und SFST ebenfalls mit 6-MeV-Photonen betrieben. In Heidelberg wurden LINAC-basiert insgesamt 30 VS, darunter 28 VS im Rahmen einer SFST und 2 VS aus der RC-Gruppe mit 15-MeV-Photonen behandelt (13,6%). Die restlichen 86,4% der VS wurden mit 6-MeV-Photonen radiotherapiert.

Setzt man für die Höhe der Einzeldosen eine Grenze bei 13 Gy, lassen sich im gesamten Patientengut 11 VS-Fälle (2,4%) identifizieren, die mit >13 Gy Einzeldosis behandelt worden sind (Tabelle 2-49).

Tabelle 2-49: Verteilung der ED in \leq und $>$ 13 Gy für die drei Zentren

| Dosisgrenzen | Freiburg | Heidelberg | München |
|-----------------|----------|------------|---------|
| \leq 13 Gy ED | 77 | 239 | 124 |
| | 97,50% | 96,40% | 100,00% |
| $>$ 13 Gy ED | 2 | 9 | 0 |
| | 2,50% | 3,60% | 0,00% |
| Gesamt | 79 | 248 | 124 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 21. Verwendung fanden deskriptive Verfahren zur Berechnung der Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane, der Standardabweichung und Standardfehler. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um Überlebenskurven bzw. Ereigniszeitanalysen für Tumorkontrolle und Unversehrtheit der Hirnnerven zu erstellen und Hazard-Kurven zu konzipieren. Der Student's T-Test wurde zum Vergleich der Mittelwerte genutzt, solange eine Gauß'sche Normalverteilung vorlag. Bei nicht vorhandener Normalverteilung, wurden die Werte logarhythmisiert und der T-Test bei logarhythmischer Normalverteilung durchgeführt, da der einfach vergleichende U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney als parameterfreier Test eine deutlich weniger potente Aussagekraft besitzt.

Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Beschreibung von Abhängigkeiten zwischen zwei Variablen verwendet und nach Pearson berechnet. Bei zu geringen Erwartungswerten wurde nach der 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates verwendet. Zum quantitativen Vergleich wurden p-Werte berechnet. Als signifikant galt ein Wert $< 0,05$ und als äußerst signifikant p-Werte $< 0,01$. Diese p-Werte dienten in erster Linie der Bewertung und der Vergleichsmöglichkeit der vorliegenden Ergebnisse, da hier nicht wie in einer prospektiven Studie Hypothese bewiesen oder widerlegt werden muss. Die Verwendung des Begriffes „signifikant“ wurde zudem in dieser Arbeit für statistische Zusammenhänge reserviert und nicht umgangssprachlich deskriptiv verwendet. Der Log Rank-Test (Mantel-Haenszel) wurde als nichtparametrischer Signifikanztest, der zwei Überlebensfunktionen (Kaplan-Meier) unter Berücksichtigung zensierter Daten auf Gleichheit überprüft, verwendet. Zur Berechnung von Korrelationen wurde als parameterfreies Maß für Korrelationen für Variablen ohne Linearität der Rangkorrelationskoeffizient Kendall-Tau-b oder Spearman's-Rho verwendet.

2.6 Methodenkritik

Goldstandard wäre eine randomisierte, kontrollierte und prospektiv geplante Studie mit festgelegten Einschlusskriterien. Grundsätzlich kann man an dieser Arbeit kritisieren, dass sie nicht prospektiv geplant war. Eine Prospektive Planung sollte in zukünftigen Arbeiten bedacht werden. Zusätzlich kann man die fehlende Randomisierung kritisieren. Da jedoch zwischen den beiden Untersuchungszweigen RC und SFST sowohl unterschiedliche Voraussetzungen bestehen müssen und zudem die Behandlungskonzepte sich im Zeitaufwand deutlich unterscheiden, konnte keine randomisierte Zuteilung der Behandlungen erfolgen. Die Compliance des Patienten und seine persönliche Zeit- und Lebensplanung spielen dabei eine ebenso wichtige Rolle. Verbesserungen im Hinblick auf die multizentrische Durchführung wäre die institutsübergreifende Verwendung derselben Klassifikationen, Tumormessungen und Methoden, um standardisiert Ergebnisse zu produzieren und reproduzieren zu können. Hier waren im retrospektiven Design nicht alle Messmethoden vereinheitlicht. In dieser Arbeit wurde in der Münchner Institution Tumolvolumen, jedoch nicht der maximale Durchmesser festgehalten, sodass hier die Auswertungen den Durchmesser betreffend die Münchner Patienten ausschloss. Ebenso konnte die Koos-Klassifikation auf dieser Basis nicht für das Münchner Patientengut verwendet werden. Die Daten und Auswertungen wurden von einer Person verfasst, wobei die Patientendaten in mindestens 5 Runden re-evaluiert worden sind, um eine höhere Reliabilität zu erreichen. Die Auswertungen wurden von einer Statistikerin begleitet und gesichtet. Messwerte wurden aus ärztlichen diagnostischen Befunden unverändert übernommen.

3 ERGEBNISSE

Für die multizentrische Analyse wurden alle Rohdaten der Kliniken gesammelt, aktualisiert und ergänzt, neu ausgewertet und keine bereits publizierten Diagramme verwendet oder vorberechnete Werte aus zurückliegenden Auswertungen verwendet. Die Auswertungen erfolgen zusätzlich separat für die Freiburger Daten. Im Ergebnisteil über die monozentrisch ausgewerteten Freiburger Daten werden auch die Auswertungen zu Lebensqualität und Patientenzufriedenheit präsentiert.

3.1 Multizentrische Auswertung

Einen grundlegenden Überblick über Patientengut und – beschaffenheit verschafft

Tabelle 3-1, in der das Patientengut nach Therapiezentren unterteilt ist.

Tabelle 3-1: Tabellarsicher Überblick nach Therapiezentren aufgeteilt

| | | Freiburg | Heidelberg | München | Gesamt |
|------------|----------|----------|------------|---------|---------|
| RT | RC | 60 | 32 | 68 | 160 |
| | | 75,90% | 12,90% | 54,80% | 35,50% |
| | SFST | 19 | 216 | 56 | 291 |
| | | 24,10% | 87,10% | 45,20% | 64,50% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Geschlecht | Männlich | 38 | 146 | 63 | 247 |
| | | 48,10% | 58,90% | 50,80% | 54,80% |
| | Weiblich | 41 | 102 | 61 | 204 |
| | | 51,90% | 41,10% | 49,20% | 45,20% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| RT Seite | Rechts | 42 | 118 | 59 | 219 |
| | | 53,20% | 47,60% | 47,60% | 48,60% |
| | Links | 37 | 130 | 65 | 232 |
| | | 46,80% | 52,40% | 52,40% | 51,40% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Progress | Ja | 4 | 12 | 2 | 18 |
| | | 5,10% | 4,80% | 1,60% | 4,00% |
| | Nein | 75 | 236 | 122 | 433 |
| | | 94,90% | 95,20% | 98,40% | 96,00% |
| | Gesamt | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

| | | | | | |
|------------|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| ED | ≤ 13 Gy ED | 77 | 239 | 124 | 440 |
| | | 97,50% | 96,40% | 100,00% | 97,60% |
| | > 13 Gy ED | 2 | 9 | 0 | 11 |
| | | 2,50% | 3,60% | 0,00% | 2,40% |
| Gesamt | | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Alter | Jünger als 65 | 40 | 157 | 76 | 273 |
| | | 50,60% | 63,30% | 61,30% | 60,50% |
| | 65 Jahre und älter | 39 | 91 | 48 | 178 |
| | | 49,40% | 36,70% | 38,70% | 39,50% |
| Gesamt | | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Therapie | Rezidiv-therapie | 15 | 51 | 13 | 79 |
| | | 19,00% | 20,60% | 10,50% | 17,50% |
| | Primär-therapie | 64 | 197 | 111 | 372 |
| | | 81,00% | 79,40% | 89,50% | 82,50% |
| Gesamt | | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| VS Typ | Sporadi-sches VS | 71 | 230 | 119 | 420 |
| | | 89,90% | 92,70% | 96,00% | 93,10% |
| | NF-2 | 8 | 18 | 5 | 31 |
| | | 10,10% | 7,30% | 4,00% | 6,90% |
| Gesamt | | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Einteilung | NF-2 | 8 | 18 | 5 | 31 |
| | | 10,10% | 7,30% | 4,00% | 6,90% |
| | RC | 53 | 30 | 66 | 149 |
| | | 67,10% | 12,10% | 53,20% | 33,00% |
| | SFST | 18 | 200 | 53 | 271 |
| | | 22,80% | 80,60% | 42,70% | 60,10% |
| Gesamt | | 79 | 248 | 124 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Unter den 451 VS waren 160 radiochirurgisch behandelte VS (35,5%) und 291 fraktioniert behandelte VS (64,5%), darunter insgesamt 31 NF-2-assoziierte VS (6,9%), die, wie von Bassim et al. (2010) gefordert, im Folgenden getrennt ausgewertet werden (Tabelle 3-2).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-2: Tabellarischer Überblick mit und ohne NF-2-Trennung

| | RC | SFST | Gesamt | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
|------------------------|-----|------|--------|------|-----|------|--------|
| Freiburg | 60 | 19 | 79 | 8 | 53 | 18 | 79 |
| Heidelberg | 32 | 216 | 248 | 18 | 30 | 200 | 248 |
| München | 68 | 56 | 124 | 5 | 66 | 53 | 124 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Spontanmutation | 149 | 271 | 420 | 0 | 149 | 271 | 420 |
| Familiäre NF | 11 | 20 | 31 | 31 | 0 | 0 | 31 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Keine Vor-OP | 141 | 229 | 370 | 22 | 132 | 216 | 370 |
| Komplette Resektion | 11 | 31 | 42 | 3 | 10 | 29 | 42 |
| Teilresektion | 5 | 29 | 34 | 5 | 5 | 24 | 34 |
| Multiple OPs | 3 | 2 | 5 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Männlich | 88 | 159 | 247 | 24 | 80 | 143 | 247 |
| Weiblich | 72 | 132 | 204 | 7 | 69 | 128 | 204 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| ≤ 13 Gy ED | 147 | 291 | 438 | 30 | 137 | 271 | 438 |
| > 13 Gy ED | 13 | 0 | 13 | 1 | 12 | 0 | 13 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Sporadische VS | 149 | 271 | 420 | 0 | 149 | 271 | 420 |
| NF-2 | 11 | 20 | 31 | 31 | 0 | 0 | 31 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |
| Keine OP | 141 | 229 | 370 | 22 | 132 | 216 | 370 |
| Rezidivtherapie | 19 | 62 | 81 | 9 | 17 | 55 | 81 |
| | 160 | 291 | 451 | 31 | 149 | 271 | 451 |

Für die radiologischen Lokalkontrollen (RLK) ergaben sich median 63 Monate (Mittelwert (MW) 73,5 Mo) über 1-252 Monate Spannweite für 20% der Patienten Nachkontrollen über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (Diagramm 3-1). 25% konnten über fast 110 Monate nachkontrolliert werden und 30% über mehr als 93 Monate.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

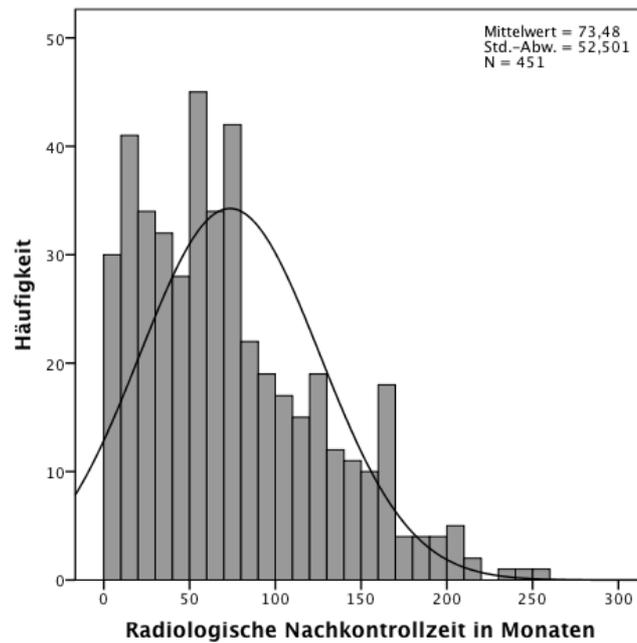


Diagramm 3-1: Radiologische Nachbeobachtungszeit in Monaten

Die klinische Nachbeobachtungszeit (KNB) erstreckte sich median über 68 Monate (MW 77,7 Mo) mit einer Spannweite von ebenfalls 252 Monaten (Diagramm 3-2). Für 30% der Patienten konnte eine Beobachtung über fast 100 Monate gewährleistet werden, für 25% von 113 Monaten und für 20% über 125 Monate, also für mehr als 10 Jahre.

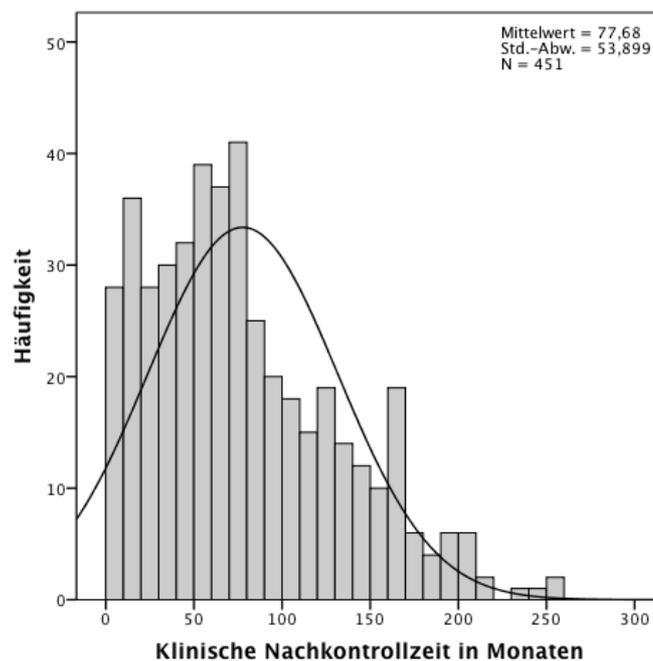


Diagramm 3-2: Klinische Nachbeobachtungszeit in Monaten

3.1.1 Tumorkontrolle

3.1.1.1 Überblick

Von den 451 VS betrug das Volumen eines VS median 2411 mm³ und im Mittel 4647 mm³, wobei sich die Volumina von 99 mm³ bis 110000 mm³ erstreckten. Der durchschnittliche Durchmesser maß 18,25 mm (median 17,5 mm) mit einer Spannweite von 45 mm. Das Alter bei Therapie betrug im Mittelwert 58 Jahre und median 60 Jahre. Die allgemeine Nachbeobachtungszeit, die den letzten Patientenkontakt beschrieb, betrug im Mittel 78 Monate. Die Zeit bis zur letzten bildgebenden Kontrolle des Tumors betrug für alle VS im Durchschnitt 73 Monate. Im Rahmen der radiologischen Nachkontrollzeit traten unter den 451 VS Tumorgrößenverkleinerung bei 81 VS (18%) auf, Größenprogredienz bei 18 VS (4%) und Tumorgrößenkonstanz bei 352 VS (78%) (Diagramm 3-3). Bei einer medianen Lokalkontrollzeit von 63 Monaten (1-252 Mo) hatten 20% der Patienten eine Lokalkontrollzeit von mindestens 10 Jahren.

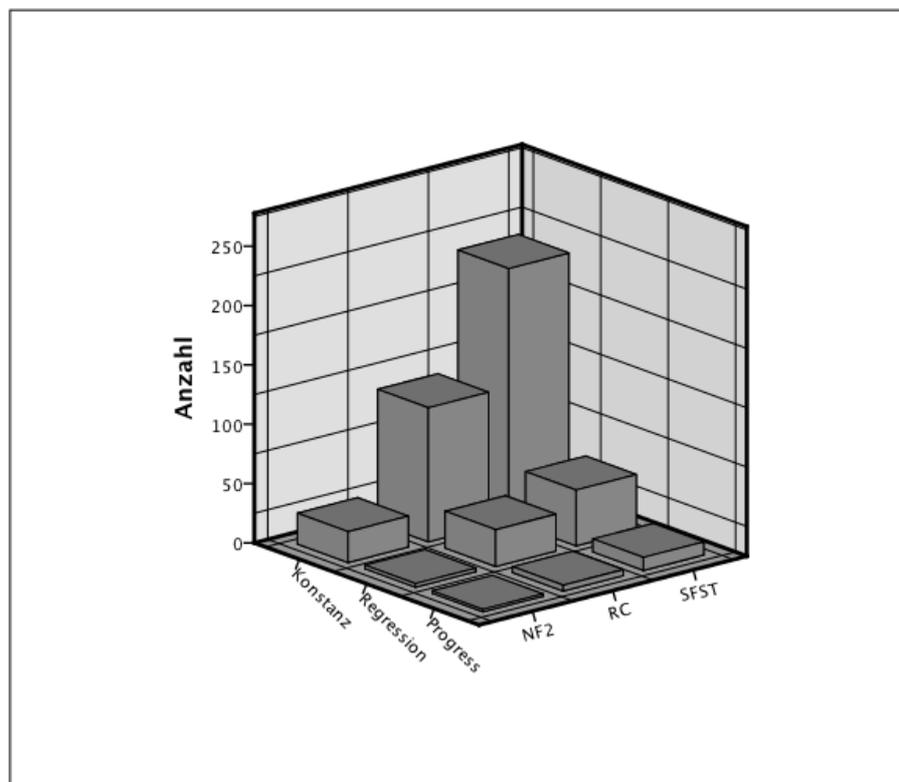


Diagramm 3-3: Tumorverhalten im Laufe der Zeit nach RT unterteilt nach RC, SFST und NF-2 gemäß Größenkonstanz, -regression- und -progression.

Für RC und SFST getrennt, betrug das Tumolvolumen median 1100 mm³ (im Mittel 1810

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

mm³) für die RC-Gruppe (99-12120 mm³) und 3061 mm³ (im Mittel 5470 mm³) für die SFST-Gruppe (100-110000 mm³). Die größten VS-Durchmesser betragen nach RC median 15 mm (3-35 mm) und nach SFST 16,5 mm (5-40 mm). Einen Überblick über die Korrelationen von Tumorzvolumen und Tumordurchmesser für gleichbleibende, progrediente und größenregrediente VS zeigt Diagramm 3-4.

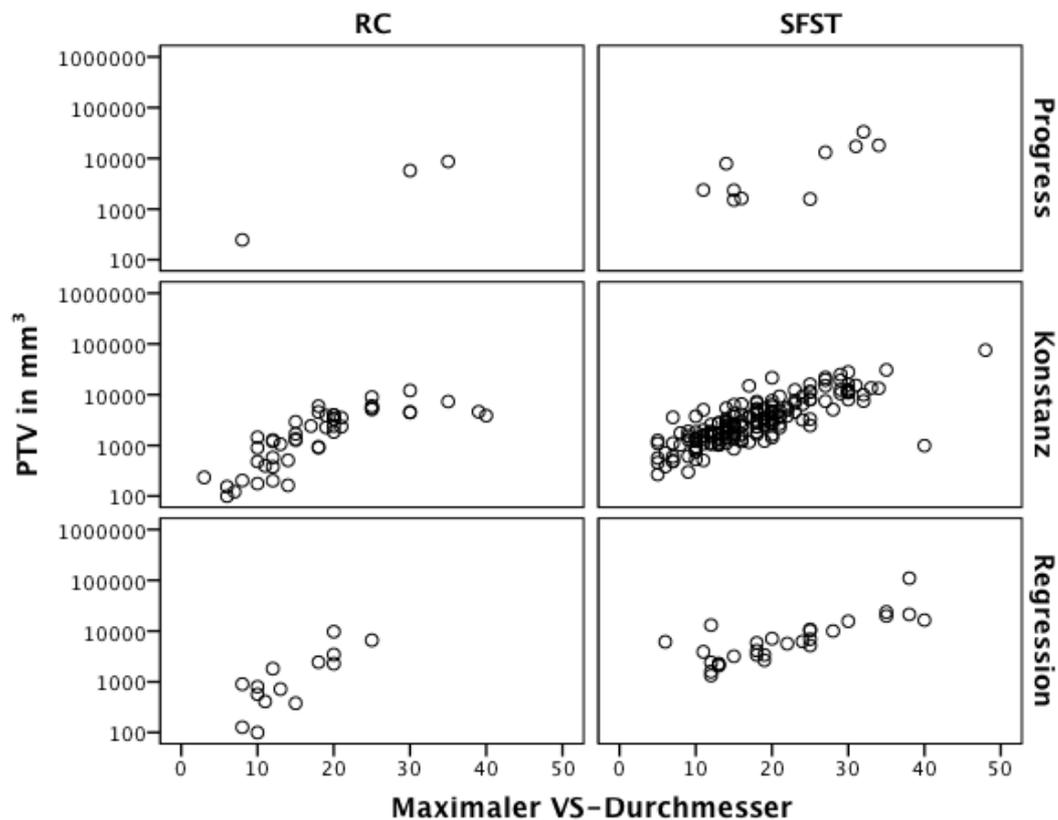


Diagramm 3-4: Logarithmierte Häufigkeitsverteilung von Tumorzvolumina im Verhältnis zu Tumordurchmesser für regrediente VS, progrediente VS und konstant gebliebene VS nach Therapie

Des Weiteren ergaben sich für RC und SFST Nachbeobachtungszeiten von median 71 (1-252) und 61 (1-216) Monate (Mittelwerte 84 und 72 Monate), sowie radiologische Nachkontrollen von median 67 (1-252) und 60 (1-216) Monaten (im Mittel 77 und 70 Monate). Der Altersmedian lag bei RC bei 65 Jahren (29-83 Jahre) und bei SFST bei 59 Jahren (21-91 Jahre). Die für den Zeitraum von OP bis RT bei voroperierten VS angegebenen Daten ergaben im Durchschnitt einen Wert von 52 Monaten bis RC (5-125) und 57 Monaten (1-204) bis SFST (median 55 und 48 Monate). Daten zu den NF-2-assoziierten VS können der Tabelle 3-3 entnommen werden.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-3: Häufigkeitsstatistik für alle VS unterteilt in RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

| | ALLE VS | ZEIT: OP-RT | PTV | Alter bei RT | Nach- beobachtungszeit | Lokalkontrolle (radiologisch) | Max. Ø |
|------|------------|----------------|---------|-----------------|---------------------------|----------------------------------|--------|
| RC | Mittelwert | 51,85 | 1810,41 | 62,68 | 84,07 | 76,9 | 16,11 |
| | Median | 55 | 1100 | 65 | 71 | 67 | 15 |
| | Minimum | 5 | 99 | 29 | 1 | 1 | 3 |
| | Maximum | 125 | 12120 | 83 | 252 | 252 | 35 |
| | Spannweite | 120 | 12021 | 54 | 251 | 251 | 32 |
| SFST | Mittelwert | 57,33 | 5470,62 | 58,5 | 71,75 | 69,58 | 17,92 |
| | Median | 48 | 3061,15 | 59 | 61 | 60 | 16,5 |
| | Minimum | 1 | 100 | 21 | 1 | 1 | 5 |
| | Maximum | 204 | 110000 | 91 | 216 | 216 | 40 |
| | Spannweite | 203 | 109900 | 70 | 215 | 215 | 35 |
| NF-2 | Mittelwert | 63,5 | 10583,7 | 36,68 | 98,81 | 91,13 | 28,24 |
| | Median | 235 | 4630 | 34 | 113 | 102 | 30 |
| | Minimum | 0 | 460 | 17 | 4 | 4 | 10 |
| | Maximum | 240 | 75400 | 78 | 231 | 231 | 48 |
| | Spannweite | 240 | 74940 | 61 | 227 | 227 | 38 |

Von den 451 VS gab es im Rahmen der Nachkontrollzeit eine Tumorgrößenverkleinerung bei 81 VS (18%), Größenprogredienz bei 18 VS (4%) und eine Tumorgrößenkonstanz bei 352 VS (78%) (Diagramm 3-5 und Tabelle 3-4). Altersmäßig zählte man 178 (40%) Patienten mit 65 Jahren oder älter und 440 (60%) Patienten < 65 Jahren.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

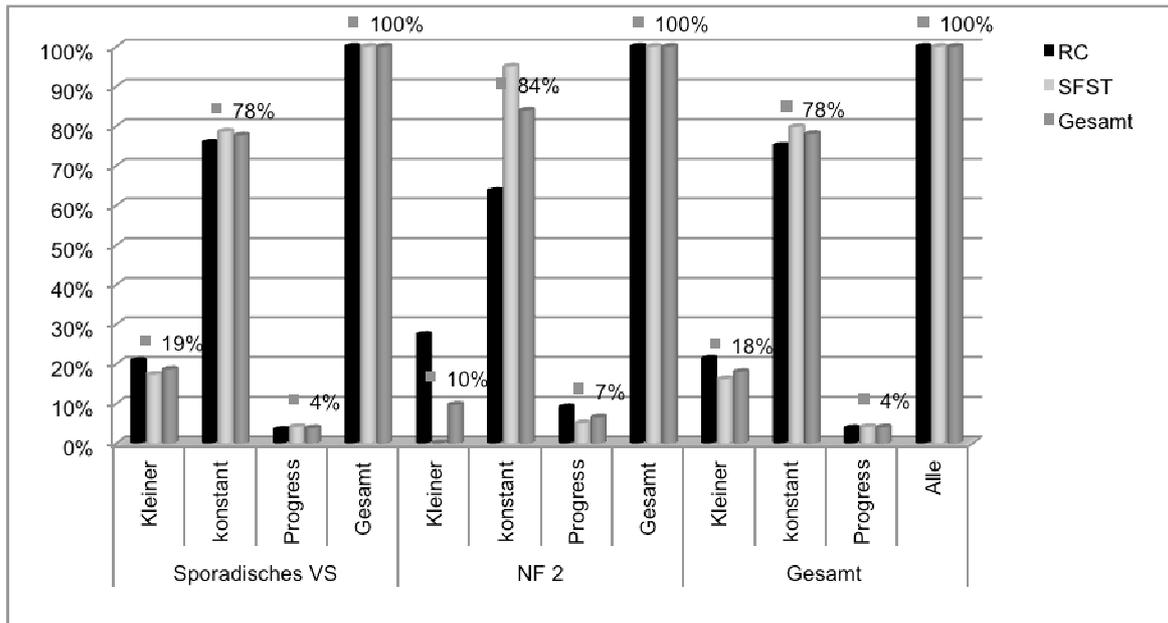


Diagramm 3-5: Diagramm zum Überblick über das Tumorverhalten für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS für RC und SFST

Tumorkontrolle beinhaltete alle VS, die in ihrer Größe in etwa gleich blieben oder kleiner wurden und keine nachfolgenden therapeutischen Interventionen benötigten. Die tabellarische Übersicht bietet Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Überblick über das Tumorverhalten für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS für RC und SFST

| | | RC | SFST | Gesamt |
|-----------------|----------|---------|---------|---------|
| Sporadisches VS | Kleiner | 31 | 47 | 78 |
| | | 20,80% | 17,30% | 18,60% |
| | konstant | 113 | 213 | 326 |
| | | 75,80% | 78,60% | 77,60% |
| Progress | | 5 | 11 | 16 |
| | | 3,40% | 4,10% | 3,80% |
| Gesamt | | 149 | 271 | 420 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| NF-2 | Kleiner | 3 | 0 | 3 |
| | | 27,30% | 0,00% | 9,70% |
| | konstant | 7 | 19 | 26 |
| | | 63,60% | 95,00% | 83,90% |
| Progress | | 1 | 1 | 2 |
| | | 9,10% | 5,00% | 6,50% |
| Gesamt | | 11 | 20 | 31 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Gesamt | Kleiner | 34 | 47 | 81 |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

| | | | |
|----------|---------|---------|---------|
| | 21,30% | 16,20% | 18,00% |
| konstant | 120 | 232 | 352 |
| | 75,00% | 79,70% | 78,00% |
| Progress | 6 | 12 | 18 |
| | 3,80% | 4,10% | 4,00% |
| Alle | 160 | 291 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Insgesamt konnten von den 451 VS alle bis auf 18 VS kontrolliert werden. Es resultierte eine Gesamtlोकalkontrollrate (GLKR) von über 96% für RC und SFST zusammen (ohne NF-2-VS auch ca. 96%).

3.1.1.2 Größenprogrediente VS

Medianes Tumolvolumen betrug für alle progredienten VS (N=18) 5750 mm³ (MW 8125 mm³; 2447-33417 mm³), basierend auf 15 Volumenangaben, mit einem medianen maximalen Durchmesser von 18 mm (MW 20,8 mm; 8-35 mm), basierend auf 16 Angaben (Tabelle 3-5). Median wurde bei den progredienten VS eine GD von 55,8 Gy verabreicht (MW 42,6 Gy; 12-58 Gy) und eine ED von 1,8 Gy (MW 6 Gy; 1,7-20 Gy). Die Lokalkontrollzeit für die VS, die eine weitere Therapie notwendig machten betrug median 30,5 Mo (MW 44 Mo; 3-129 Mo).

Tabelle 3-5: Charakteristika progredienter VS

| | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | LKZ | Max. Ø |
|------------|------------------------|---------|---------|-------|--------|
| Mittelwert | 8125,18 | 42,63 | 6,028 | 43,61 | 20,81 |
| Median | 5750 | 55,8 | 1,8 | 30,5 | 18 |
| Minimum | 247 | 12 | 1,7 | 3 | 8 |
| Maximum | 33417 | 58 | 20 | 129 | 35 |

Im Vergleich zu den größtenregredienten VS war das Volumen der progredienten VS im Mittel um 54,5% größer (Regress: 4513 mm³) und median um 58% größer (Regress: 2406 mm³). Die Tumorumfänge der progredienten VS hatten dabei eine weitaus geringere Spannweite mit einem ca. 2,5-fachen Minimalwert und einem 3-fach geringeren Maximalwert. Unter den 18 progredient weiter wachsenden VS nach RT zählten zwei NF-2-assoziierte VS (11%). Insgesamt gehörten 61% der Progresse zu VS von Männern und 39%

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

zu Frauen. Von den 16 sporadischen VS wurden 31% mit RC und 69% mit SFST behandelt. 33% (6 VS) der Progresse waren vor RT bereits chirurgisch voroperiert. 11% der Progresse (darunter ein VS nach Rezidivtherapie) waren mit einer ED > 13 Gy (20 Gy, 16 Gy) traktiert worden. Ebenfalls 11% waren assoziiert mit NF-2. Das ergibt für die progredienten VS, dass 50% primär therapiert und ohne weitere Spezifizierung waren, während die anderen 50% assoziiert waren mit NF-2 (11%), ED > 13 Gy (11%) und bereits chirurgisch voroperiert waren (33%).

RC

Nach RC wurden insgesamt 34 VS-Regresse (21,3%), 6 Progresse (3,8%; inkl. NF-2) und 120 (75%) konstant groß gebliebene VS beobachtet. Die durch RC behandelten VS abzüglich der NF-2-assoziierten VS (N=5; Tabelle 3-6) maßen median 1350 mm³ (MW 2449 mm³; 247-5750), basierend auf 3 der 5 Progresse nach RC, und hatten einen medianen maximalen Durchmesser von 15 mm (MW 17mm; 8-30 mm). Unter den Progressen nach RC lag das Verhältnis von männlich:weiblich bei 40%:60%. Medianes Alter betrug für die RC-Progresse 49 Jahre (MW 56 Jahre; 39-77 Jahre) und Lokalkontrollzeit median 45 Monate (55 Mo; 6-129 Mo). Behandelt wurden diese VS mit einer ED von median 13 Gy (MW 15 Gy), wobei sich die ED von 12-20 Gy bewegten.

Tabelle 3-6: Progresse nach RC

| Progresse RC (N=5) | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | Alter bei RT | LKZ | Max. Ø |
|--------------------|------------------------|---------|---------|--------------|------|--------|
| Mittelwert | 2449,07 | 14,8 | 14,8 | 56,2 | 54,6 | 17 |
| Median | 1350 | 13 | 13 | 49 | 45 | 15 |
| Minimum | 247 | 12 | 12 | 39 | 6 | 8 |
| Maximum | 5750 | 20 | 20 | 77 | 129 | 30 |

SFST

Nach SFST gab es unter den 291 VS in 16,2% (N=47) Regressionen, in 4,1% (12; inkl. NF-2) Progresse und 232 konstant gebliebene VS (79,7%). Die als Progresse eingestuft VS nach SFST lagen in 12 Fällen vor, ohne NF-2-Assoziation in 11 Fällen (Tabelle 3-7). Das mediane PTV, 10 VS-Daten zugrunde liegend, betrug 4510 mm³ (MW 8861mm³; 1513-33417 mm³) und der mediane maximale Tumordurchmesser 54 mm (MW 55 mm; 41-68 mm). Die Patienten waren median 30 Jahre alt (MW 34,5 Jahre; 3-120 Jahre), deutlich jünger als nach RC und wurden median 15,5 Monate nachkontrolliert (MW 20 Mo; 10-34

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Mo). Das Verhältnis zwischen den Progressen bei Männern:Frauen nach SFST maß 67% zu 33%. Die verschriebenen Dosen maßen einzeln median 1,8 Gy (1,7-1,8 Gy) und als Gesamtdosis 57,6 Gy (54-58 Gy).

Tabelle 3-7: Progresse nach SFST

| Progressse (N=11) | SFST | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | Alter bei RT | LKZ | Max. Ø |
|----------------------|------|------------------------|---------|---------|--------------|------|-----------|
| Mittelwert | | 8860,73 | 56,95 | 1,791 | 34,45 | 19,9 | 55,09 |
| Median | | 4510 | 57,6 | 1,8 | 30 | 15,5 | 54 |
| Minimum | | 1513 | 54 | 1,7 | 3 | 10 | 41 |
| Maximum | | 33417 | 58 | 1,8 | 120 | 34 | 68 |

NF-2

Unter den getrennt berechneten NF-2-assoziierten VS wurden insgesamt 2 Progresse (6,5%) detektiert, von denen einer nach RC und einer nach SFST registriert worden sind. Medianes und mittleres PTV betragen 12962 mm³ (8660 mm³; 17263 mm³) und medianer/mittlerer maximaler Durchmesser 33 mm (31 mm; 35 mm) (Tabelle 3-8). Das mediane Alter betrug 38,5 Jahre und 100% der Progresse waren VS von Männern zugehörig. Radiotherapiert wurden beide als Progresse registrierte VS i.R. der RC mit 13 Gy und i.R. der SFST mit 54 Gy GD in ED zu 1,8 Gy.

Tabelle 3-8: Progresse für NF-2-assoziierte VS

| NF-2 (N=2; 1x SFST 1x RC) | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | LKZ | Max. Ø | Alter bei RT |
|-------------------------------|------------------------|---------|---------|------|--------|-----------------|
| Mittelwert | 12961,6 | 33,5 | 7,4 | 66,5 | 33 | 38,5 |
| Median | 12961,6 | 33,5 | 7,4 | 66,5 | 33 | 38,5 |
| Minimum | 8660 | 13 | 1,8 | 12 | 31 | 32 |
| Maximum | 17263 | 54 | 13 | 121 | 35 | 45 |

Vergleich

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Zwischen den beiden Therapiearten RC und SFST und dem posttherapeutisch resultierenden Tumorverhalten gab es keine signifikanten Differenzen. Signifikant ($p=0,039$) fiel der Unterschied zwischen den sporadischen und den NF-2-assoziierten VS im Kontext von Tumorverhalten nach RC und SFST aus. Während es bei den sporadischen VS in 18,6% zu Tumorverkleinerung und in 3,8% zu Progress der VS kam, erfolgte bei den NF-2-assoziierten VS eine Tumorregression in nur ca. der Hälfte, der unter den sporadischen VS registrierten Fällen, wobei diese Regressionen bei NF-2 sämtlich auf RC zurückgeführt werden konnten. Progresse wurden dafür in 6,5%, also um mehr als 1/3 öfter beobachtet, also bei den sporadischen VS (50% RC, 50% SFST). Bei Untersuchung der Beziehung zwischen Höhe der Einzeldosis (≤ 13 Gy; > 13 Gy) und Tumorverhalten nach RC war die Chance auf Progress nach Behandlung mit einer ED > 13 Gy 6-7-fach so hoch, wie nach Behandlung mit einer ED ≤ 13 Gy. Regressionen sind nicht verzeichnet worden nach ED-Verabreichung > 13 Gy. Dieser Zusammenhang zwischen Tumorverhalten und Höhe der Einzeldosis war statistisch signifikant ($p=0,01$). Um für die verschiedenen Patientengruppen und Therapiearten die Zeit bis zu einem Progress schätzen zu können bedient man sich des Kaplan-Meier-Regressionsmodelles. Die Gesamtlokal kontrollzeiten (GLKZ) für sporadische VS betragen im vorliegenden Patientengut nach RC 96,6% und nach SFST 95,9% (Diagramm 3-6). Für NF-2-assoziierte VS betragen sie nach RC 90,9% und nach SFST 95%.

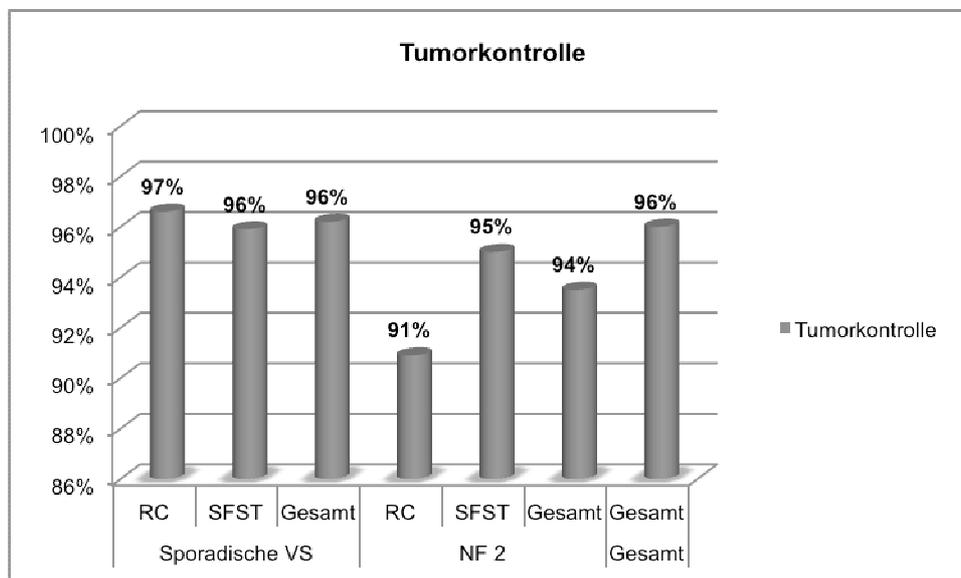


Diagramm 3-6: Diagramm zur Fallverarbeitung im Rahmen der Kaplan-Meier Funktion zur Tumorkontrolle nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation

Im Modell beträgt die Schätzung für sporadische VS nach RC für die 3-, 5-, 10 und 15-Jahreslokal kontrollrate 98,6%, 97,7%, 95,7% und 92,1% bis über 20 Jahre, sowie nach SFST 96,4%, 95,3%, 93,4% für bis zu 18 Jahre nach SFST (Diagramm 3-7).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

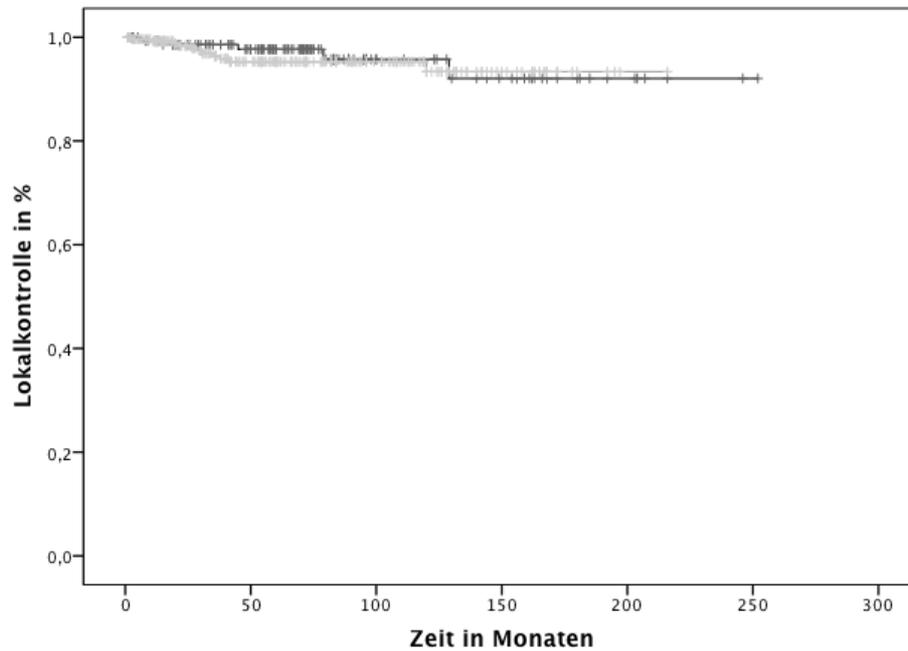


Diagramm 3-7: KM-Funktion zur Lokalkontrolle sporadischer VS RC (schwarz), SFST (grau)

Für NF-2-assoziierte VS ergibt sich eine Lokalkontrollrate nach RC von 100% für 3 und 5 Jahre und 66,7% nach 10 Jahren und nach SFST von 94,1% für Jahr 1 bis über Jahr 19 hinaus (Diagramm 3-8).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

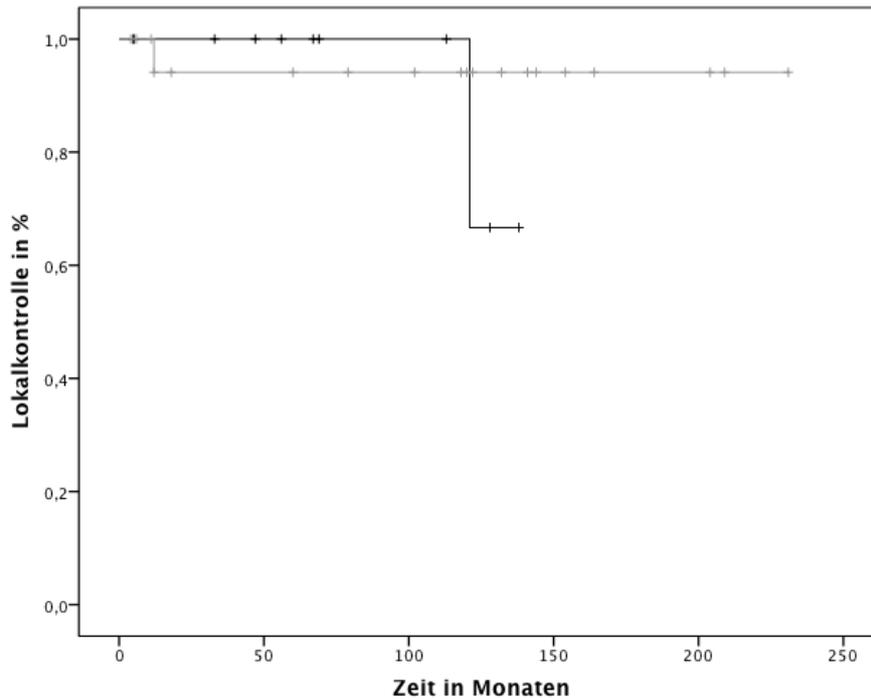


Diagramm 3-8: KM-Funktion zur Lokalkontrolle NF-2-assoziierter VS nach RC (schwarz), SFST (grau)

Die Gesamtkontrollraten betragen für RC mit ED < 13 Gy 97,3%, während für ED > 13 Gy eine Lokalkontrolle von 81,8% vorlag (Diagramm 3-9).

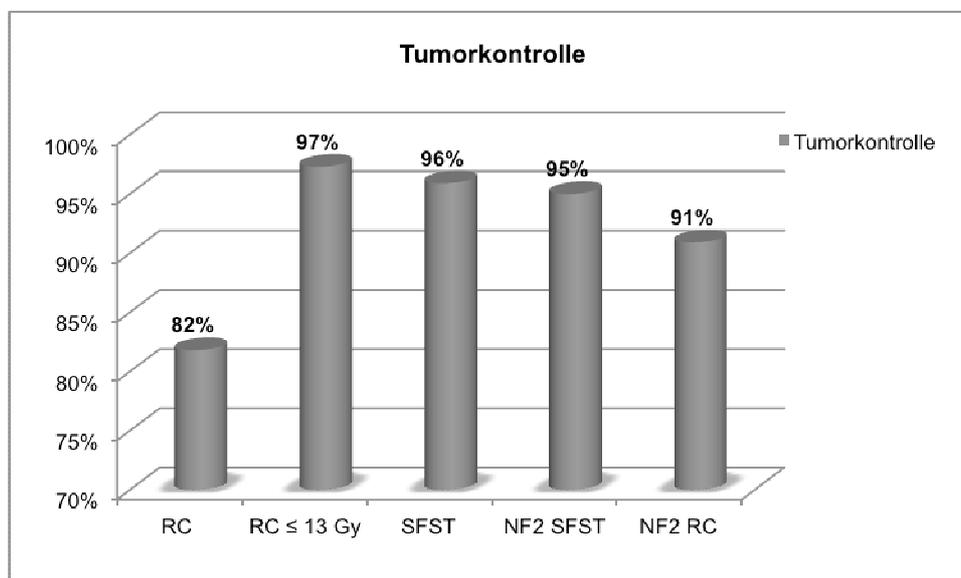


Diagramm 3-9: Tumorkontrolle für sporadische VS nach RC, SFST und NF-2-assozierte VS nach RC und SFST sowie für sporadisch VS nach RC mit ED ≤ 13 Gy

Die Lokalkontrollraten betragen für ED < 13 Gy 99,3%, 97,2%, 93,3% und 88,6% für 3,5,7, 10 und 11-18 Jahre. Für ED > 13 Gy ergaben sich Raten von 90% und 78,8% für 3 und 5-21 Jahre (Diagramm 3-10).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

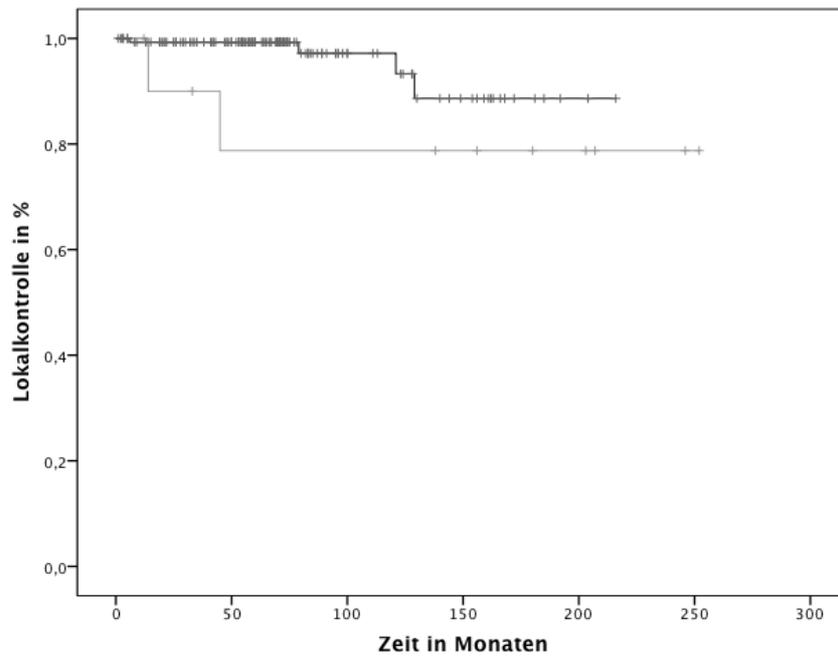


Diagramm 3-10: KM-Funktion zur Lokalkontrolle für radiochirurgisch behandelte VS mit ED > 13 Gy (schwarz) und ED < 13 Gy (grau)

Man kann zudem unterscheiden bei Betrachtung der Lokalkontrolle zwischen voroperierten VS und primär therapierten VS. Die Gesamtlokalkontrollraten im Rahmen der Kaplan-Meier-Regressionen werden in Diagramm 3-11 dargestellt.

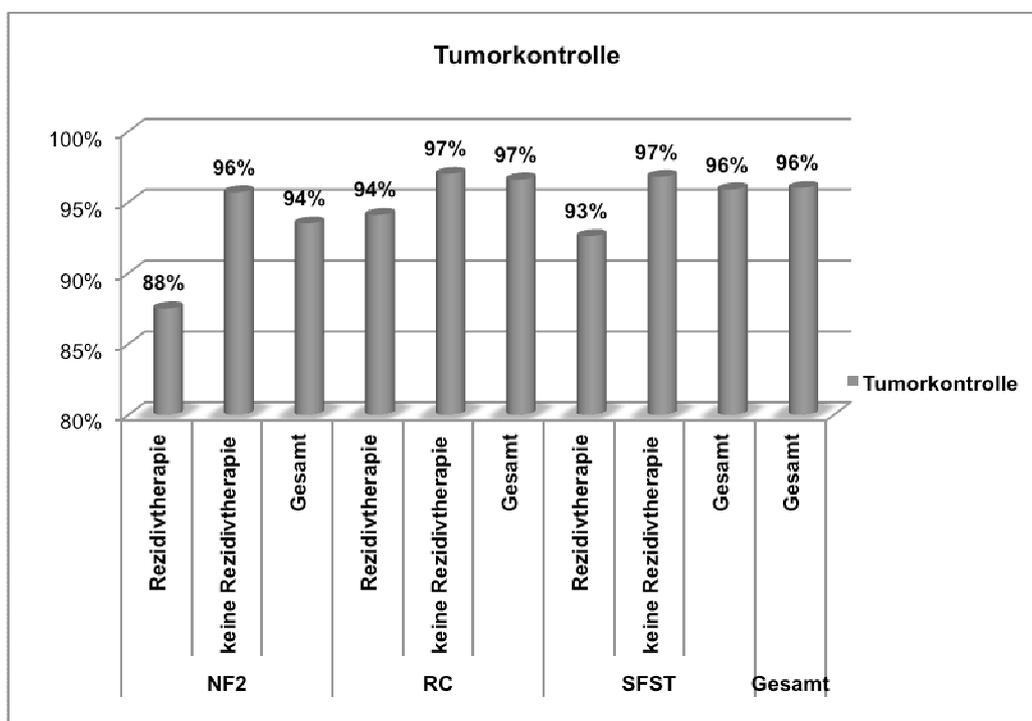


Diagramm 3-11: Tumorkontrolle für NF-2-assoziierte VS und sporadische VS nach RC und SFST in Abhängigkeit von Rezidivtherapie und Primärtherapie

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Die Lokalkontrollraten für primär radiochirurgisch behandelte VS betrug für 3-, 5- und 10-Jahresrate 98,4%, 97,4% und 92,8% bis über 21 Jahre hinaus (Diagramm 3-12). Für bereits vor Radiochirurgie resezierte VS betrug die Rate dagegen 100% für 3- und 5 Jahre und 88,9% für 10-17 Jahre.

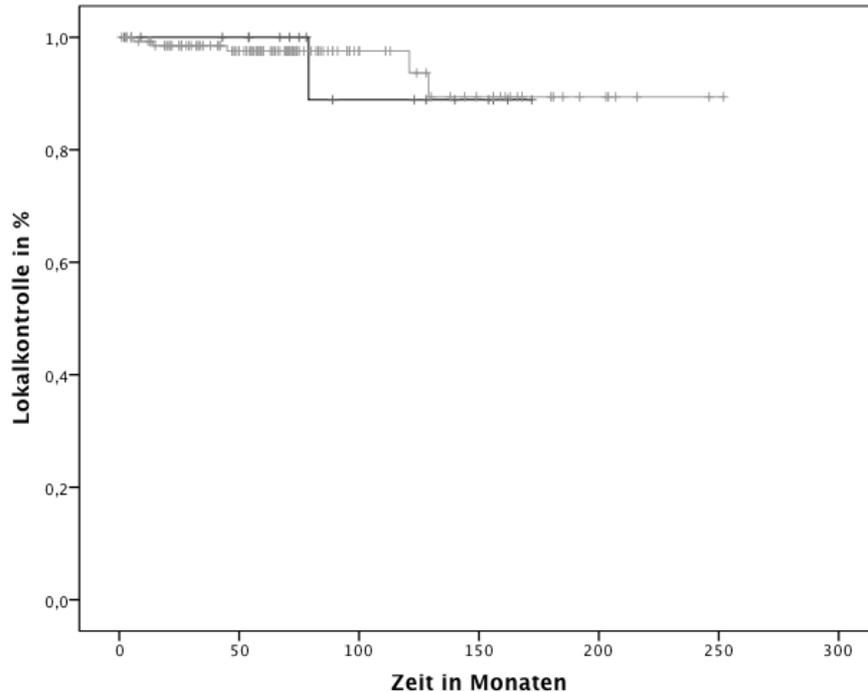


Diagramm 3-12: KM-Funktion zu radiochirurgisch behandelten VS i. R. einer Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)

Für primär fraktioniert therapierte VS waren die Lokalkontrollraten 97,1%, 96,4% und 93,8% für 3, 5, 7 und 10-18 Jahre. Die Raten für die voroperierten VS nach SFST zählten 93,4% für 3 Jahre und 90,5% ab 3 bis über 14 Jahre (Diagramm 3-13).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

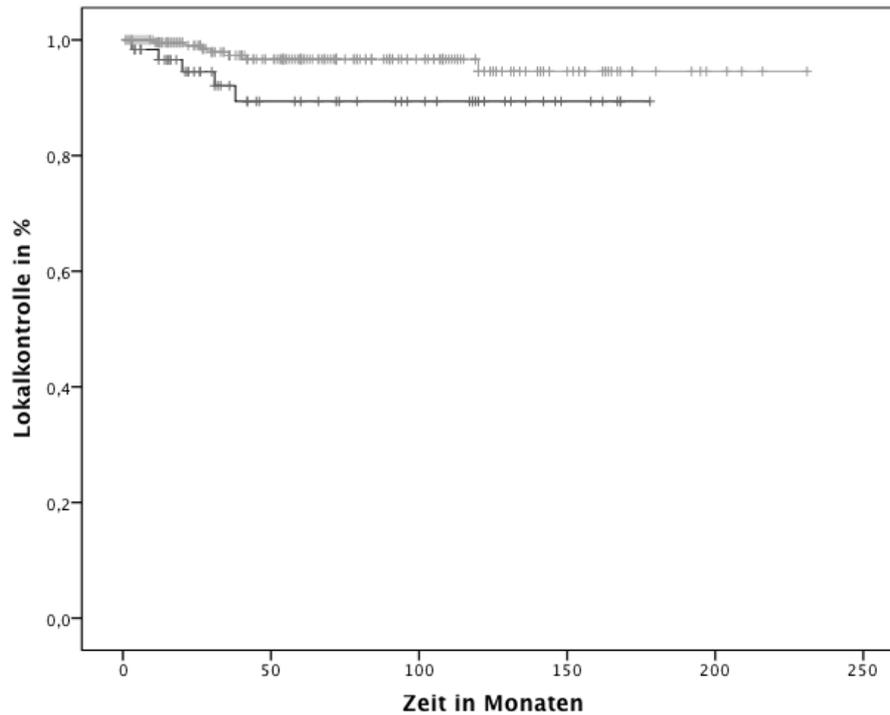


Diagramm 3-13: KM-Funktion zu fraktioniert therapierten VS i.R. einer Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)

Für NF-2-assoziierte primärtherapierte VS ergaben sich ungeachtet der Therapieart für die ersten 10 Jahre 100% und dann bis über 19 Jahre 91,7%. NF-2-assoziierte VS, die bereits vorher voll- oder teilreseziert worden sind ergaben sich für 1 und 10 Jahre 80% (Diagramm 3-14).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

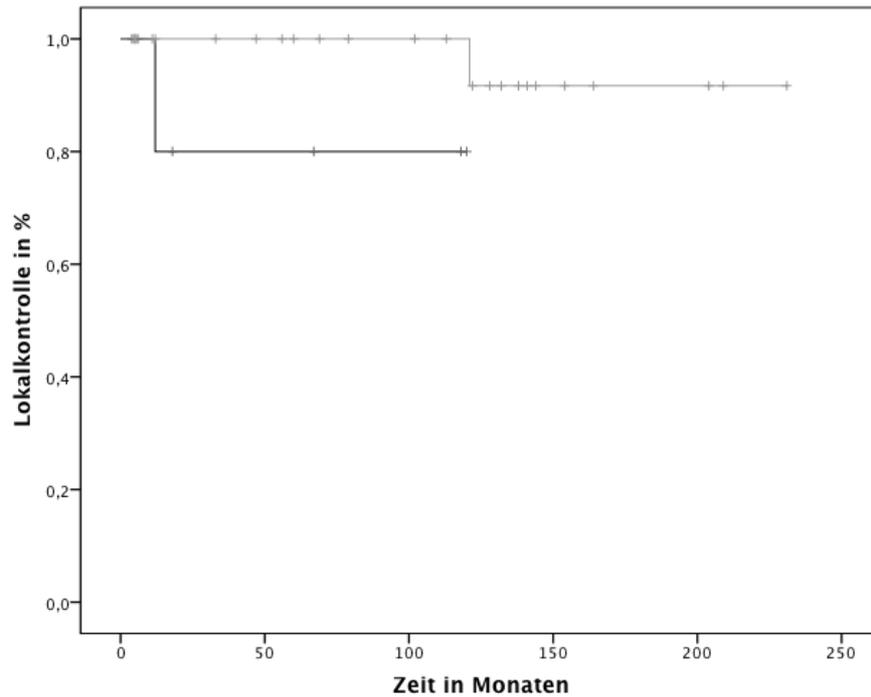


Diagramm 3-14: KM-Funktion zu NF-2-assoziierten VS nach Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)

Eine Unterteilung in RC, SFRT und NF-2-assoziierte VS in einer Überlebensfunktion zeigt den unterschiedlichen Verlauf der drei Kurven (Diagramm 3-15). Die 2-, 3-, 5- und 10-Jahresraten für die sporadischen RC-therapierten VS betragen 98,6%, 98,6%, 97,7% und 95,7%. Für die sporadischen SFST-therapierten VS belaufen sich die Raten auf 98,3%, 96,4%, 95,3% und 93,4%. Die NF-2-Raten lauten für alle 4 Raten 96,2% und sinken erst nach 10 Jahren auf 88,1%.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

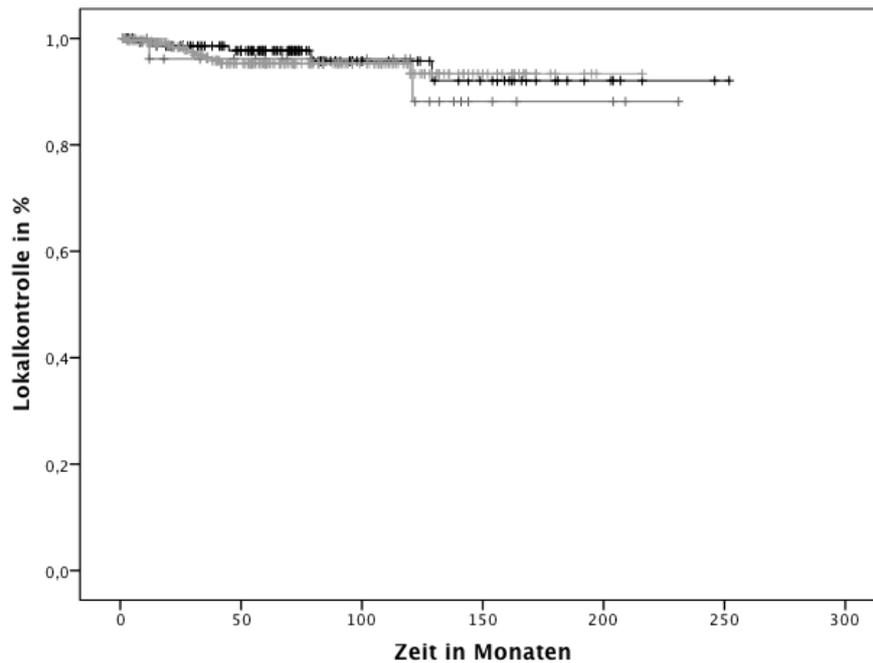


Diagramm 3-15: Lokalkontrolle für sporadische RC-therapierte (schwarz), SFST-therapierte (hellgrau) und NF-2-assoziierte VS (dunkelgrau)

3.1.1.3 Größenregrediente VS

Regresse wurden in dieser Studie definiert als Tumorgößenrückgang um $> 10\%$ des ursprünglichen Volumens oder > 2 mm Durchmesser in der bildgebenden Diagnostik. Insgesamt wurde bei 81 VS eine Größenregression in einer medianen Nachkontrollzeit von 64 Monaten (MW 74 Monate; 2-195 Mo) dokumentiert. Darunter befanden sich 3 VS (RC) mit NF-2 als Grunderkrankung, 31 radiochirurgisch behandelte VS (38%) und 47 fraktioniert therapierte VS (58%). Wie in Tabelle 3-9 dargestellt, lag das mediane PTV unter den regredienten VS bei 2675 mm^3 (MW 6089 mm^3 ; 99-110000 mm^3) mit einem medianen maximalen Durchmesser von 18 mm bei einer Lokalkontrollzeit von median 64 Monaten. Damit betrug das mediane PTV der großenregredienten VS 46,5% des medianen PTVs der progredienten VS.

Tabelle 3-9: Charakteristika regredienter VS

| Regrediente VS (N=81) | PTV | Lokalkontrollzeit | Maximaler Ø |
|-----------------------|---------|-------------------|-------------|
| Mittelwert | 6088,6 | 74,38 | 19,22 |
| Median | 2674,75 | 64 | 18 |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

| | | | |
|---------|--------|-----|----|
| Minimum | 99 | 2 | 6 |
| Maximum | 110000 | 195 | 40 |

Die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorregredienz nach fraktionierter Radiotherapie betrug 16%, für Radiochirurgie 21,25% und für NF-2-assoziierte VS in der hier vorliegenden Gesamtheit von 31 VS ca. 9,8%. Zwischen RC und SFST gab es keine Signifikanz hinsichtlich des Regressionsverhaltens der VS, lediglich für NF-2-assoziierte VS fiel der Prozentanteil registrierter Regresse i. Vgl. zu den sporadischen VS signifikant niedrig aus ($p=0,037$). Männlich waren 56,8% der VS-Patienten mit Tumorgrößenrückgang und 43,2% weiblich. Der Hörerhalt der Patienten mit den größtenregredienten VS lag bei fast 88%, wenn man von den VS-Fällen ausging, die vor RT noch ein nutzbares und damit „erhaltbares“ Gehör hatten (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalenz von Nutzgehör (GR I+II) unter den regredienten VS

| Nutzgehör vor RT | Häufigkeit | Prozent |
|------------------------|------------|---------|
| Vorher bereits kein NG | 48 | 59,3 |
| Ja | 29 | 35,8 |
| Nein | 4 | 4,9 |
| Gesamt | 81 | 100 |

Das Alter lag bei 53% der VS-Patienten unter 65 Jahren. Bei 81% (65 VS) handelte es sich um eine Primärtherapie ohne Voroperation.

RC

Die nach RC registrierten Regresse (N=31) hatten ein medianes Tumolvolumen (basierend auf 28 VS) von 1415 mm³ (MW 2007 mm³; 99-9730 mm³) und einen medianen maximalen Durchmesser von 14 mm (MW 15,5 mm; 8-28 mm) (Tabelle 3-11). Das mediane Alter betrug unter diesen Patienten 61 Jahre (MW 61 Jahre; 33-79 Jahre) und die Lokalkontrollzeit median 70 Monate (MW 74 Mo; 8-192 Monate). Behandelt wurden die regredienten VS mit ED von median 13 Gy, variierend von 10 bis 20 Gy.

Tabelle 3-11: Regresse nach RC

| VS RC | | | | | |
|-------|------------------------|---------|-----|--------|--------------|
| N= 31 | PTV (mm ³) | ED (Gy) | LKZ | Max. Ø | Alter bei RT |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

| | | | | | |
|------------|--------|------|------|------|----|
| Mittelwert | 2006,6 | 12,7 | 73,7 | 15,5 | 61 |
| Median | 1415 | 13 | 70 | 14 | 61 |
| Minimum | 99 | 10 | 8 | 8 | 33 |
| Maximum | 9730 | 20 | 192 | 28 | 79 |

SFST

Die nach SFST diagnostizierten Regresse (N=47) hatten ein medianes Volumen (N=43) von 5060 mm³ (MW 9104 mm³; 740-110000) und einen medianen max. Durchmesser (N=33) von 19 mm (MW 21 mm; 6-40 mm) (Tabelle 3-12). Das mediane Alter betrug 63 Jahre (MW 63J; 37-86 Jahre) und die mediane Lokalkontrollzeit 54 Monate (MW 75,5Mo; 6-40 Mo). Verabreicht wurden im Einzelnen median 1,8 Gy (1,8-3 Gy) und insgesamt 56,6 Gy (MW 56 Gy; 30-66 Gy).

Tabelle 3-12: Regresse nach SFST

| N=47 | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | LKZ | Max. Ø | Alter bei RT |
|------------|------------------------|---------|---------|-------|--------|--------------|
| Mittelwert | 9104,23 | 55,86 | 1,838 | 75,51 | 21,3 | 63,43 |
| Median | 5060 | 56,6 | 1,8 | 54 | 19 | 63 |
| Minimum | 740 | 30 | 1,8 | 2 | 6 | 37 |
| Maximum | 110000 | 66 | 3 | 195 | 40 | 86 |

NF-2

Die NF-2-assoziierten VS wiesen in 3 Fällen eine Regression des Tumolvolumens auf bei medianem Volumen von 801 mm³ (MW 964 mm³; 460-1630 mm³) und max. Durchmesser (N=1) von 10 mm. Die Patienten waren median 43 Jahre alt (MW 52J; 43-70J) und die Lokalkontrollzeit betrug median 67 Monate (MW 64 Mo; 56-69 Mo), wie Tabelle 3-13 entnommen werden kann.

Tabelle 3-13: Regresse bei NF-2-Assoziation

| NF-2 (N=3) | PTV (mm ³) | GD (Gy) | ED (Gy) | LKZ | Max. Ø | Alter bei RT |
|------------|------------------------|---------|---------|-----|--------|--------------|
| Mittelwert | 963,6 | 12,33 | 12,333 | 64 | 10 | 52 |
| Median | 800,8 | 12 | 12 | 67 | 10 | 43 |
| Minimum | 460 | 12 | 12 | 56 | 10 | 43 |
| Maximum | 1630 | 13 | 13 | 69 | 10 | 70 |

Vergleich

Aus der Fallverarbeitung der KM-Regression kann man für die sporadischen VS bereits erkennen, dass die Gesamtwahrscheinlichkeit für eine ausbleibende Tumorschrumpfung nach RC 79,2% und nach SFST 82,7% beträgt. In anderen Worten besteht für die RLK-Zeit die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorschrumpfung von 20,8% nach RC und 17,3% nach SFST. Für NF-2 beträgt sie insgesamt 9,7%. Damit ist die Wahrscheinlichkeit für Schrumpfung nach RC am höchsten und in absteigender Reihenfolge nach SFST und bei NF-2-assoziierten VS.

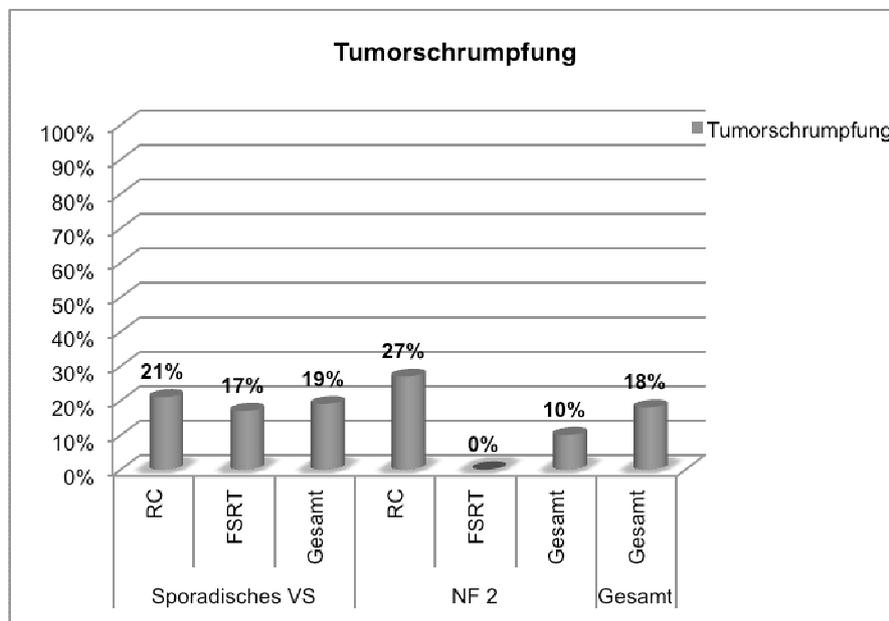


Diagramm 3-16: Prozentualer Anteil an Tumorgößenreduktionen für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST

Die Hazardfunktion zeigt, dass das Risiko für Tumorgößenreduktion anfangs recht gleich verteilt ist auf beide Therapiearten, jedoch sehr flach ist und erst nach ca. 60 Monaten steil ansteigt für die RC-Gruppe (Diagramm 3-17). Nach SFST ist nach ca. 160 Monaten ein steiler Anstieg zu beobachten, der die RC Kurve kreuzt. Der am zuverlässigsten zu interpretierende Zeitraum aufgrund der hohen Dichte der Rezensionen und der medianen Nachkontrollzeit besteht zwischen 75 und 150 Monaten. Für 100 Monate beträgt das Hazard für RC 0,4 und für SFST 0,2. Die Hazard-Ratio (0,2/0,4) beträgt hier 0,5 und entspricht damit einem für SFST um 50% geringeren Risiko für eine Tumorschrumpfung. Anders gesagt ist das Risiko für Regression nach SFST um 50% niedriger.

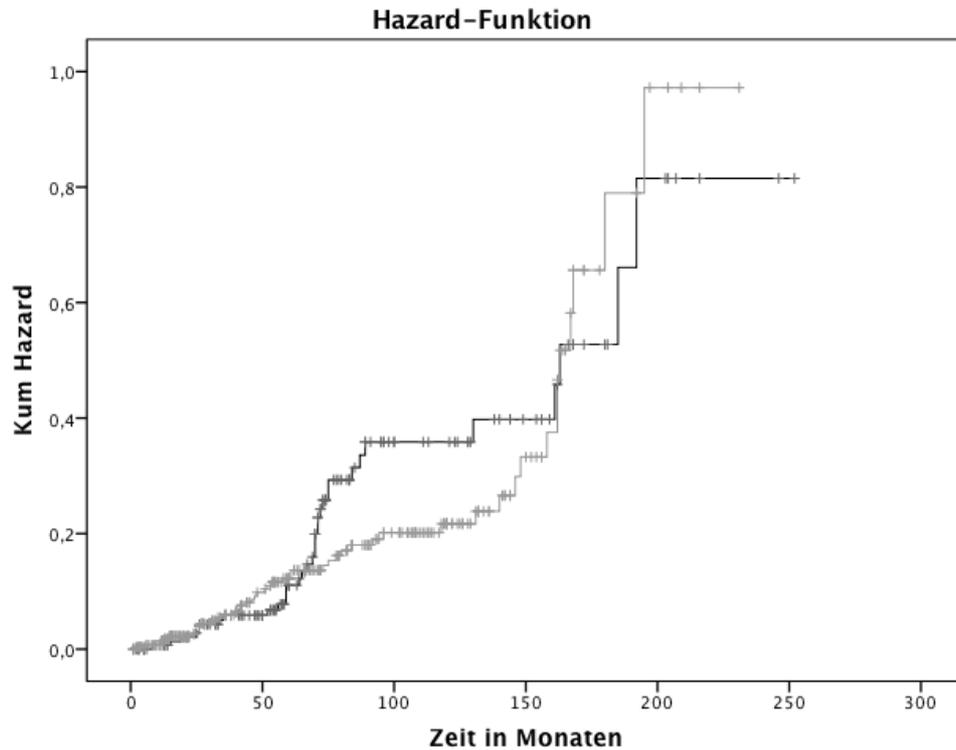


Diagramm 3-17: Hazardfunktion für das Risiko einer Regression bei sporadischen VS nach RC (schwarz) und nach SFST (grau)

Für NF-2-assoziierte VS zeigt die Hazard-Funktion, dass nach SFST Regresse bei NF-2-Vorliegen ausblieben, während die Kurve für RC nach 55 Monaten steil ansteigt und 3 Plateaus erreicht (Diagramm 3-18). Die Chance auf Regression betrug für NF-2-assoziierte VS nach SFST demnach gleich null Prozent, während nach RC das Hazard für 60 Monate und später 75 Monate bei 0,15 und später bei 0,55 lagen. Dies ergibt ein Risiko für Tumorgrößenreduktion nach RC von 15% für 60 Monate und von 55% 75 Monate posttherapeutisch.

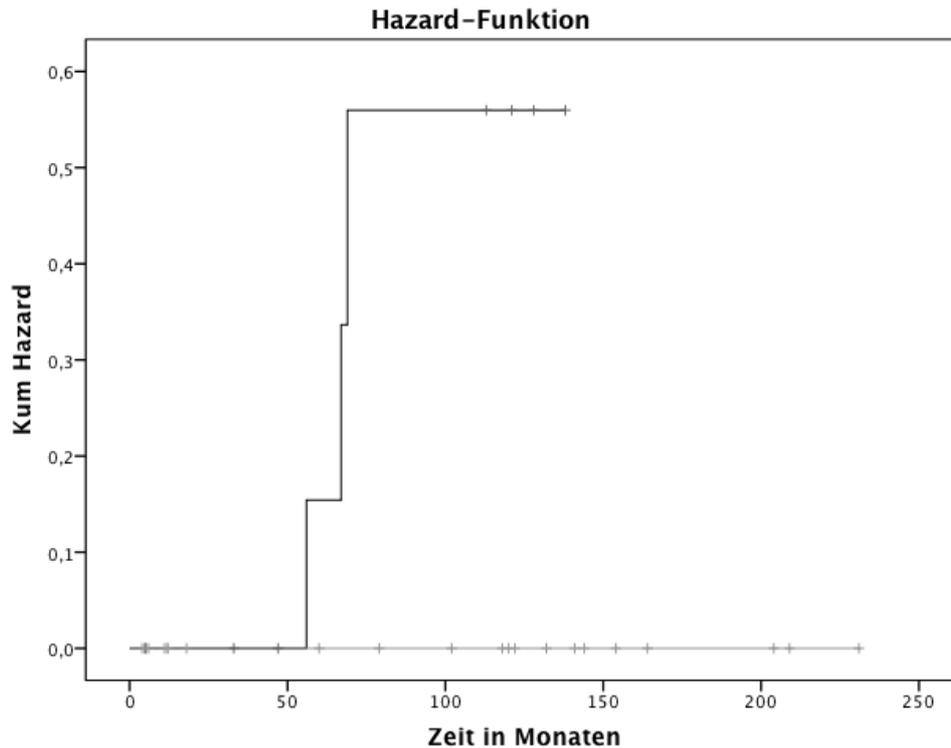


Diagramm 3-18: Hazard Funktion für Regressionen nach RT NF-2-assoziiierter VS nach RC (schwarz) und SFST (grau)

In Abhängigkeit von der verabreichten Einzeldosis (inkl. NF-2) erhielt man für $ED > 13$ Gy eine Regressionsrate von 7,7% bei einer Beobachtungszeit von 246 Monaten, wodurch laut Log Rank ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen RC und dem Auftreten von Regressionen bei $ED \leq 13$ Gy mit 22,4% bestand ($p=0,012$).

3.1.2 Hörerhalt

Die Ergebnisse zum Hörerhalt werden im ersten Teil als Erhalt des Nutzgehörs nach Gardner-Robertson Klasse I und II oder nach AAO-HNS Grad A und B beschrieben (Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15). Im zweiten Teil wird nicht allein die Erhaltung des Nutzgehörs präsentiert, sondern die umfassende Gewährleistung eines prätherapeutisch vorhandenen funktionierenden Gehörs Klasse I, II, III oder A, B, C.

3.1.2.1 Nutzgehörerhalt

Nicht mehr funktionierendes Gehör wird nach Gardner-Robertson als Klasse IV und V und nach AAO-HNS hier als Grad D dargestellt. Um möglichst repräsentative Ergebnisse gewährleisten zu können, erfolgt in der folgenden Analyse zwar weiterhin die getrennte Auswertung der NF-2-assoziierten VS, jedoch nicht immer mit Aufteilung der NF-2-Gruppe in RC und SFST, da prätherapeutisch nur in 11 VS-Fällen Nutzgehör vorlag und so zu kleine Gruppen und damit unrepräsentative Zahlen entstehen würden. In Tabelle 3-16 wird nochmal detailliert die Prävalenz von Nutzgehör nach Therapie aufgezeigt.

Tabelle 3-16: Prävalenz von Nutzgehör (Klasse I+II nach GR) getrennt für sporadische und NF-2-assoziierte VS

| Nutzgehörerhalt | | RT | | |
|-----------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| | | RC | SFST | Gesamt |
| Sporadische VS | Ja | 50 | 114 | 164 |
| | | 76,90% | 85,70% | 82,80% |
| | Nein | 13 | 18 | 31 |
| | | 20,00% | 13,50% | 15,70% |
| | Nutzgehör wiederhergestellt | 2 | 1 | 3 |
| Gesamt | 65 | 133 | 198 | |
| NF-2 | Ja | 4 | 4 | 8 |
| | | 100,00% | 57,10% | 72,70% |
| | Nein | 0 | 3 | 3 |
| | | 0,00% | 42,90% | 27,30% |
| | Gesamt | 4 | 7 | 11 |
| Alle | Ja | 54 | 118 | 172 |
| Alle | Ja | 54 | 118 | 172 |
| | | 78,30% | 84,30% | 82,30% |
| | Nein | 13 | 21 | 34 |
| | | 18,80% | 15,00% | 16,30% |
| | Nutzgehör wiederhergestellt | 2 | 1 | 3 |
| Gesamt | 69 | 140 | 209 | |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Die schwarzen Anteile der folgenden Kreisdiagramme bezeichnen den Anteil an Nutzgehör, der nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS garantiert werden konnte (Diagramm 3-19).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

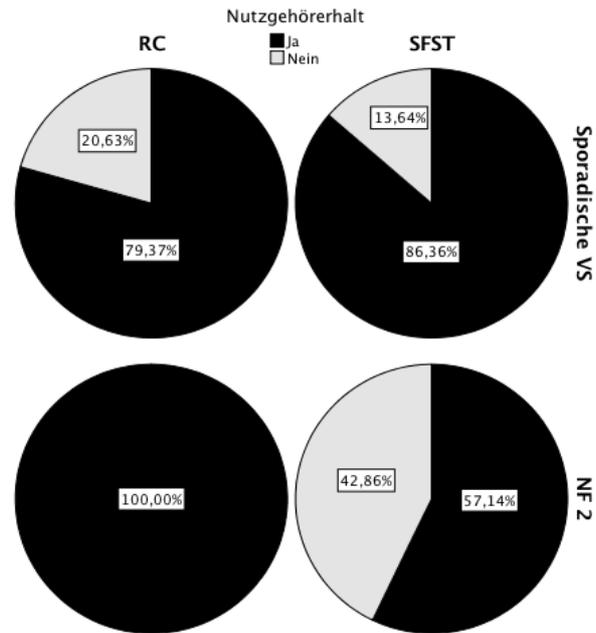


Diagramm 3-19: Nutzgehörerhalt nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS - Anteil der Patienten die vor Therapie Nutzgehör besaßen

Vor Radiotherapie lag insgesamt bei 206 (45,7%) Fällen Nutzgehör der Gardner-Robertson Klasse I und II vor. 35,5% der NF-2-assoziierten VS, 42,3% der radiochirurgisch behandelten VS und 48,3% der fraktioniert therapierten VS präsentierten sich mit Nutzgehör vor Therapie (Diagramm 3-20).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

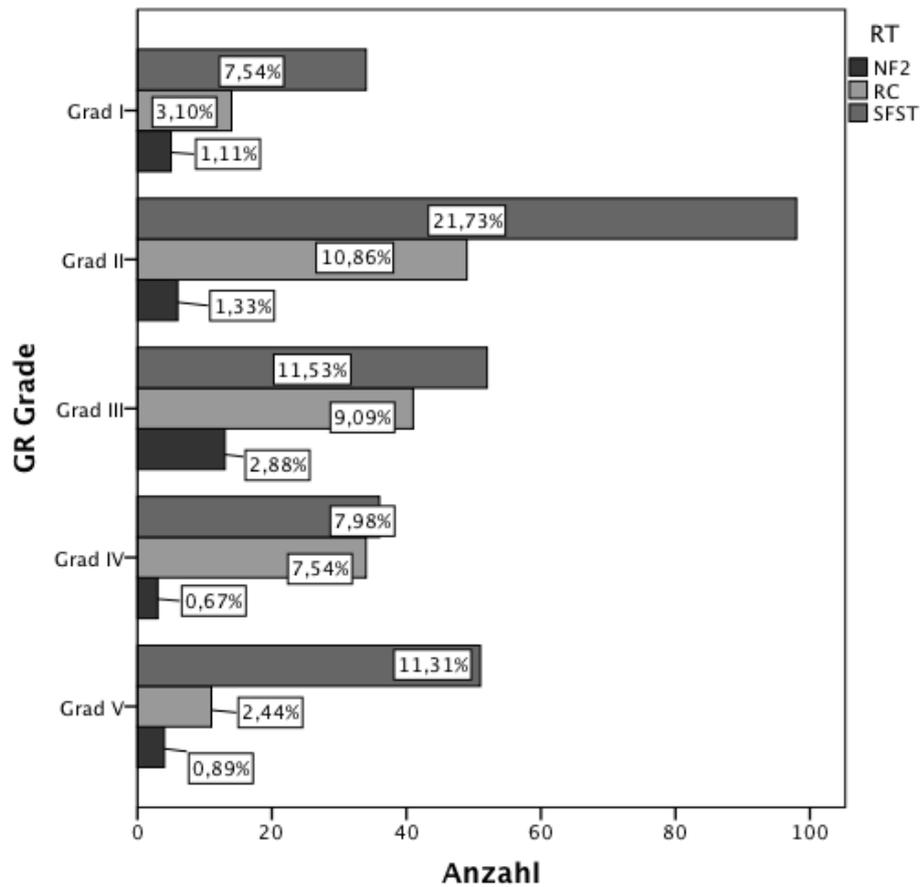


Diagramm 3-20: GR Grad vor RT

Nach der Strahlentherapie besaßen 34,9% der RC-Gruppe, 42,1% der SFST-Gruppe und 25,8% der NF-2-Gruppe noch nutzbares Gehör (Diagramm 3-21).

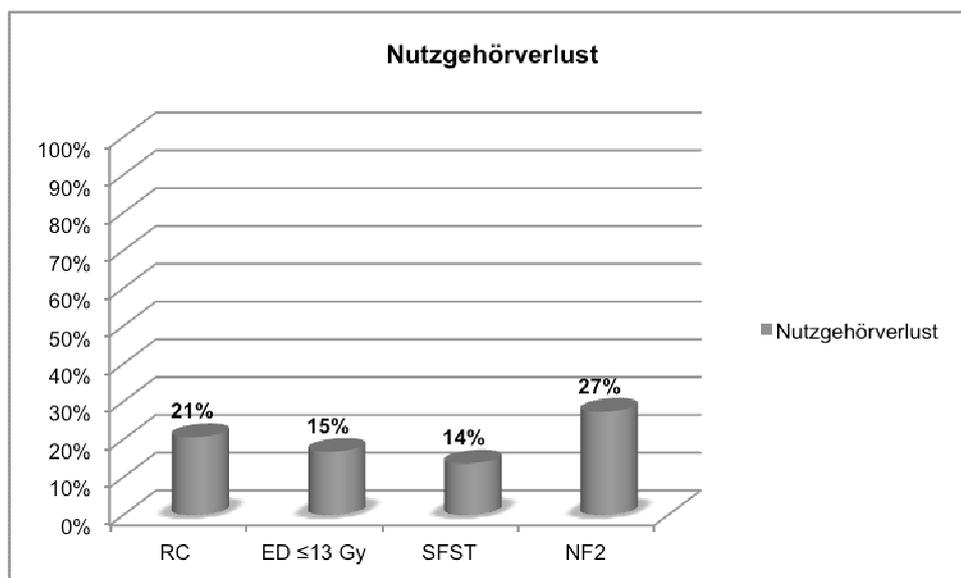


Diagramm 3-21: Nutzgehörverlust nach RC, SFST und für NF-2-assoziierte VS sowie nach ED ≤ 13 Gy

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Insgesamt kam es zum Verlust des Nutzgehörs in 34/206 16,5%. Für alle VS, die mit ED \leq 13 Gy behandelt worden sind kam es in 31 Fällen zum Verlust des Nutzgehörs und damit in 15,3%. Getrennt für SFST, RC und NF-2 betrug die Inzidenz damit unabhängig von der ED (18/132) 13,6% für SFST, (13/63) 20,6% für RC und 3/11 27,3% für NF-2. Für die VS, die mit ED \leq 13 Gy behandelt worden sind ergaben sich für RC für Nutzgehörverlust mit (10/60) 16,7%.

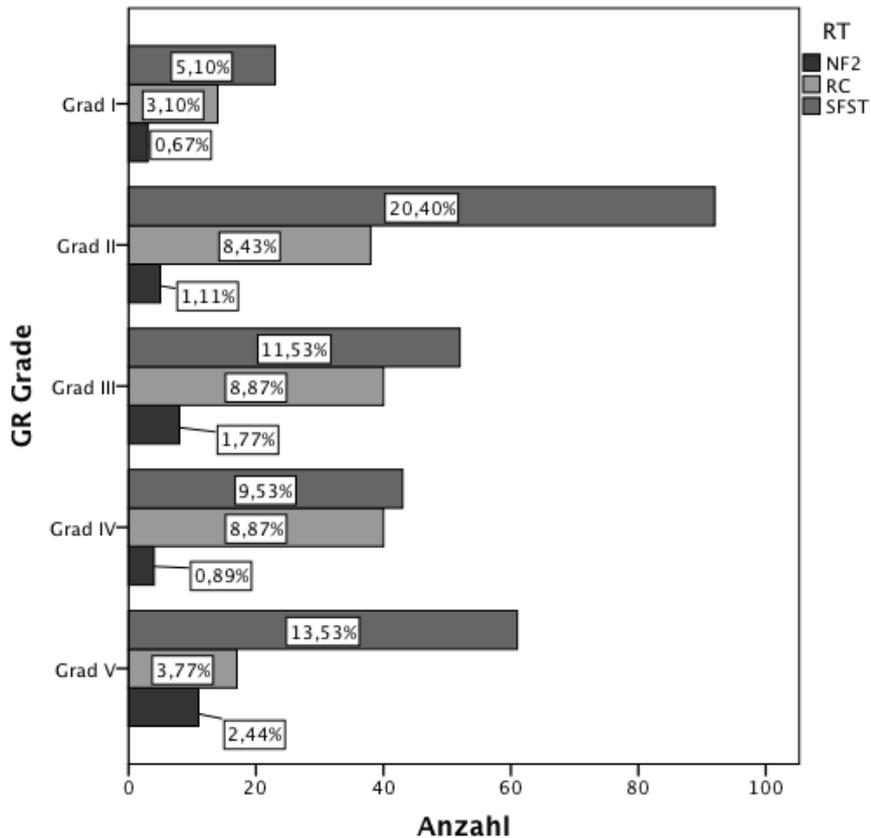


Diagramm 3-22: GR Grade nach RT

Bei drei Personen (1,2%) kam es zur Wiedererlangung eines nutzbaren Gehörs nach RT (Diagramm 3-23). Die Wahrscheinlichkeit für wiedererlangtes Nutzgehör belief sich demnach nach RC auf 2,3% und nach SFST auf 0,7%.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

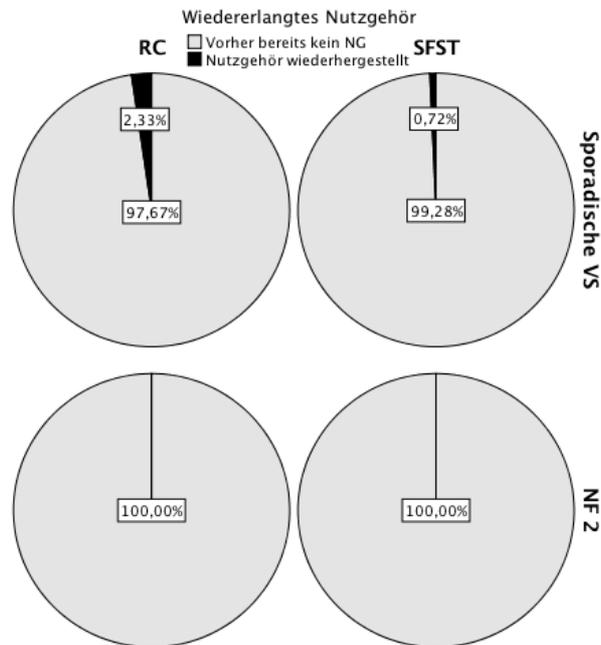


Diagramm 3-23: Anteil der Patienten mit prätherapeutischem Gehör Klasse 3-5 nach GR, die nach RC oder SFST Nutzgehör wiedererlangten

In insgesamt 3 Fällen kam es zur Verbesserung des vorherigen Hörgrades nach Gardner-Robertson von Grad II zu Grad I. Nach RC hatten zwei Patienten ein besseres Gehör und ein Patient nach SFST. Da diese Verbesserung nur von Grad II zu Grad I beobachtet worden ist, kann man für alle VS-Fälle mit einem Gehör Grad II nach GR die Wahrscheinlichkeit für eine Hörverbesserung nach RC mit 4% und nach SFST mit 1% und für die RT allgemein mit knapp 2% berechnen.

Der Gesamthörerhalt nach Analyse des Patientengutes mithilfe der Kaplan-Meier-Funktion betrug insgesamt für alle VS 83,7%, wobei die sporadischen VS einen Hörerhalt von insgesamt 84,3% und die NF-2-assoziierten VS von 72,7% aufwiesen (Diagramm 3-24). Getrennt für RC und SFST ergaben sich für sporadische VS 80% nach RC und 86,5% nach SFST, sowie bei Vorliegen von NF-2 100% nach RC und 57,1% nach SFST bei einer Anzahl von insgesamt 8 VS. Für alle VS zusammen ergaben sich nach RC 81,2% und nach SFST 85% Hörerhalt.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

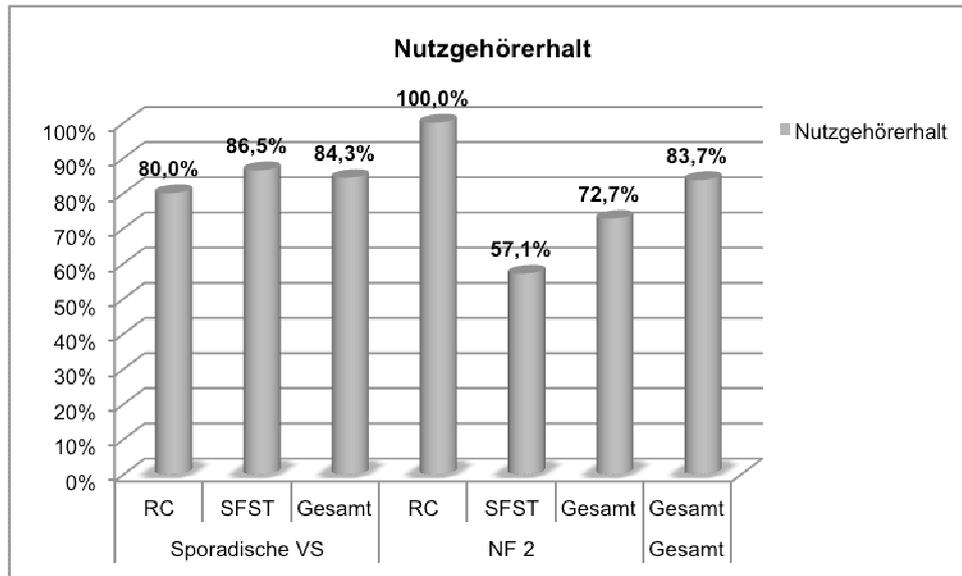


Diagramm 3-24: Nutzgehörerhalt nach Therapie

Durch die geringe Anzahl der NF-2-Patienten mit Nutzgehör werden die Therapien RC und SFST für NF-2-Vorliegen zusammengefasst und in der Kaplan-Meier-Funktion als eine Kurve präsentiert (Diagramm 3-25). Für NF-2-Präsenz nach RT lag somit ein Hörerhalt von 72,7% vor. Im Rahmen der KM-Regression für alle VS, einschließlich den NF-2-assozierten VS, fiel der Unterschied zwischen den Hörerhaltsraten zwischen RC und SFST nach Log-Rank nicht signifikant aus ($p=0,7$). Auch unter Ausschluss der NF-2-assozierten VS ergab sich kein signifikanter Unterschied.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

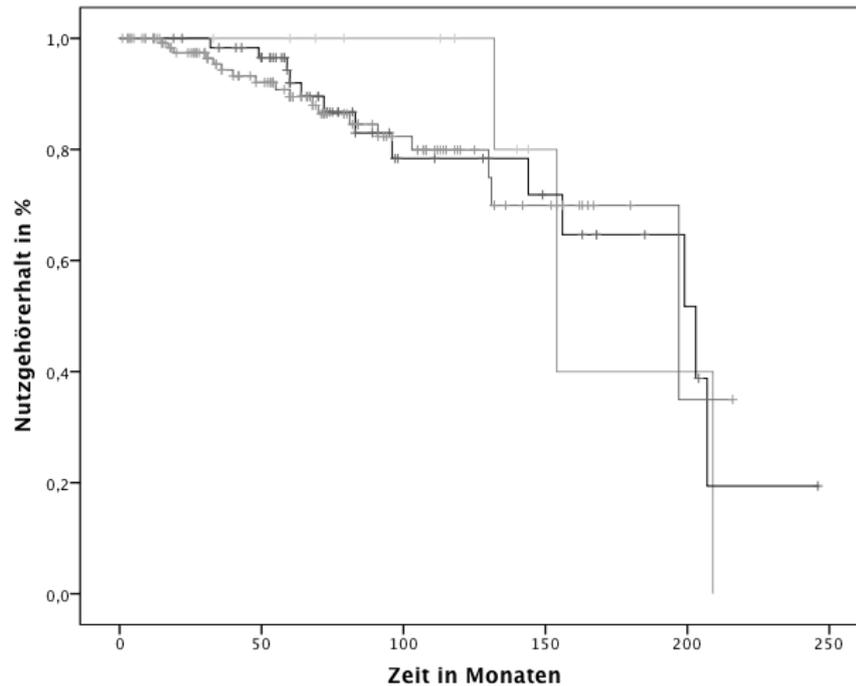


Diagramm 3-25: Nutzgehörerhalt nach RC (schwarz), SFST (dunkelgrau) und bei Vorliegen von NF-2 (hellgrau)

Die Hörerhaltungsquote entsprach insgesamt 83,7%. Die Hörerhaltsrate für 3, 5, 7 und 10 Jahre betrug für sporadische VS nach RC 98,4%, 92,2%, 83,4% und 79,1%. Für 10 und 15 Jahren ergab sich eine Hörerhaltungswahrscheinlichkeit von ca. 70%. Für sporadische VS nach SFST lag die Wahrscheinlichkeit für Nutzgehörerhalt bei 94,3%, 89,4%, 86,4% und 79,9% für 3, 5, 7 und jenseits der 10 Jahre. Die 10-Jahresrate bei Vorliegen von NF-2 lag bei 100%, für jenseits der 10 Jahre 80% und bei 40% für über 12 Jahre. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kurven festgestellt werden ($p=0,8$).

Tabelle 3-17: Nutzgehörerhalt und Wiederherstellung von Nutzgehör für RC und SFST

| | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Vorher bereits kein NG | 20 | 84 | 138 | 242 |
| | 64,50% | 56,40% | 50,90% | 53,70% |
| Ja | 8 | 50 | 114 | 172 |
| | 25,80% | 33,60% | 42,10% | 38,10% |
| Nein | 3 | 13 | 18 | 34 |
| | 9,70% | 8,70% | 6,60% | 7,50% |
| Nutzgehör wiederhergestellt | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | 0,00% | 1,30% | 0,40% | 0,70% |
| | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Für sporadische VS kam es nach SFST in 18 Fällen (13,5%) zu einem Verlust des Nutzgehörs und demnach beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Verlustes des Nutzgehörs nach SFST 13,5%. Die Wahrscheinlichkeit eines Verlustes des Nutzgehörs nach Radiochirurgie entspricht 20% und bei Vorliegen von NF-2 27%. Da nach RT in drei Fällen ein vorher unbrauchbares Gehör nach Therapie wieder genutzt werden konnte, beträgt die Wiederherstellungsquote von Nutzgehör nach RT 1,2%, für RC 2,4% und nach SFST 0,7%. In Abhängigkeit von der Tumorgöße nach Koos Grad I-V gab es keine signifikant erhöhte oder erniedrigte Hörerhaltsrate. Für Einzeldosen >13 Gy wurden dagegen statistisch signifikant schlechtere Hörerhaltsraten erhalten nach Log Rank ($p=0,008$). Für ED > 13 Gy (RC) betrug basierend auf 5 VS der bis zu 16 Jahres-Hörerhalt 100%, dann 75% und über 17 Jahre hinaus 25%. Insgesamt resultierte ein Nutzgehörerhalt von 40% für ED > 13 Gy. Für ED \leq 13 Gy resultierte ein Gesamthörerhalt von 86,5%. Damit ergibt sich ein Gesamthörerhalt für ED \leq 13 Gy von ca. 87% mit einem Nutzgehörverlust in 13%.

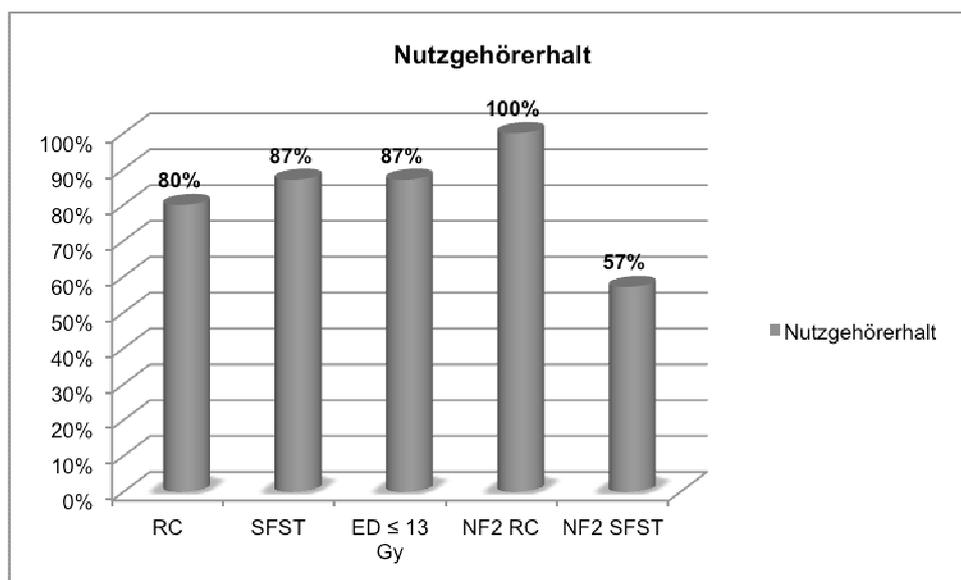


Diagramm 3-26: Nutzgehörerhalt für sporadische VS nach RC und SFST und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST sowie unter Verwendung von ED \leq 13 Gy bei sporadischen VS

Der Hörerhalt bei bereits voroperierten VS betrug insgesamt 92,3% und ohne Vor-Op 83,2%. Voroperiert ist allerdings nur eine kleine Menge der VS (N=13; 1 x RC, 11 x SFST; 1 x NF-2/SFST) mit Nutzgehör vor RT. Für voroperierte VS nach SFST ergab sich ein Hörerhalt von 90,9%, während der Hörerhalt bei primär therapierten VS nach SFST 86% betrug. Für RC und NF-2-assoziierte VS fällt ein Vergleich zwischen den Daten zu voroperierten und primär therapierten VS schwer, da jeweils nur 1 VS pro Gruppe voroperiert war.

Unterteilt in Patienten < 65 Jahre und Patienten \geq 65 Jahre, ergab sich für die Älteren ein Hörerhalt von 87,3% und für die Jüngeren von 82,2%. Der 5- und 10-Jahres Hörerhalt für Ältere betrug 89,8% und 80,9% nach RC und 90,3% und 83,9% nach SFST. Patienten über

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

65 Jahre mit NF-2 und Nutzgehör gab es im Patientengut nicht. Für die Patienten < 65 Jahre war die 5- und 10-Jahres-Hörerhaltungswahrscheinlichkeit nach RC bei 90,1% und 85,6% und nach SFST bei 89,2% und 79,5%. Bei NF-2-Patienten < 65 Jahre lag ein Hörerhalt für 5 und 10 Jahre von 100% und 80%. Für Patienten \geq 65 Jahre betrug der Hörerhalt nach RC 82,8% und nach SFST 90,9%. Die relativ kleine Kohorte von NF-2-assoziierten VS konnte posttherapeutisch einen Hörerhalt von 70% für die jüngere Kohorte < 65 Jahre und von 100% für die ältere Kohorte vorweisen.

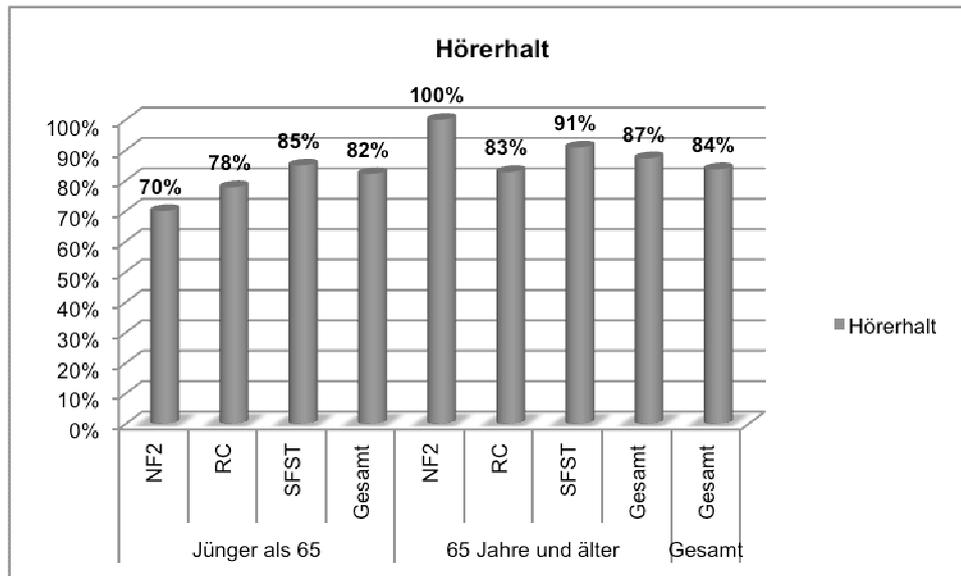


Diagramm 3-27: Nutzgehörerhalt nach Alter < 65 Jahre und \geq 65 Jahre für sporadische VS nach RC und SFST und NF-2-assoziierte VS

Insgesamt lag bei den Patienten \geq 65 Jahre sowohl für RC, als auch für SFST, ein höherer Hörerhalt vor, als bei den Jüngeren Patienten.

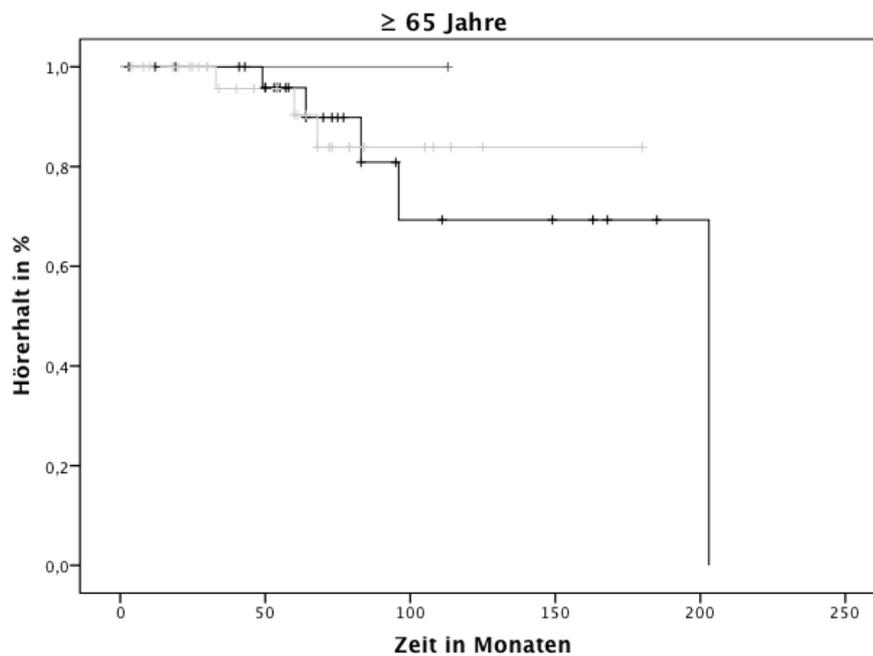


Diagramm 3-28: Nutzgehörerhalt für Patienten ≥ 65 Jahre für sporadisch VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2 (dunkelgrau)

Für die jüngere Kohorte ergab sich nach RC ein Hörerhalt von 77,8% und nach SFST von 86%. Zwar ein prägnantes Ergebnis, jedoch aufgrund der relativ kleinen Kohorten, die Nutzgehör voraussetzten, kein signifikantes Ergebnis für die beiden Altersgruppen ($p=0,7$). Als Gesamtkontrollraten für die jüngere Gruppe zum Hörerhalt ergaben sich für sporadische VS nach RC 77,8%, für SFST 85% und für NF-2-assoziierte VS 70% (Diagramm 3-29).

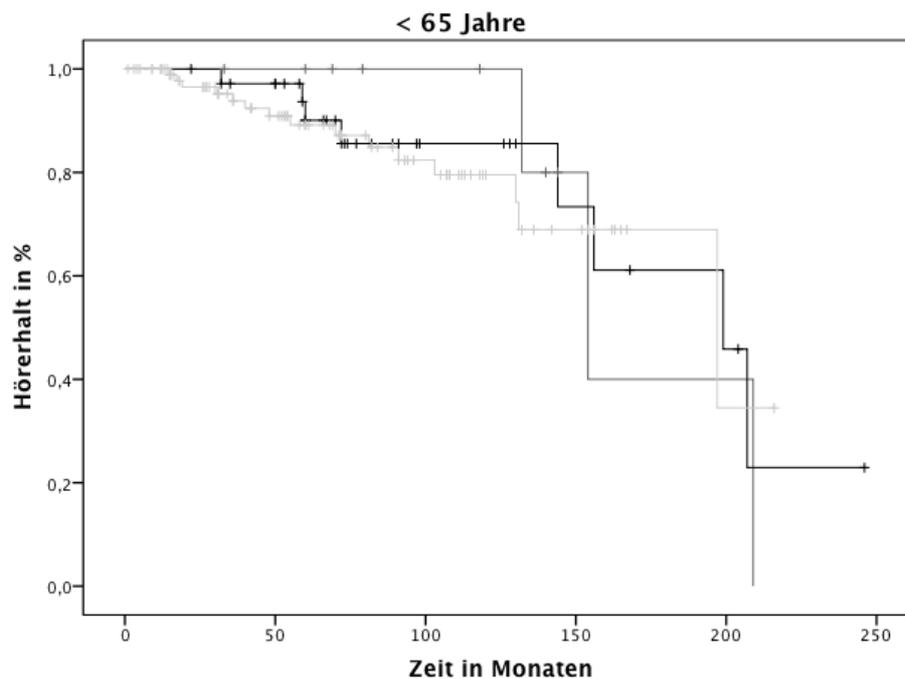


Diagramm 3-29: Hörerhalt für Patienten < 65 Jahre für sporadisch VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2 (dunkelgrau)

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen gefunden ($p=0,86$). Betrachtet man in einer weiteren Regression im Rahmen der Altersaufteilung die Kurven für RC, SFST und NF-2 erhält man ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p=0,71$). Die Hazard-Funktion für die ≥ 65 -Jährigen zeigt für RC und SFST zwischen 35 und 40 Monaten einen recht steilen Aufstieg der Kurven, die sich dreimal kreuzen und zum Zeitpunkt von 100 Monaten beide über ein gleichbleibendes Plateau verfügen, während für NF-2-Assoziation keine Hazards abgelesen werden können (Diagramm 3-30). Zum Zeitpunkt von 100 Monaten beträgt die Hazard Ratio von 0,49 (0,175/0,36). Dies entspricht einem für Patienten ≥ 65 Jahre um 51% geringerem Risiko 100 Monate nach SFST das Nutzgehör zu verlieren.

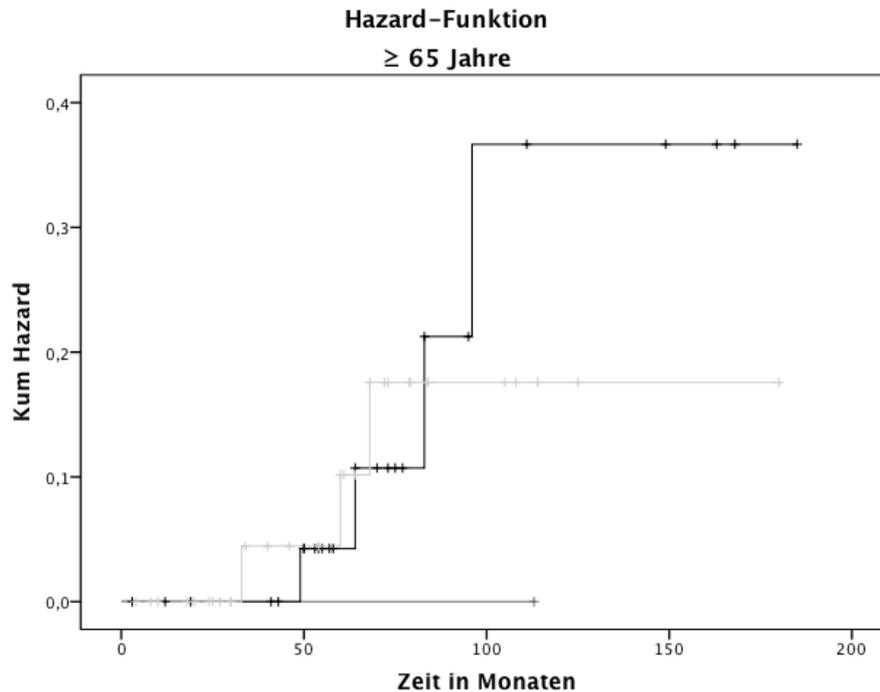


Diagramm 3-30: Hazard-Funktion für Patienten ≥ 65 Jahre nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2 (dunkelgrau)

Betrachtet man die Hazard-Funktion für < 65-jährige sieht man für RC, SFST und NF-2-Assoziation drei Kurven, von denen die Kurven für RC und SFST bald ansteigen und bis ca. 150 Monate relativ beieinander verlaufen und die Kurve für NF-2-Assoziation, die bis ca. 140 Monate auf der Nulllinie läuft und erst dann steil ansteigt (Diagramm 3-31). Da die NF-2-Gruppe mit 10 Patienten nicht sehr aussagekräftige Schlüsse zulässt, werden nur RC- und SFST-Kurve verglichen. Liest man die Hazards für 140 Monate ab, ergibt sich für RC: SFST (0,2:0,3) eine Hazard Ratio von 0,7. Dies bedeutet ein um 30% geringeres Risiko für RC-Patienten < 65 Jahre, einen Hörverlust zu diesem Zeitpunkt zu erleiden. Liest man die Hazards zum Zeitpunkt von 150 Monaten ab, ergibt sich dagegen für SFST:RC (0,3/0,4) ein Hazard Ratio von 0,75. Damit ergibt sich zum Zeitpunkt von 150 Monaten für SFST-Patienten ein um 25% geringeres Risiko für einen Hörverlust nach Therapie als nach RC. Für den zuletzt ablesbaren Zeitpunkt von 210 Monaten ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,8 (1,04/1,3). Dies beschreibt ein um 20% niedrigeres Risiko eines Nutzgehörverlustes für SFST-Patienten < 65 Jahre.

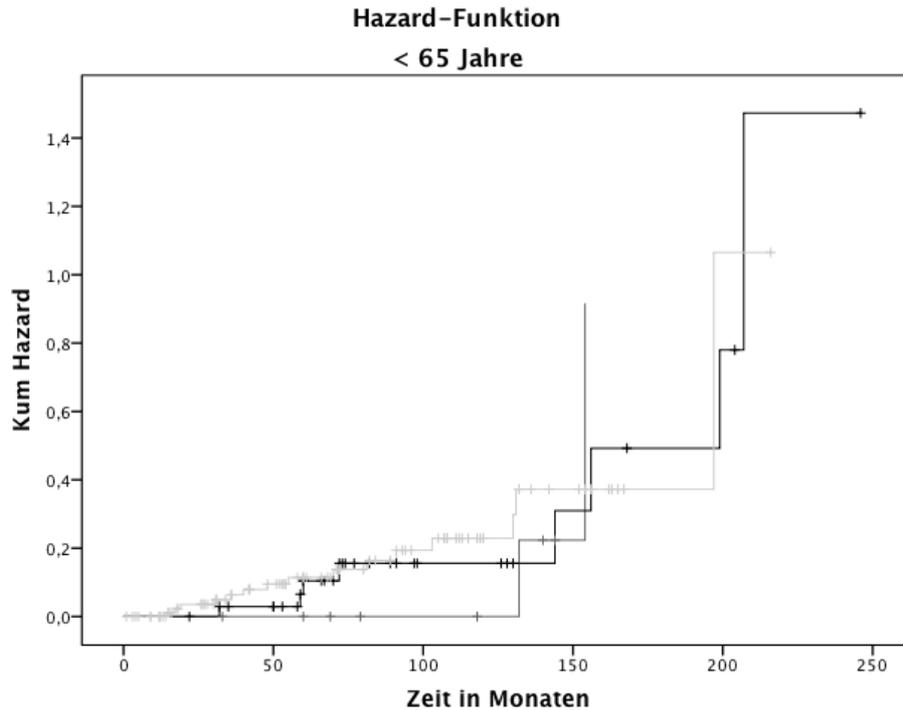


Diagramm 3-31: Hazard-Funktion für Patienten ≤ 65 Jahre nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2 (dunkelgrau)

Den Hörerhalt kann man zusätzlich getrennt für die jeweilige Ausgangssituation betrachten. Für ein prätherapeutisches Gehör von Gardner-Robertson Grad I maß der Hörerhalt insgesamt 92,5% und im Detail 100% nach RC, 94,1% nach SFST und 60% bei NF-2 (Diagramm 3-32). Bei einem Ausgangsgehör von Grad II wurde ein Erhalt von 83,5% gemessen, der sich auf 73,5% nach RC, 83,7% nach SFST und 83,3% bei NF-2 belief.

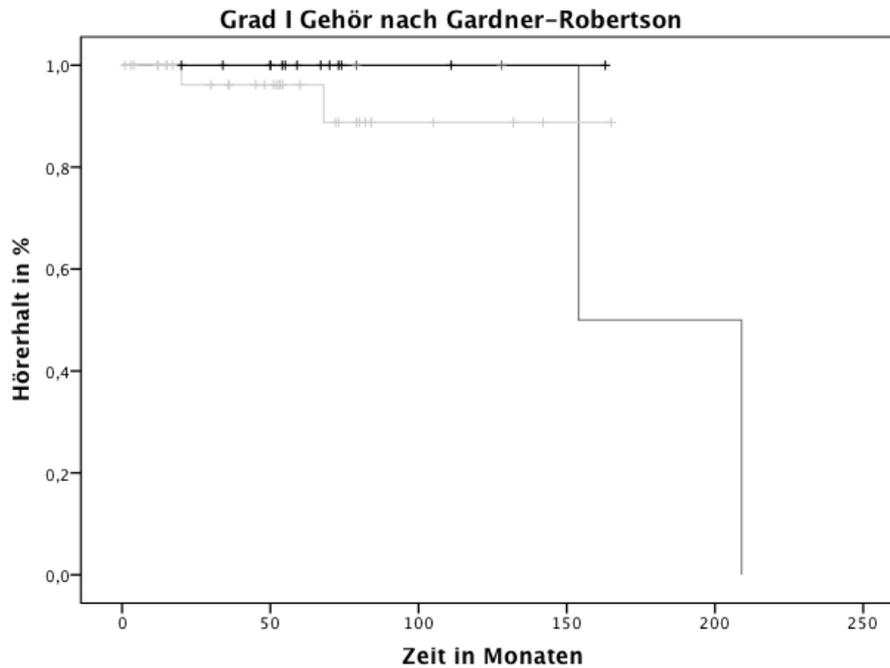


Diagramm 3-32: KMF für prätherapeutisches Gehör Grad I nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)

Auch im Hazard-Diagramm für Gehör Grad I nach Gardner-Robertson werden die Daten für sporadische VS nach RC und SFST interpretiert, da für die NF-2-Kurve keine Ereignisse vorliegen. Während das Risiko für Nutzgehörverlust bei Grad I nach RC gegen Null geht, liest man für SFST Hazards von 0,04 bei 50 Monaten und von 0,125 bei 150 Monaten ab. Dementsprechend besteht für sporadische VS Grad I nach Gardner-Robertson nach SFST die Gefahr, nach 50 Monaten mit 4%- und nach 150 Monaten mit 12,5%-igem Risiko das Nutzgehör zu verlieren.

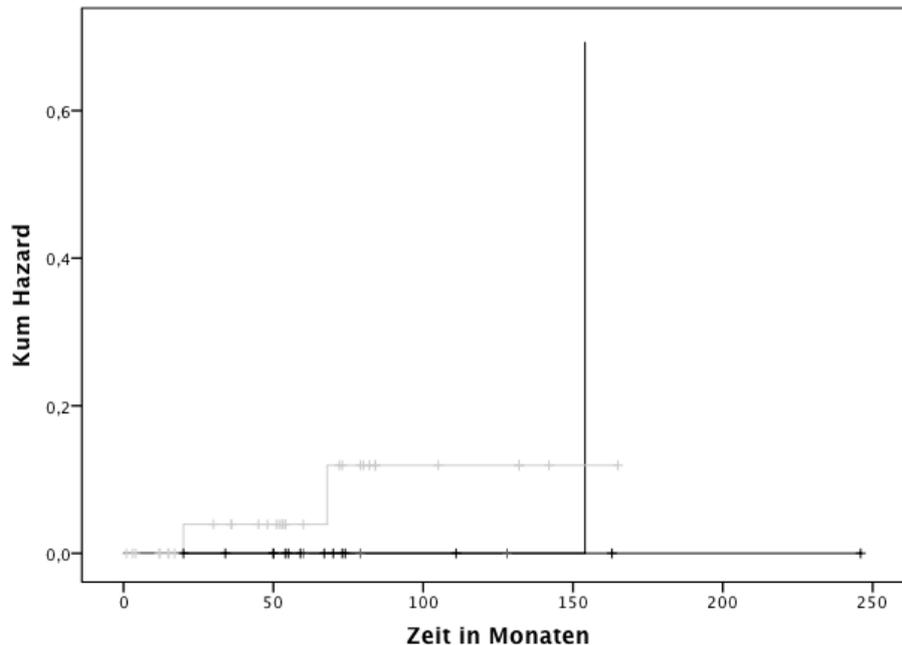
Hazard-Funktion für Gehör Grad I nach Gardner-Robertson

Diagramm 3-33: Hazard-Funktion für prätherapeutisches Gehör Grad I nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)

Die 5- und 10- Jahresraten bei GR-Gehör Grad I betragen hier für RC 100%, für SFST 95,7% und 88,3% und für NF-2 100% und 50%. Die Hörerhaltsraten für Grad II beliefen sich für RC auf 89,9% und 73,5%, für SFST auf 87,7% und 78,2% und für NF-2 auf 100% und 50% ab 11 Jahren. Die Unterschiede im Hörerhalt bzgl. der Ausgangssituation von Grad I oder Grad II-V zeigte keinen signifikanten Unterschied. Gesamthörerhalt für Ausgangsgehör Grad I war für sporadische VS nach RC 100% und nach SFST 94,1%. Die 3-,5- und 7-Jahreshörerhaltsrate nach RC betrug für Grad I 100 (bis 111 Monate) und für SFST 100%, 95,7% und 88,3% (bis über 13 Jahre). Für Grad II-V betragen dieselben Raten nach RC 97,9%, 90,1%, 79,8% und 74,5% für 10 Jahre. Nach SFST betragen die Hörerhaltsraten zu denselben Zeitpunkten 92,4%, 87,7%, 83,4% und 78,2% für 10 Jahre. Der Gesamthörerhalt für Grad II-V betrug nach RC 75%, nach SFST 83,3% und bei NF-2-Assoatiation 85,7%. Die Betrachtung der Hazard-Funktion für Grad II-V nach Gardner-Robertson erfolgt wieder unter Vergleich von RC und SFST unter Auslassung der NF-2-Geraden. Die beiden Kurven verlaufen bis zu 150 Monaten sehr nah beieinander und kreuzen sich bis dahin dreimal. Liest man für 160 und 200 Monate ab, ergeben sich Hazard Ratios von SFST: RC von 0,5 (0,3/0,6) und RC: SFST von 0,54 (0,6/1,1). Damit besteht für den Zeitpunkt von 160 Monaten ein um 50% geringeres Risiko für Nutzgehörverlust nach SFST im Vergleich zu RC und zum Zeitpunkt von 200 Monaten ein um 46% geringeres Risiko für Nutzgehörverlust für RC im Vergleich zu SFST. Für 210 Monate, den zuletzt ablesbaren Zeitpunkt ergibt sich eine

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Hazard Ratio von 0,69 (1,1/1,6) und damit einem um 31% geringeren Risiko für Nutzgehörverlust nach SFST als nach RC.

Hazard-Funktion für Grad II-V nach Gardner-Robertson

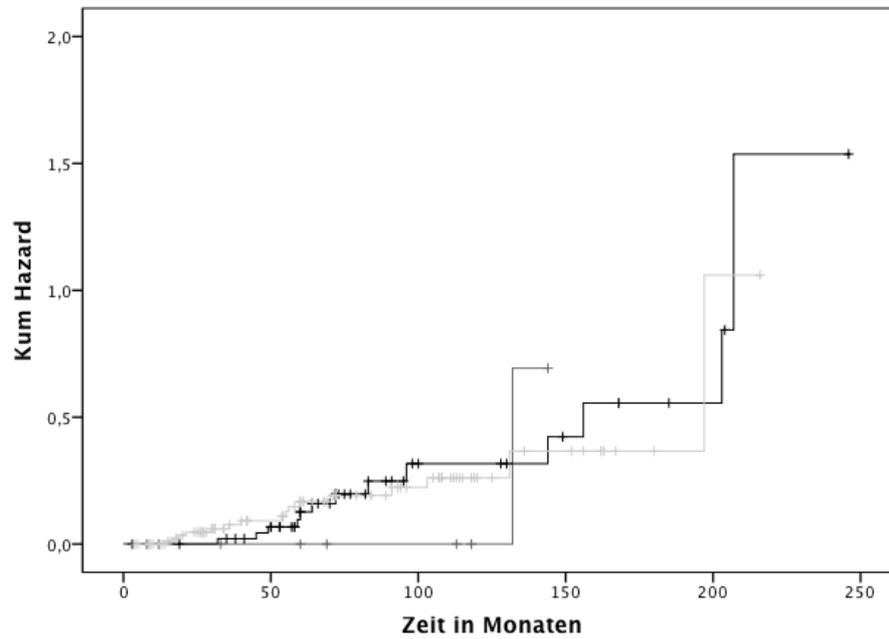


Diagramm 3-34: Hazard-Funktion für prätherapeutisches Gehör Grad II-V nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)

3.1.2.2 Mindesthörerhalt

Auch die Eruiierung des Hörerhaltes im Sinne einer ausbleibenden Ertaubung nach RT, unabhängig von Nutzgehör vor Therapie oder Gardner-Robertson Grad III. Hier würde eine Ertaubung einer Verschlechterung des Gehörs mit Klassewechsel zu Grad IV oder V nach Gardner-Robertson oder nach AAO-HNS von Grad A-C nach D. Insgesamt kam es nach RT in 8,9% zu Ertaubungen. Nach RC wurden endgültige Ertaubungen in 10,1% festgestellt, nach SFST in 6,6% und bei Vorliegen von NF-2 in 22,6%.

Tabelle 3-18: Ertaubungen nach RC und SFST

| | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Bereits vorher taub | 4 | 23 | 53 | 80 |
| | 12,90% | 15,40% | 19,60% | 17,70% |
| Ertaubung (I-III zu IV/V) | 7 | 15 | 18 | 40 |
| | 22,60% | 10,10% | 6,60% | 8,90% |
| Keine Ertaubung | 20 | 111 | 200 | 331 |
| | 64,50% | 74,50% | 73,80% | 73,40% |
| | 31 | 149 | 271 | 451 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Der Gesamthörerhalt von 88,1% nach RC, 91,7% nach SFST und 74,1% bei NF-2 beschrieb das Ausbleiben einer endgültigen Ertaubung von Grad I-III zu IV/V (Diagramm 3-35).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

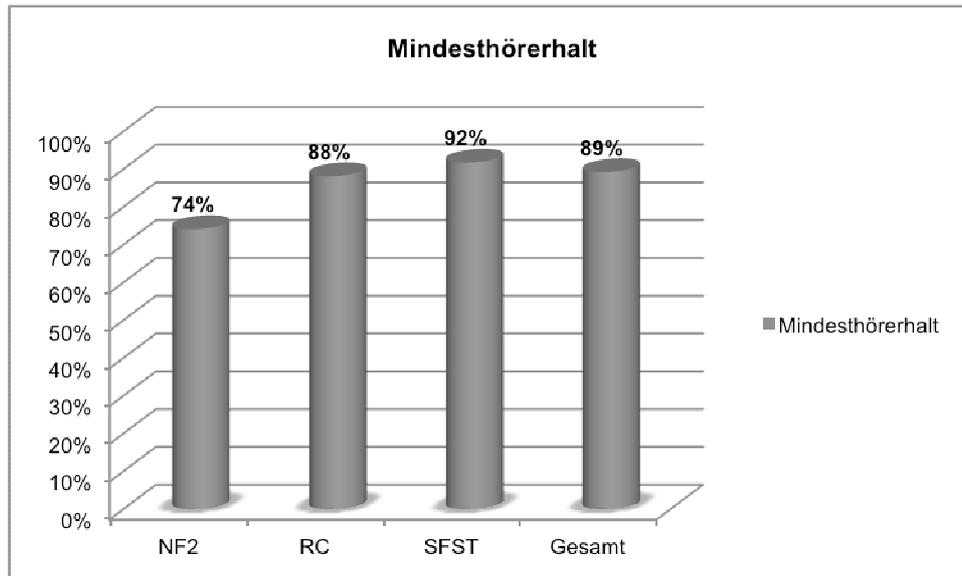


Diagramm 3-35: Mindesthörerhalt im Sinne von „nicht ertaubt“ für RC, SFST und NF-2

Nach Log Rank ist keine Signifikanz zwischen Ertaubungsrate nach RC oder nach SFST festzustellen gewesen (Diagramm 3-36). Die 3-, 5-, 7-, 10- und 15-Jahresraten für Hörerhalt im Sinne von Ertaubungsverhinderung nach RC betragen 96,4%, 95,2%, 89,3%, 85,5% und 74,7% und nach SFST 98%, 94,6%, 91,1% und 87,3% und 81%. Bei NF-2-Vorliegen betragen die Hörerhaltswahrscheinlichkeiten für 3 und 5 Jahre 90,9% und 80,8%, sowie für 10 und 15 Jahre 74,1% und 51,9%.

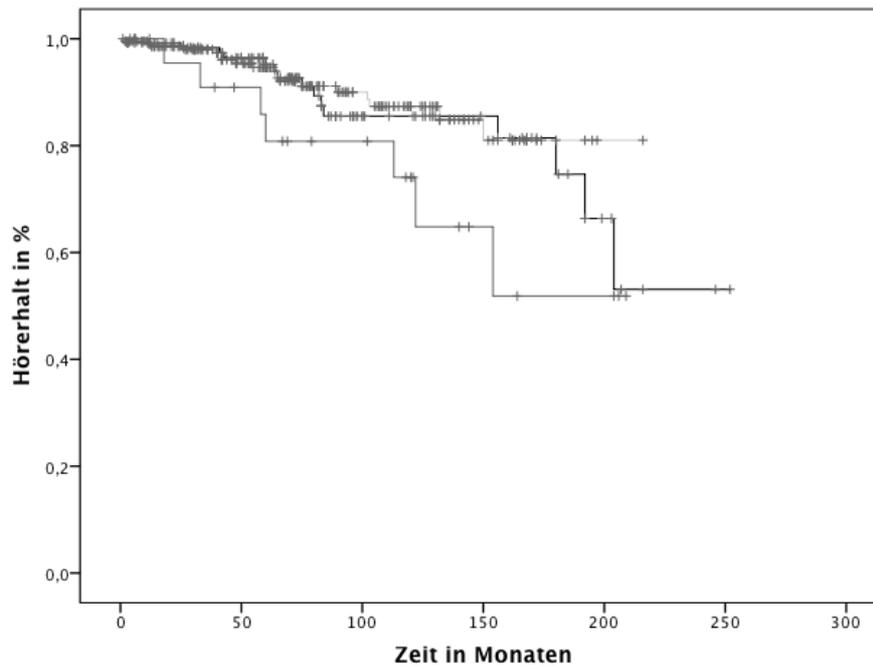


Diagramm 3-36: Hörerhalt im Sinne von verhinderter Ertaubung nach RC (schwarz), SFST (dunkelgrau) und bei NF-2 (hellgrau)

In Korrelationen nach Kendall-Tau-b korrelierte zudem mit zunehmender Hörminderung auch zunehmendes Alter hoch signifikant ($p= 0,000015$), sowie zunehmend schwere Fazialisparese (nach House-Brackmann) ($p= 0,000001$), zunehmend starke Gangunsicherheit ($p= 0,004022$) und stärker werdender Schwindel ($p= 0,023227$).

3.1.3 Tinnitus

Von den 451 behandelten VS waren 224 VS (49,7%) mit Tinnitus assoziiert (Tabelle 3-19). Davon lagen von den radiochirurgisch geplanten VS fast 50% mit Tinnitus vor, ca. 52% der VS, für die eine fraktionierte Therapie geplant wurde und bei den NF-2-assoziierten VS 32,3%. Insgesamt waren fast die Hälfte aller VS mit Tinnitus assoziiert (49,7%) (Diagramm 3-37).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

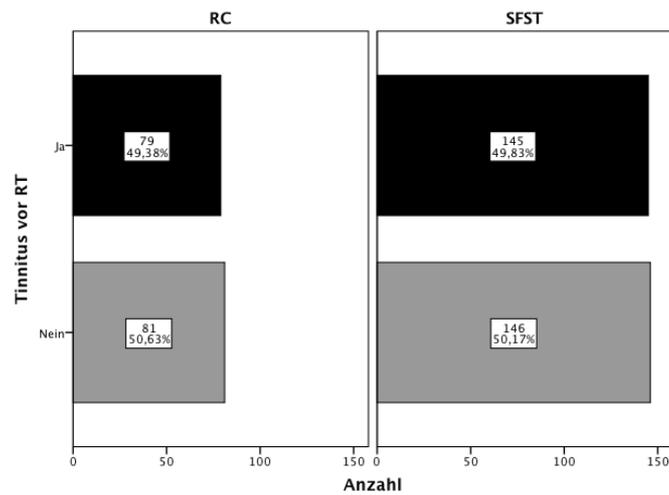


Diagramm 3-37: Tinnitusprävalenz vor RT. Die Balkengröße zeigt auch das Größenverhältnis zwischen der RC- und der SFST-Gruppe

Nach RT lagen 205 VS vor, die mit Tinnitus assoziiert waren (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Tinnitusprävalenz vor und nach RC und SFST getrennt für sporadische und NF-2-assoziierte VS

| Tinnitus vor RT | | | Tinnitus nach RT | | | |
|-----------------|---------|---------|------------------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 74 | 140 | 214 | Ja | 71 | 122 | 193 |
| 49,70% | 51,70% | 51,00% | | 47,70% | 45,00% | 46,00% |
| 75 | 131 | 206 | Nein | 78 | 149 | 227 |
| 50,30% | 48,30% | 49,00% | | 52,30% | 55,00% | 54,00% |
| 149 | 271 | 420 | | 149 | 271 | 420 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | NF-2 | | | |
| 5 | 5 | 10 | Ja | 5 | 7 | 12 |
| 45,50% | 25,00% | 32,30% | | 45,50% | 35,00% | 38,70% |
| 6 | 15 | 21 | Nein | 6 | 13 | 19 |
| 54,50% | 75,00% | 67,70% | | 54,50% | 65,00% | 61,30% |
| 11 | 20 | 31 | | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | Gesamt | | | |
| 79 | 145 | 224 | Ja | 76 | 129 | 205 |
| 49,40% | 49,80% | 49,70% | | 47,50% | 44,30% | 45,50% |
| 81 | 146 | 227 | Nein | 84 | 162 | 246 |
| 50,60% | 50,20% | 50,30% | | 52,50% | 55,70% | 54,50% |
| 160 | 291 | 451 | Alle | 160 | 291 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Statistisch lagen nach Therapie 19 VS weniger vor, die mit Tinnitus im Zusammenhang standen. Das sind 8,5% weniger Tinnitus-assoziierte VS als vor Therapie. Für die NF-2-assoziierten VS kam es posttherapeutisch zum Neuauftreten von Tinnitus in 9,5% (2 VS).

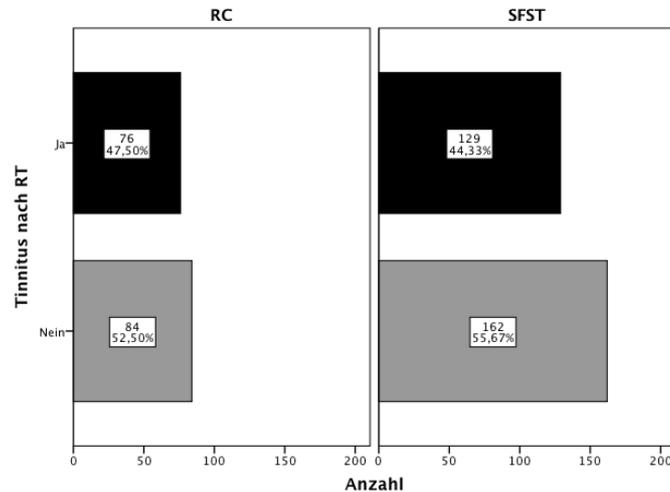


Diagramm 3-38: Tinnitusprävalenz nach RT. Die Balkengröße zeigt auch das Größenverhältnis zwischen der RC- und der SFST-Gruppe

Die allgemeinen Daten zeigen zunächst für alle VS, unterteilt nach RC und SFST (NF-2 nicht getrennt) keine statistische Signifikanz nach Pearson für RC oder SFST. Von insgesamt 185 Tinnituspatienten, deren Tinnitusqualität sich im Laufe der Behandlung nur leicht bis gar nicht geändert hat, wurden 36% (N=66) mit RC und 64% (N=119) mit SFST behandelt. Tinnitusfrei waren bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung 41% (N=71) aller RC- und 47% (N=136) aller SFST-Patienten. Neu trat Tinnitus nach RC in 12,3% (N=10/81) und nach SFST in 6,8% (N=10/146) auf (Tabelle 3-20). Tinnitusrückgänge gab es in 16,5% (N=13) nach RC und in 17,9% (N=26) nach SFST. Berechnet man die Tinnitusinzidenz- und den –rückgang für NF-2-assoziierte VS allgemein, dann erhält man eine Wahrscheinlichkeit für die Inzidenz von 14,3% und für den Rückgang von 10%. Unter dem Aspekt, dass sowohl Neuauftreten als auch Rückgang im Rahmen der SFST erfolgt sind ergeben sich hier isoliert für beide Phänomene Wahrscheinlichkeiten von 20% jeweils.

Tabelle 3-20: Verhalten des Tinnitus nach Therapie für RC und SFST

| Tinnitusverhalten | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
|-----------------------------|------|-----|------|--------|
| Tinnitus vorher und nachher | 9 | 61 | 115 | 185 |
| kein Tinnitus je | 18 | 65 | 124 | 207 |
| Tinnitusneuauftreten | 3 | 10 | 7 | 20 |
| Tinnitusrückgang | 1 | 13 | 25 | 39 |
| Gesamt | 31 | 149 | 271 | 451 |

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Im Einzelnen ergibt sich für sporadische VS ein vollständiger Rückgang des Tinnitus bei 13 VS nach RC (17,6%), nach SFST bei 25 VS (17,9%) und ein Neuauftreten von Tinnitusbeschwerden in 10 Fällen nach RC (13,3%), nach SFST in 7 Fällen (5,3%). Für sporadische VS nach RC und SFST bestand somit eine Tinnitusrückgangsquote von ca. 18% und für NF-2-assoziierte VS von 20%. Die Neuerkrankungsrate an Tinnitus betrug nach RC 13%, nach SFST 5% und bei NF-2-Assoziation nach SFST 20%, sowie allgemein nach RT in 14% für NF-2. Insgesamt resultierte eine Rückgangsquote für prätherapeutischen Tinnitus (N=39) nach RT von 17%. Das bezeichnet für mehr als jeden 6. Patienten die Erfolgschance, nach Therapie Tinnitus-frei zu werden. Zum Erhalt der ereignisfreien Zeit bis zum Eintreten von Tinnitus wurde eine Kaplan-Meier-Funktion mit entsprechender Fallverarbeitung ausgeführt

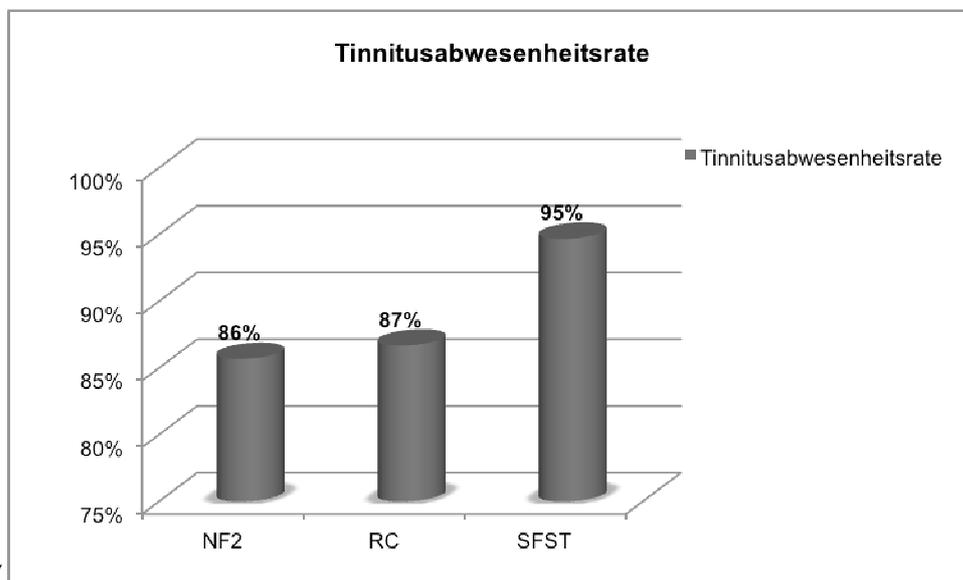


Diagramm 3-40).

In Diagramm 3-39 ist die Gesamt-Tinnitusfreiheit für RC (86,7%), SFST (94,7%) und NF-2 (85,7%) dargestellt.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

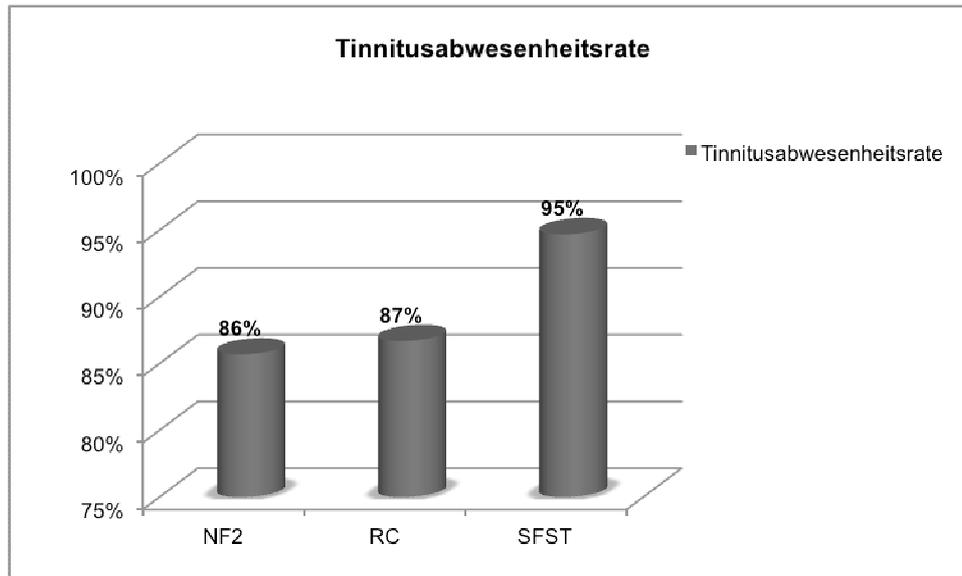


Diagramm 3-39: Ereignisfreie Zeit bis zum Tinnitusseintritt nach RC, SFST und für NF-2

Für die drei Kurven aus der KMF zur Tinnitusfreiheit ergab sich keine statistische Signifikanz nach Log Rank ($p=0,5$). Die 2-, 3-, 5- und 10-Jahresraten für Tinnitusfreiheit betragen für RC 100%, 100%, 98,1% und 80,1%. Für SFST ergeben sich 98,3%, 98,3%, 95,7% und 90%. Bei NF-2-Assoziation erhält man 100%, 100%, 100% und 90,9%.

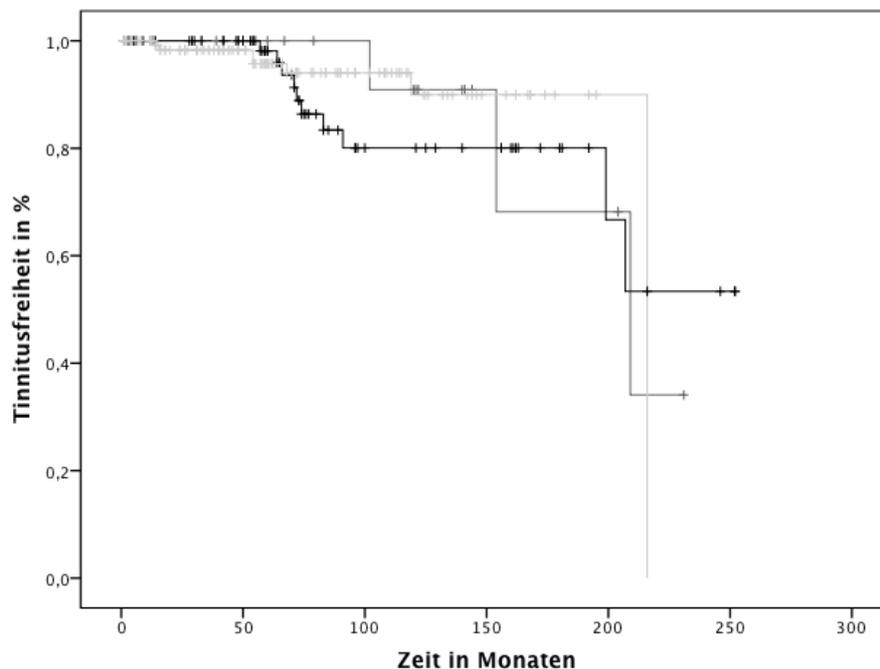


Diagramm 3-40: Tinnitus-freies Überleben nach Kaplan-Meier für sporadische VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2-assoziierte VS (dunkelgrau)

Auch Tinnitusrückgang kann in einer Kaplan-Meier-Funktion untersucht werden. Hierbei werden als positive Ereignisse Tinnitusrückgänge bei VS-Patienten mit prätherapeutisch vorliegendem Tinnitus gewertet. Zensiert werden bei diesen Berechnungen die Patienten

ohne Tinnitus vor Therapie (Diagramm 3-41).

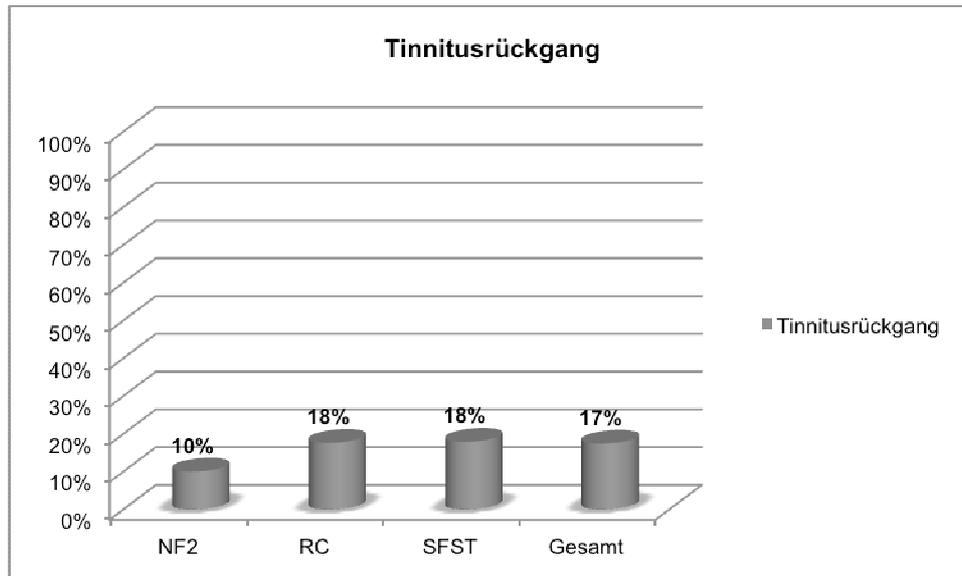


Diagramm 3-41: Vollständiger Tinnitusrückgang posttherapeutische für sporadische VS nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation

Die Hazard-Funktion zum Tinnitusrückgang zeigt neben der NF-2-Kurve, die nach ca. 160 Monaten stark ansteigt zudem die beiden Kurven für RC und SFST, die wieder relativ nah beieinander langsam ansteigen und sich zweimal kreuzen (Diagramm 3-42). Wählt man für die Hazard Ratio die zwei Zeitpunkte HR(100) und HR(175), dann ergeben sich zwei unterschiedliche Therapien zu verschiedenen Zeitpunkten als stärkere Risiken. Für 100 Monate ergeben sich 0,75 (0,21/0,28) und 0,84 (0,42/0,5). D.h. 100 Monate nach Therapie ergibt sich ein für SFST um 25% geringeres Risiko für Tinnitusrückgang und demnach ein für RC um 25% höheres Risiko für Tinnitusrückgang. Nach 175 Monaten dagegen ergibt sich ein für RC um 16% geringeres Risiko für Tinnitusrückgang, bzw. ein für SFST um 16% höheres Risiko für Tinnitusrückgang als für RC.

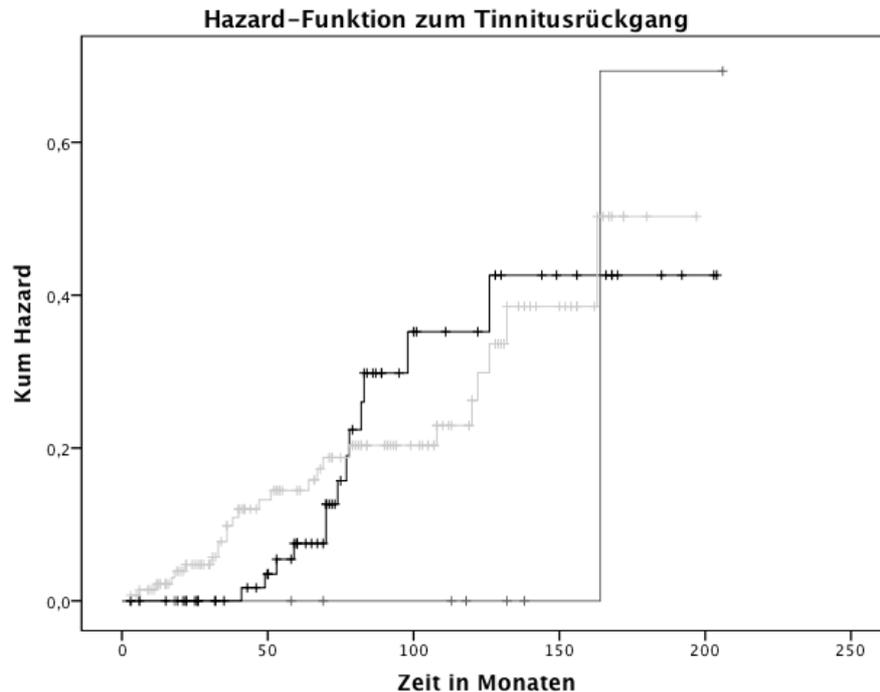


Diagramm 3-42: Hazard-Funktion zum Tinnitusrückgang für sporadische VS nach RC (schwarze Kurve), SFST (hellgraue Kurve) und für NF-2-Assoziation (dunkelgraue Kurve)

Im Rahmen einer binär logistischen Regression wurde eine statistische Signifikanz zwischen Tinnitusvorliegen und PTV gefunden ($p=0,009$), jedoch mit geringer Effektstärke auf das Auftreten von Tinnitus. Alter < 65 Jahre war mit einem $p=0,0002$ signifikant für die Prädiktion von Tinnitus mit einer OR von 2,2. Dies entsprach einer mehr als doppelten Chance für < 65 -jährige einen Tinnitus zu erleiden nach Therapie. Um diesen Einfluss der Altersgrenze < 65 Jahre zu untersuchen wurde noch eine Hazard-Funktion erstellt (Diagramm 3-44).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

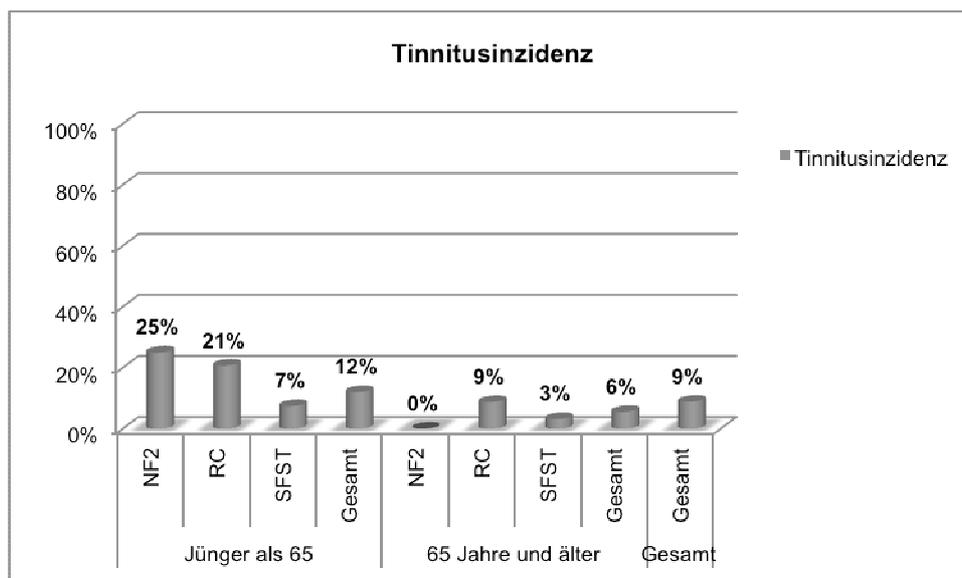


Diagramm 3-43: Tinnitusneuaufreten nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Die uns interessierende Hazard-Ratio zwischen RC und SFST für Tinnituseintreten bei < 65-Jährigen beträgt für 90 und 150 Monate 0,53 (0,1/0,19) und 0,36 (0,1/0,28). D.h. das Risiko für Tinnituseintreten ist zum Zeitpunkt von 90 Monaten um 47% und von 150 Monaten um 64% geringer nach SFST als nach RC.

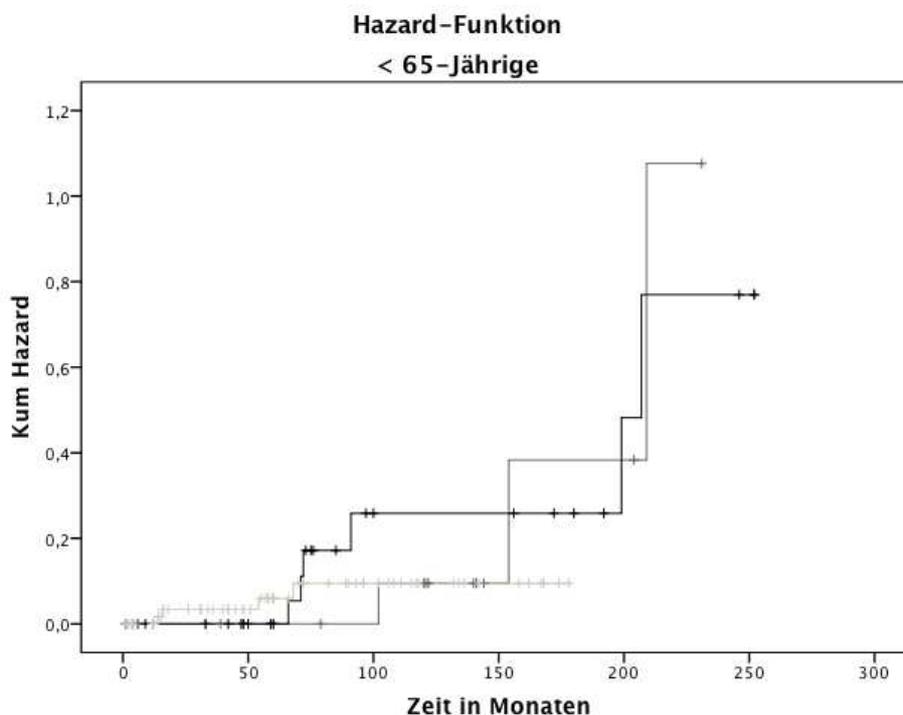


Diagramm 3-44: Hazard-Funktion zu Tinnitusrisiko für < 65-Jährige nach RC (schwarze Kurve), SFST (hellgraue Kurve) oder bei NF-2-Assoziation (dunkelgraue Kurve)

Die Vergleiche nach Log Rank für die Kurven der < 65-Jährigen fielen nicht signifikant aus

($p=0.9$). Die Gesamtauswertung zur Tinnitusfreiheit betrug für < 65 -Jährige für RC 79,3%, für SFST 92,6% und für NF-2 85%, insgesamt für alle 88%. Für die ≥ 65 -Jährigen ergab sich für RC 91,3%, für SFST 96,8%, für NF-2 100% und insgesamt 94,5%. Zu beachten ist hier, dass die Ergebnisse v.a. durch die NF-2-Präsenz stark verzerrt werden. Nur knapp 5% der NF-2-Träger sind in der Gruppe ≥ 65 Jahre. Die restlichen 95% bewegen sich in der Gruppe < 65 Jahre und beeinflussen so das Ergebnis zusätzlich. Ein deutlicher Unterschied ist nach RC für die sporadischen VS zu sehen. Hier ist die Tinnitusinzidenz für die ≤ 65 -Jährigen beträchtlich höher als für die ältere Gruppe. RT als Rezidivtherapie hatte keinen negativen Einfluss auf Tinnitus. Für die Therapie mit ED ≤ 13 Gy konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen RC, SFST und NF-2 gefunden werden (Diagramm 3-45).

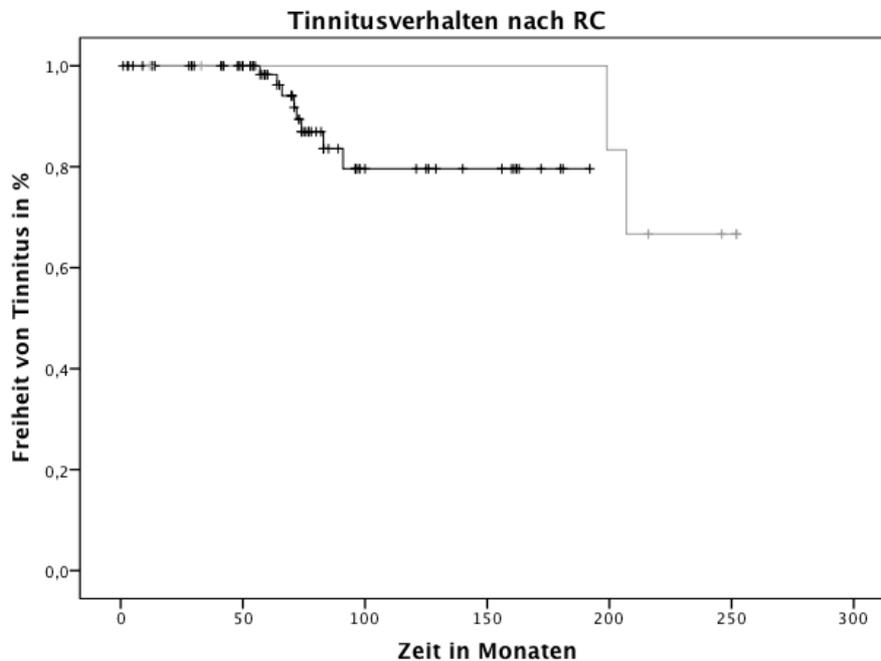


Diagramm 3-45: Ereignisfreie Zeit bis zum Eintreten von Tinnitus nach RC mit ED ≤ 13 Gy (schwarz) und > 13 Gy (grau)

Die Hazard-Kurve wird für das Risiko für Tinnituseintreten unter Verabreichung von ED ≤ 13 Gy oder > 13 Gy für sporadische VS nach RC verglichen (Diagramm 3-46). Da die Kurven nicht gemeinsam von der Nulllinie aufsteigen, kann nur für die Kurve mit den ED ≤ 13 Gy das Hazard angegeben werden. Die Kurve für ED > 13 Gy verläuft bis zu 200 Monaten nach Therapie auf der Nulllinie und steigt dann steil auf kumulativen Hazard von 0,41, was einem 41%-igen Risiko für Tinnituseintreten zu diesem Zeitpunkt entspricht. Für ED ≤ 13 Gy gibt es ein großes Plateau ab 90 bis fast 200 Monate nach Therapie mit einem Hazard von 0,27 und einem damit erklärten Risiko von 27% für Tinnituseintreten zum Zeitpunkt von 90 Monaten bis hin zum Ende der Nachkontrollzeit. Um die 200 Monate nach Therapie ergibt sich für ≤ 13 Gy ein Risiko von 27% und für > 13 Gy von 41% für das Eintreten von Tinnitus.

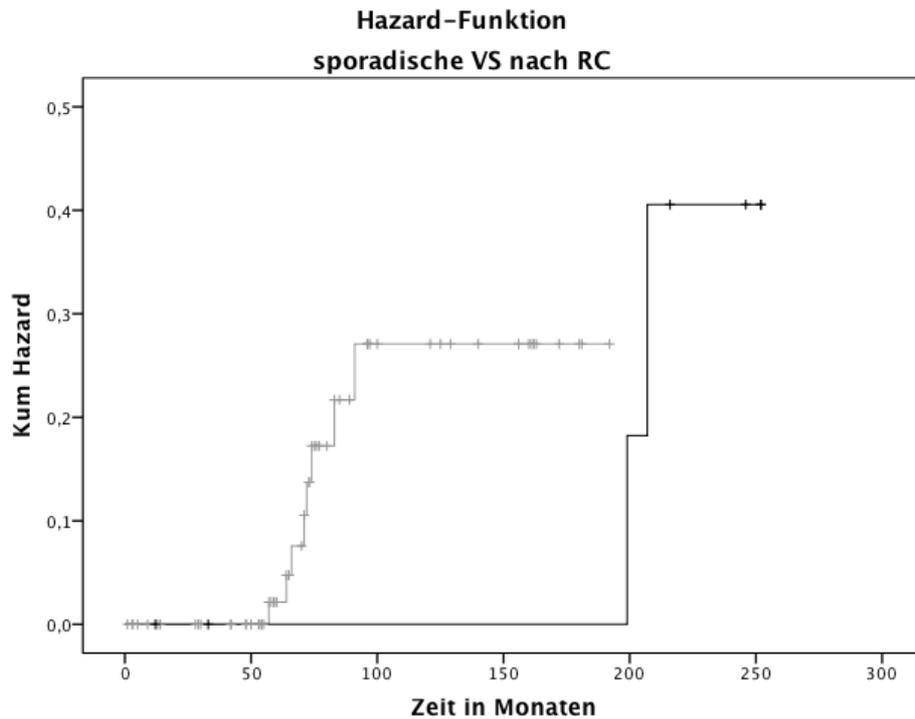


Diagramm 3-46: Hazard-Funktion zur Tinnitusfreien Zeit bis zum Eintritt von Tinnitus für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der ED ≤ 13 Gy (graue Kurve) und ED > 13 Gy (schwarze Kurve)

Auffällig war unter den sporadischen VS, die im Rahmen der RC mit ED > 13 Gy therapiert worden sind ein Neuaufreten von Tinnitus in 25% (2/8), jedoch ohne statistische Signifikanz. Der Hörerhalt lag hier im Rahmen der RC für ED ≤ 13 Gy bei 89% und für > 13 Gy bei 75%. Die Gesamte Rate für Tinnitusfreiheit belief sich für RC mit ED ≤ 13 Gy auf 89% und für ED > 13 Gy auf 75%.

3.1.4 Schonung des N. facialis

Die Informationen über das Vorliegen einer Fazialisparese wurden bei allen 451 VS erhoben. Für die Münchner Patienten konnte retrospektiv die Einteilung nach House-Brackmann nicht vorgenommen werden. Die 124 VS wurden bei der Statistik zur H-B-Klassifikation herausgenommen. Vor Therapiebeginn lagen Fazialisparenen bei 66 (14,6%) von 451 VS-Fällen vor (Tabelle 3-21). Über ein viertel der NF-2-assoziierten VS zeigten Fazialisparenen (25,8%), sowie ca. 14% der VS vor RC und 13,7% der VS vor SFST. Nach Therapie kam es bei den NF-2-assoziierten VS und bei den VS nach RC zu einer leichten Zunahme der Fazialisparenen auf 18% nach RC und auf 29% bei NF-2 (Tabelle 3-21).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-21: Prävalenz Fazialisneuropathie vor und nach Therapie

| Fazialisparese vor RT | | | | Fazialisparese nach RT | | |
|-----------------------|---------|---------|----------------|------------------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 21 | 37 | 58 | Ja | 27 | 36 | 63 |
| 14,10% | 13,70% | 13,80% | | 18,10% | 13,30% | 15,00% |
| 128 | 234 | 362 | Nein | 122 | 235 | 357 |
| 85,90% | 86,30% | 86,20% | | 81,90% | 86,70% | 85,00% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 149 | 271 | 420 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | NF-2 | | | |
| 3 | 5 | 8 | Ja | 3 | 6 | 9 |
| 27,30% | 25,00% | 25,80% | | 27,30% | 30,00% | 29,00% |
| 8 | 15 | 23 | Nein | 8 | 14 | 22 |
| 72,70% | 75,00% | 74,20% | | 72,70% | 70,00% | 71,00% |
| 11 | 20 | 31 | Gesamt | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| 24 | 42 | 66 | Ja | 30 | 42 | 72 |
| 15,00% | 14,40% | 14,60% | | 18,80% | 14,40% | 16,00% |
| 136 | 249 | 385 | Nein | 130 | 249 | 379 |
| 85,00% | 85,60% | 85,40% | | 81,30% | 85,60% | 84,00% |
| 160 | 291 | 451 | Gesamt | 160 | 291 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Dabei resultierte nach RC ein Rückgang der vorherigen Fazialisparenen bei 2 VS und Neuauftreten von Fazialisparenen in 8 Fällen. Bei NF-2 kam es zu keiner Freiheit der Symptome nach Therapie, jedoch zu einem neu aufgetretenen Fall. Nach SFST änderte sich die Prävalenz von Symptomen von 13,7% auf 13,3%. Hier konnten Fazialisparenen in 5 Fällen geheilt werden, neu aufgetreten sind Parenen in 4 Fällen. Prozentual ausgedrückt resultierte posttherapeutisch eine Rückgangswahrscheinlichkeit der Fazialisneuropathie in 9,5% der Fälle nach RC und in 13,5% nach SFST. Bei den NF-2-assoziierten VS konnte nur ein Neuauftreten von Fazialisneuropathien in 4,4% der Fälle diagnostiziert werden. Die Quote für neuauftretene Fälle betrug nach RC 6,25% und nach SFST 1,7%. In der Auswertung der Fazialisparese-Grade nach House-Brackmann der klassifizierten 327 VS befanden sich 272 VS von Grad I, der dem Paresegrad 0 bzw. keiner Fazialisparese entspricht (Tabelle 3-22). Von H-B-Grad II-VI lagen vor Therapie 16 VS vor RC, 31 VS vor SFST und 8 NF-2-assoziierte VS vor.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-22: Prävalenz House-Brackmann Grad vor und nach Therapie

| HB vor RT | | | HB nach RT | | | |
|-----------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 67 | 187 | 254 | Grad I | 61 | 185 | 246 |
| 80,70% | 85,80% | 84,40% | | 73,50% | 84,90% | 81,70% |
| 1 | 7 | 8 | Grad II | 3 | 7 | 10 |
| 1,20% | 3,20% | 2,70% | | 3,60% | 3,20% | 3,30% |
| 3 | 5 | 8 | Grad III | 6 | 6 | 12 |
| 3,60% | 2,30% | 2,70% | | 7,20% | 2,80% | 4,00% |
| 5 | 7 | 12 | Grad IV | 4 | 7 | 11 |
| 6,00% | 3,20% | 4,00% | | 4,80% | 3,20% | 3,70% |
| 6 | 11 | 17 | Grad V | 8 | 12 | 20 |
| 7,20% | 5,00% | 5,60% | | 9,60% | 5,50% | 6,60% |
| 1 | 1 | 2 | Grad VI | 1 | 1 | 2 |
| 1,20% | 0,50% | 0,70% | | 1,20% | 0,50% | 0,70% |
| 83 | 218 | 301 | Gesamt | 83 | 218 | 301 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| NF-2 | | | | | | |
| 6 | 12 | 18 | Grad I | 6 | 11 | 17 |
| 66,70% | 70,60% | 69,20% | | 66,70% | 64,70% | 65,40% |
| 3 | 1 | 4 | Grad III | 3 | 2 | 5 |
| 33,30% | 5,90% | 15,40% | | 33,30% | 11,80% | 19,20% |
| 0 | 2 | 2 | Grad IV | 0 | 2 | 2 |
| 0,00% | 11,80% | 7,70% | | 0,00% | 11,80% | 7,70% |
| 0 | 2 | 2 | Grad V | 0 | 2 | 2 |
| 0,00% | 11,80% | 7,70% | | 0,00% | 11,80% | 7,70% |
| 9 | 17 | 26 | Gesamt | 9 | 17 | 26 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Alle | | | | | | |
| 73 | 199 | 272 | Grad I | 67 | 196 | 263 |
| 79,30% | 84,70% | 83,20% | | 72,80% | 83,40% | 80,40% |
| 1 | 7 | 8 | Grad II | 3 | 7 | 10 |
| 1,10% | 3,00% | 2,40% | | 3,30% | 3,00% | 3,10% |
| 6 | 6 | 12 | Grad III | 9 | 8 | 17 |
| 6,50% | 2,60% | 3,70% | | 9,80% | 3,40% | 5,20% |
| 5 | 9 | 14 | Grad IV | 4 | 9 | 13 |
| 5,40% | 3,80% | 4,30% | | 4,30% | 3,80% | 4,00% |
| 6 | 13 | 19 | Grad V | 8 | 14 | 22 |
| 6,50% | 5,50% | 5,80% | | 8,70% | 6,00% | 6,70% |
| 1 | 1 | 2 | Grad VI | 1 | 1 | 2 |
| 1,10% | 0,40% | 0,60% | | 1,10% | 0,40% | 0,60% |
| 92 | 235 | 327 | Gesamt | 92 | 235 | 327 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Die intergraduellen Wechsel nach House-Brackman werden in Tabelle 3-23 präsentiert.

Tabelle 3-23: Intergraduelle Wechsel zwischen den Graden nach House-Brackman

| H-B - Prävalenz und intergraduelle Wechsel | H-B-Grad | VS |
|--|-------------|-----|
| Grad | I | 272 |
| Grad | II | 8 |
| Grad | III | 12 |
| Grad | IV | 14 |
| Grad | V | 19 |
| Grad | VI | 2 |
| Grad I geblieben | I --> I | 261 |
| Gradwechsel zu Grad II | I --> II | 2 |
| Gradwechsel zu Grad III | I --> III | 6 |
| Gradwechsel zu Grad V | I --> V | 3 |
| Grad II geblieben | II --> II | 8 |
| Grad III geblieben | III --> III | 11 |
| Gradwechsel zu Grad I | III --> I | 1 |
| Grad IV geblieben | IV --> IV | 13 |
| Gradwechsel zu Grad I | IV --> I | 1 |
| Grad V geblieben | V --> V | 19 |
| Grad VI geblieben | VI --> VI | 2 |

Wie man der Tabelle entnehmen kann, kam es nach RT in 2 Fällen zur Verschlechterung von Grad I zu Grad II, in 6 Fällen zu Grad III und in 3 Fällen zu Grad V. In einem Fall erfolgte die Verbesserung von Grad III zu Grad I und in einem Fall von Grad IV zu Grad I. Alle anderen Fälle waren konstant. Mit Blick auf das Patientengut im Detail, erfolgte nach RT ein Rückgang von 7 Fazialispareesen (10,6%), sowie ein Neuauftreten von Fazialisneuropathien in 13 Fällen (3,4%) unter Einbeziehung der NF-2-Fälle und ohne NF-2-assoziierte VS ein Rückgang in 29,2% und Neuauftreten in 3,4%. Nach RC wurden 2 VS-Fälle symptomlos (8,3%) und nach SFST 5 VS-Fälle (12%), wobei darunter 2 voroperierte VS und ein NF-2-assoziiertes VS waren. Neu aufgetreten sind nach RC Fazialisneuropathien in 8 Fällen (5,9%), darunter ein voroperiertes VS, und nach SFST in 5 Fällen (2%), darunter ein NF-2-assoziiertes VS und ein voroperiertes VS. Unter Ausklammerung der NF-2-Fälle ergeben sich für RC eine Heilungsquote von 9,5% und eine Neuauftretungsrate von 6,3%, sowie für SFST eine Heilungsrate von 13,5% und ein Neuauftreten von Symptomen in 2,1%. Für die Behandlung mit $ED \leq 13$ Gy fallen die Daten nochmal deutlich besser aus. Unter insgesamt 9 neu aufgetretenen FNP wurden 4 VS mit $ED > 13$ Gy behandelt. Unter Ausschluss dieser 4

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

VS ergibt sich eine Inzidenz für alle VS von 5/272 mit 1,8%. Für RC alleine ergeben sich statt der 6,3% somit 4/67 5,97% und für SFST weiterhin 2,1%. 67% der prätherapeutisch vorliegenden Fazialisneuropathien waren auf primär chirurgisch behandelte VS zurückzuführen. In der SFST-Gruppe lagen 73% der Fazialispareesen bei Rezidivpatienten vor und in der RC-Gruppe 67%. Insgesamt lagen vor RT in 66 Fällen Fazialisneuropathien vor. 24 Fälle vor RC und 42 Fälle vor SFST. Von allen vorliegenden FNP machten in der RC-Gruppe 63% bereits voroperierte VS aus und in der SFST-Gruppe 69%, d.h. in mehr als der Hälfte der Fälle waren FNP mit voroperierten VS assoziiert.

Zu den geheilten Fazialispareesen ist zu sagen, dass insgesamt nach RT 7 der 66 FNPs geheilt worden sind (10,6%). Darunter waren 2 voroperierte VS, die nach SFST geheilt waren (7,4%). Die restlichen 71,4% der geheilten VS waren nicht voroperiert. Die Heilungsquote nach RC betrug mit 2 geheilten VS aus 7 VS hierfür 28,6% und für SFST mit 3 weiteren nativen VS von 10 VS 30%. Bei den 8 NF-2-assoziierten VS kam es zu keinem Symptomrückgang. Die Fälle, in denen nach SFST die Fazialisfunktion nicht gänzlich erhalten werden konnte, ereigneten sich zu 60% bei präoperierten Patienten. Die Fälle nach RC, in denen der Fazialiserhalt nicht garantiert werden konnte waren zu 100% primär therapierte VS. Für NF-2-Patienten waren in 50% primär und in 50% sekundär therapierte VS dem Fazialiserhalt entgangen. Fazialisnervenerhalt konnte für sporadische VS nach RC in 95,3% und nach SFST in 97,9% gewährleistet werden (Diagramm 3-47). Für NF-2-assoziierte VS betrug der Erhalt nach RC 88,9% und nach SFST 94,7%.

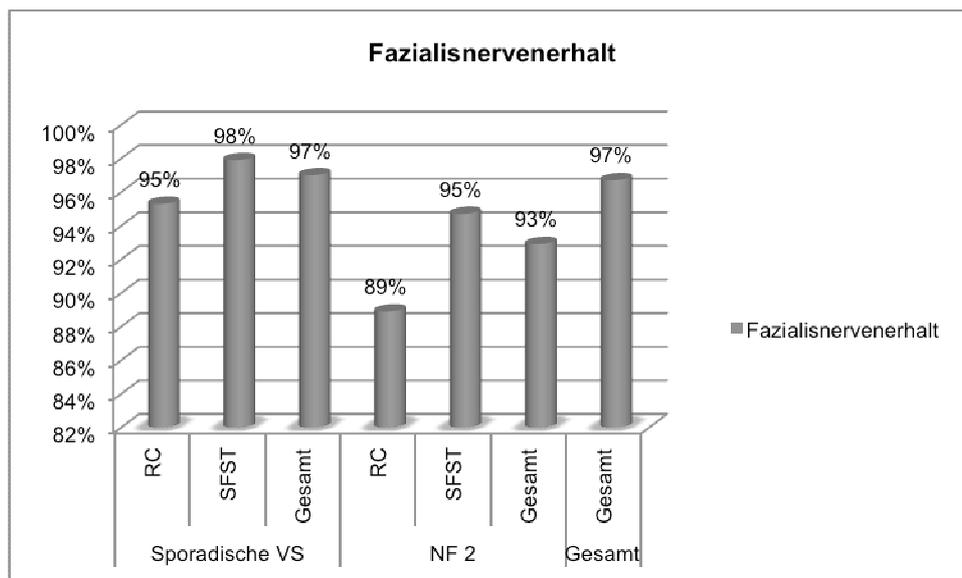


Diagramm 3-47: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST

Für die sporadischen VS betrug die Fazialisnervenerhaltungswahrscheinlichkeit nach Kaplan-

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Meier nach RC für 3,5(-7) und 10 Jahre 100%, 98,9%, und 96,4%, nach SFST 99,4%,98,8% und 95,4% (Diagramm 3-48).

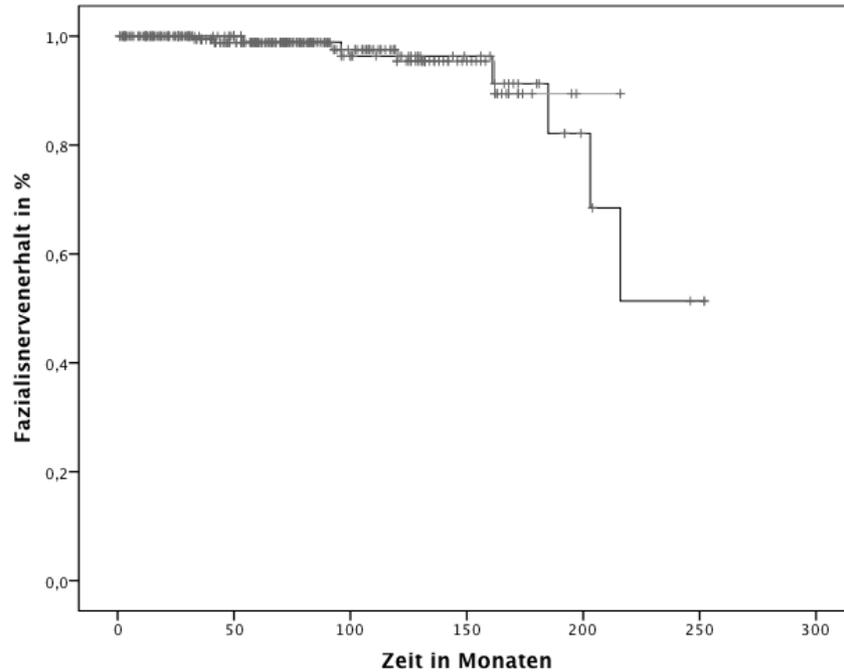


Diagramm 3-48: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS nach RC (schwarz) und SFST (grau)

Die Hazard-Funktion (Diagramm 3-49) zu Nervenerhalt sporadischer VS nach RC und SFST zeigte erst relativ gleich verteilte Risiken für das Auftreten von Neuropathien, bis zum Zeitpunkt von ca. 180 Monaten. Ab diesem Zeitpunkt kam es zum steilen Anstieg der RC-Kurve im Vergleich zum Verlauf der SFST-Kurve. Zum Zeitpunkt von 200 Monaten nach Therapie bestand eine Hazard Ratio von 0,5 aus den Hazard-Werten von SFST 0,12 und RC 0,22. Dies entspricht einer um 50%-igen Risikoreduktion für VS-Patienten unter SFST-Behandlung zum Zeitpunkt von 200 Monaten nach Therapie für das Auftreten von Neuropathien.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

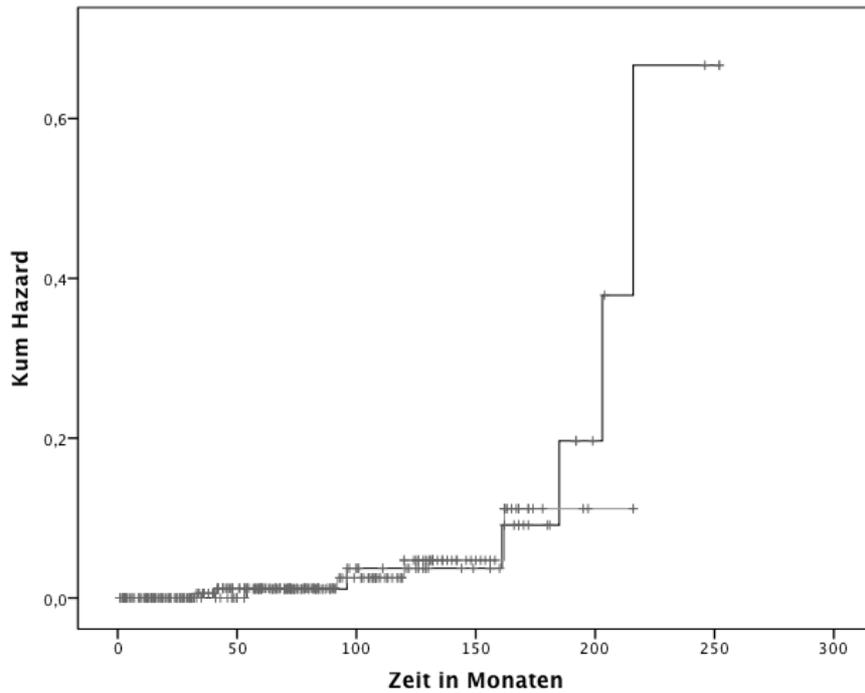


Diagramm 3-49: Hazardfunktion für den Fazialisnervenerhalt der sporadischen VS nach RC (schwarz) und nach SFST (grau)

Die Wahrscheinlichkeit für Fazialisnervenerhalt betrug für NF-2-assoziierte VS nach RC für unter 10 Jahre noch 100% und für 10 Jahre 66,7%. (Diagramm 3-50) Nach SFST betrug die Erhaltungsrate für 10 Jahre 100% und für 12 Jahre 80%.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

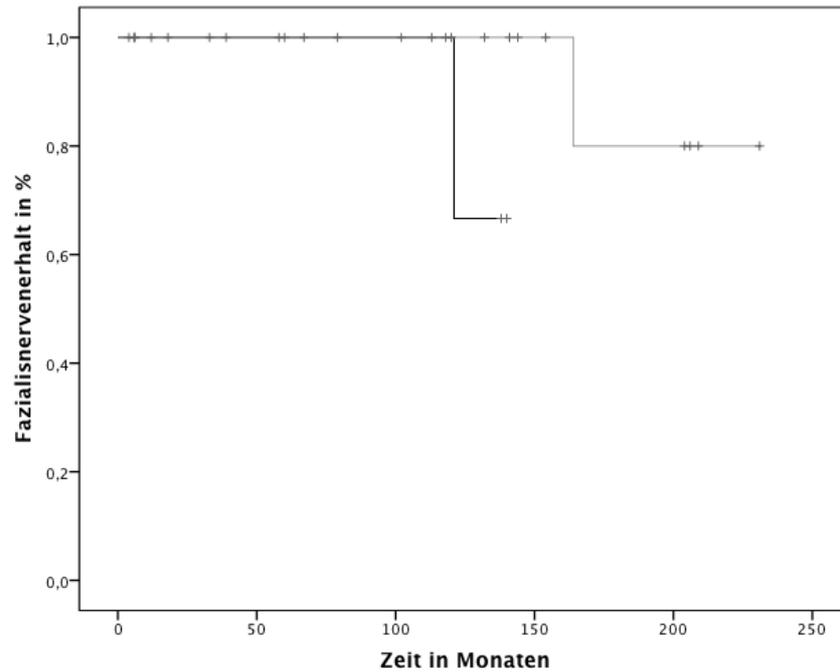


Diagramm 3-50: Fazialisnervenerhalt für NF-2-assoziierte VS nach RC (schwarz) und SFST (grau)

Für NF-2-assoziierte VS zeigte die Hazard-Funktion zum Zeitpunkt von 125 Monaten nach Therapie eindeutige Unterschiede im Verlauf. Beide Kurven waren in gleicher Höhe nebeneinander verlaufen bis zum Zeitpunkt von 125 Monaten, hier hatte die RC-Kurve eine HR (125) von 0,41 und die SFST-Kurve war noch auf der Nulllinie, da noch keine Nervenaffektion zu verzeichnen war laut Hazard-Funktion. Dementsprechend gilt für RC zum Zeitpunkt von 125 Monaten ein Risiko von 41% für eine Fazialisneuropathie. Erst zum Zeitpunkt von 170 Monaten kommt es zu einem plötzlichen Aufstieg der SFST-Kurve auf ein Plateau eines Hazards von 0,22. Damit besteht für 170 Monate nach SFST ein Risiko von 22%, eine FNP zu erleiden.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

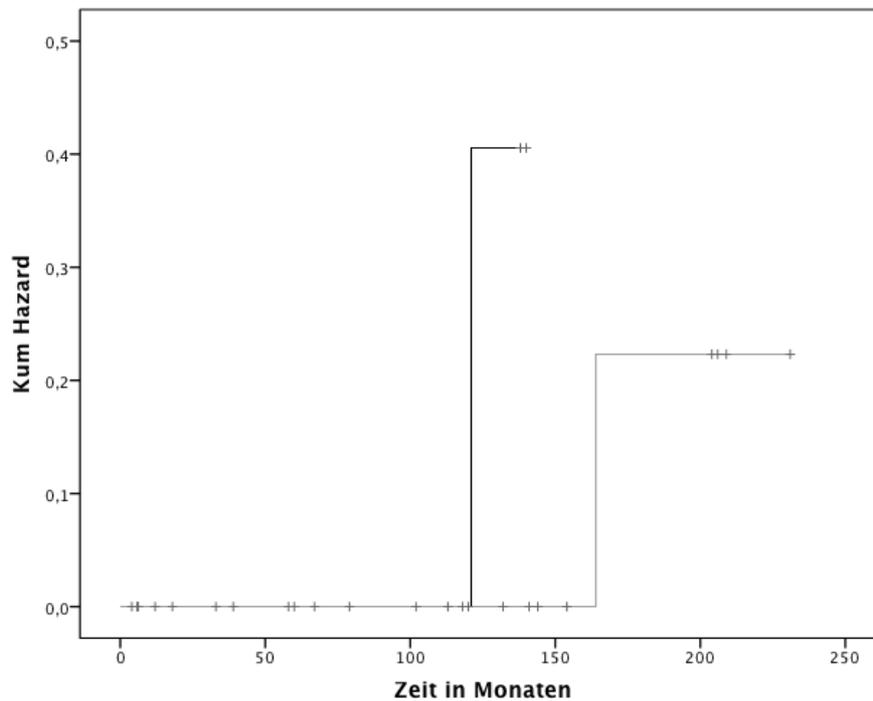


Abbildung: Hazardfunktion für Fazialisnervenerhalt NF-2-assoziiertes VS nach RC (schwarz) und SFST (grau)

In einer Cox-Regression ergab sich für die Variable ED >13 Gy in der Beziehung zum Fazialisnervenerhalt eine Odds Ratio (OR) von 2,5. Dies entspricht einer 2,5-fachen Chance für VS, die mit ED > 13 Gy behandelt worden sind, eine Einschränkung der Fazialisnervenfunktion nach Therapie zu erleiden. Signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Kurvenverläufe zum Fazialisnervenerhalt, gemäß der angewendeten ED gab es nach Log Rank im Rahmen der RC weder für sporadische noch für NF-2-assoziierte VS.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

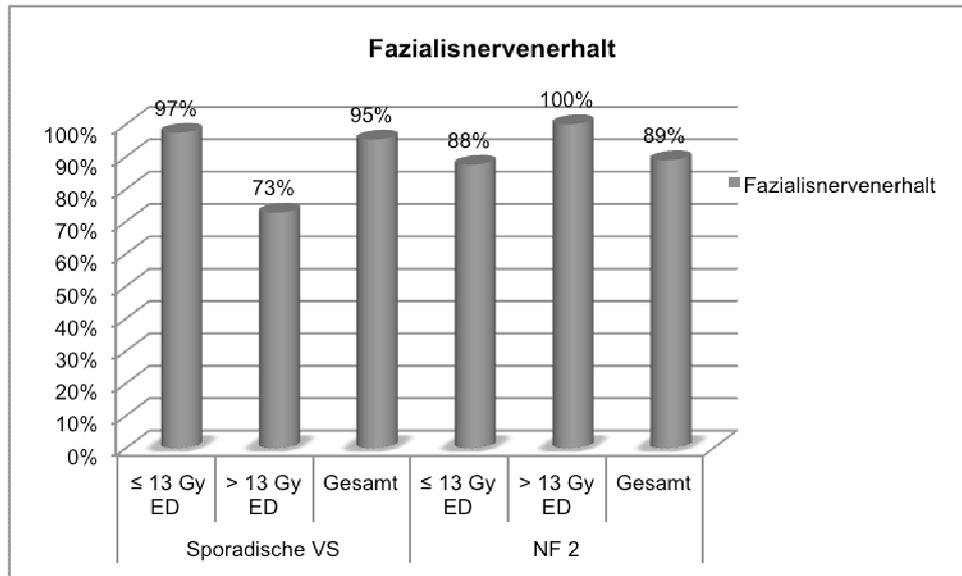


Diagramm 3-51: Fazialisnervenerhalt für sporadische und NF-2-assoziierte VS in Abhängigkeit von ED ≤ 13 Gy oder > 13 Gy

Der Fazialisnervenerhalt war außerdem, bezogen auf das gesamte Patientengut, eingeschlossen NF-2-Patienten, statistisch signifikant niedriger für die Altersfraktion ≥ 65 Jahre ($p=0,015$) und bezogen auf die Therapieart in erster Linie nach RC für die Patienten ≥ 65 Jahre statistisch signifikant niedriger als für die Patienten < 65 Jahre ($p=0,007$). Der Nervenerhalt betrug nach RC für die jüngere Fraktion 96,6% und die ältere Fraktion 90,6%, während nach SFST die Nervenerhaltsraten bei 97,6% und 97,8% lagen. Der Fazialisnervenerhalt für RC unter Zensierung der NF-2-assoziierten Fälle erreichte eine statistische Signifikanz von $p=0,0001$ im Log Rank/Mantel-Cox für die Differenz zwischen dem FNE von 100% für Patienten < 65 Jahre und 90,3% für Patienten ≥ 65 Jahre (Diagramm 3-52).

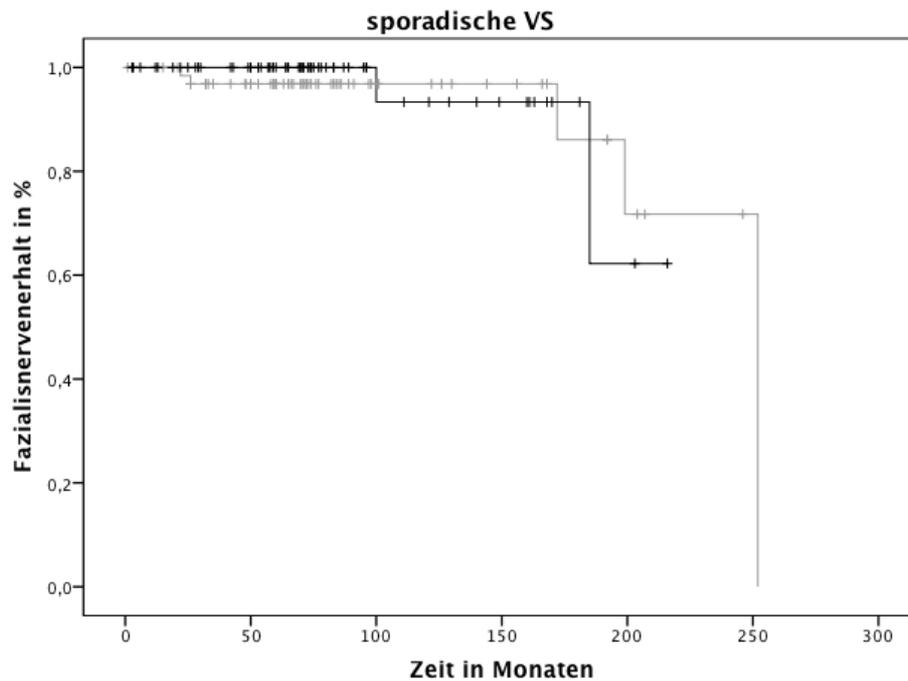


Diagramm 3-52: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der Alterszugehörigkeit < 65 Jahre (graue Kurve) oder ≥ 65 Jahre (schwarze Kurve)

In der Hazard-Funktion für sporadische VS nach RC ergab das Risiko für Fazialisnervenaffektion zwei verschiedene Kurven für < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre. Während die Gerade der < 65-jährigen auf der Nulllinie verläuft und kein Risiko zu verzeichnen war, bestand für die ≥ 65-Jährigen eine HR(170) und HR(200) von 0,12 und 0,6. Dies entspricht einem 12% und 60%-igem Risiko nach RC der ≥ 65 Jährigen nach RC eine Beeinträchtigung des N. fazialis zu erleiden .

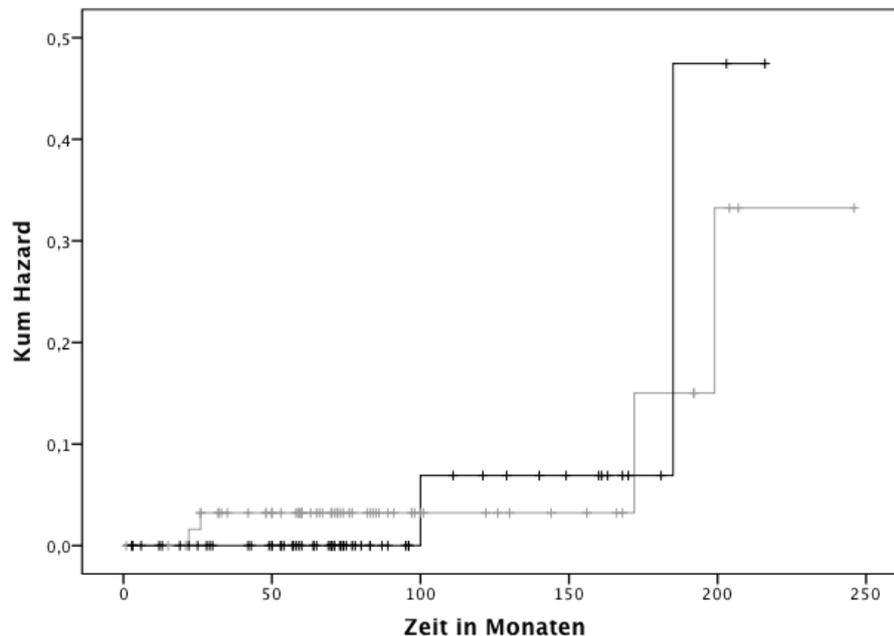
Hazard-Funktion

Diagramm 3-53: Hazardfunktion für den Fazialisnervenerhalt sporadischer VS nach RC in Abhängigkeit von der Alterszugehörigkeit < 65 Jahre (graue Kurve) oder ≥ 65 Jahre (schwarze Kurve)

Für das Vorliegen einer Rezidivtherapie ergab sich in der Cox-Regression eine OR von 2,9. Da die OR ein Zusammenhangsmaß für die Chancen für Exposition und Ereignis ist, bedeutet eine OR von 2,9 eine fast dreifach höhere Chance für das Ereignis einer Fazialisnervenschädigung bei Rezidivtherapie im Vergleich zu Primärtherapie. Der Schweregrad der Fazialisparese korreliert zudem hoch signifikant mit der Höhe des maximalen Tumordurchmessers ($p=0,002$), mit der Koos-Klassifikation ($p=0,001$) und dem Tumolvolumen ($p=0,003$), sowie auf dem 0,001-Signifikanzniveau mit zunehmendem Hörminderungsgrad. Mit Alter, Gangunsicherheit und Vertigo wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

3.1.5 Schonung des N. trigeminus

Das Vorliegen einer Trigemimusneuropathie wurde bei 69 (15,3%) aller 451 VS diagnostiziert. Für alle VS lagen die Informationen zu Trigemimusneuropathien vor. Fast 13% der NF-2-assoz VS-Fälle hatten eine Trigemimusneuropathie, sowie 15,4% der VS-Fälle aus der RC-Gruppe und 15,5% der VS aus der SFST-Gruppe Tabelle 3-24. Nach Therapie nahm die Anzahl der Trigemimusneuropathien statistisch gesehen bei den NF-2-assoziierten VS um 2 Fälle zu, nach RC um 4 Fälle und nach SFST kam es zum Rückgang von 5 TNPs.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-24: Prävalenz von Trigeminoopathien vor und nach RT

| Trigeminusneuropathie vor RT | | | | Trigeminusneuropathie nach RT | | |
|------------------------------|---------|---------|----------------|-------------------------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 23 | 42 | 65 | Ja | 27 | 37 | 64 |
| 15,40% | 15,50% | 15,50% | | 18,10% | 13,70% | 15,20% |
| 126 | 229 | 355 | Nein | 122 | 234 | 356 |
| 84,60% | 84,50% | 84,50% | | 81,90% | 86,30% | 84,80% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 149 | 271 | 420 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | NF-2 | | | |
| 1 | 3 | 4 | Ja | 2 | 4 | 6 |
| 9,10% | 15,00% | 12,90% | | 18,20% | 20,00% | 19,40% |
| 10 | 17 | 27 | Nein | 9 | 16 | 25 |
| 90,90% | 85,00% | 87,10% | | 81,80% | 80,00% | 80,60% |
| 11 | 20 | 31 | Gesamt | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | Alle | | | |
| 24 | 45 | 69 | Ja | 29 | 41 | 70 |
| 15,00% | 15,50% | 15,30% | | 18,10% | 14,10% | 15,50% |
| 136 | 246 | 382 | Nein | 131 | 250 | 381 |
| 85,00% | 84,50% | 84,70% | | 81,90% | 85,90% | 84,50% |
| 160 | 291 | 451 | Gesamt | 160 | 291 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Betrachtet man die einzelnen Fallvignetten ergibt sich, dass nach Radiotherapie 24/382 TNPs (6,3%) neu aufgetreten sind unter den 382 VS ohne prätherapeutische Symptome und gleichzeitig ein Rückgang von 23 TNPs (33%) beobachtbar war. Auf die verschiedenen Therapiemodalitäten bezogen, lagen in der RC-Gruppe der sporadischen VS vor Therapie 23 TNPs unter den 149 VS (15,4%) vor. Nach RC war für die sporadischen VS ein Rückgang in 8 Fällen (um 34,8%) zu verzeichnen und ein Neuauftreten von 12/126 leichten TNPs (9,5%). Insgesamt persistierten 12 TNPs. Vor SFS lagen insgesamt 42 TNPs vor unter den 271 VS (13,5%). Posttherapeutisch gab es bei den sporadischen VS einen Rückgang der TNPs nach SFST in 15 der 42 Fälle (um 35,7%) und lediglich zu einem Neuauftreten leichter Trigeminoopathien in 10 Fällen (4,4%). In der NF-2-Gruppe ergab sich für die NF-2-assoziierten VS prätherapeutisch eine Prävalenz der TNPs von 4 VS (12,9%), wobei 27 der 31 VS (87%) nicht mit einer TNP einhergingen. Nach Therapie kam es zum Neuauftreten von 2 TNPs (7,4%) und bei den bereits vorliegenden 4 TNP-Fällen keine Änderung (Tabelle 3-25).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-25: Prävalenzen und Entwicklung von Trigemineusneuropathien nach RC, SFST und bei NF-2

| Trigemineusneuropathie | | RC | NF-2 | SFS | N (VS) |
|------------------------|------------------------------|-----|------|-----|--------|
| Prävalenz vor RT | Prävalenz vor RT | 23 | 4 | 42 | 69 |
| | Keine TNP vor RT | 126 | 27 | 229 | 382 |
| | Alle | 149 | 31 | 271 | 451 |
| Entwicklung nach RT | Rückgang nach RT | 8 | 0 | 15 | 23 |
| | Neuauftreten von TNP nach RT | 12 | 2 | 10 | 24 |
| Prävalenz nach RT | TNPs nach RT | 27 | 6 | 37 | 70 |
| | Keine TNP nach RT | 122 | 25 | 234 | 381 |
| | Alle | 149 | 31 | 271 | 451 |

Damit ergibt sich eine Rückbildungswahrscheinlichkeit nach SFST von 36% und nach RC von fast 35%. Die Neuauftrittsquote bei NF-2 beträgt 7,4%. Die Wahrscheinlichkeit für neu aufgetretene Fälle wurde für sporadische VS nach RC in 9,5% (12/126) der Fälle und nach SFST in 4,4% beobachtet. Betrachtet man nun die neu aufgetretenen Fälle nur für VS, die mit $ED \leq 13$ Gy behandelt worden sind, ergeben sich insgesamt 22/382 mit 5,6%. Für RC erhält man für $ED > 13$ Gy erhält man dagegen eine Inzidenz für TNP von 11% (1/9) und für $ED \leq 13$ Gy von 9,4% (11/117). Trigemineuserhalt konnte für sporadische VS nach RC in 91% und nach SFST in 95,9% gewährleistet werden. Bei Vorliegen von NF-2 ergaben sich nach RC 90% und nach SFST 94,1%. Von den vor Therapie insgesamt 69 vorliegenden VS mit TNP waren 42% bereits voroperiert. 50% der 4 VS mit TNP bei NF-2, 39% der 23 RC-VS und 75% der SFST-VS waren somit schon vor RT chirurgisch behandelt worden, sodass eine TNP blieb. Die Chance für Heilung der voroperierten VS sollte nun auch betrachtet werden (Tabelle 3-22).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-26: Prävalenz TNPs vor RT und vollständig zurückgebildete TNPs nach RT (ohne NF-2, da keine Rückbildung)

| Patienten mit TNP | NF-2 | RC | SFST | Gesamt | Zurückgebildete TNPs (ohne NF-2) | RC | SFST | Gesamt |
|-------------------|------|----|------|--------|----------------------------------|----|------|--------|
| Keine OP | 2 | 14 | 24 | 40 | Keine OP | 7 | 13 | 20 |
| Rezidivtherapie | 2 | 9 | 18 | 29 | Rezidivtherapie | 1 | 2 | 3 |
| Gesamt | 4 | 23 | 42 | 69 | Gesamt | 8 | 15 | 23 |

Von den insgesamt 23 von der TNP geheilten VS, 8 nach RC, 15 nach SFST, waren 13% voroperiert. Betrachtet man alle 69 VS mit prätherapeutischen TNP, dann sind 40 VS primär therapiert. Von diesen wurden 20 VS von der TNP geheilt, was somit einer Heilungsquote von 50% entspricht. Die 29 voroperierten VS hatten immerhin noch eine 10%-ige Chance auf Heilung. Heilung bei den NF-2-assoziierten VS mit TNP gab es nicht. Die detaillierte Heilungsrate für RC machte dann 34,8% für alle TNPs und für primär therapierte VS 50% aus und für SFST 35,7% für alle und für erstmal therapierte VS 54%.

Der Nervenerhalt war laut Log Rank für NF-2 nicht signifikant ($p=0,061$) im Rahmen der Kaplan-Meier-Regression. Der gesamte Nervenerhalt ist in Diagramm 3-54 dargestellt.

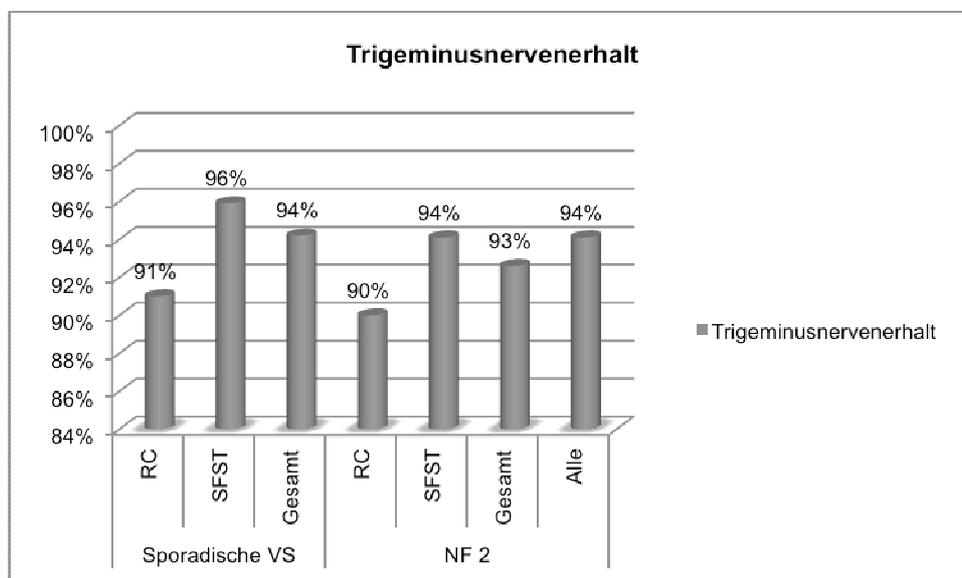


Diagramm 3-54: Trigeminusnervenerhalt für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST. Bei sporadischen VS nach RC ergaben sich Nervenerhaltsraten von 98,3%, 93,9% und 88,3% für 3, 5 und 7 – 13 Jahre. Nach SFST lagen die Schätzungen 98,4%, 97,7%, 96,8% und 91,6% für 3, 5, 7 und 10 Jahre. Bei NF-2-Vorliegen erhielt man Wahrscheinlichkeiten nach RC von 100% über 10 Jahre und 50% für 11 Jahre und nach SFST von 100% bis über

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

16 Jahre und darüber hinaus 66,7%. Korrelationen mit anderen Symptomen, Tumorgrößen oder Hörgrad wurden nicht gefunden. Per Log Rank-Test fand sich keine Signifikanz hinsichtlich Trigemuserhalt in Verbindung mit ED > 13 Gy (Diagramm 3-55), Alter > 65 Jahre, NF-2-Vorliegen, Tumorgröße, Hörgrad oder Rezidivtherapie.

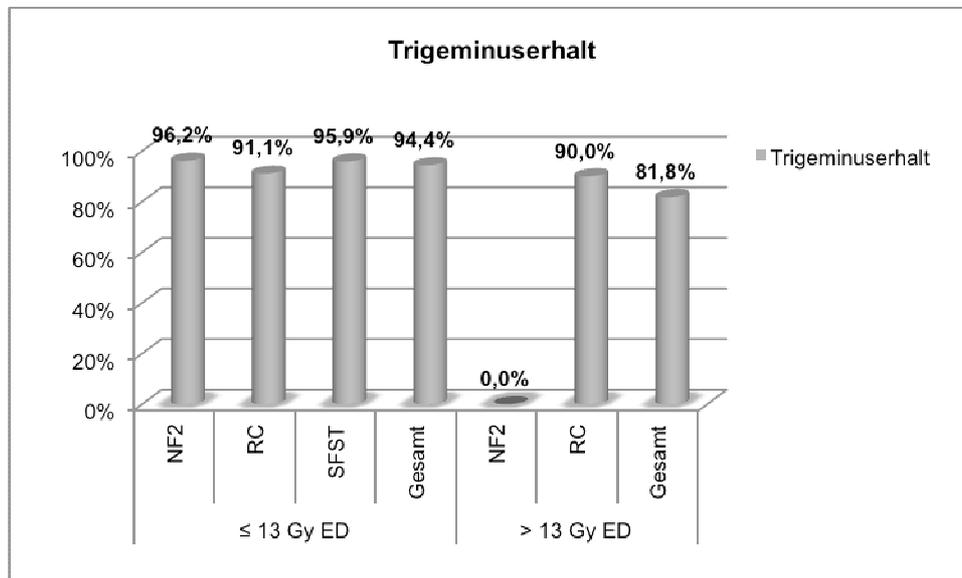


Diagramm 3-55: Trigemuserhalt nach Therapie separat für ED > / ≤ 13 Gy

In Cox-Regressionen ergaben sich ohne Signifikanz nach Wald für RC und SFST unter Ausschluss NF-2-assoziiertes VS verschiedene Chancen (OR = Odds ratios). Als Kovarianzen kamen das Alter ≥ 65 Jahre, ED > 13 Gy und Rezidivtherapie in die Regression. Unter getrennter Betrachtung von RC und SFST erhielten wir für den Altersfaktor ≥ 65 Jahre für RC eine OR von 0,6 und für SFST von 0,45. Dies bedeutet, dass die Chance für eine TNP für Patienten ≥ 65 Jahre nach RC um den Faktor 0,6 geringer ist und nach SFST um 0,45, als für Patienten < 65 Jahre. Für ED > 13 Gy resultierten für RC eine OR von 4,5. D.h. Patienten, die mit ED > 13 Gy behandelt werden, besitzen eine um den Faktor 4,5 erhöhte Chance für Trigemuserhalt nach RC. Für Sekundärtherapie bestanden nach SFST die gleichen Chancen wie nach Primärtherapie für das Erleiden einer TNP mit einer OR von 1. Die OR für RC zeigte eine deutlich erhöhte Chance für TNPs nach Vor-OP.

Einschließlich der NF-2-assoziierten Fälle resultierten für die Kovarianzen Alter < 65 Jahre, ED ≤ 13 Gy und Primärtherapie nur signifikante Werte für die Faktoren Alter und ED nach Wald. Für RC ergab sich für das Alter < 65 Jahre eine OR von 1,7. Dies bedeutet eine um 1,7-fach erhöhte Chance für Patienten < 65 Jahre eine TNP zu erleiden, als für die ältere Altersgruppe. Für SFST ergab sich der OR-Faktor von 2,2 und damit eine mehr als doppelte Chance für Patienten < 65 Jahre, eine TNP zu erleiden. In Bezug auf die ED erhielt man für ≤ 13 Gy nach RC eine OR von 0,2. Dies entspricht einer um 0,2-mal geringeren Chance für Patienten, die mit ED ≤ 13 Gy behandelt worden sind, als für Patienten, die mit ED > 13 Gy

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

behandelt worden sind. Für Primär- im Vergleich zu Sekundärtherapie ergab sich nach Wald keine Signifikanz und für RC und SFST jeweils eine OR von 0,74 und 0,77, was einer um ca. 0,7-fach geringeren Chance für eine TNP nach Primärtherapie als nach Rezidivtherapie entspricht.

3.1.6 Schwindel und Gangunsicherheit

Die Ergebnisse zu Schwindel und Gangunsicherheit werden hier getrennt nach Symptomatik präsentiert.

3.1.6.1 Vertigo

Vertigo wurde im multizentrischen Patientengut bei 218 (48,3%) von 451 Patienten registriert (Diagramm 3-56). Bei den VS, die für die RC eingeplant waren in 54,4% (81 VS) und in der SFS-Gruppe in 47,2 % (128 VS) der Fälle Vertigo registriert. Bei den NF-2-Patienten lag Vertigo in 29% der Fälle vor.

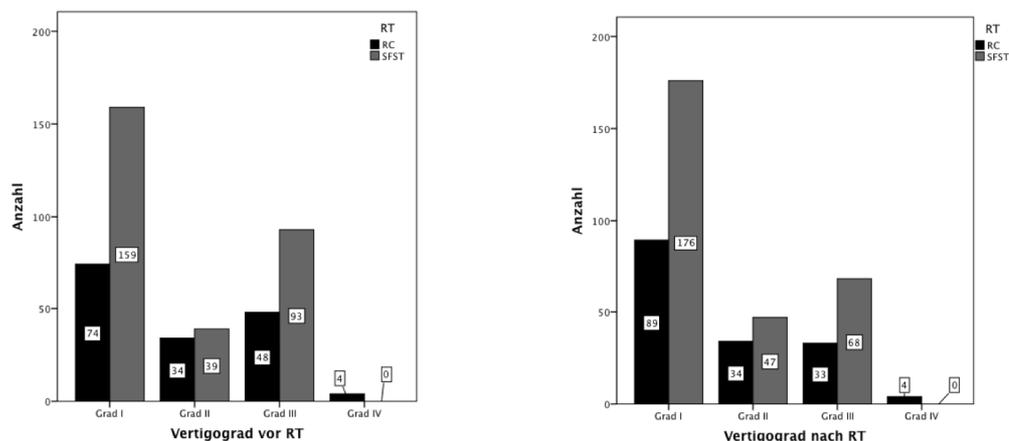


Diagramm 3-56: Vertigograd vor und nach RC und SFST

Tabelle 3-27 zeigt nochmal tabellarisch Prävalenz vor und nach Therapie in den verschiedenen Gruppen.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-27: Vertigo vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS

| Vertigo vor RT | | | | Vertigo nach RT | | |
|----------------|---------|---------|---------------------|-----------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 81 | 128 | 209 | Vertigo vor RT | 66 | 109 | 175 |
| 54,40% | 47,20% | 49,80% | | 44,30% | 40,20% | 41,70% |
| 68 | 143 | 211 | Kein Vertigo vor RT | 83 | 162 | 245 |
| 45,60% | 52,80% | 50,20% | | 55,70% | 59,80% | 58,30% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 149 | 271 | 420 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| NF-2 | | | | | | |
| 5 | 4 | 9 | Vertigo vor RT | 5 | 6 | 11 |
| 45,50% | 20,00% | 29,00% | | 45,50% | 30,00% | 35,50% |
| 6 | 16 | 22 | Kein Vertigo vor RT | 6 | 14 | 20 |
| 54,50% | 80,00% | 71,00% | | 54,50% | 70,00% | 64,50% |
| 11 | 20 | 31 | Gesamt | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Alle | | | | | | |
| 86 | 132 | 218 | Vertigo vor RT | 71 | 115 | 186 |
| 53,80% | 45,40% | 48,30% | | 44,40% | 39,50% | 41,20% |
| 74 | 159 | 233 | Kein Vertigo vor RT | 89 | 176 | 265 |
| 46,30% | 54,60% | 51,70% | | 55,60% | 60,50% | 58,80% |
| 160 | 291 | 451 | Gesamt | 160 | 291 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Außer bei den NF-2-assoziierten VS kam es nach Radiotherapie bei den sporadischen VS zum Rückgang des Schwindels in insgesamt 23,4% der Fälle. Die Rückbildungsquote nach RC betrug 26% (21 VS) und 22% (28 VS) für SFST (Diagramm 3-57).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

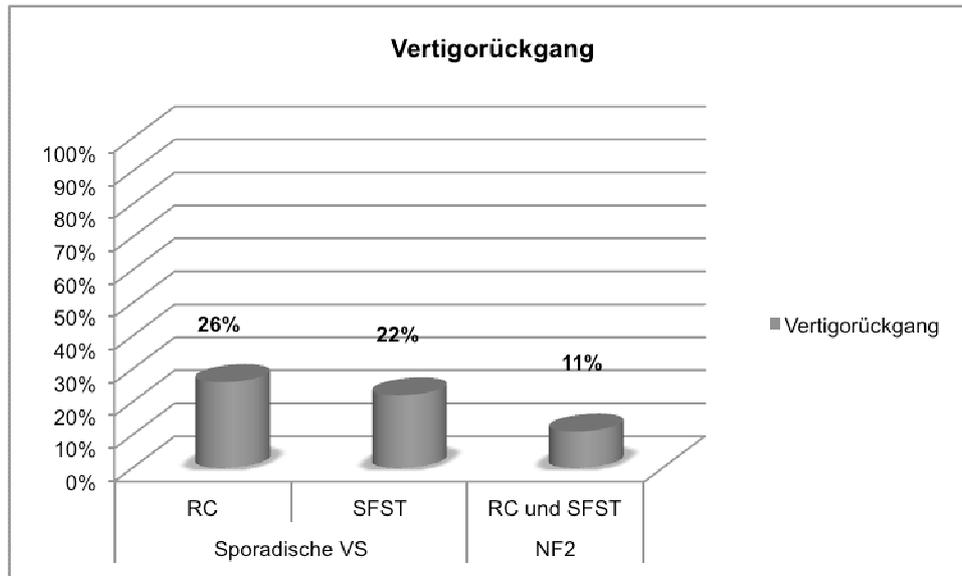


Diagramm 3-57: Vertigorückgang nach Therapie für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST

Nach Therapie der NF-2-assoziierten VS kam es zum Rückgang des Vertigos in 11% (1 VS) der Fälle, jedoch zum Neuauftreten in 13,6% (3 VS) (Diagramm 3-58).

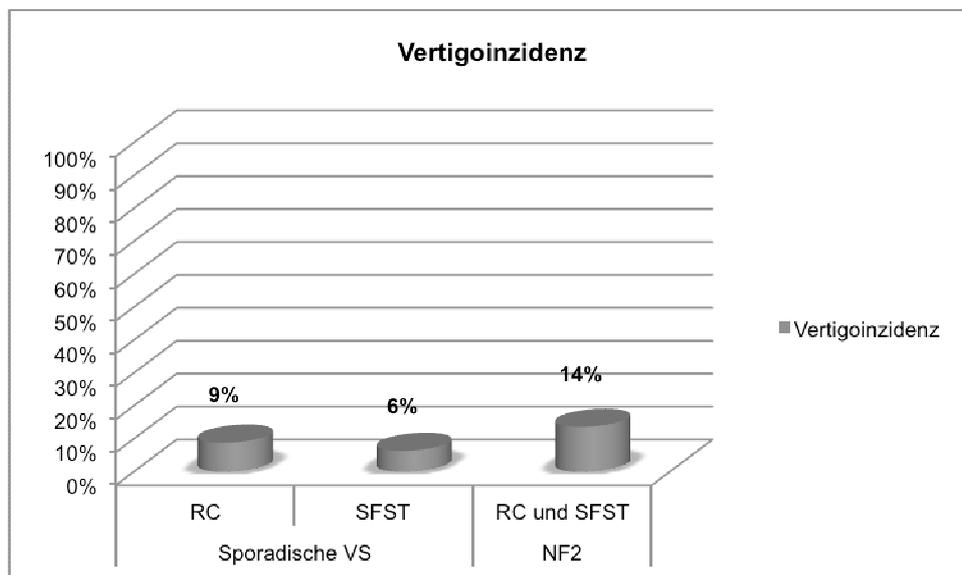


Diagramm 3-58: Vertigoinzidenz nach Therapie für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST

Auch nach RC gab es Fälle mit neu aufgetretenem Schwindel in 8,8% (6 VS) und nach SFST in 6,3% (9 VS) der Fälle. Vorhandener Schwindel wurde zusätzlich in Schweregrade unterteilt, wobei Grad I der Abwesenheit von Schwindel entspricht (Tabelle 3-28).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-28: Vertigograde vor und nach RC und SFST für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS

| Vertigograd vor RT | | | VST | Vertigograd nach RT | | |
|--------------------|---------|---------|----------------|---------------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | Sporadische VS | RC | SFST | Gesamt |
| 68 | 143 | 211 | Grad I (kein) | 83 | 162 | 245 |
| 45,60% | 52,80% | 50,20% | | 55,70% | 59,80% | 58,30% |
| 32 | 38 | 70 | Grad II | 31 | 44 | 75 |
| 21,50% | 14,00% | 16,70% | | 20,80% | 16,20% | 17,90% |
| 45 | 90 | 135 | Grad III | 31 | 65 | 96 |
| 30,20% | 33,20% | 32,10% | | 20,80% | 24,00% | 22,90% |
| 4 | 0 | 4 | Grad IV | 4 | 0 | 4 |
| 2,70% | 0,00% | 1,00% | | 2,70% | 0,00% | 1,00% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 149 | 271 | 420 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | NF-2 | | | |
| 6 | 16 | 22 | Grad I (kein) | 6 | 14 | 20 |
| 54,50% | 80,00% | 71,00% | | 54,50% | 70,00% | 64,50% |
| 2 | 1 | 3 | Grad II | 3 | 3 | 6 |
| 18,20% | 5,00% | 9,70% | | 27,30% | 15,00% | 19,40% |
| 3 | 3 | 6 | Grad III | 2 | 3 | 5 |
| 27,30% | 15,00% | 19,40% | | 18,20% | 15,00% | 16,10% |
| 11 | 20 | 31 | | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| | | | Gesamt | | | |
| 74 | 159 | 233 | Grad I (kein) | 89 | 176 | 265 |
| 46,30% | 54,60% | 51,70% | | 55,60% | 60,50% | 58,80% |
| 34 | 39 | 73 | Grad II | 34 | 47 | 81 |
| 21,30% | 13,40% | 16,20% | | 21,30% | 16,20% | 18,00% |
| 48 | 93 | 141 | Grad III | 33 | 68 | 101 |
| 30,00% | 32,00% | 31,30% | | 20,60% | 23,40% | 22,40% |
| 4 | 0 | 4 | Grad IV | 4 | 0 | 4 |
| 2,50% | 0,00% | 0,90% | | 2,50% | 0,00% | 0,90% |
| 160 | 291 | 451 | Alle | 160 | 291 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Betrachtet man die Gradeinteilung der Vertigo-Fälle, sieht man vor Therapie 73 Fälle des leichtesten Grades (Grad II) und 141 Fälle des zweiten Grades (Grad III) (Diagramm 3-59).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

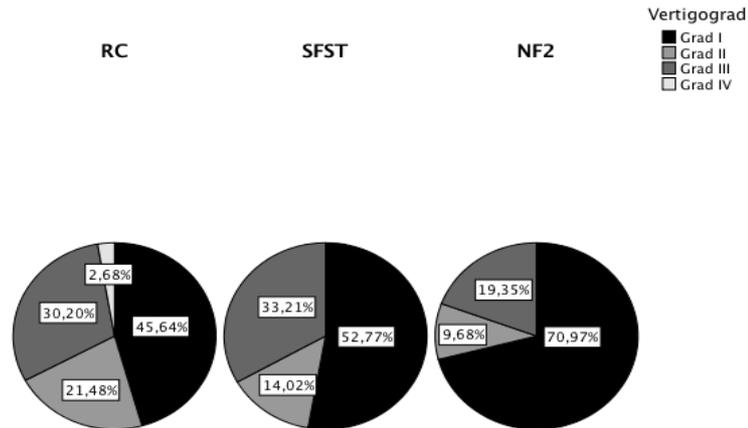


Diagramm 3-59: Vertigograd vor RT

Nach Therapie zählt man Vertigo Grad II in 81 Fällen und Grad III in 101 Fällen bei gleichbleibendem Grad IV (4 VS) (Diagramm 3-60). D.h. neben des statistischen Rückgangs von 32 Vertigo-Fällen, gab es im Durchschnitt einen Switch von 8 VS III. Grades zu Grad II und somit nur noch 101 VS III. Grades (statt 141 vor RT).

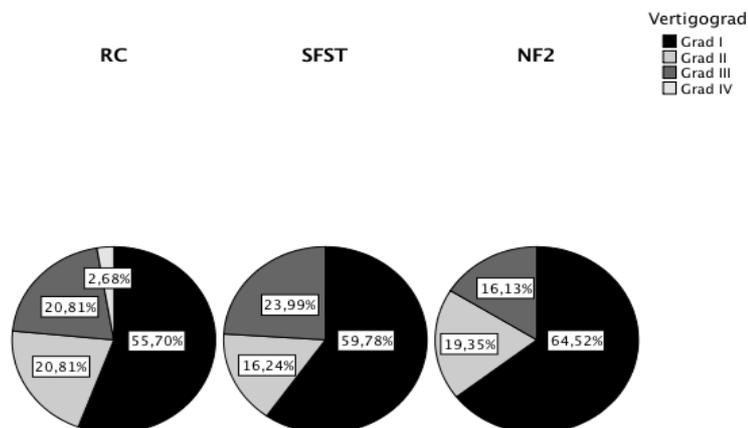


Diagramm 3-60: Vertigograd nach RT

Die Rückgangswahrscheinlichkeit für Vertigo nach RT für alle sporadischen VS beträgt damit 23,4% und die Wahrscheinlichkeit für neu entwickelten Vertigo nach RT im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von median 63 Monaten von 7% (Tabelle 3-29).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-29: Entwicklung des Vertigos für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

| Vertigo im Detail | Vertigo | RC | SFS | NF-2 | Alle |
|-------------------|--------------|-----|-----|------|------|
| Prävalenz vor RT | Vertigo | 81 | 128 | 9 | 218 |
| | Kein Vertigo | 68 | 143 | 22 | 233 |
| | Alle | 149 | 271 | 31 | 451 |
| Entwicklung | Rückgang | 21 | 28 | 1 | 50 |
| | Neuaufreten | 6 | 9 | 3 | 18 |
| Prävalenz nach RT | Vertigo | 66 | 109 | 11 | 186 |
| | Kein Vertigo | 83 | 162 | 20 | 265 |
| | Alle | 149 | 271 | 31 | 451 |

Während man für das posttherapeutische Ergebnis für den N. facialis und den N. trigeminus von Fazialis- oder Trigemini-nervenerhalt sprechen kann, wird hier von der Abwesenheit eines neu aufgetretenen Vertigos gesprochen. Diese Situation wird in Diagramm 3-61 dargestellt.

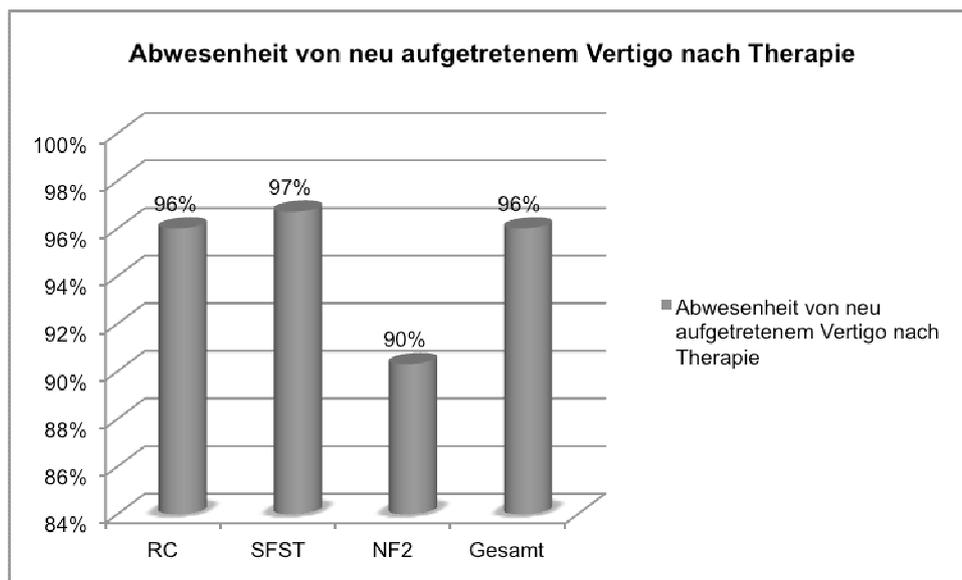


Diagramm 3-61: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

In der Kaplan-Meier-Funktion (Diagramm 3-62) wird die Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit für die 3-, 5- und 10-Jahresabwesenheit betragen für RC 100%, 99,1% und 93,1%, für SFST 98,2%, 96,9% und 92,8%. Für NF-2-assoziierte VS ergaben sich als 3-, 5- und 10-Jahresabwesenheit für Vertigo 96,2%, 96,2% und 85%.

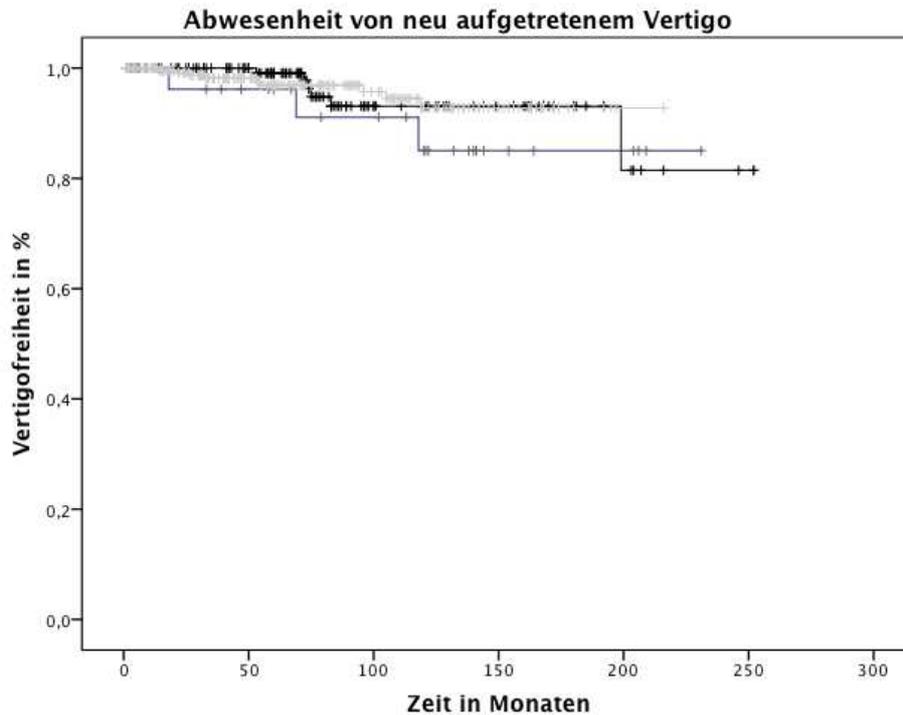


Diagramm 3-62: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)

Es wurden Korrelationsuntersuchungen zu bestimmten Symptomkomplexen in Abhängigkeit des Alters der Patienten „< 65 Jahre“ oder „≥ 65 Jahre“ unternommen. Betrachtet man die Beziehung zwischen Schwindel und Alter der Patienten, lag vor RT für die jüngere Fallgruppe in 40,3% und für die ≥ 65-jährigen in 60,7% signifikant häufiger Vertigo vor ($p=0,00002$). Das entsprach 20 Prozentpunkten Unterschied. Nach Therapie verkleinerte sich die Schere auf 17 Prozentpunkte Unterschied, indem bei den Jüngeren in 34,4% der Fälle Schwindel vorlag und bei den älteren Patienten noch immer signifikant häufiger in 51,7% der Fälle ($p=0,000275$). In beiden Gruppen kam es zu Besserungen des Schwindels um 14,6%: bei den ≤ 65-Jährigen von 40,3% auf 34,4% und bei den Älteren von 60,7% auf 51,7%. Schwindelfreiheit bedeutet kein Auftreten neuen Schwindels nach Therapie. Diese Schwindelfreiheit wird für die vorliegenden VS in Diagramm 3-63 veranschaulicht.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

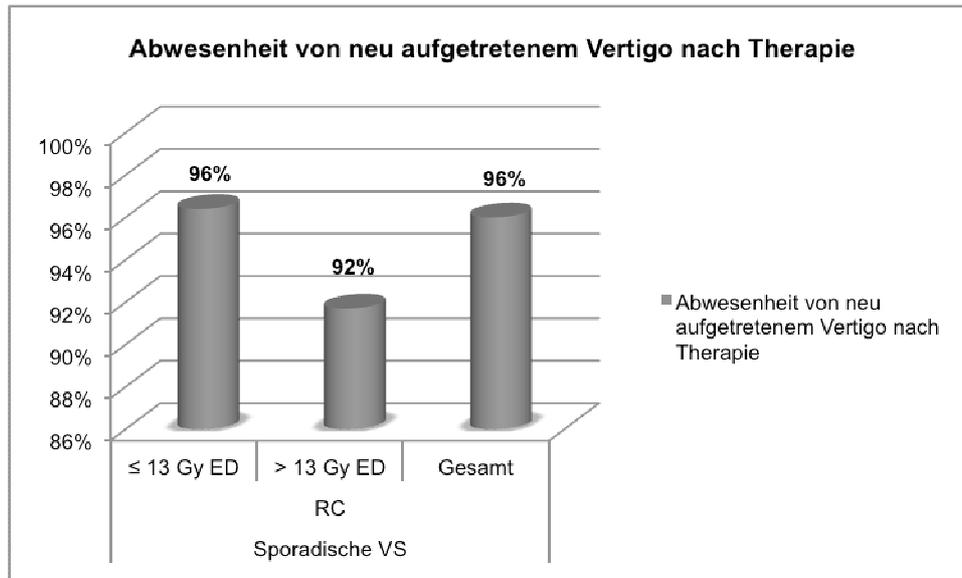


Diagramm 3-63: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von den ED ≤ 13 Gy und > 13 Gy

Die Hazard-Funktion für die Gefahr, nach Therapie Vertigo zu erleiden, wird in Diagramm 3-64 für die ED ≤ 13 Gy und ED > 13 Gy nach RC dargestellt. Eine Hazard-Ratio lässt sich hier für den Zeitpunkt von 201 Monaten bilden zwischen ED ≤ 13 Gy und ED > 13 Gy 0,6 (0,095/0,155) im Rahmen der RC. Damit erhält man für ED ≤ 13 Gy ein um 40% geringeres Risiko für das Eintreten eines Vertigo zum Zeitpunkt von über 200 Monaten nach Therapie als nach ED > 13 Gy.

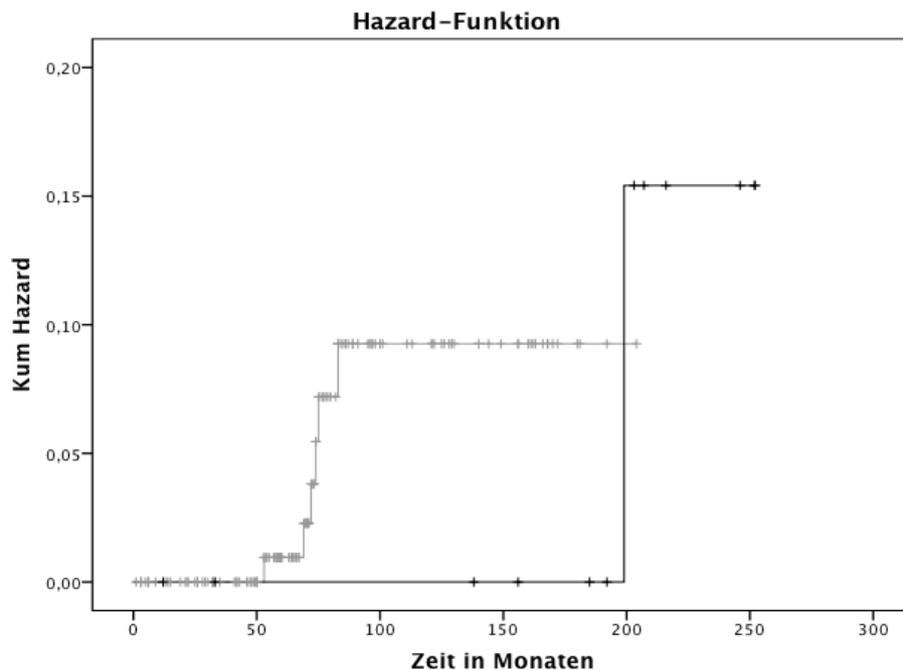


Diagramm 3-64: Hazard-Funktion für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von Vertigoerkrankung nach Verbrechung von ED ≤ 13 Gy (graue Kurve) und ED > 13 Gy (schwarze Kurve).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

In einer logistischen Regression konnte eine signifikante Erhöhung ($p=0,04$) nach Wald für die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Schwindel bei einem Alter ≥ 65 Jahre nachgewiesen werden. Das OR betrug hier 1,9, was für Patienten ≥ 65 Jahre eine beinahe doppelte Chance zu Schwindelleiden darstellt, als für die Patienten < 65 Jahre. Ebenfalls signifikant fiel für die Vorhersage von Vertigo das Vorliegen von Gangunsicherheit aus ($p=0,002$ n. Wald) mit einer OR von 2,2, also einer mehr als doppelten Chance für Patienten mit Gangunsicherheit im Gegensatz zu Patienten ohne Gangunsicherheit. In Kendall-Tau-b-Korrelationen wurden für zunehmenden Vertigograd hoch signifikante Korrelationen mit Zunahme von Alter ($p=0,00001$) und Gangunsicherheitsgrad ($p=0,000001$) gefunden. Signifikant korrelierte auch zunehmender Hörminderungsgrad ($p=0,023$).

3.1.6.2 Gangunsicherheit

Zur Gangunsicherheit wurden alle Arten des erschwerten und unsicheren Ganges gezählt, die nicht durch Vertigo bedingt waren. Vor Therapiebeginn lag bei 99 Fallvignetten (22%) Gangunsicherheit vor (Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Gangunsicherheit vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS

| Gangunsicherheit vor RT | | | | | Gangunsicherheit nach RT | | | |
|-------------------------|---------|---------|---------|--------|--------------------------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | NF-2 | Gesamt | | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
| 30 | 62 | 7 | 99 | Ja | 29 | 61 | 7 | 97 |
| 20,10% | 22,90% | 22,60% | 22,00% | | 19,50% | 22,50% | 22,60% | 21,50% |
| 119 | 209 | 24 | 352 | Nein | 120 | 210 | 24 | 354 |
| 79,90% | 77,10% | 77,40% | 78,00% | | 80,50% | 77,50% | 77,40% | 78,50% |
| 149 | 271 | 31 | 451 | Gesamt | 149 | 271 | 31 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Bei den RC-Fällen lag Gangunsicherheit (GU) in 20,1%, bei den SFST-Vignetten in ca. 23% und bei den NF-2-Fällen lag Gangunsicherheit zu 22,6% vor. Nach Therapie kam es nach RC und SFST zum Rückgang der GU in jeweils 13,3% und 14,5%, bei den NF-2-Fällen änderte sich nichts (Diagramm 3-65).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

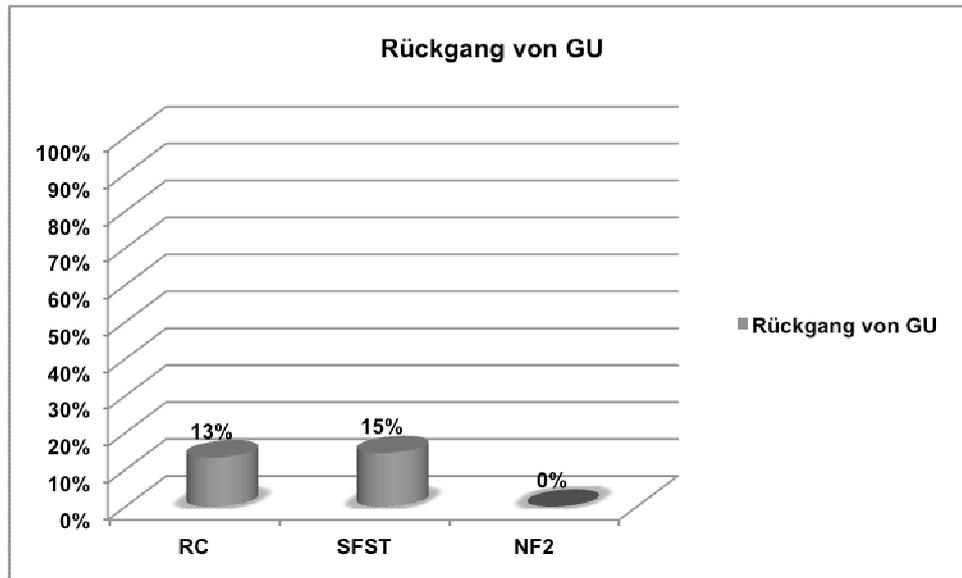


Diagramm 3-65: Prozentualer Anteil des Rückganges von prätherapeutisch vorliegender Gangunsicherheit (GU) nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation (kein Rückgang)

Neuaufreten von Gangunsicherheit ereignete sich in 2,5% nach RC und knapp 3,8% nach SFST (Diagramm 3-66).

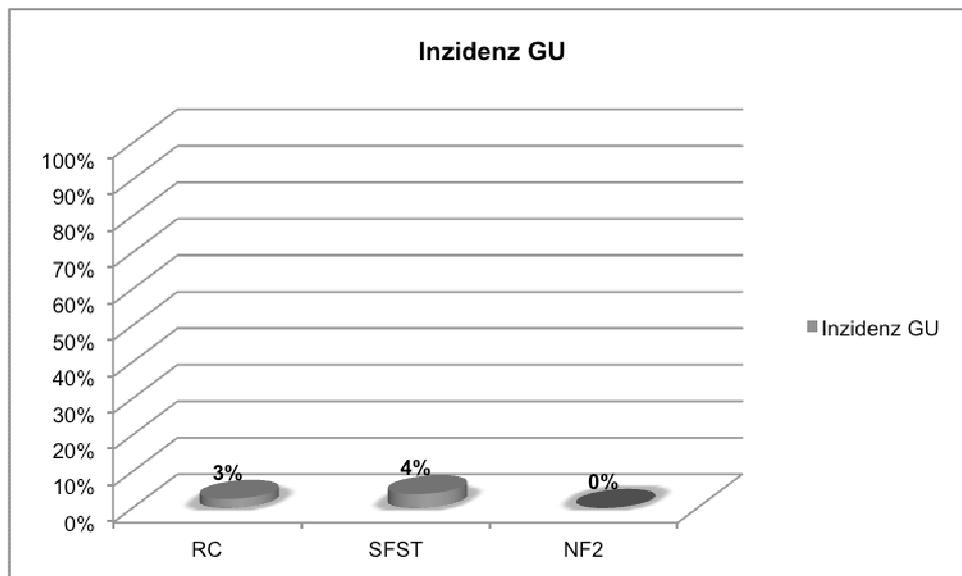


Diagramm 3-66: Inzidenz von Gangunsicherheit (GU) bei prätherapeutischer Beschwerdefreiheit nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation (kein Neuauftreten)

Bei der Übersicht über die Gradeinteilung lag eine Gangunsicherheit II. Grades insgesamt bei 34 VS vor Therapie vor, GU III. Grades bei 64 VS und einmal gab es GU IV. Grades (Diagramm 3-67).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

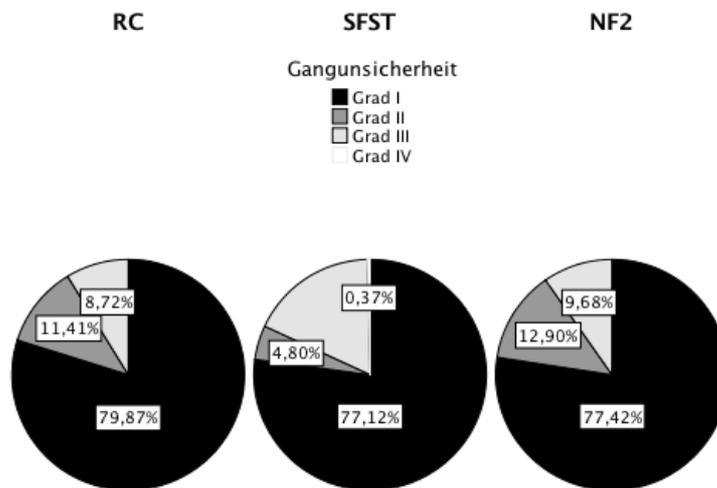


Diagramm 3-67: Gangunsicherheit vor RT

Posttherapeutisch gab es 44 VS II. Grades, also eine Verbesserung der Symptomatik bei 10 VS und in 53 Fällen GU III. Grades (Diagramm 3-68).

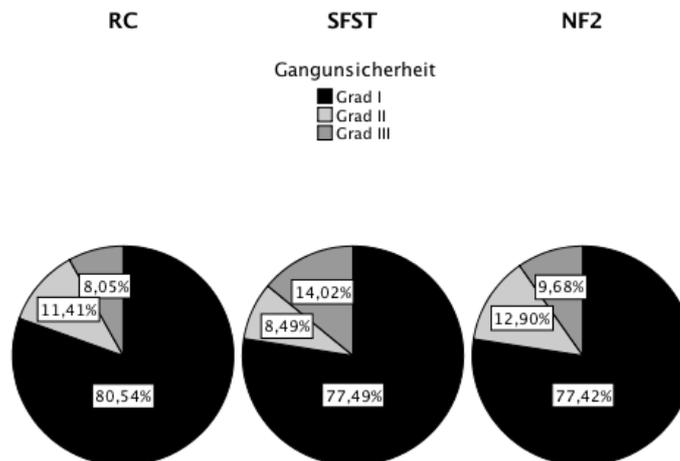


Diagramm 3-68: Gangunsicherheit nach RT

Nach Therapie hat sich die GU IV. Grades in einem Fall zu Grad II verbessert (Tabelle 3-31).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-31: Gangunsicherheitsgrade vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assozierte VS

| Gangunsicherheitsgrad vor RT | | | | Gangunsicherheitsgrad nach RT | | | | |
|------------------------------|---------|---------|---------|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | NF-2 | Gesamt | | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
| 119 | 209 | 24 | 352 | Grad I (keine) | 120 | 210 | 24 | 354 |
| 79,90% | 77,10% | 77,40% | 78,00% | | 80,50% | 77,50% | 77,40% | 78,50% |
| 17 | 13 | 4 | 34 | Grad II | 17 | 23 | 4 | 44 |
| 11,40% | 4,80% | 12,90% | 7,50% | | 11,40% | 8,50% | 12,90% | 9,80% |
| 13 | 48 | 3 | 64 | Grad III | 12 | 38 | 3 | 53 |
| 8,70% | 17,70% | 9,70% | 14,20% | | 8,10% | 14,00% | 9,70% | 11,80% |
| 0 | 1 | 0 | 1 | Grad IV | - | - | - | - |
| 0,00% | 0,40% | 0,00% | 0,20% | | | | | |
| 149 | 271 | 31 | 451 | Gesamt | 149 | 271 | 31 | 451 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Insgesamt betrug die Rückgangswahrscheinlichkeit für GU nach RT über 13% (Tabelle 3-32).

Tabelle 3-32: Entwicklung der Gangunsicherheit nach RC, SFST und für NF-2-Vorliegen

| | Gangunsicherheit | RC | SFS | NF-2 | Alle |
|---------------------|------------------|-----|-----|------|------|
| Prävalenz vor RT | GU | 30 | 62 | 7 | 99 |
| | Keine GU | 119 | 209 | 24 | 332 |
| | Alle | 149 | 271 | 31 | 451 |
| Entwicklung nach RT | Rückgang | 4 | 9 | 0 | 13 |
| | Neuaufreten | 3 | 8 | 0 | 11 |
| Prävalenz nach RT | GU | 29 | 61 | 7 | 97 |
| | Keine GU | 120 | 210 | 24 | 354 |
| | Alle | 149 | 271 | 31 | 451 |

Auch hier wird, was für den N. facialis als Fazialisnervenerhalt nach Therapie dargestellt wird, für Gangunsicherheit als Abwesenheit neu aufgetretener GU bezeichnet. Einen Überblick gibt Diagramm 3-69.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

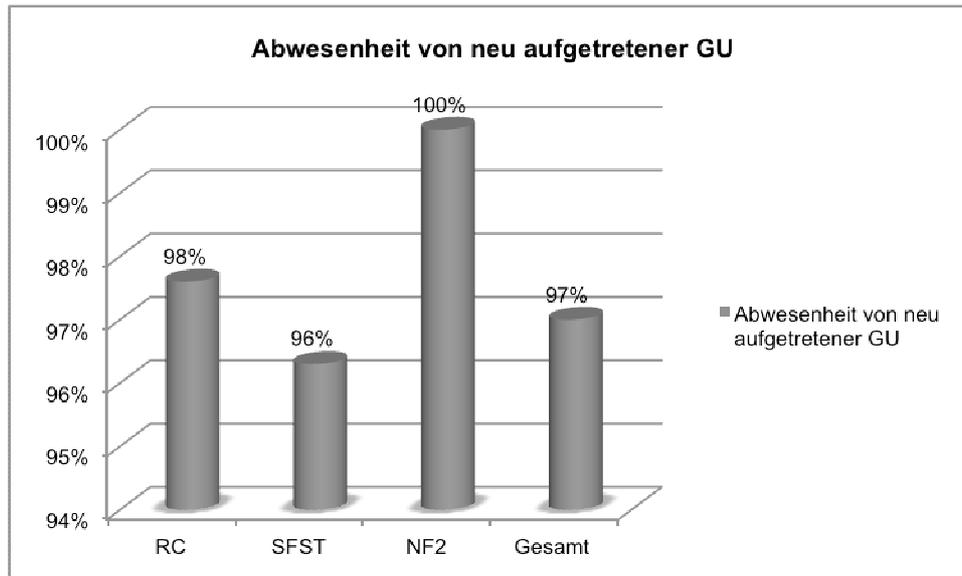


Diagramm 3-69: Abwesenheit von neu aufgetretener GU für RC, SFST und NF-2-Assoziation

In einer Kaplan-Meier-Funktion dargestellt kann man für RC, SFST und NF-2 die 3-,5- und 10-Jahresraten für die Wahrscheinlichkeit einer Abwesenheit neu aufgetretener GU ablesen. Für RC betragen die besagten Raten 100%, 100% und 96% und für SFST 98,8%, 97,9% und 91%. Bei NF-2-Vorliegen kam es posttherapeutisch zu keinem Auftreten von GU und der Gesamterhalt betrug somit 100%.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

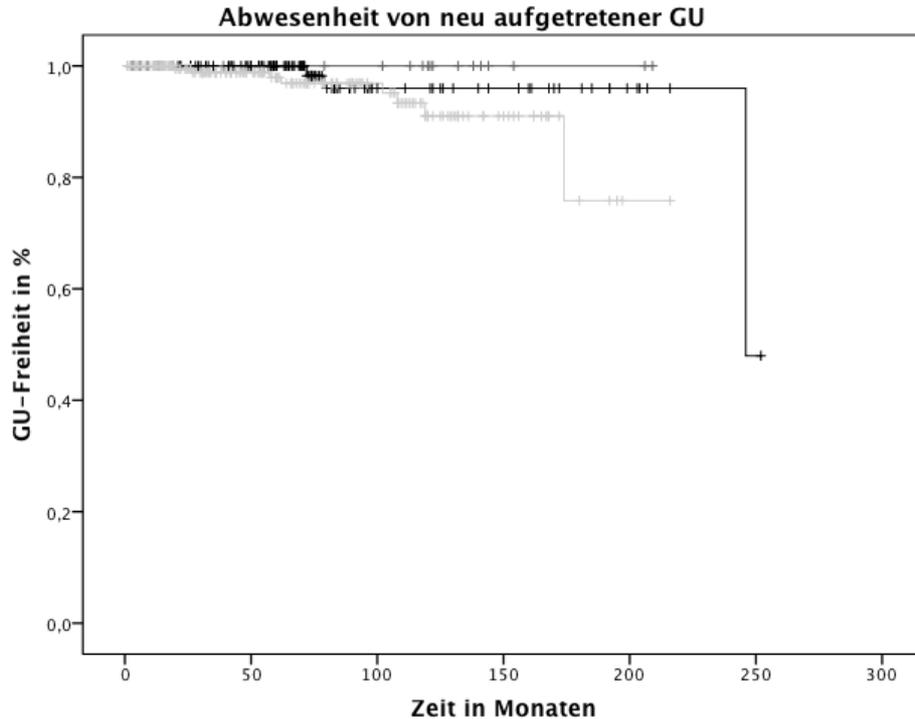


Diagramm 3-70: Abwesenheit von neu aufgetretener GU für RC (schwarze Kurve), SFST (hellgraue Kurve) und NF-2 (dunkelgraue Kurve)

Die Hazard-Funktion zeigt das Risiko für GU nach RC in Abhängigkeit von der ED. Während die Kurve für $ED > 13$ Gy bis zu 250 Monate auf der Nulllinie verläuft um dann plötzlich stark anzusteigen mit einem kleinen Plateau auf Höhe von 0,675 und damit mit 67,5%-igem Risiko für GU zum Zeitpunkt von 251 Monaten nach Therapie, verlief die Kurve für $ED \leq 13$ Gy bis zu 75 Monate auf der Nulllinie und stieg dann langsam auf ein niedriges Plateau von 0,05. Das heißt, dass für den Zeitpunkt von 80 Monaten nach Therapie (bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit) ein Risiko von 5% für GU bestand. Die zur Hazard-Funktion zugehörigen Kontrollraten für $ED \leq 13$ Gy ergaben für sporadische VS für 98,2% und für > 13 Gy 90,9%.

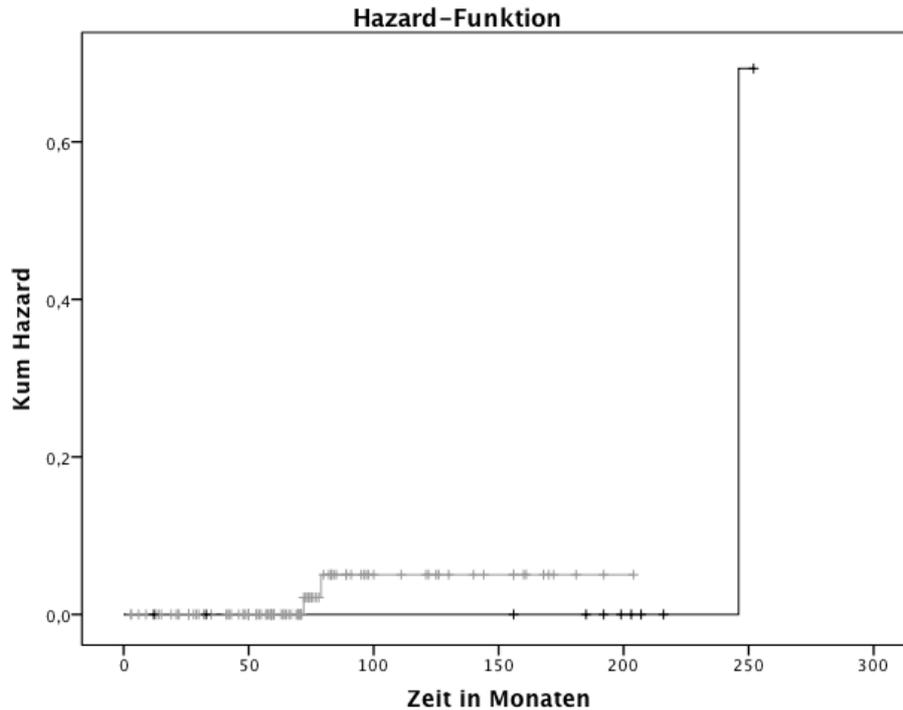


Diagramm 3-71: Hazard-Funktion für Freiheit von Gangunsicherheit für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der ED ≤ 13 Gy und ED > 13 Gy

Korrelationsuntersuchungen der beiden Altersblöcke „ < 65 Jahre“ und „ ≥ 65 Jahre“ erfolgte auch in Abhängigkeit mit GU. Gangunsicherheit fand man prätherapeutisch in dem jüngeren Patientenblock in 16,8% und bei den Älteren signifikant häufiger in 29,8%, also 13 Prozentpunkte Differenz ($p=0,001$). Nach Therapie wurde Gangunsicherheit bei 17,6% der Jüngeren vorgefunden und weiterhin signifikant öfter bei 27,5% der älteren Patienten ($p=0,012$). Damit ergab sich bei den Jüngeren eine höhere Prävalenz nach Therapie mit einer Inzidenz neu aufgetretener GU in 0,9%. Dagegen kam es im Block der ≥ 65 -jährigen zu einem Rückgang der GU posttherapeutisch um 7,5% von 53 auf 49 symptomatische Fälle. Nach Untersuchung von Korrelationen mit den GU-Abstufungen, fand man Korrelationen auf einem Signifikanzniveau von $p=0,01$ mit der Schwere eines vorliegenden Vertigos, sowie mit dem Grad des Hörverlustes ($p=0,004$). Mit der Volumengröße des VS gab es keine signifikante Korrelation ($p= 0,07$). Mit einer Signifikanz von $p=0,000031$ nach Wald hatte Vertigo eine prädiktive Potenz für GU-Auftreten.

3.1.7 Posttherapeutische Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen bezeichnet werden hier posttherapeutische Symptome, die nicht zu den typischen Nerventoxizitäten zählen, die bereits im Detail betrachtet worden sind (auditorische Defizite, Trigemino- und Fazialisneuropathien, Tinnitus, Vertigo und Gangunsicherheit), sondern vielmehr Nebenwirkungen die unspezifischerer Natur sind und nicht eindeutig einem nervlichen Ursprung zugeordnet werden können oder allgemein seltener auftreten, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Symptomatik bei Hirnstammkompression oder Hydrozephalus, verstärkte Müdigkeit oder psychische Symptome (Diagramm 3-72).

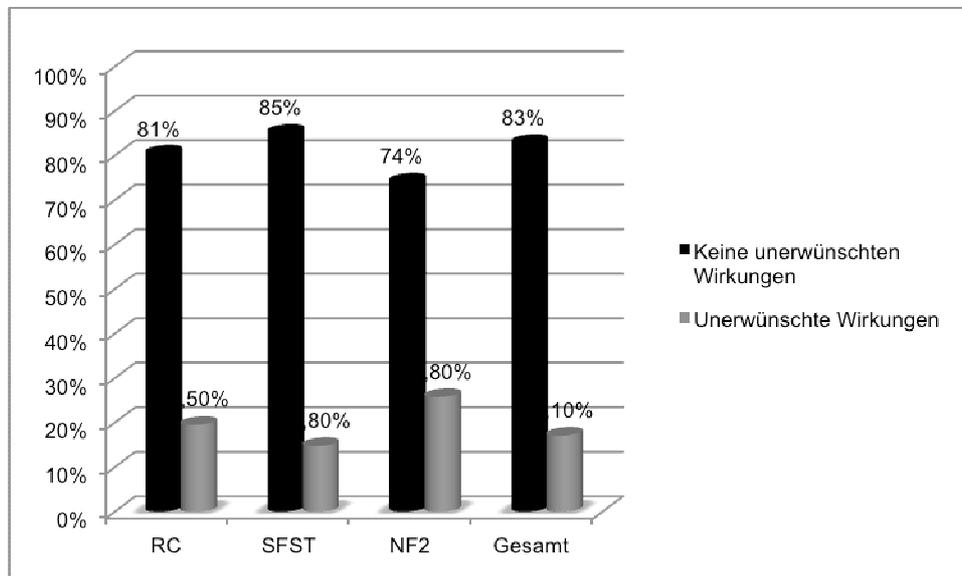


Diagramm 3-72: Prävalenz von UW für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RT

Unterteilt in NF-2-assoziierte VS und sporadische VS nach RC oder SFST wurden insgesamt unter den 451 VS posttherapeutisch in 77 Fällen (17,1%) Nebenwirkungen berichtet, die nach der Dauer der Symptomatik dem Grad A (vorübergehend) oder dem Grad B (permanent) zugeordnet worden sind (Diagramm 3-73).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

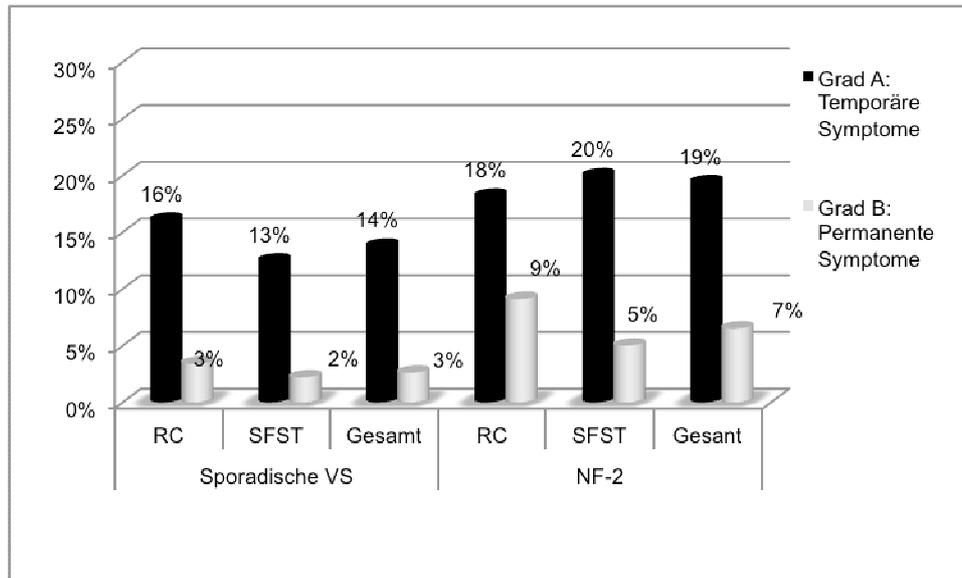


Diagramm 3-73: Inzidenz von UWs Grad A und B für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach Therapie

Durch die Unterteilung in kurzfristig, permanent subjektiv und objektivierbar permanent sollte in erster Linie die Dauerhaftigkeit der unerwünschten Symptome mit der 0, A, B, C - Graduierung passieren (Tabelle 3-33).

Tabelle 3-33: Unterteilung nach Beständigkeit der Symptome für sporadische VS (links) und NF-2-assoziierte VS (rechts)

| Sporadische VS | | | Unerwünschte Wirkungen nach RT | NF-2 | | |
|----------------|---------|---------|--------------------------------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | | RC | SFST | Gesamt |
| 120 | 231 | 351 | Grad 0: Keine UW | 8 | 15 | 23 |
| 80,50% | 85,20% | 83,60% | | 72,70% | 75,00% | 74,20% |
| 24 | 34 | 58 | Grad A: Temporäre Symptome | 2 | 4 | 6 |
| 16,10% | 12,50% | 13,80% | | 18,20% | 20,00% | 19,40% |
| 5 | 6 | 11 | Grad B: Permanente Symptome | 1 | 1 | 2 |
| 3,40% | 2,20% | 2,60% | | 9,10% | 5,00% | 6,50% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Art und Weise der Schwere der Symptome wurde dann für den jeweiligen Grad 0, A, B oder C definiert, sodass eine Art Unter-Klassifikation entstand (Tabelle 3-34). UWs des Grades C waren prä- und posttherapeutisch nicht beobachtet worden. Bei Symptomen von Grad C würde es sich um dauerhafte Symptome mit objektivierbaren neurologischen Defiziten handeln. Für die sporadischen VS ergaben sich nach RC UWs in 19,5%, nach SFST in

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

14,8% und insgesamt 16,4% ohne signifikanten Unterschied. Für NF-2-Assoziation gab es UWs in 27,3% nach RC, 25% nach SFST und insgesamt in 25,8% der Fälle. Die Prävalenz permanenter Symptome entsprach für alle VS nach RC 3,8% und nach SFST 2,4%. Für das Auftreten von Nebenwirkungen wurde keine Signifikanz nach Pearson für den Vergleich von RC und SFST oder den Vergleich zwischen sporadischen VS und NF-2-assoziierten VS gefunden. Symptome von Grad A (temporär) wurden in 64 Fällen (83% der UW) detektiert, sowie in 13 Fällen (17%) Symptome von Grad B (permanent) (Diagramm 3-74).

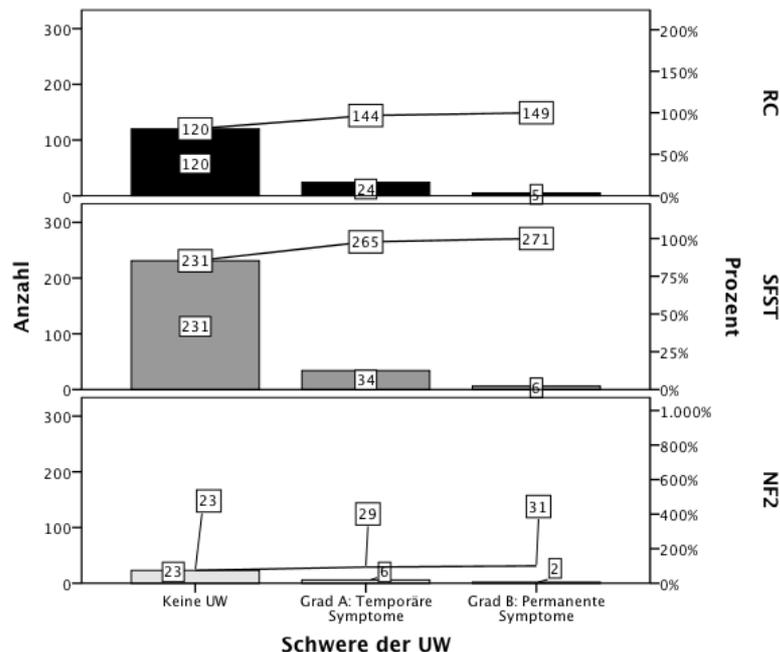


Diagramm 3-74: Pareto-Darstellung mit Gerade für die kumulativen Prozente für UW nach Schweregrad bzgl. Dauerhaftigkeit für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

Die höchste Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen nach Grad A oder B wurden bei Vorliegen einer Neurofibromatose Typ 2 festgestellt. Hier betrug die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Symptome nach Therapie knapp 26%. Bezogen auf die RC, gab es bei 16% aller radiochirurgischen VS-Fälle Symptome nach Grad A und bei 3,4% nach Grad B. Nach fraktionierter Therapie wurden in 12,5% unerwünschte Symptome von Grad A geäußert und in 2,2% Symptome nach Grad B. Für jedes Symptom musste eine Graduierung zwischen II und IV getroffen werden (Tabelle 3-34). Grad I entspricht der Abwesenheit von Symptomen. Symptome von Grad IV sind im Rahmen der Studie nicht präsent gewesen oder posttherapeutisch entstanden. Grad IV entspräche schwerwiegenden Symptomen mit größeren Defiziten.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-34: UW nach RC und SFST für sporadische VS (links) und NF-2-assoziierte VS (rechts)

| Sporadische VS | | | Symptombeschaffenheit | NF-2 | | |
|----------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | | RC | SFST | Gesamt |
| 120 | 231 | 351 | I: Keine UW | 8 | 15 | 23 |
| 80,50% | 85,20% | 83,60% | | 72,70% | 75,00% | 74,20% |
| 25 | 35 | 60 | II: Leichte UW | 2 | 4 | 6 |
| 16,80% | 12,90% | 14,30% | | 18,20% | 20,00% | 19,40% |
| 4 | 5 | 9 | III: Mäßige UW | 1 | 1 | 2 |
| 2,70% | 1,80% | 2,10% | | 9,10% | 5,00% | 6,50% |
| 149 | 271 | 420 | Gesamt | 11 | 20 | 31 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Die Unter-Klassifizierung der A-Symptome nach RC erfolgte für 86% zu Klasse II und zu 4% zu Klasse III. Die Klassifikation der B-Symptome erfolgte zu 40% zu Klasse II und zu 60% zu Klasse III. Nach SFST wurden alle A-Symptome der Klasse II zugeteilt, während die Symptome Grad B zu 83% der Klasse II und zu 17% der Klasse III zugeordnet worden sind. Bei den NF-2-assoziierten UWs wurden die Grad A- Symptome in Klasse II und die B-Symptome in Klasse III eingeordnet (Diagramm 3-75).

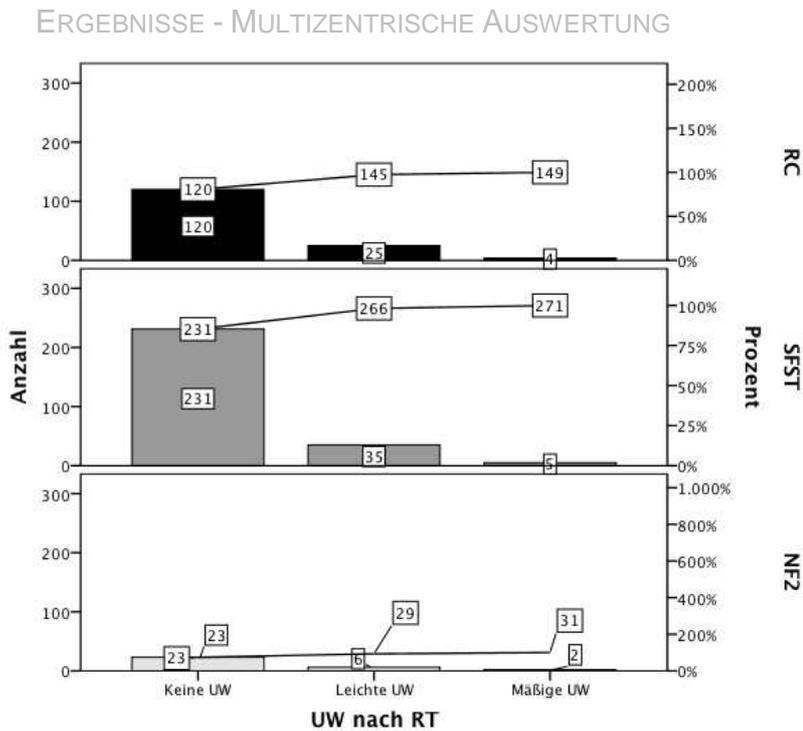


Diagramm 3-75: Pareto-Darstellung mit Gerade für die kumulativen Prozente für UW nach Schweregrad für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS

Damit ergaben sich für UW Klasse II knapp 86% aller Nebenwirkungen, für Klasse III ca. 14% und keine UW in Klasse IV. Die unerwünschten Wirkungen nach SFST betragen für sporadische VS 14,7%, davon 85% von leichter Natur (Grad II) und für NF-2-assoziierte VS 25%, davon 80% von Grad II. Nach RC betragen die unerwünschten Wirkungen bei sporadischen VS 19,5%, wovon 86,2% von Grad II waren. Für NF-2-Vorliegen betragen die UWs nach RC 27,3%, wobei 66,7% darunte von einer Qualität leichten Grades waren. Es ergab sich keine Signifikanz nach Pearson. Der Anteil dauerhafter Symptome Grad B unter allen aufgetretenen Nebenwirkungen war mit 25% bei den NF-2-assoziierten VS am größten. Nach RC gab es unter den sporadischen VS in 17,2% Grad B-Symptome und nach SFST in 15%. Die Wahrscheinlichkeit für lediglich temporäre Symptome von Grad A betrug für sporadische VS nach RC 16%, nach SFST 12,5% und für NF-2-Patienten 19,4%.

Die wiederum höchste Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wirkungen nach Therapie lag bei NF-2-assoziierten VS mit ca. 26% vor, welche auch isoliert die höchste Wahrscheinlichkeit für permanent bleibende Symptome Grad B aufwiesen mit einer Inzidenz von 6,5%. In einer Kaplan-Meier-Funktion haben wir die ereignisfreie Zeit bis zum Auftreten von permanenten UW Grad B untersucht (Diagramm 3-76). Hier ergaben sich als Gesamtkontrollraten für das Ausbleiben von UWs permanenten Charakters für sporadische VS nach RC 96,6%, nach SFST 97,8% und bei NF-2-Assoziation 93,5%.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

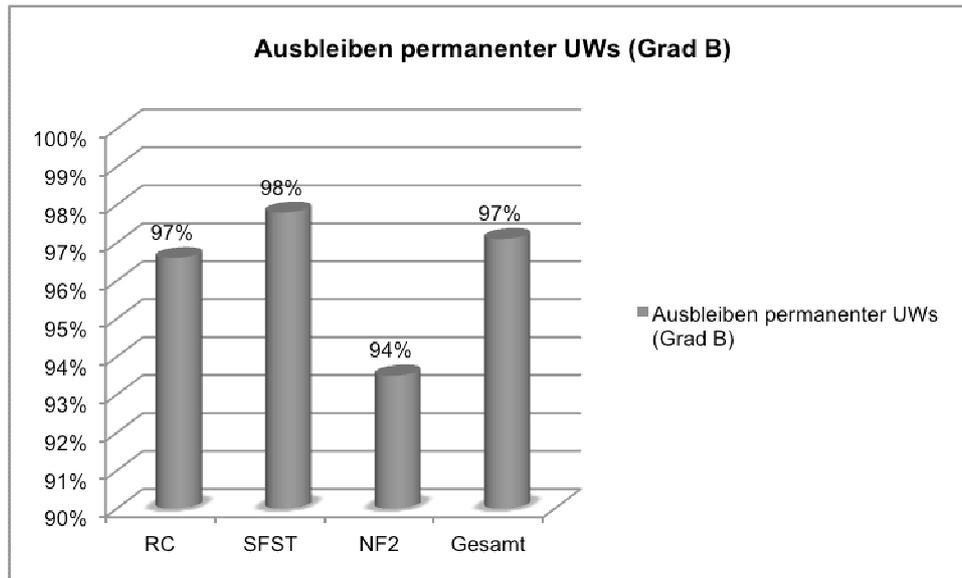


Diagramm 3-76: Das Ausbleiben permanenter UW (Grad B) für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS

Die 3-, 5- und 10-Jahresraten hierfür betragen bei NF-2-Assoziation 100%, 100% und 94,7%. Die Jahresraten für sporadische VS betragen nach RC 98,5%, 98,5% und 92,5% und nach SFST 99,5%, 98,8% und 94,2%.

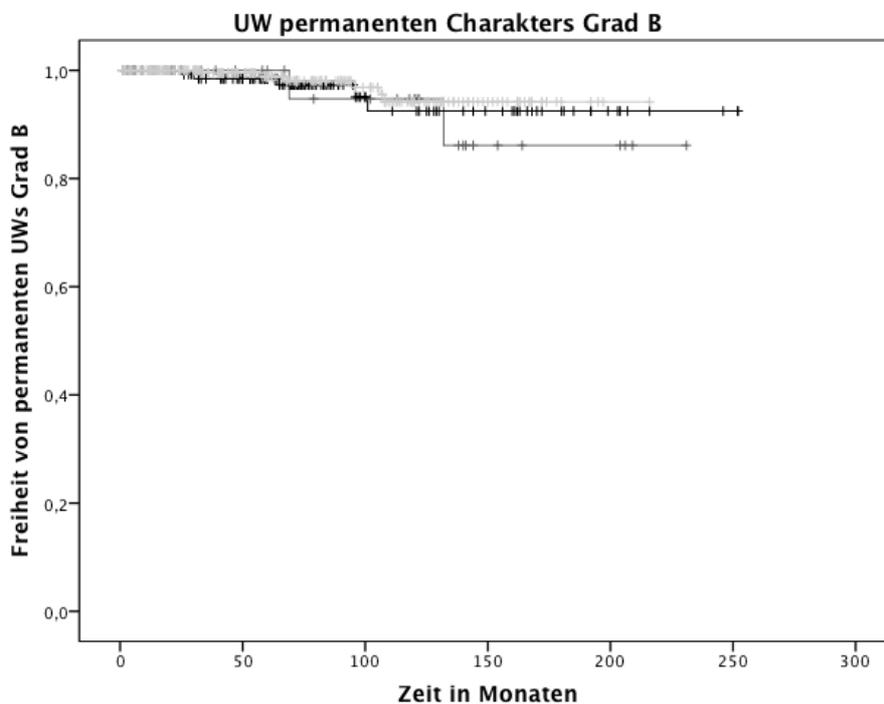


Diagramm 3-77: Ereignisfreie Zeit nach KM bis zum Eintreten von permanenten UWs Grad B nach RC, SFST und bei NF-2-Vorliegen

Die Hazard-Funktion zum Risiko des Eintretens von permanenten UWs Grad B wird in Diagramm 3-78 gezeigt. Betrachtet wird die Hazard-Ratio zwischen SFST und RC zum

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Zeitpunkt von 150 Monaten. Diese beträgt 0,75 (0,6:0,8), was einem um 25% geringeren Risiko für SFST im Vergleich zur RC für das Eintreten permanenter UW Grad B entspricht.

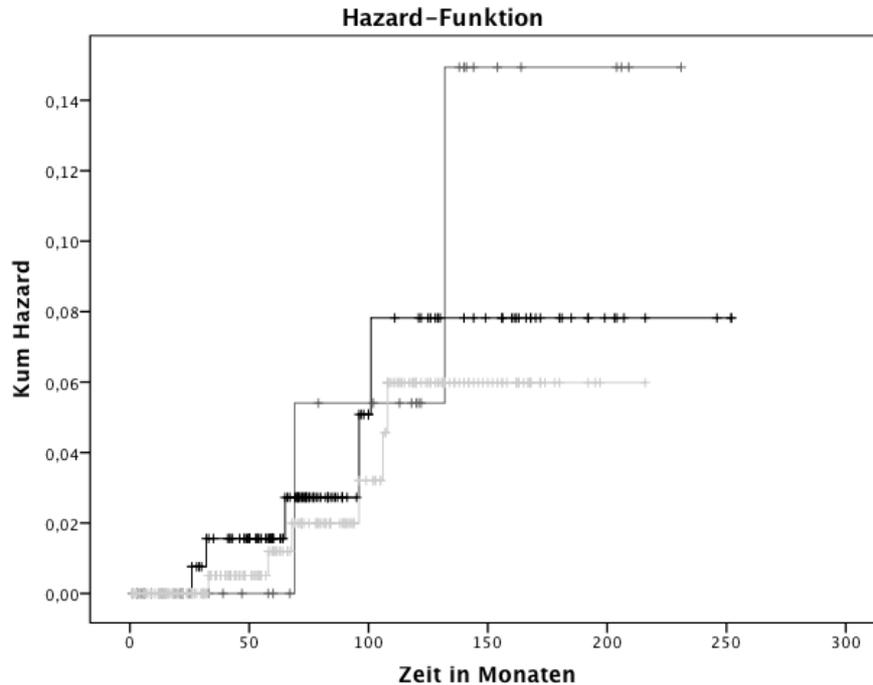


Diagramm 3-78: Hazardfunktion zum Risiko des Eintrittes einer permanenten UW Grad B nach RC, SFST oder bei NF-2-Assoziation

Neben den unerwünschten Wirkungen nach Therapie wurde auch der Einfluss von vorher erfolgten Operationen auf die Nebenwirkungshäufigkeit untersucht. Im Vergleich zu Nebenwirkungen nach Primärtherapie betrug die Wahrscheinlichkeit für UW nach vorangegangener OP über 18% und nach Primärtherapie 16%. Das entspricht einer um 2 Prozentpunkte höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen nach Rezidivtherapie als nach Primärtherapie. Statistisch signifikant fiel der Unterschied nach Pearson jedoch nicht aus.

Zur weiteren Untersuchung wurden KM-Funktionen durchgeführt. Unterteilt in die Gruppen RC, SFST und NF-2 lag für die ereignisfreie Zeit bis zum Auftreten permanenter UWs statistische Signifikanz nach Log Rank für das Vorliegen einer Rezidivtherapie vor ($p=0,005$) (Diagramm 3-79).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

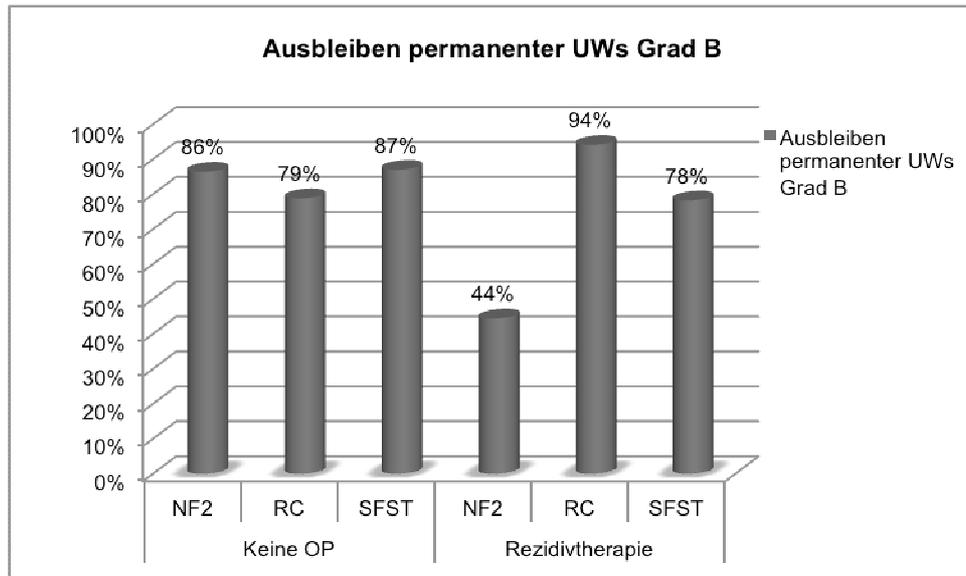


Diagramm 3-79: Ausbleiben permanenter UWs nach Rezidivtherapie und Primärtherapie

Die zugehörige KM-Funktion für die primär therapierten VS zeigt Diagramm 3-80. Hier ergeben sich 3-, 5 und 7-Jahreskontrollraten für RC von 92,6%, 88,2% und 78,8%, für SFST von 91,4%, 89,4% und 83,9% und bei NF-2-Vorliegen von 100%, 100% und 93,8%.

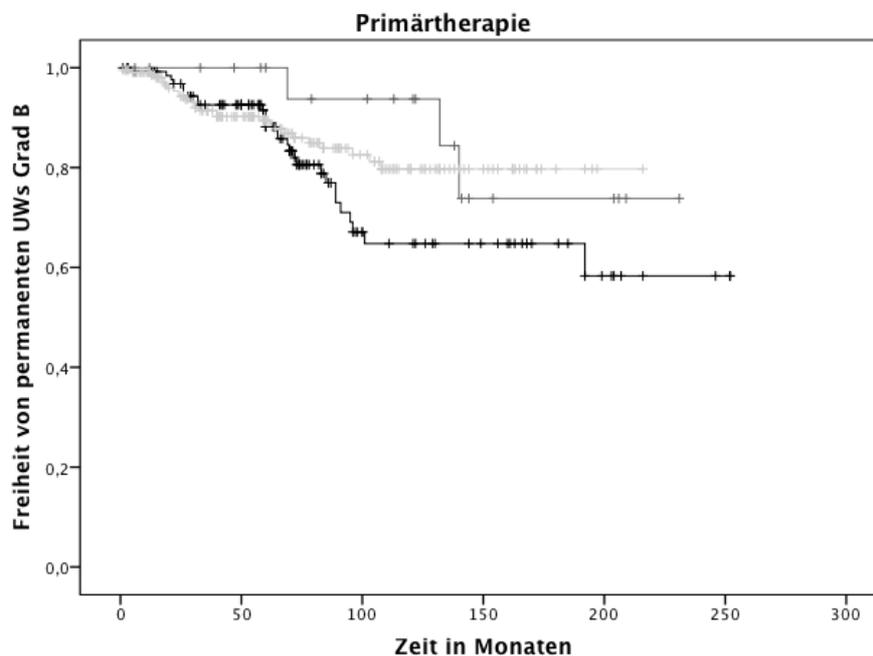


Diagramm 3-80: Freiheit von permanenten UWs Grad B für primär therapierte VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2-Assoziation (dunkelgrau)

Die folgende Hazard-Funktion (Diagramm 3-81) steht für die rezidivtherapierten VS. Während die Kurve für RC für über 150 auf der Nulllinie verläuft und erst ca. für den Zeitpunkt von 160 Monaten auf ein Risiko von 0,25 ansteigt, was einem Risiko von 25% zu dieser Zeit für das Eintreten von UWs Grad B entspricht, steigt die Kurve für NF-2-Assoziation fast

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

sofort an mit drei Plateaus bei 0,4, 0,6 und 1,0. Die SFST-Kurve steigt erst ab ca. 30 Monaten stetig an mit einem bleibenden Plateau bei 0,62. Die HR (150) wäre hier im Vergleich (0,62/1) 0,62 und entspräche damit einem für SFST sporadischer VS im Vergleich zur NF-2-Assoziation um 38% geringeren Risiko für das Eintreten permanenter UWs zu diesem Zeitpunkt.

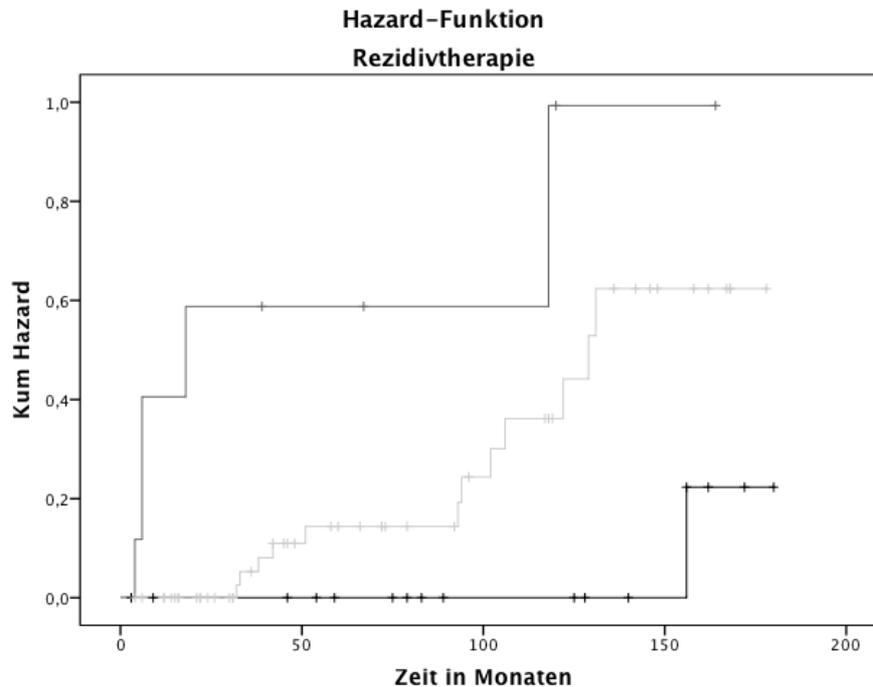


Diagramm 3-81: Hazard-Funktion für das Risiko des Eintretens permanenter UWs Grad B nach Rezidivtherapie für RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2-Vorliegen (dunkelgrau)

Für Alter \leq / $>$ 65 Jahre und ED \leq / $>$ 13 Gy lagen keine signifikanten Ergebnisse nach Log Rank für die KM-Funktionen vor. Für die verschiedenen ED ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede in der Gesamtkontrolle.

In einer Cox-Regression für Ereignisfreiheit von permanenten UWs werteten wir die Kovariaten Alter \geq 65 Jahre, $>$ 13 Gy und Rezidivtherapie aus. Für 65 Jahre erhielten wir eine OR von 1,4, was einer 1,4-fach höheren Chance für Patienten \geq 65 Jahre für permanente UWs entspricht. Für ED $>$ 13 Gy ergab sich eine OR von 3,55 und damit einer dreieinhalbfachen Chance für UWs nach Therapie mit ED $>$ 13 Gy. Im Rahmen der Untersuchung für Rezidivtherapie ergab sich eine OR von 0,8 und damit eine um 0,8-mal geringere Chance für UWs für rezidivtherapierte VS als für primär behandelte VS. Insgesamt lag keine Signifikanz nach Wald vor für die Kovariaten.

Einen Überblick über die Risiken für unerwünschte Wirkungen für das Vorliegen risikobehafteter Eigenschaften gibt Diagramm 3-82 für RC und Diagramm 3-83 für SFST.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

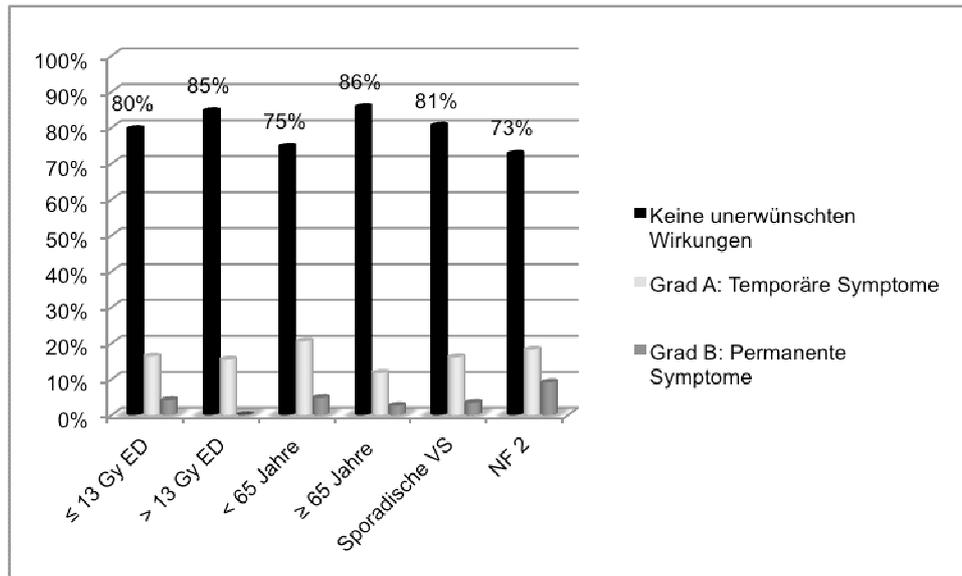


Diagramm 3-82: Verteilung der UWs nach RC in Abhängigkeit von der ED, der Altersgruppe und NF-2-Assoziation

Signifikant nach Pearson fällt hier die Inzidenz von UWs nach Rezidivtherapie nach SFST im Vergleich zu UWs nach Primärtherapie aus ($p=0,035$).

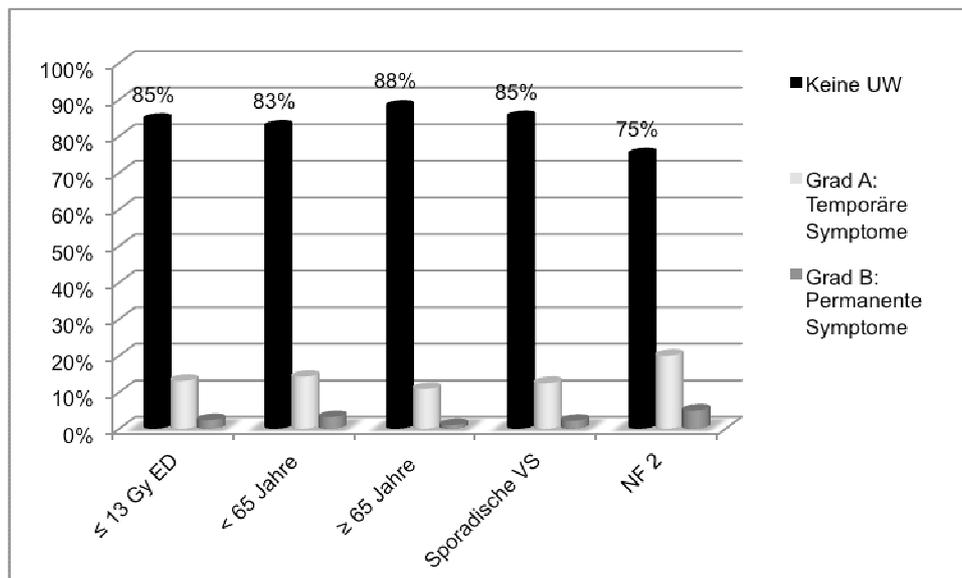


Diagramm 3-83: Verteilung der UWs nach SFST in Abhängigkeit von der ED, der Altersgruppe und der NF-2-Assoziation

Hier ergibt sich die höchste Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wirkungen im Rahmen der RC in absteigender Reihenfolge für das Vorliegen einer Neurofibromatose Typ 2 (27%), dann für Patienten < 65 Jahre (25%), dann bei Verabreichung von ED ≤ 13 Gy (20%). Für SFST ergibt sich das höchste Risiko für UWs wie bei RC für NF-2-Patienten (25%) und in der Gruppe der Patienten < 65 Jahre. Die niedrigste Inzidenz für UWs hatten in beiden Gruppen (RC und SFST) die Patienten > 65 Jahre (Tabelle 3-35).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-35: Inzidenz von UWs in den Risikogruppen im Rahmen der RC und SFST

| | ≤ 13 Gy ED | > 13 Gy ED | ≤ 65 | > 65 Jahre | Sporadische VS | NF-2 |
|--------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------------|---------------|
| RC | | | | | | |
| Keine UW | 117 79,60% | 11 84,60% | 62 74,70% | 66 85,70% | 120 80,50% | 8 72,70% |
| Grad A: Temporäre Symptome | 24 16,30% | 2 15,40% | 17 20,50% | 9 11,70% | 24 16,10% | 2 18,20% |
| Grad B: Permanente Symptome | 6 4,10% | 0 0,00% | 4 4,80% | 2 2,60% | 5 3,40% | 1 9,10% |
| Gesamt | 147 100,00% | 13 100,00% | 83 100,00% | 77 100,00% | 149 100,00% | 11 100,00% |
| SFST | | | | | | |
| Keine UW | 246 84,50% | - | 157 82,60% | 89 88,10% | 231 85,20% | 15 75,00% |
| Grad A: Temporäre Symptome | 38 13,10% | - | 27 14,20% | 11 10,90% | 34 12,50% | 4 20,00% |
| Grad B: Permanente Symptome | 7 2,40% | - | 6 3,20% | 1 1,00% | 6 2,20% | 1 5,00% |
| Gesamt | 291 100,00% | - | 190 100,00% | 101 100,00% | 271 100,00% | 20 100,00% |
| Alle | | | | | | |
| | 438 | 13 | 273 | 178 | 420 | 31 |
| | 451 | | 451 | | 451 | |

Patienten ≥ 65 Jahre hatten in 12,9% der Fälle UWs nach RT, davon 87% von Grad A. Jüngere Patienten hatten in 19,8% der Fälle UWs nach RT, davon ca. 82% Grad A-Symptome. Im vorliegenden Patientengut hatten also Patienten < 65 Jahre sowohl häufiger Nebenwirkungen, als auch häufiger Grad B-Nebenwirkungen (18,5%) als Patienten > 65 Jahre (13%) (nicht signifikant nach Pearson).

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

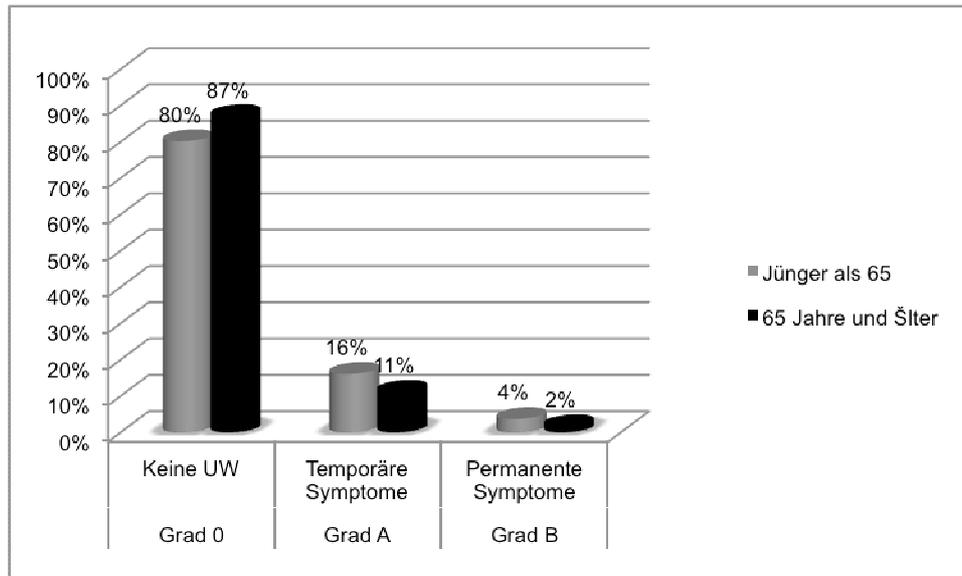


Diagramm 3-84: UW nach Grad 0, A und B in Abhängigkeit der Altersfraktionen ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre

Überraschend ist, dass weniger Patienten mit Progressen über UWs klagen (16,7%) als Patienten ohne Progress (17%) (Tabelle 3-36). Dagegen überrascht es nicht, dass weniger Patienten mit Größenregredienz ihres VS UWs beklagen (13,6%) als Patienten ohne Regress (17,8%). Ebenfalls getestet wurde das Verhältnis zwischen UWs und Koos-Grad des VS. Hier ergab sich etwa wie erwartet für große VS (Koos Grad II+IV) ein Risiko für UWs nach RT in 18% und für kleine VS (Grad I+II) ein Risiko von 16,4%. Alle drei Abhängigkeiten waren nach Pearson nicht signifikant getestet.

ERGEBNISSE - MULTIZENTRISCHE AUSWERTUNG

Tabelle 3-36: UWs nach RT in Abhängigkeit von Progressen, Regressen und Tumorgröße

| Unerwünschte Wirkungen nach RT | | Progress | | |
|--------------------------------|---------------------|----------|---------|---------|
| | | Ja | Nein | Gesamt |
| Grad 0 | Keine UW | 15 | 359 | 374 |
| | | 83,30% | 82,90% | 82,90% |
| Grad A | Temporäre Symptome | 3 | 61 | 64 |
| | | 16,70% | 14,10% | 14,20% |
| Grad B | Permanente Symptome | 0 | 13 | 13 |
| | | 0,00% | 3,00% | 2,90% |
| | Gesamt | 18 | 433 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

| Unerwünschte Wirkungen nach RT | | Größenregredienz | | |
|--------------------------------|---------------------|------------------|---------|---------|
| | | Ja | Nein | Gesamt |
| Grad 0 | Keine UW | 70 | 304 | 374 |
| | | 86,40% | 82,20% | 82,90% |
| Grad A | Temporäre Symptome | 8 | 56 | 64 |
| | | 9,90% | 15,10% | 14,20% |
| Grad B | Permanente Symptome | 3 | 10 | 13 |
| | | 3,70% | 2,70% | 2,90% |
| | Gesamt | 81 | 370 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

| Unerwünschte Wirkungen nach RT | | Koos-Grad | | |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|------------------|---------|
| | | Großes VS(III+IV) | Kleines V (I+II) | Gesamt |
| Grad 0 | Keine UW | 140 | 234 | 374 |
| | | 81,90% | 83,60% | 82,90% |
| Grad A | Temporäre Symptome | 28 | 36 | 64 |
| | | 16,40% | 12,90% | 14,20% |
| Grad B | Permanente Symptome | 3 | 10 | 13 |
| | | 1,80% | 3,60% | 2,90% |
| | Gesamt | 171 | 280 | 451 |
| | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

In Korrelationen nach Kendall-Tau-b und Spearmans Rho konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert mit Tumolvolumen, -durchmesser, Gangunsicherheit oder Alter ermittelt werden. Das Vorkommen von UWs nach RC zur Vertigoprävalenz ins Verhältnis gesetzt und für die beiden Altersgruppen < 65 und ≥ 65 Jahre in Diagramm 3-85 dargestellt.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

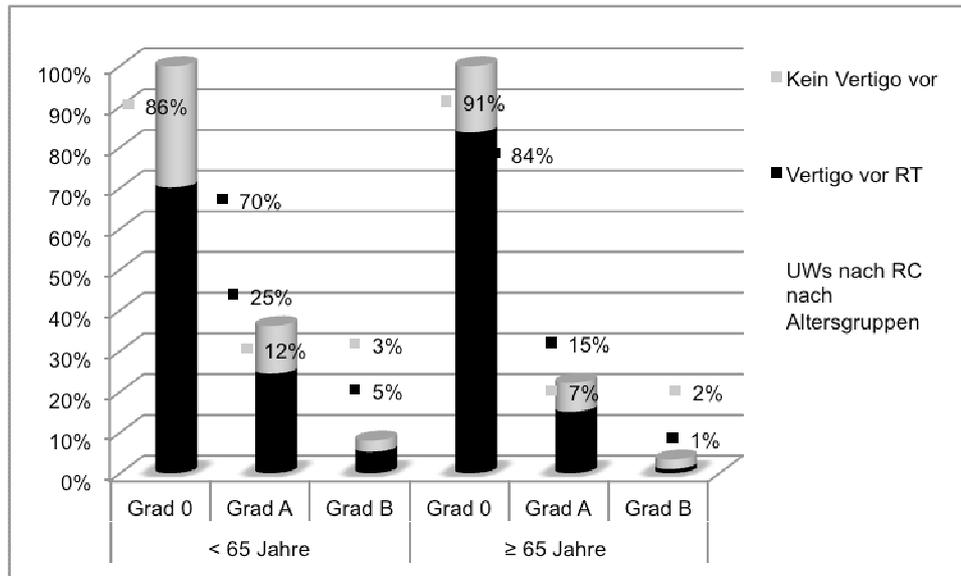


Diagramm 3-85: Assoziation zwischen Vertigoprävalenz vor RT und UWs nach RC in Abhängigkeit von der Alterssparte

Die Assoziation zwischen Schwindel, UWs und Alter wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Hier fand man generell für Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre eine erhöhte Assoziation von UWs mit Schwindel. Jeweils waren > 50% der UW mit Vertigo assoziiert. Signifikant niedriger war hier das Auftreten von Schwindel und UWs bei den < 65-jährigen im Vergleich zu den Patienten ≥ 65 Jahre ($p=0,011$ nach Pearson). Während bei den Jüngeren ca. 52% aller UWs mit Vertigo assoziiert waren, war dies bei den Älteren in 65,2% der Fall.

3.2 Monozentrische Daten Freiburg

Die Freiburger Daten zu LINAC-basierte RC und SFST an VS wurden erstmals in einer Arbeit gesammelt und ausgewertet. Ergänzt wurden die retrospektiv gesammelten klinischen Daten durch eine Patientenbefragung zu Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Therapie. Diese prospektiv erhobenen Daten werden Teil extra analysiert und präsentiert. Klinische Nachbeobachtungszeit und radiologische Lokalkontrollen erstreckten sich insgesamt für das Patientengut über median 36 (MW 55 Mo) und 30 Monate (MW 54,4 Mo) mit einer Spannweite von 1-192 Monaten bei der klinischen Nachbeobachtung (KNB) und 1-180 Monaten bei der radiologischen Lokalkontrolle (RLK). 20% der Patienten hatten eine KNB von 100 Monaten und 25% von 83 Monaten. Bei der RLK wurden 20% der Patienten über 73 Monate kontrolliert. Eine Übersicht über das Freiburger Patientengut bietet Tabelle 3-37.

Tabelle 3-37: Eigenschaften der Freiburger VS-Patienten und vorliegende Signifikanzen in der linken Spalte mit * gekennzeichnet

| Eigenschaften | RC | SFST | Gesamt |
|-------------------------|---------|---------|---------|
| männlich | 30 | 8 | 38 |
| | 50,00% | 42,10% | 48,10% |
| weiblich | 30 | 11 | 41 |
| | 50,00% | 57,90% | 51,90% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| p > 0,05 | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| rechts | 30 | 12 | 42 |
| | 50,00% | 63,20% | 53,20% |
| links | 30 | 7 | 37 |
| p > 0,05 | 50,00% | 36,80% | 46,80% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| ja (mit STX-Ring) | 47 | 0 | 47 |
| | 78,30% | 0,00% | 59,50% |
| nein (STX-Maske) | 13 | 19 | 32 |
| p < 0,001 | 21,70% | 100,00% | 40,50% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| sporadisch | 53 | 18 | 71 |
| | 88,30% | 94,70% | 89,90% |
| NF-2 | 7 | 1 | 8 |
| p > 0,05 | 11,70% | 5,30% | 10,10% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Spontanmutation | 5 | 1 | 6 |
| | 71,40% | 100,00% | 75,00% |
| Familiäre NF | 1 | 0 | 1 |
| | 14,30% | 0,00% | 12,50% |
| Ätiologie nicht bekannt | 1 | 0 | 1 |
| p > 0,05 | 14,30% | 0,00% | 12,50% |
| Gesamt | 7 | 1 | 8 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Rezidivtherapie | 10 | 5 | 15 |
| | 16,70% | 26,30% | 19,00% |
| Primärtherapie | 50 | 14 | 64 |
| p > 0,05 | 83,30% | 73,70% | 81,00% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Zystisches VS | 1 | 0 | 1 |
| | 1,70% | 0,00% | 1,30% |

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

| | | | |
|----------------|---------|---------|---------|
| Nicht zystisch | 59 | 19 | 78 |
| p > 0,05 | 98,30% | 100,00% | 98,70% |
| Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Im T-Test für die Mittelwertgleichheit ergaben sich im Vergleich von RC und SFST für PTV ($p=0,001$), für KNB ($p=0,0003$) und für RLK ($p=0,007$) statistisch signifikante Unterschiede. Ein statistisch signifikant höheres PTV lag für SFST vor und die längere KNB und RLK für RC. Häufigkeiten hinsichtlich verschiedener Maße und Zeiträume werden getrennt für RC und SFST in Tabelle 3-38 dargestellt.

Tabelle 3-38: Mittelwerte für Häufigkeiten für RC und SFST

| | RT | N | Mittelwert | Standard- abweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|--------------------------------------|------|----|------------|-------------------------|------------------------------------|
| OP-RT (Mo) | RC | 10 | 51,8 | 36,968 | 11,69 |
| | SFST | 5 | 38,8 | 26,696 | 11,939 |
| Max. Ø Extra- & intrameatal in mm | RC | 60 | 17,62 | 8,236 | 1,063 |
| | SFST | 19 | 19,63 | 11,567 | 2,654 |
| Alter bei RT (J) | RC | 60 | 60,67 | 13,768 | 1,777 |
| | SFST | 19 | 63,11 | 15,818 | 3,629 |
| GD | RC | 60 | 13 | 0,368 | 0,048 |
| | SFST | 19 | 53,21 | 3,441 | 0,789 |
| ED | RC | 60 | 13 | 0,3682 | 0,0475 |
| | SFST | 19 | 1,863 | 0,2753 | 0,0632 |
| Fraktionen | RC | 60 | 1 | 0 | 0 |
| | SFST | 19 | 29,11 | 3,9 | 0,895 |
| PTV | RC | 60 | 2756,532 | 2752,1502 | 355,3011 |
| | SFST | 19 | 15606,421 | 28640,1181 | 6570,4937 |
| KNB | RC | 60 | 64,18 | 53,064 | 6,851 |
| | SFST | 19 | 25,89 | 15,264 | 3,502 |
| RLK | RC | 60 | 52,65 | 46,759 | 6,037 |
| | SFST | 19 | 22,47 | 13,031 | 2,99 |

3.2.1 Tumorkontrolle

Die Einteilung des Größenverhaltens der VS posttherapeutisch wurde für sporadische VS nach RC und SFST, sowie für NF-2-assoziierte VS berechnet (Diagramm 3-86).



Diagramm 3-86: Größenverhalten der sporadischen VS nach RC und SFST und getrennt das Verhalten der NF-2-assoziierten VS nach Therapie

Hier kann man erkennen, dass bei den sporadischen VS Tumorprogress und Tumorgrößenregredienz nach RC in 4% und 25% und nach SFST in 6% und 17% vorlagen. NF-2-assoziierte VS wuchsen und schrumpften jeweils in 13% über die Nachbeobachtungszeit (Diagramm 3-87).

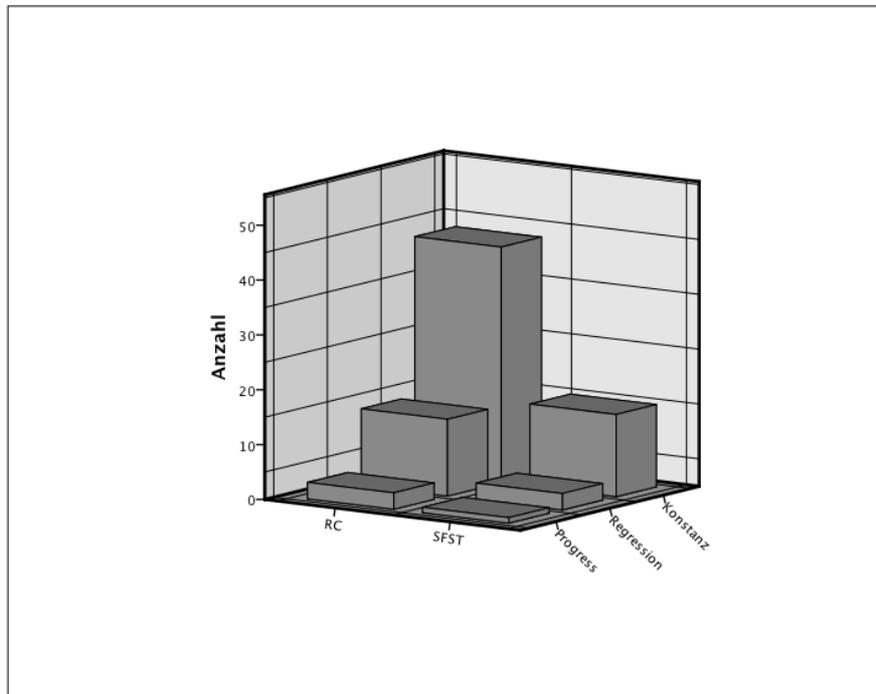


Diagramm 3-87: Übersicht über Tumorverhalten im Gesamtpatientengut nach RC und SFST

Die allgemeinen Daten zu allen 79 VS können Tabelle 3-39 entnommen werden.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Tabelle 3-39: Häufigkeiten allgemein für RC und SFST getrennt

| | OP- RT (Mo) | Max. ∅ Ex+In mm | Max. ∅ Extra mm | Max. ∅ Intra mm | Alter bei RT (J) | GD | ED | PTV | KNB | RLK | WW (ED- RT; Mo) |
|-----------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------|-------|----------|-------|-------|--------------------------|
| RC | 10 | 60 | 41 | 20 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| (f) | 50 | 0 | 19 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 51,8 | 17,62 | 20,54 | 11,05 | 60,67 | 13 | 13 | 2756,532 | 64,18 | 52,65 | 27,53 |
| Median | 53 | 16 | 20 | 10,5 | 62,5 | 13 | 13 | 1835 | 50,5 | 34,5 | 4 |
| Standard- abweichun g | 36,96 | 8,236 | 8,025 | 4,286 | 13,76 | 0,368 | 0,368 | 2752,150 | 53,06 | 46,75 | 47,79 |
| Minimum | 5 | 6 | 6 | 6 | 17 | 12 | 12 | 99,4 | 1 | 1 | 0 |
| Maximum | 125 | 40 | 40 | 25 | 80 | 15 | 15 | 12120 | 192 | 180 | 208 |
| SFST | 5 | 19 | 14 | 5 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| (f) | 14 | 0 | 5 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 38,8 | 19,63 | 23,36 | 9,2 | 63,11 | 53,21 | 1,863 | 15606,42 | 25,89 | 22,47 | 24 |
| Median | 28 | 18 | 20 | 9 | 68 | 54 | 1,8 | 5100 | 30 | 22 | 10 |
| Standard- abweichun g | 26,69 | 11,56 | 11,29 | 1,789 | 15,81 | 3,441 | 0,275 | 28640,11 | 15,26 | 13,03 | 30,82 |
| Minimum | 7 | 6 | 6 | 7 | 21 | 39 | 1,8 | 300 | 2 | 2 | 1 |
| Maximum | 70 | 48 | 48 | 11 | 84 | 54 | 3 | 110000 | 51 | 45 | 120 |

Das mediane PTV betrug für VS für RC 1835 mm³ (MW 2757 mm³) und für SFST 5100 mm³ (MW 14606 mm³) bei einer mittleren RLK von 64 Monaten bei RC (median 50,5 Mo) und 26 Monaten (median 30 Mo) bei SFST. Die Altersverteilung des Freiburg Patientengutes kann graphisch getrennt für RC und SFST dargestellt werden (Diagramm 3-89).

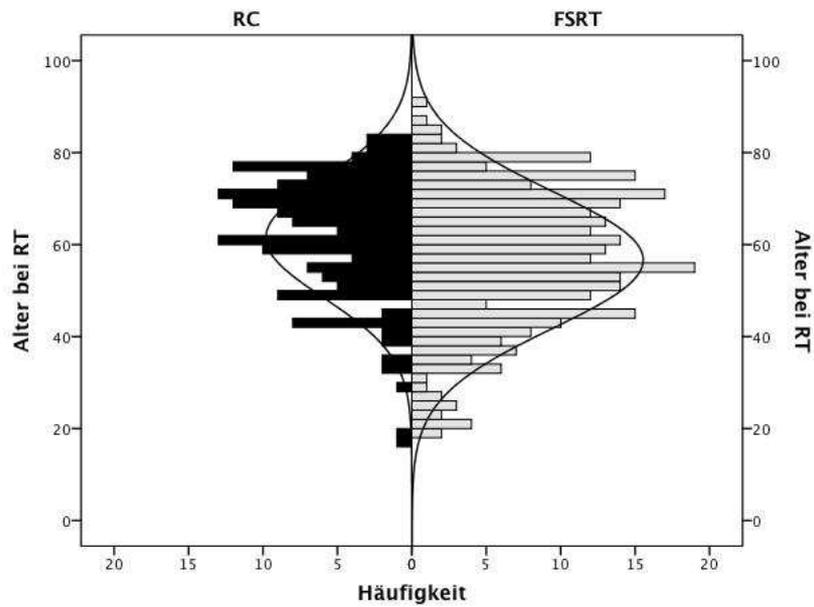


Diagramm 3-88: Altersverteilung für Patienten der RC- und der SFST-Gruppe

3.2.1.1 Größenprogrediente VS

Unter den 79 VS wurde bei 4 VS eine Größenprogredienz über die RLK-Zeit von durchschnittlich 74 Monaten im Rahmen der bildgebenden Nachkontrolle festgestellt. Unter den 4 progredienten VS lag 1 VS beidseitig vor mit der Diagnose NF-2. 75% der Progresse wurden nach RC detektiert und 25% nach SFST mit insgesamt 50% weiblichem und 50% männlichem Anteil. Alle Progresse waren primär therapiert worden ohne vorhergehende Operation und keines der drei radiochirurgisch behandelten VS war mit einer ED > 13 Gy traktiert worden. Drei progrediente VS waren extra- und intrameatal gelegen, ein VS rein intrameatal.

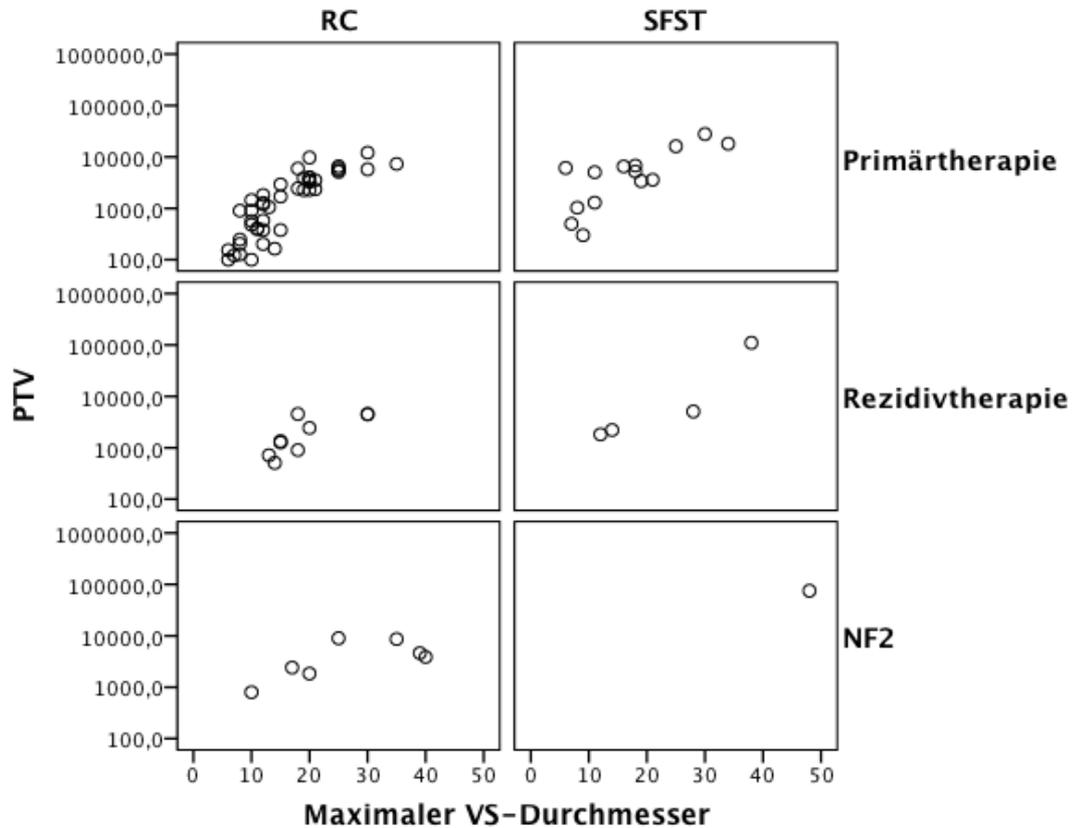


Diagramm 3-89: Korrelation zwischen PTV und VS-Durchmesser bei RC und SFST für Primär- und Rezidivtherapie und NF-2-assoziierte VS

Betrachtet man die Eigenschaften der progredienten VS genauer (Tabelle 3-40), ergibt sich für die Tumorgöße ein mittleres PTV von 8189 mm³ (median 7205 mm³) und ein mittlerer Durchmesser von 26,8 mm (median 32 mm). Das mittlere PTV ist damit um fast 66% größer als das mittlere PTV des Gesamtdurchschnittes aller VS. Für die progredienten VS ergibt sich eine radiologische Lokalkontrollzeit von median 74 Monaten und ein medianes Alter der Patienten bei RT von 62,4 Jahren.

Tabelle 3-40: Häufigkeiten progredienter VS

| Prognose | Max. Ø Ex+In mm | Alter bei RT (J) | GD | ED | PTV | KNB | RLK |
|-------------------------|--------------------|---------------------|-------|------|-----------|--------|--------|
| N | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 26,75 | 58,5 | 23,25 | 10,2 | 8189,3 | 74 | 70,75 |
| Median | 32 | 62,5 | 13 | 13 | 7205 | 80,5 | 74 |
| Standard- abweichung | 12,685 | 20,174 | 20,5 | 5,6 | 7471,5164 | 60,592 | 63,311 |
| Minimum | 8 | 32 | 13 | 1,8 | 247,2 | 6 | 6 |
| Maximum | 35 | 77 | 54 | 13 | 18100 | 129 | 129 |

Das durchschnittliche Alter unter den vier progredienten VS betrug 58,5 Jahre und die mittlere radiologische Lokalkontrollzeit knapp 71 Monate. In allen 4 Fällen (100%) lag vor RT bereits kein nutzbares Gehör vor. Die „Salvage“-Therapien erfolgten bei dem NF-2-Patient und bei einem VS von 8660 mm³ 12 Monate nach RC und bei einem Patienten mit einem sehr kleinen VS 8 Monate nach RC wegen fortschreitender Schwindelsymptomatik. Ein älterer komorbider Patient mit einem VS Koos IV erhielt 41 Monate nach RC einen Shunt bei Hydrocephalus occlusus und musste 7 Monate später einer Hirnstammdekompression unterzogen werden. Ein Patient mit einem sehr großen VS (GTV 9200, PTV 18 000) unterzog sich wegen weiteren leichten Wachstums des VS 32 Monate nach SFST einer chirurgischen Resektion. Für RC und SFST werden die Zahlen zu den progredienten VS zudem getrennt dargestellt (Tabelle 3-41). Hier werden die Werte und Häufigkeiten für die 3 RC-VS dem einen Progress nach SFST gegenübergestellt.

Tabelle 3-41: Häufigkeiten progredienter VS für RC und SFST

| Prognose | Max. Ø Ex+In mm | Alter bei RT (J) | GD | ED | PTV | KNB | RLK |
|-------------------------|--------------------|------------------|----|-----|-----------|--------|--------|
| RC | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 24,33 | 60 | 13 | 13 | 4885,733 | 85,33 | 85,33 |
| Median | 30 | 71 | 13 | 13 | 5750 | 121 | 121 |
| Standard- abweichung | 14,364 | 24,434 | 0 | 0 | 4272,4722 | 68,821 | 68,821 |
| Minimum | 8 | 32 | 13 | 13 | 247,2 | 6 | 6 |
| Maximum | 35 | 77 | 13 | 13 | 8660 | 129 | 129 |
| SFST | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Werte | 34 | 54 | 54 | 1,8 | 18100 | 40 | 27 |

Die Lokalkontrolle für die VS wird in einer Kaplan-Meier-Funktion dargestellt (Diagramm 3-90).

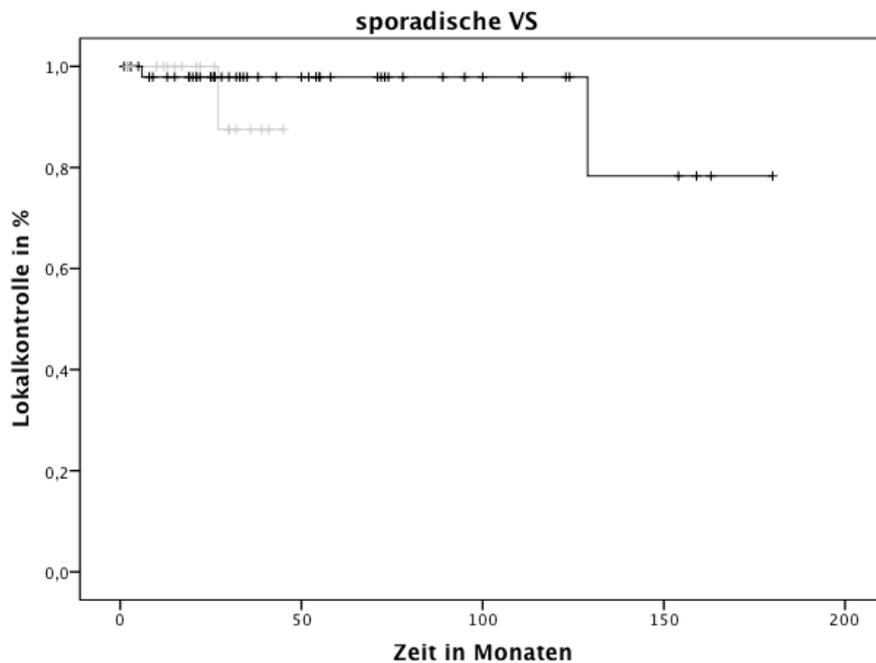


Diagramm 3-90: Progressionsfreies Überleben für sporadische VS nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue Linie)

Zwischen den Therapiearten RC und SFST besteht hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied nach Log Rank ($p=0,32$). Die Gesamttumorkontrolle ergibt für alle sporadischen VS 95,8% und im Detail nach RC 96,2% und nach SFST 94,4%. Für die NF-2-assoziierten VS ergibt sich total eine Lokalkontrolle von 87,5% (N=7), nach SFST (N=1) von 100% und nach RC von 85,7% (N=6) (nicht signifikant). Die Tumorkontrollraten (TKR) für progressionsfreies Überleben betragen für sporadische VS nach RC für 2-10 Jahre 97,9%, ab 129 Monate bis 15 Jahre 78,3% und nach SFST für 2 Jahre 100% (bis 26 Mo) und 87,5% für 3 Jahre (bis 45 Mo). Für NF-2-assoziierte VS ergibt sich eine TKR nach RC für 3,5,7 und 10 Jahre von 100% und ab 121 Monaten (bis 128 Mo) von 50% (Diagramm 3-91).

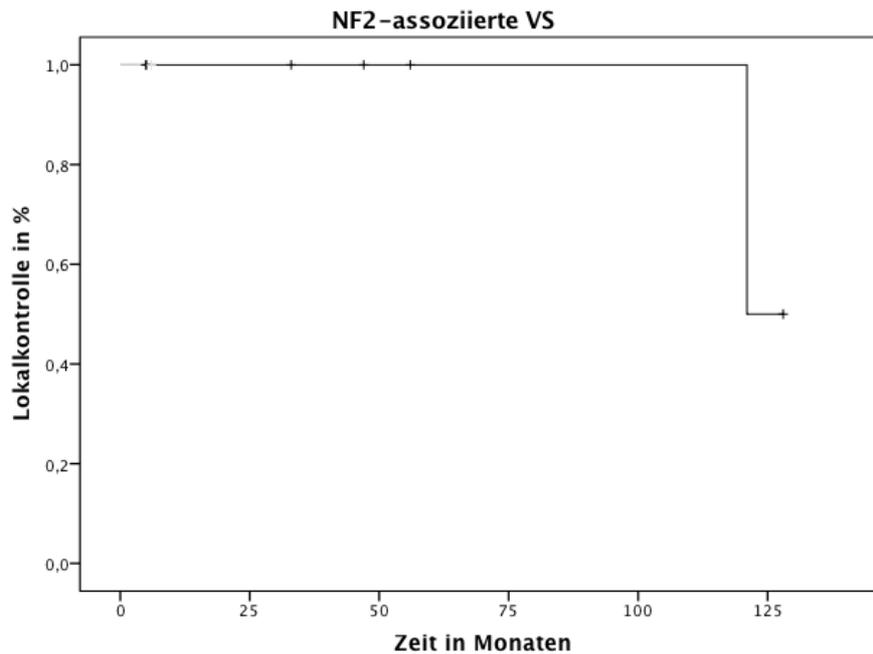


Diagramm 3-91: Progressionsfreies Überleben für NF-2-assoziierte VS nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue kurze Linie)

Blick auf die Tumorgröße

Betrachtet man die Tumorkontrollrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Koos-Grad), ergibt sich nach Kaplan-Meier für Koos Grad IV- Tumore eine im Vergleich mit Koos Grad I- Tumoren statistisch signifikant niedrigere Tumorkontrollrate nach Log Rank ($p=0,046$) für RC und SFST (Diagramm 3-92). Die Lokalkontrollraten lagen für Grad I nach RC für 3, 5 und 10 Jahre bei 94,7% jederzeit und nach SFST für 1 und 3 Jahre bei 100%. Für Grad IV ergaben sich nach RC für 3, 5 und 10 Jahre 100% und für SFST für bis zu zwei Jahre ebenfalls 100%.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

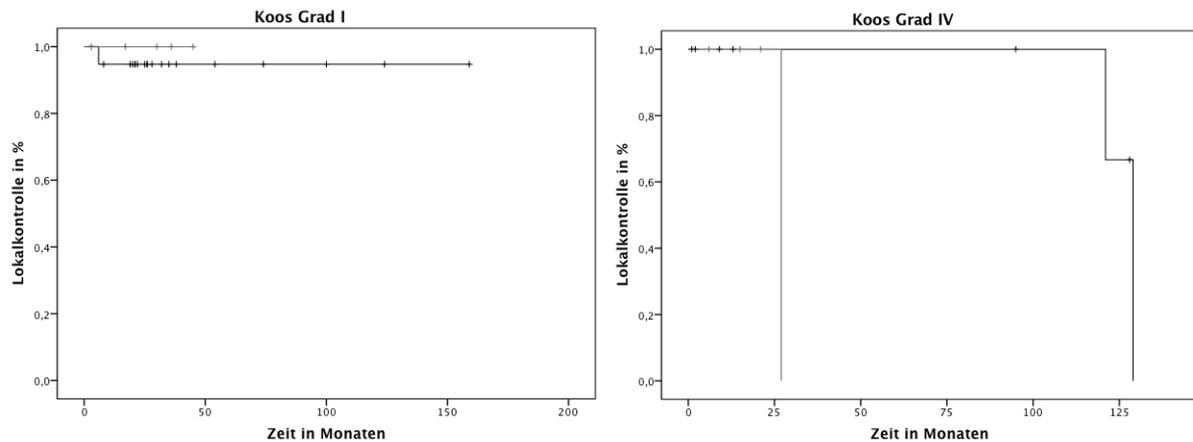


Diagramm 3-92: Kaplan-Meier-Kurven für RC (schwarz) und SFST (grau) in Abhängigkeit von der Tumorgöße nach Koos

Die LKZ von Grad II und Grad III unterschieden sich zwischen RC und SFST nicht (100%). Dagegen betragen die LKZ für Grad I nach RC und SFST 95% und 100%, während diese Werte für Grad IV jeweils 75% nach RC und SFST erlangten.

Blick auf die Hörfunktion

In Abhängigkeit von der Hörfunktion nach Gardner-Robertson vor RT ergibt sich eine signifikant ($p= 0,046$) längere progressionsfreie Überlebenszeit für Grad III (GR) nach RC im Vergleich mit SFST. Während sich für RC und SFST mit Gehör Grad I, II und V jeweils 100% Lokalkontrolle ergeben, beträgt diese für Grad IV nach RC nur 86,7% im Vergleich zu 100% nach SFST und für VS-Patienten mit Gehör Grad III nach RC 96,3% und nach SFST 90,9%.

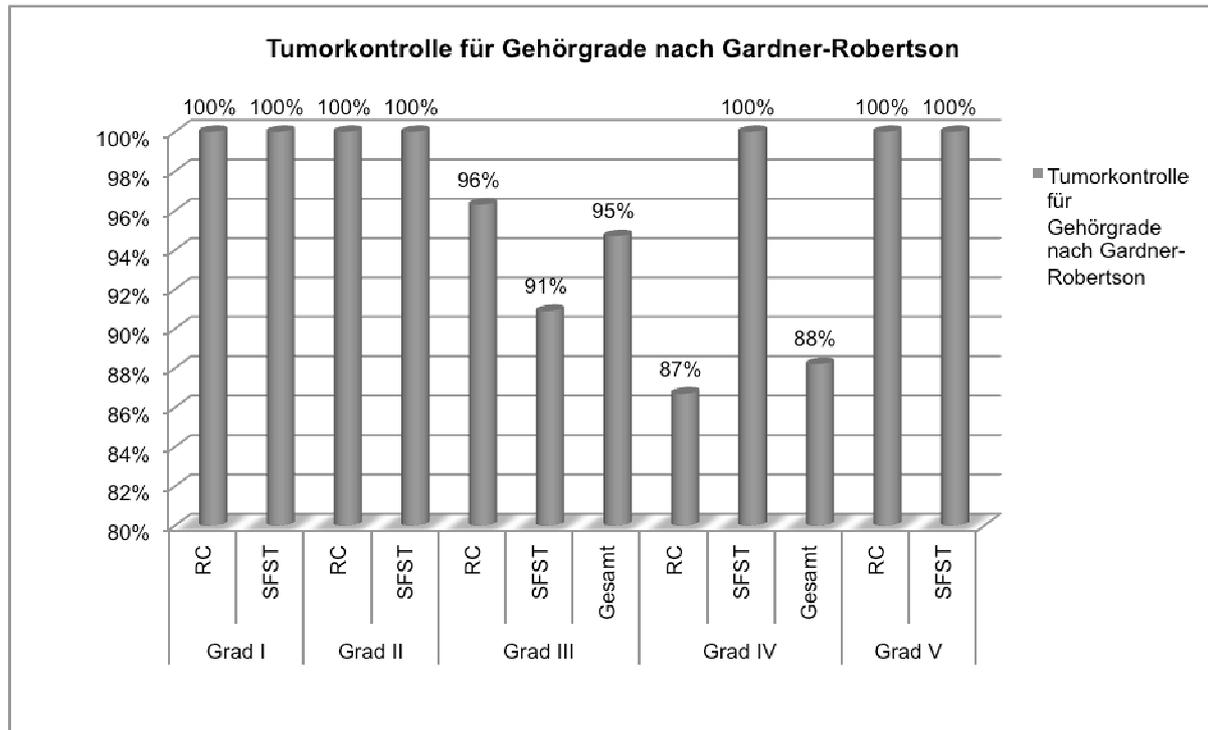


Diagramm 3-93: Darstellung der Tumorkontrolle nach RC und SFST

Unter Berücksichtigung der Einteilung in Nutzgehör (Grad I+II) und nicht nutzbares Gehör (Grad III-V) ergeben sich 100%-ige Lokalkontrollraten für Patienten mit Nutzgehör vor Therapie, sowohl für RC als auch für SFST mit LK-Zeiten von bis zu 10 Jahren nach RC und 2 Jahren nach SFST für Grad I und von 3 Jahren nach RC für Grad II. Für Patienten mit nicht nutzbarem Gehör erhält man zunächst eine gesamte Kontrollwahrscheinlichkeit von 93,5%. Detaillierter findet man für Grad III eine gesamte Kontrollwahrscheinlichkeit von 94,7% mit statistisch signifikanter Überlegenheit der RC ($p=0,046$), sowie laut KM-Schätzer einer LKR von 100% für die ersten 10 Jahre und für 10-15 Jahre 66,7% und nach SFST für 2 Jahre 100% und für über 3 Jahre 75% (Diagramm 3-94).

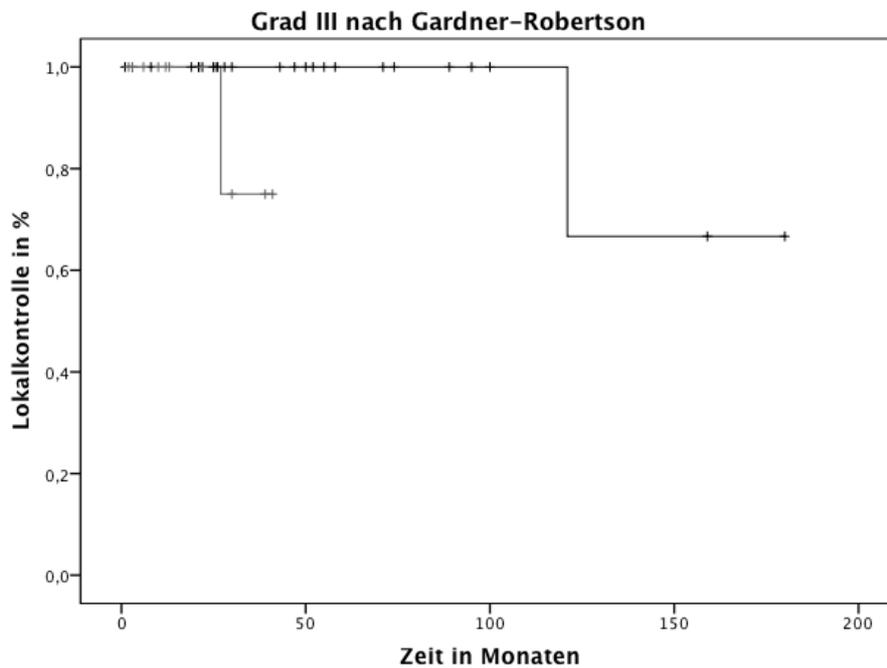


Diagramm 3-94: Progressfreies Überleben für Patienten mit prätherapeutisch GradIV-Gehör nach Gardner-Robertson für RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie)

Für Gehör Grad IV vor RT ergab sich ein Gesamtwert von 88,2% mit Überlegenheit der SFST. Nach KM liegt die 1- und 10-Jahres-LKR nach RC bei 91,7% mit Ende der Lokalkontrolle nach > 10 Jahre. Nach SFST ergab sich innerhalb von 2 Jahren kein Progress. Grad V besitzt eine gesamte Kontrollwahrscheinlichkeit von 100%, für über 6 Jahre LK nach RC und > 2 Jahre LK nach SFST.

3.2.1.2 Größenregrediente VS

Den größtenprogredienten VS werden in

Tabelle 3-42 die größenregredienten VS gegenübergestellt. Das mediane PTV entsprach hier für alle größenregredienten VS 1820 mm^3 (MW 8815 mm^3) und stellte ca. 25% des medianen PTVs der größenprogredienten VS dar.

Tabelle 3-42: Häufigkeiten der Regresse unter den VS

| Regresse | Max. Ø Ex+In mm | Alter bei RT (J) | GD | ED | PTV | KNB | RLK |
|-------------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|------------|-------|--------|
| N | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 15,47 | 58,71 | 20,24 | 11,024 | 8815,071 | 53,24 | 44,18 |
| Median | 13 | 60 | 13 | 13 | 1820 | 41 | 34 |
| Standard- abweichung | 7,938 | 14,141 | 16,111 | 4,4011 | 26214,7558 | 39,7 | 39,199 |
| Minimum | 6 | 33 | 13 | 1,8 | 99,4 | 2 | 2 |
| Maximum | 38 | 77 | 54 | 13 | 110000 | 163 | 163 |

Das mediane PTV entsprach für RC 850 mm³ (MW 2166 mm³) und für SFST betrug das mediane PTV 6132 mm³ (MW 39844 mm³) (Tabelle 3-43). Der mediane maximale Durchmesser betrug 19 mm und macht damit 41% des medianen Durchmessers der progredienten Gruppe aus. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 41 Monate (MW 40 Mo) und die Lokalkontrollzeit durch bildgebende Diagnostik 34 Monate (MW 40 Mo). Im Detail betrug der mediane Durchmesser isoliert für die VS nach RC 12,5 mm und nach SFSFT 19 mm und die mediane LKR bis Regression nach RC 35,5 Monate und nach SFST 15 Monate.

Tabelle 3-43: Häufigkeiten für die größtenregredienten VS getrennt für RC und SFST

| Regresse | Max. Ø Ex+In mm | Alter bei RT (J) | GD | ED | PTV | KNB | RLK |
|-------------------------|--------------------|---------------------|----|-----|------------|--------|--------|
| RC | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 14,29 | 56 | 13 | 13 | 2166,014 | 57,93 | 49,5 |
| Median | 12,5 | 59,5 | 13 | 13 | 850,4 | 46,5 | 34,5 |
| Minimum | 8 | 33 | 13 | 13 | 99,4 | 15 | 8 |
| Maximum | 25 | 77 | 13 | 13 | 9730 | 163 | 163 |
| Standard- abweichung | 5,398 | 14,126 | 0 | 0 | 2795,1003 | 41,258 | 40,712 |
| SFST | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mittelwert | 21 | 71,33 | 54 | 1,8 | 39844 | 31,33 | 19,33 |
| Median | 19 | 71 | 54 | 1,8 | 6132 | 41 | 15 |
| Minimum | 6 | 68 | 54 | 1,8 | 3400 | 2 | 2 |
| Maximum | 38 | 75 | 54 | 1,8 | 110000 | 51 | 41 |
| Standardabweic | 16,093 | 3,512 | 0 | 0 | 60772,2322 | 25,891 | 19,858 |

 hung

76% der größenverminderten VS waren mit SFST und 24% mit RC behandelt worden. Bei 80% handelte es sich um eine primäre Therapie des VS und 20% waren bereits voroperiert. Ein nutzbares Gehör hatten hier vor RT nur 23% der VS-Patienten. In 9% der Fälle lag eine NF-2-Grunderkrankung vor, wobei in 12% beidseitige VS diagnostiziert werden konnten. Für sporadische VS ergibt sich in der KMF im Gesamtvergleich nach Log Rank keine signifikante Differenz zwischen RC und SFST, sowie auch keine Signifikanzen im Vergleich von sporadischen zu NF-2-assoziierten VS zu finden waren. Betrachtet man die KMF ganz neutral als Ereigniszeitanalyse, kann die Zeit oder Wahrscheinlichkeit bis zum Eintreten einer Tumorgößenreduktion untersucht werden (Diagramm 3-95).

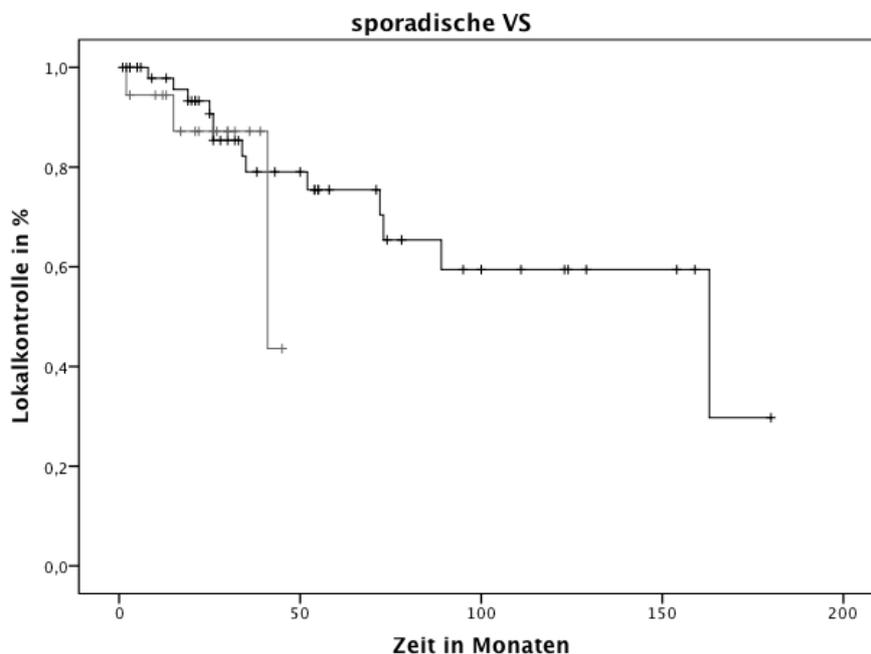


Diagramm 3-95: Regression des Tumolvolumens in der Kaplan-Meier-Funktion nach SFST (graue Linie) und RC (schwarze Linie)

Die Wahrscheinlichkeit für die ereignisfreie Verweildauer wurde für die RC mit 75,5% und für die SFST mit 83,3% berechnet (Diagramm 3-96). Damit ist die Wahrscheinlichkeit für Regression nach RC höher als nach SFST.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

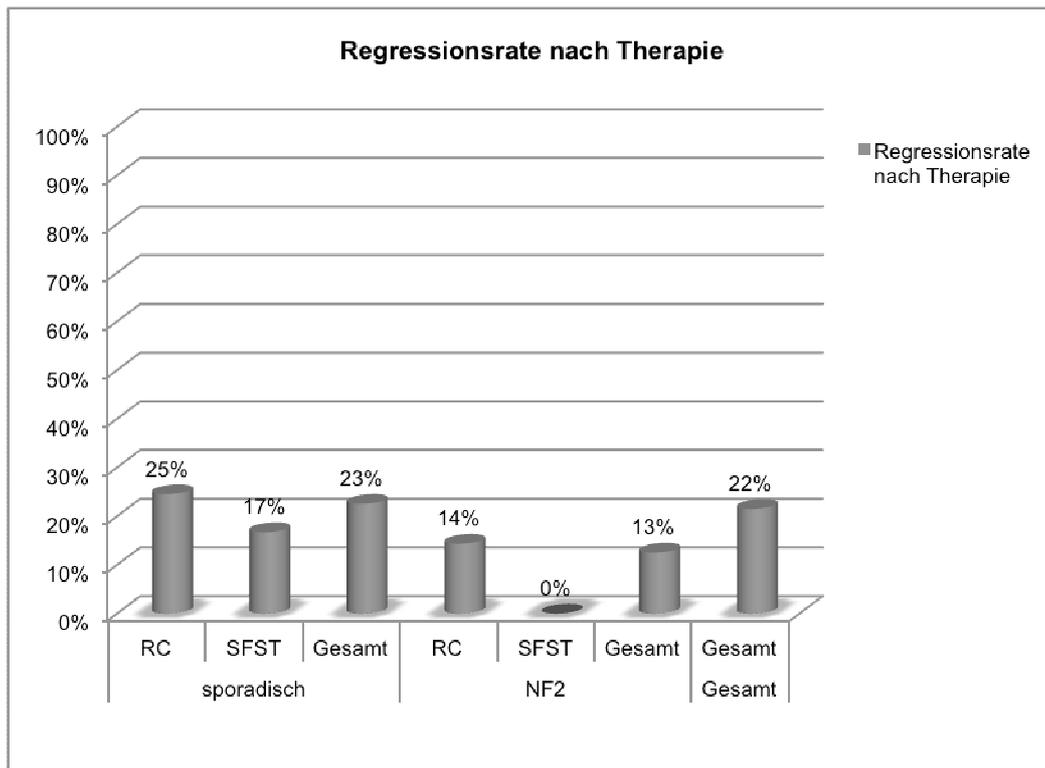


Diagramm 3-96: Tumorgößenverkleinerungen nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS

Aus dem Zeitstrahl heraus ergeben sich 2-, 3- und 5-Jahresraten für das Ausbleiben einer Größenreduktion von 93,3%, 79% und 75,4% für RC und 87,2% und 73,6% (keine 5 Jahre Beobachtung) für SFST.

Die ereignisfreie Zeit ohne Tumorgößenreduktion betrug nach RC insgesamt 75,5% und nach SFST 83,3%. Die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorgößenreduktion liegt demnach für das vorliegende Patientengut über die gesamte LKZ für RC bei 24,5% und für SFST bei 16,7%. Betrachtet man die Hazard-Funktion zur KM-Kurve kann man die HR(20) und HR(40) aus der Funktion ablesen für RC und SFST. Die Ratio für 20 Monate von RC:SFST (0,05:0,15) betrug 0,3 und für 40 Monate von SFST:RC (0,15:0,25) 0,6. Daraus ergibt sich für den Zeitpunkt von 20 Monaten nach Therapie ein für RC um 70% geringeres Risiko für eine Tumorregression und für 40 Monate nach Therapie eine Risikoreduktion für eine Tumorschrumpfung nach SFST um 40%. Anders gesagt besteht nach 20 Monaten ein nach SFST um 70% höheres Risiko für eine Tumorregression und für 40 Monate ein um 40% höheres Risiko nach RC im Vergleich zu SFST.

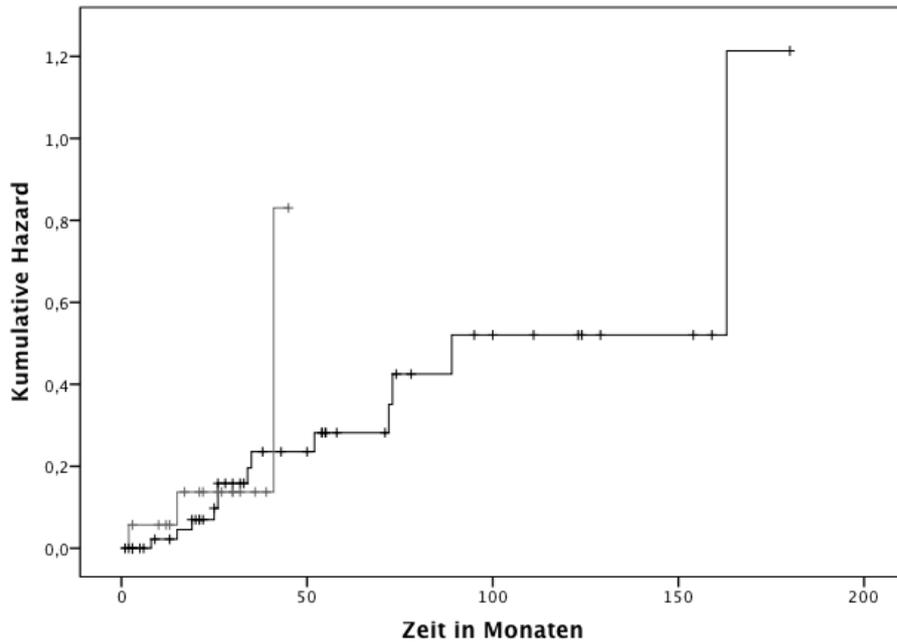
Hazard-Funktion für sporadische VS

Diagramm 3-97: Hazard-Funktion für Risiko auf Tumorgrößenreduktion nach SFST (graue Linie) und RC (schwarze Linie)

3.2.2 Hörerhalt

Für 78,5% der in Freiburg behandelten VS-Fälle wurde vor Radiotherapie kein nutzbares Gehör festgestellt. Nur knapp über ein Fünftel (21,5%) konnten problemlos telefonieren oder besaßen ein Tonaudiogramm nach Grad 1 oder 2 nach Gardner-Robertson (Diagramm 3-100).

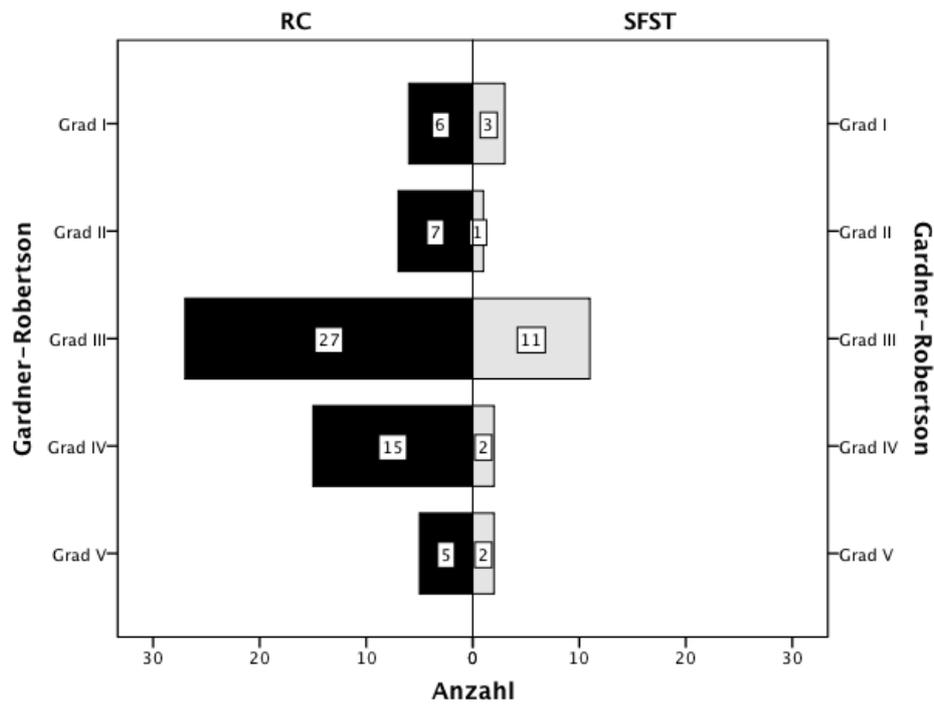


Diagramm 3-98: Hörgrade vor RT

Nach Radiotherapie hingegen konnte bei 24% der Patienten ein nutzbares Gehör nachgewiesen werden (Diagramm 3-99). Während ein Patient nach RC sein nutzbares Gehör verlor, konnte bei 2 VS-Patienten nach RC und in einem VS-Fall nach SFST nutzbares Gehör wiederhergestellt werden.

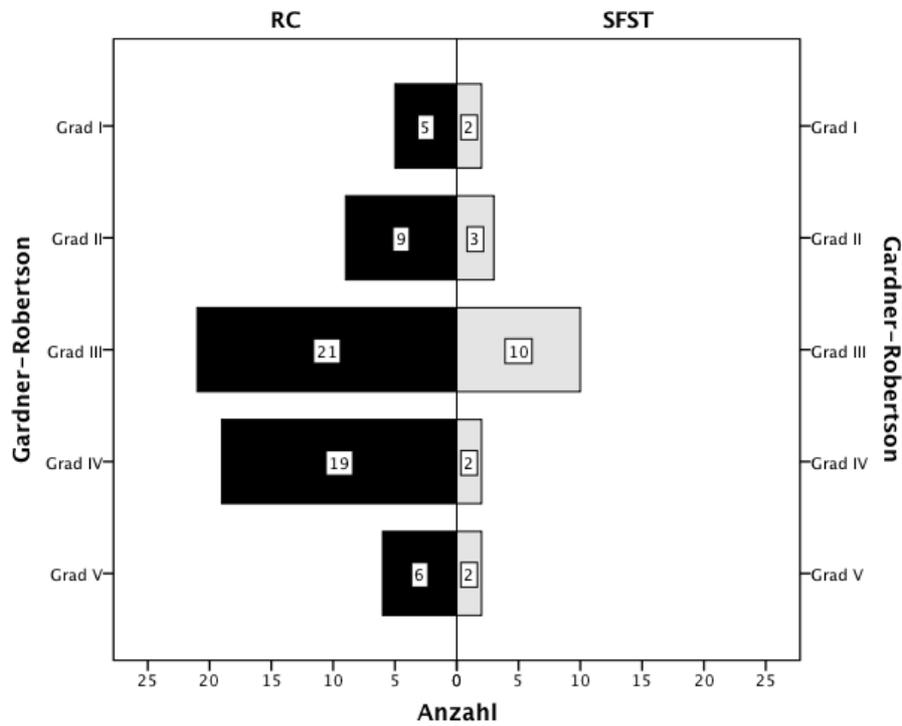


Diagramm 3-99: Hörgrade nach RT

Die Erhaltung des Nutzgehörs nach Radiotherapie konnte in insgesamt über 94% der Fälle gewährleistet werden bei prätherapeutisch vorliegendem Gehör Grad 1 oder 2 nach Gardner-Robertson. Insgesamt hatten 78,5% der Patienten bereits vor RT kein Gehör von Grad 1 oder 2 (Tabelle 3-44).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Tabelle 3-44: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach Gardner-Robertson

| GR vor RT | | | Gardner- Robertson- Klassifikation | GR nach RT | | |
|-----------|---------|---------|--|------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | | RC | SFST | Gesamt |
| 6 | 3 | 9 | Klasse I | 5 | 2 | 7 |
| 10,00% | 15,80% | 11,40% | | 8,30% | 10,50% | 8,90% |
| 7 | 1 | 8 | Klasse II | 9 | 3 | 12 |
| 11,70% | 5,30% | 10,10% | | 15,00% | 15,80% | 15,20% |
| 27 | 11 | 38 | Klasse III | 21 | 10 | 31 |
| 45,00% | 57,90% | 48,10% | | 35,00% | 52,60% | 39,20% |
| 15 | 2 | 17 | Klasse IV | 19 | 2 | 21 |
| 25,00% | 10,50% | 21,50% | | 31,70% | 10,50% | 26,60% |
| 5 | 2 | 7 | Klasse V | 6 | 2 | 8 |
| 8,30% | 10,50% | 8,90% | | 10,00% | 10,50% | 10,10% |
| 60 | 19 | 79 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Das Hörvermögen wurde sowohl nach Gardner- Robertson (Tabelle 3-44), als auch nach den Vorgaben der AAO-HNS klassifiziert (Tabelle 3-45).

Tabelle 3-45: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach AAO-HNS

| AAO-HNS vor RT | | | AAO-HNS Klassifikation | AAO-HNS nach RT | | |
|----------------|---------|---------|---------------------------|-----------------|---------|---------|
| RC | SFST | Gesamt | | RC | SFST | Gesamt |
| 6 | 3 | 9 | Grad A | 5 | 2 | 7 |
| 10,00% | 15,80% | 11,40% | | 8,30% | 10,50% | 8,90% |
| 7 | 1 | 8 | Grad B | 9 | 3 | 12 |
| 11,70% | 5,30% | 10,10% | | 15,00% | 15,80% | 15,20% |
| 27 | 11 | 38 | Grad C | 21 | 10 | 31 |
| 45,00% | 57,90% | 48,10% | | 35,00% | 52,60% | 39,20% |
| 20 | 4 | 24 | Grad D | 25 | 4 | 29 |
| 33,30% | 21,10% | 30,40% | | 41,70% | 21,10% | 36,70% |
| 60 | 19 | 79 | Gesamt | 60 | 19 | 79 |
| 100,00% | 100,00% | 100,00% | | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Die Wiedererlangung von Nutzgehör mit Wechsel von Grad C nach Grad B oder Grad III nach Grad II nach RT betrug insgesamt fast 8%, nach RC 7,4% und nach SFST 9%.

3.2.2.1 Nutzgehörerhalt

Die Nutzgehörerhaltungsrate kann mithilfe der Kaplan-Meier-Regression ermittelt werden. Nach Log Rank besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Hörerhalt nach RC oder SFST. Gesamthörerhalt beträgt nach RC 98,3% und nach SFST 100%. Da bei den NF-2-assoziierten Fällen kein Nutzgehör prätherapeutisch vorlag, erfolgte keine separate Auswertung dieser Fälle. Die Hörerhaltungsrate nach Kaplan-Meier betrug nach RC für 1 Jahr 100% und für 2-16 Jahre 97,4% (192 Mo). Nach SFST betrug die Hörerhaltungsrate über 3 Jahre hinweg 100% (46 Monate).

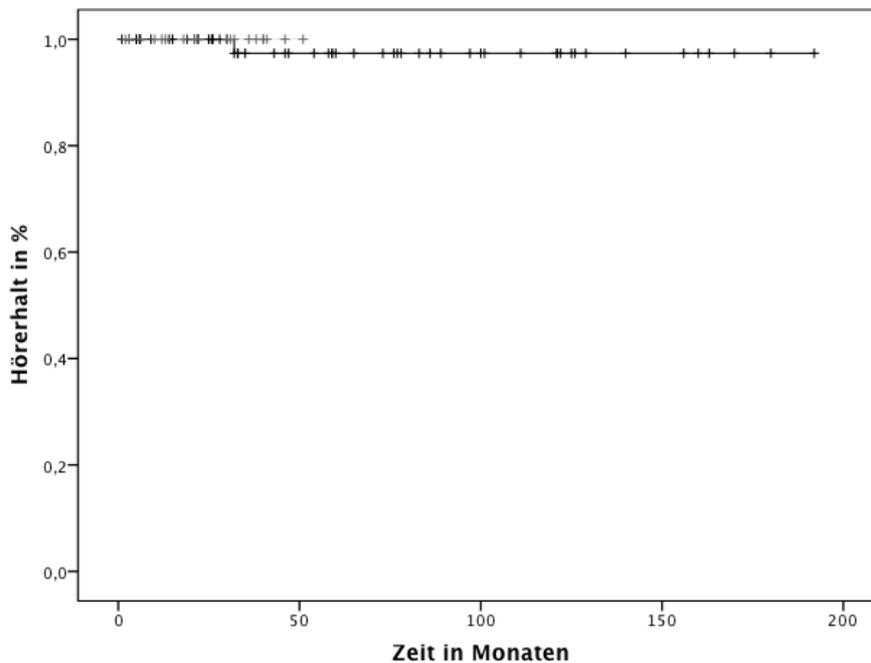


Diagramm 3-100: Nutzgehörerhalt nach RC (schwarz) und SFST (grau)

Betrachtet man den Nutzgehörerhalt unter Berücksichtigung des Tumorstadiums ergibt sich für alle Tumorstadien nach SFST ein Hörerhalt von 100%. Für RC stellt die KM-Kurve den Hörerhalt pro Tumorstadium dar. Insgesamt beträgt der Nutzgehörerhalt 98,3%, wobei der Hörerhalt im Detail für alle Stadien 100% beträgt, abgesehen von Stadium I (96,4%). Die Kaplan-Meier-Schätzung ergibt für die 2-Jahres-Nutzgehörerhaltungsrate 100% und für 5 bis über 15 Jahre von 94,4%.

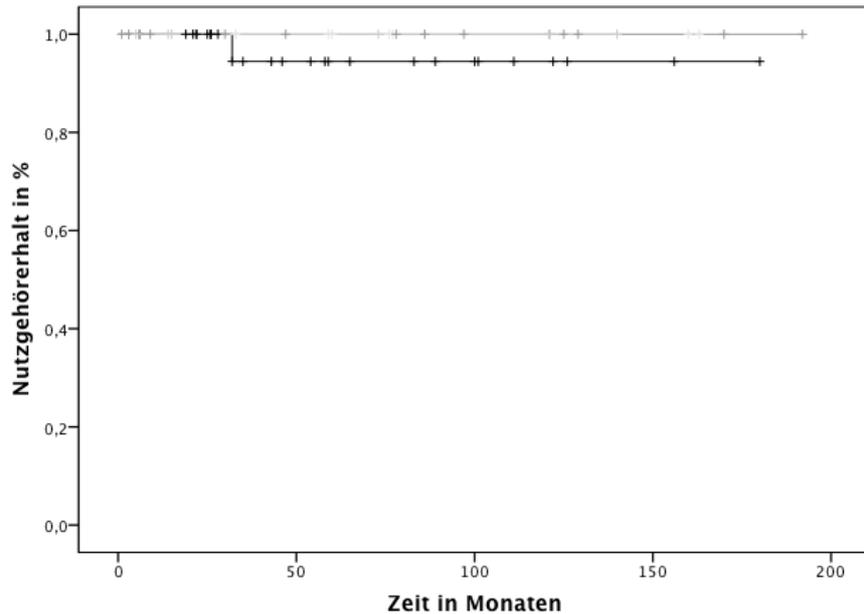


Diagramm 3-101: Nutzgehörerhalt für RC in Abhängigkeit von Tumolvolumen. Grad I (schwarz), Grad II-IV (grau)

Die Tumorumengengrade wurden in Grad I ($\leq 1500 \text{ mm}^3$), II ($> 1500 \leq 2500 \text{ mm}^3$), III ($> 2500 \leq 6000 \text{ mm}^3$) und IV ($> 6000 \text{ mm}^3$) unterteilt.

3.2.2.2 Mindesthörerhalt

Neben des Erhalts von Nutzgehör kann auch der vollständige Hörverlust bzw. die Ertaubung nach RT betrachtet werden, hier als Mindesthörerhalt bezeichnet. Man geht prätherapeutisch von einem Gehör nach AAO-HNS von A, B oder C oder nach Gardner-Robertson von I, II oder III aus. Ertaubung liegt nach RT vor, wenn ein Wechsel aus den genannten Gehörklassen in Klasse D nach AAO-HNS oder IV/V nach Gardner-Robertson erfolgte. In der vorliegenden Kohorte gab es Ertaubungen nur von Klasse C nach D bzw. III nach IV/V, welche nach Log Rank nicht signifikant ausfiel ($p=0,064$). Nach RC kam es in 22% zur endgültigen Ertaubung von Grad C nach D und nach SFST in 9%. Im Rahmen einer Regression nach Kaplan-Meier lag der 2- und 3-Jahres Hörerhalt für Grad C lag für RC bei 100% und 94,4% und für SFST bei 100% jeweils (Diagramm 3-102).

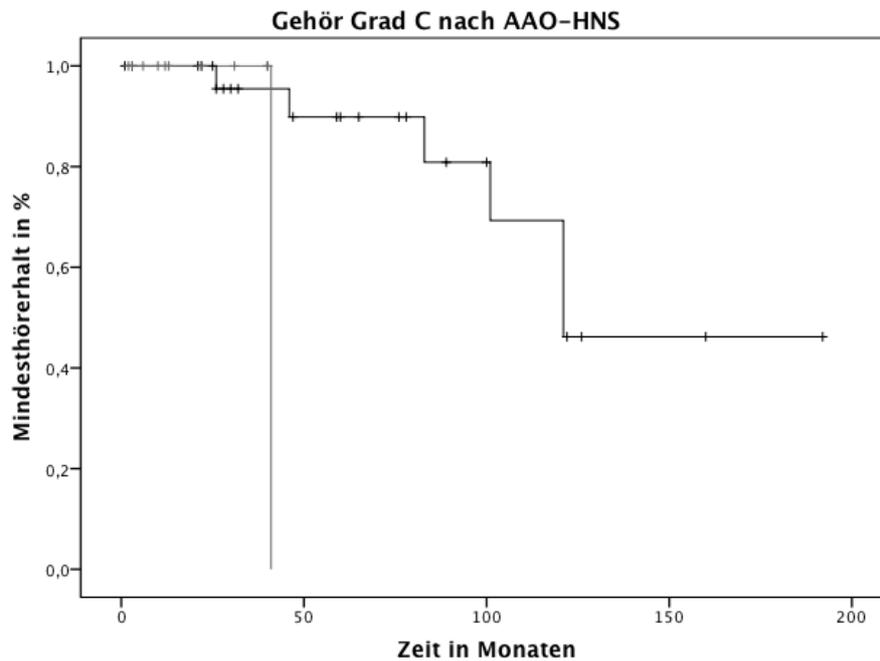


Diagramm 3-102: KM-Kurve für AAO-HNS-Grad C vor RT. Mindesthörerhalt nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue Linie)

Für den Mindesthörerhalt in Abhängigkeit von der Tumorgröße nach KOOS ergab sich nach Log Rank ein relativ gleichmäßiger Hörverlust für alle Tumorggrade nach RT, wobei nach RC ein deutlicherer Hörverlust erfolgte als nach SFST. Die Mindesthörerhaltsraten betragen für Grad I nach SFST 100%, nach RC für 2 Jahre 95,2%, 5 Jahre 87,9%, 7 Jahre 76,9% bis 13 Jahre mit 61,5%. Bei Grad II wurde kein Hörverlust detektiert, bei Grad III war nach RC die Mindesthörerhaltsrate für 10 Jahre noch 100% und dann bis 16 Jahre 80% und nach SFST gab es eine Ertaubung unter 5 VS mit 80%. Für Grad IV ergab sich nach RC ein Mindesthörerhalt von 100% für ein Jahr und 50% für 10 Jahre (bis 140 Mo). Nach SFST wurde keine Ertaubung ausgehend von Grad IV festgestellt.

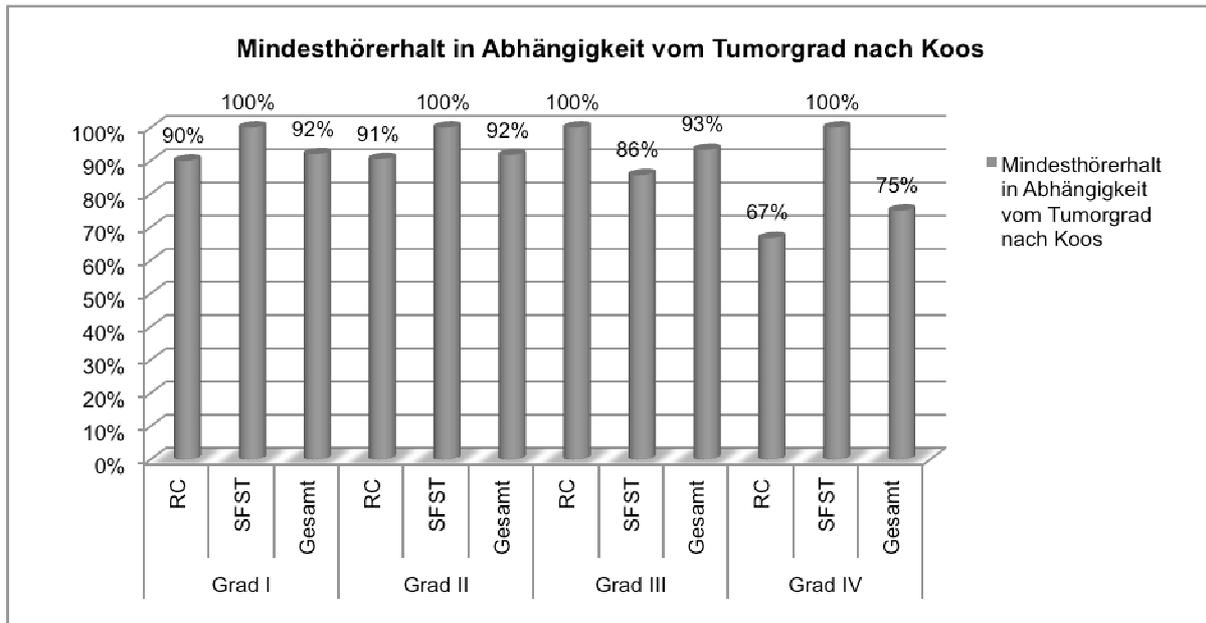


Diagramm 3-103: Mindesthörerhalt nach RC und SFST in Abhängigkeit von Koos Grad I-IV

Da die KOOS-Einteilung nicht grundlegend auf dem Volumen der VS, sondern auf Durchmesser und anatomischer Ausdehnung beruht, wurde dieselbe Regression noch mit einer Tumolvolumeneinteilung durchgeführt, die 4 Grade beschreibt. Demnach besteht der niedrigste Mindesthörerhalt für kleinvolumige VS Grad 1 nach RC. Für SFST ergeben sich für Grad 1, 2 und 4 jeweils 100% Mindesthörerhalt und für Grad 3 ein Gesamtmindesthörerhalt von 80%. Für RC hingegen beträgt die Mindesthörerhaltsrate für VS Grad 1 für 2 Jahre 95,2%, für 5 Jahre 87,9%, für 7 Jahre 76,9% und für 10 Jahre 61,5%. Die 10-Jahresrate nach RC für Grad 3 beträgt dagegen 80% bis über 16 Jahre hinweg.

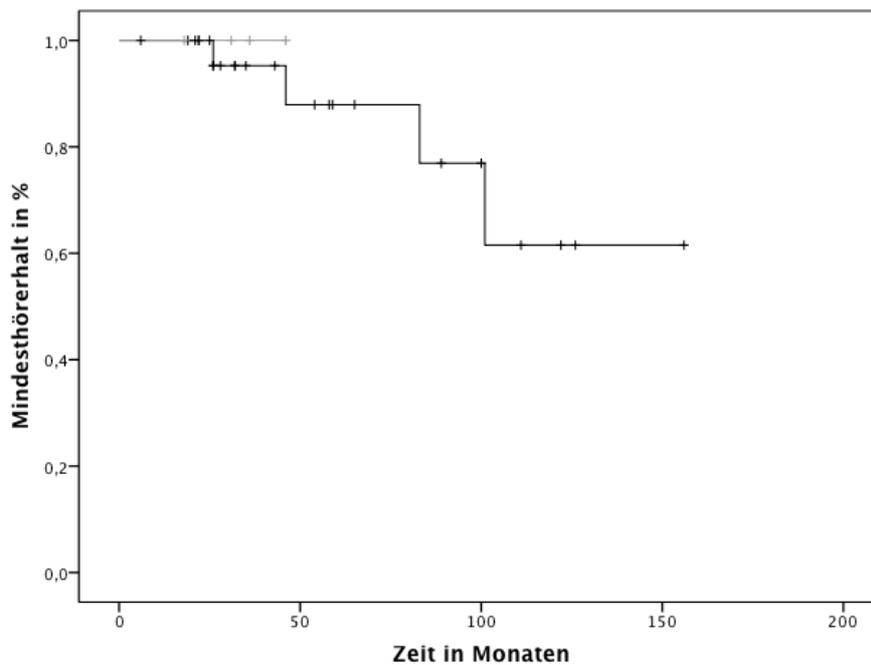


Diagramm 3-104: Für Volumengrad 1 Mindesthörerhalt nach RC (schwarz) und nach SFST (grau)

Zum direkten Vergleich von RC und SFST und der Mindesthörerhaltsraten der Volumengrade wurde noch eine weitere KM-Regression durchgeführt. Da nach SFST nur eine Ertaubung bei Volumengrad 3 erfolgte, die zu einem Hörerhalt von 80% für Grad 3 führte und alle anderen Grade nach SFST 100% Hörerhalt behielten, wird nur die Kurve für RC abgebildet. Aus Diagramm 3-105 ablesen kann man für Grad I eine 2-Jahres-Hörerhaltsrate von 100%, 5- und 7-Jahresrate von 92,3% und eine 8-14-Jahresrate von 73,8%. Für Grad II beträgt die 2-Jahresrate 100%, die 5-Jahresrate 93,3% und die 7- 13-Jahresrate 83%. Grad III hatte keine Ertaubung zu verzeichnen und für Grad IV betrug die 10-Jahresrate 100% und danach 50% bis zu einer Nachbeobachtungszeit von fast 12 Jahren.

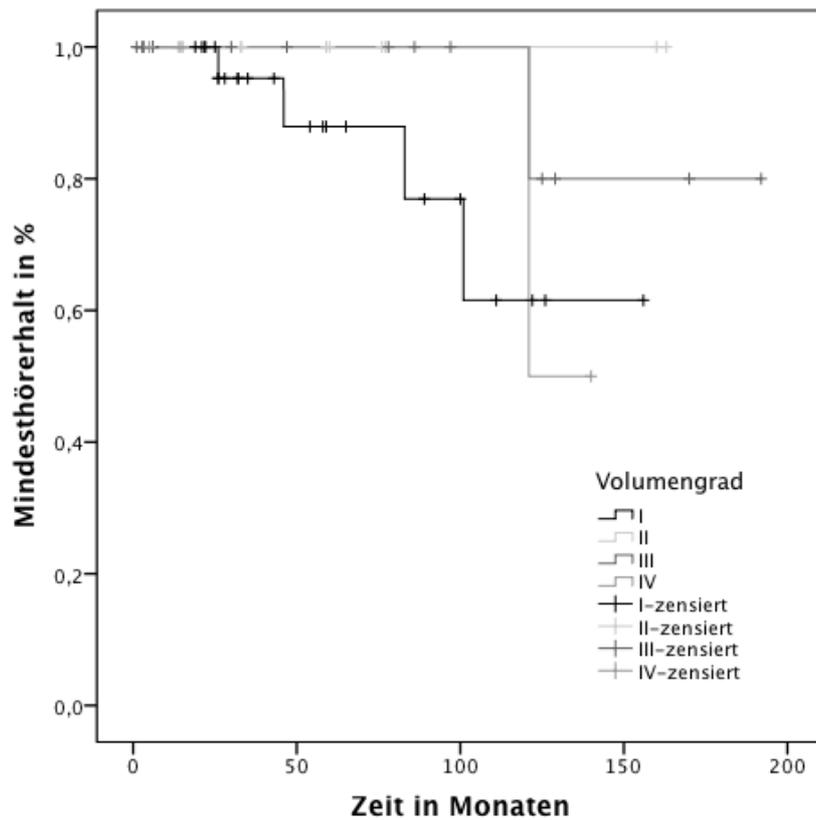


Diagramm 3-105: Mindesthöreerhalt nach RC für die Volumengrade I-IV

3.2.2.3 Risikoorgan Cochlea

Die Dosisverteilung auf das Risikoorgan Innenohr wurde bei 11 Patienten gemessen. Die Dosisinformationen für die ipsilaterale Cochlea nach RC sind in Tabelle 3-46 abgebildet.

Tabelle 3-46: Risikoorgan Innenohr ipsilateral nach RC

| RC | Gy max. | Gy. Durchs | Dosisvolumen (ccm) |
|--------------------|---------|------------|--------------------|
| N | 4 | 4 | 4 |
| Mittelwert | 12,9 | 5,95 | 0,28 |
| Median | 12,92 | 5,12 | 0,29 |
| Standardabweichung | 0,89436 | 2,03266 | 0,1337 |
| Minimum | 12,14 | 4,62 | 0,11 |
| Maximum | 13,75 | 8,92 | 0,42 |

Dosisinformationen für die ipsilaterale Cochlea nach SFST kann man Tabelle 3-47 entnehmen.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Tabelle 3-47: Risikoorgan Innenohr ipsilateral nach SFST

| SFST | Gy max. | Gy median | Gy durchschnittlich | Dosisvolumen (cm ³) |
|--------------------|---------|-----------|---------------------|---------------------------------|
| N | 11 | 11 | 11 | 10 |
| Mittelwert | 48,74 | 47,6 | 47,33 | 0,2 |
| Median | 52,49 | 51,73 | 51,57 | 0,2 |
| Standardabweichung | 12,0998 | 12,35068 | 12,28541 | 0,07882 |
| Minimum | 12,36 | 10,58 | 10,64 | 0,05 |
| Maximum | 53,9 | 53,5 | 53 | 0,31 |

Das Nutzgehör wurde in Abhängigkeit von der maximalen Dosis auf die ipsilaterale Cochlea untersucht (Tabelle 3-48). Von den 11 VS, für die die Daten zur Dosis auf die ipsilaterale Cochlea vorhanden waren, lag in 55% Nutzgehör vor. Hier wurde nun untersucht, ob in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis Nutzgehör verloren wurde nach RC oder SFST. Nutzgehörverlust erfolgte in keinem Fall. In einem Fall nach SFST (17%)

Tabelle 3-48: Hörerhalt und maximale Dosis auf die ipsilaterale Cochlea

| Hörerhalt und maximale Dosis auf die ipsilaterale Cochlea | | | | | |
|---|------------|--------|----|------|--------|
| Anzahl | Dosis max. | Gy | RC | SFST | Gesamt |
| Hörerhalt | | | | | |
| Ja | | 12,14 | 1 | 0 | 1 |
| | | 50,22 | 0 | 1 | 1 |
| | | 52 | 0 | 1 | 1 |
| | | 52,4 | 0 | 1 | 1 |
| | | 53 | 0 | 1 | 1 |
| | | Gesamt | 1 | 4 | 5 |
| Nutzgehör wiederhergestellt | | | | | |
| | | 51,9 | 0 | 1 | 1 |
| | | Gesamt | 0 | 1 | 1 |
| Gesamt | | | | | |
| | | 12,14 | 1 | 0 | 1 |
| | | 50,22 | 0 | 1 | 1 |
| | | 51,9 | 0 | 1 | 1 |
| | | 52 | 0 | 1 | 1 |
| | | 52,4 | 0 | 1 | 1 |
| | | 53 | 0 | 1 | 1 |
| | | Gesamt | 1 | 5 | 6 |

3.2.3 Tinnitusverhalten

Prätherapeutisch lag ein Tinnitus bei 44 der 79 VS-Fälle vor (Diagramm 3-106).

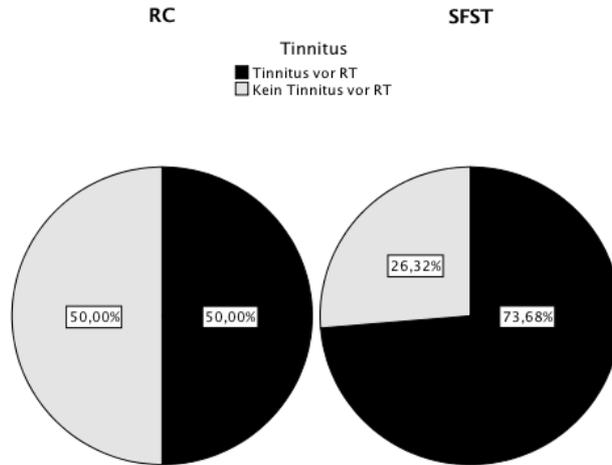


Diagramm 3-106: Tinnitusprävalenz vor RC und SFST

In der RC-Gruppe gab es 30 Tinnitus-Fälle und in der SFST-Gruppe 14 Fälle. Die Tinnitusgrade vor Therapie werden in Diagramm 3-107 verbildlicht.

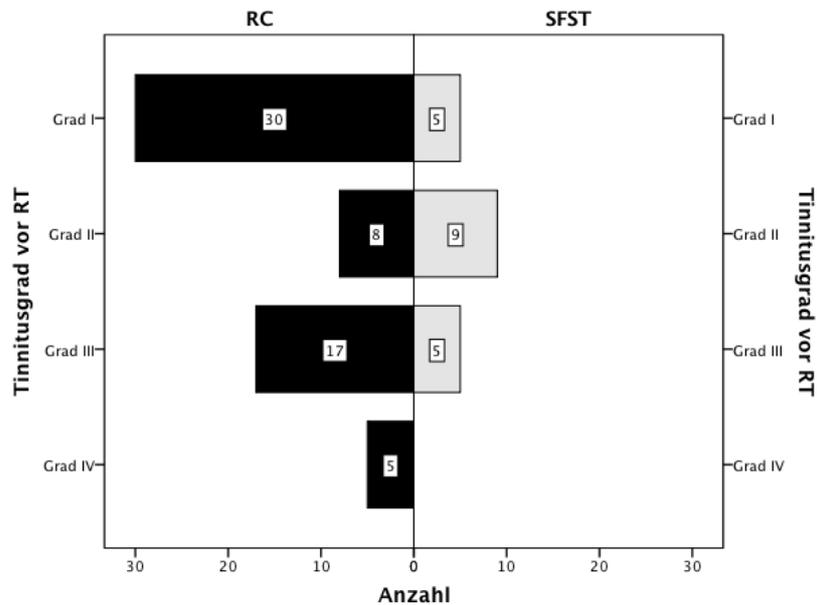


Diagramm 3-107: Tinnitusgrade vor RT

Nach Therapie wurde in beiden Gruppen kein neu aufgetretener Tinnitus beobachtet.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

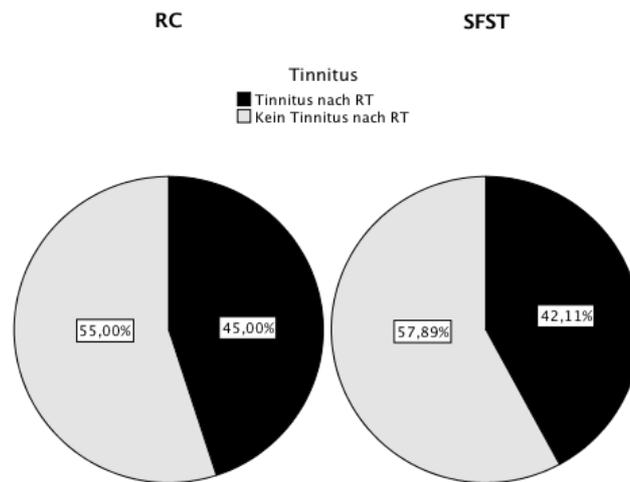


Diagramm 3-108: Tinnitusprävalenz nach RC und SFST

Auch hier werden wieder die Tinnitusgrade für den nach Therapie vorliegenden Tinnitus dargestellt (Diagramm 3-109).

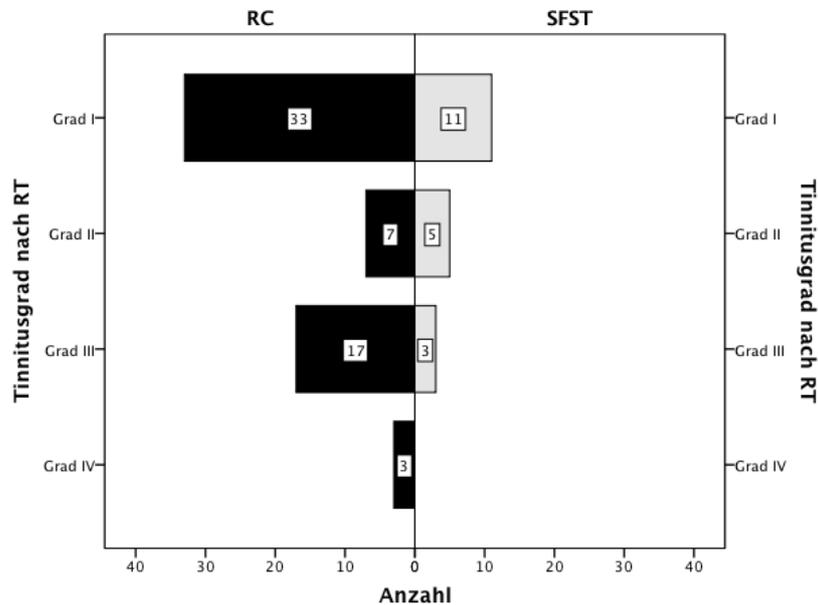


Diagramm 3-109: Tinnitusgrad nach RT

Dagegen wurde im Rahmen der Nachbeobachtung der Rückgang des Tinnitus in 9 Fällen registriert – 6 nach SFST und 3 Fälle nach RC. Einen Überblick über die Prävalenz von Tinnitus vor und nach Therapie bietet Diagramm 3-110.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

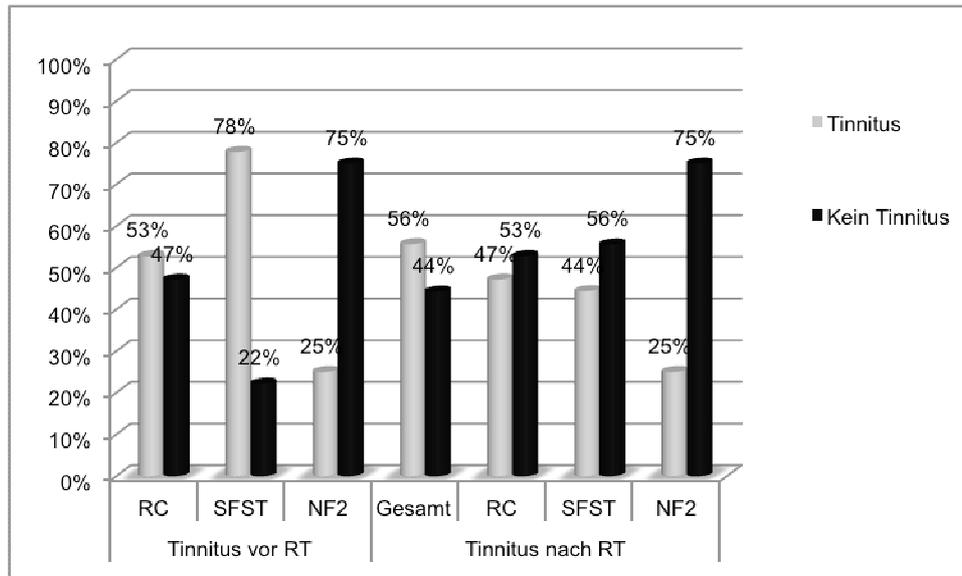


Diagramm 3-110: Tinnitusprävalenz vor und nach RC und SFST

In Diagramm 3-111 wird der prozentuale Tinnitusrückgang nach RT dargestellt.

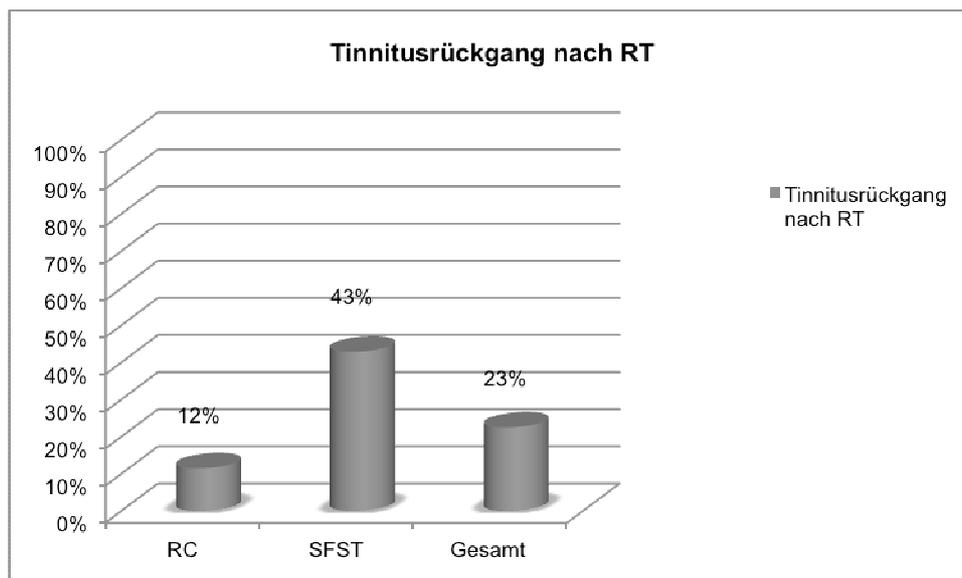


Diagramm 3-111: Tinnitusrückgang nach RC und SFST

In einer weiteren Kaplan-Meier-Regression des Freiburger Patientengutes kann man die Wahrscheinlichkeiten für einen Tinnitusrückgang über die Zeit betrachten. Der Log Rank-Vergleich der beiden Kurven fiel signifikant aus ($p=0,0001$). Die 2-, 3- und 5-Jahresrate für RC beträgt hier 100% und die 7-Jahresrate 75%. Für SFST betragen 2- und 3- Jahresrate 67% und 50,3%.

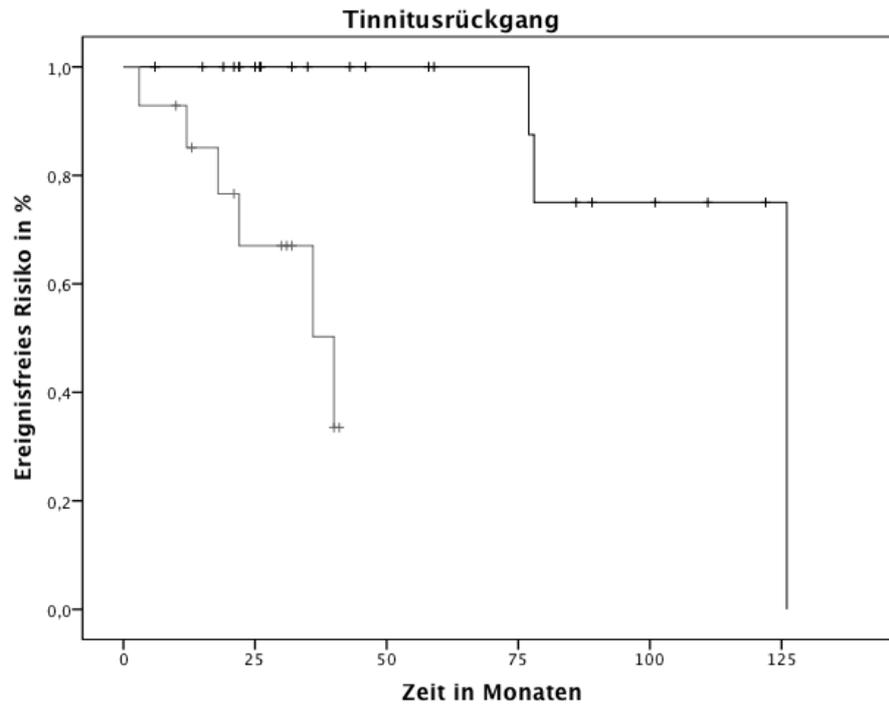


Diagramm 3-112: Ereignisfreie Zeit bis Tinnitusrückgang

Die Hazard-Funktion hilft zur Beurteilung der zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehenden Risiken für oder gegen ein Ereignis. Da sich in dieser Funktion im Verlauf der SFST-Kurve die RC-Kurve sich noch nicht von der Nulllinie abhebt kann für den für SFST bestehenden Nachsorgezeitraum keine Hazard-Ratio gebildet werden. Man kann jedoch sagen, dass für die ersten 79 Monate für RC ein Risiko von 0% für einen Tinnitusrückgang existiert, während nach SFST zum Zeitpunkt von 22 Monaten ein Hazard (Risiko) von 0,4 und nach 40 Monaten von 0,7 besteht. Dies entspricht zu den beiden Zeitpunkten einem 40%- und 70%-igen Risiko nach SFST einen Tinnitusrückgang zu erleben. Erst 80 Monaten nach RC ergibt sich für die Patienten ein Risiko von 30% ($H(80)=0,3$) für den Rückgang eines vorhandenen Tinnitus.

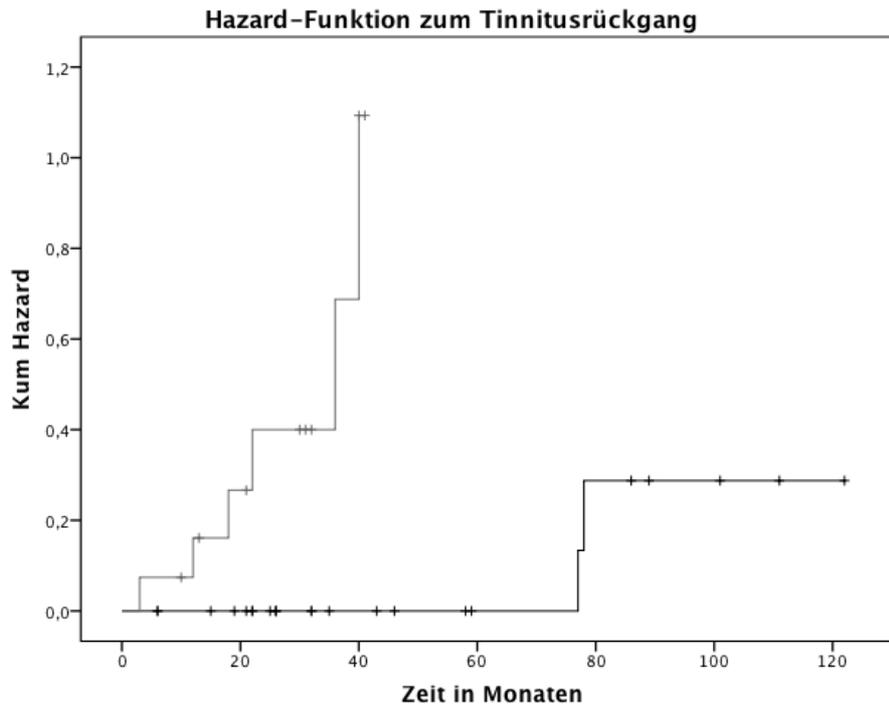


Diagramm 3-113: Hazardmodell für Tinnitusrückgang nach RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie)

Bezogen auf voroperierte Patienten oder NF-2-assoziierte VS gab es kein signifikant erhöhtes Vorliegen von Tinnitus vor Therapie. Posttherapeutisch lag bei 35 VS-Fällen noch ein Tinnitus vor, wobei nach RC noch in 26 Fällen ein Tinnitus präsent war und nach SFST noch in 12 Fällen. Nach Radiotherapie gab es allgemein keinen Fall eines neu aufgetretenen Tinnitus. Die Tinnitusrückgangsquote betrug nach RC 10,7% und nach SFST 42,9%. Auch posttherapeutisch gab es kein signifikant erhöhtes Vorliegen in Bezug auf Rezidivtherapie oder NF-2-Assoziation. Negativ korrelierte die Höhe des Tumolvolumens mit dem Grad des Tinnitus, was bedeutet, dass je kleiner das Volumen des VS, desto höher der Grad und die Wahrscheinlichkeit für Tinnitus. Der Schweregrad des Tinnitus erfuhr nach Radiotherapie eine leichte Verbesserung. Grad I lag vor Therapie in 32 Fällen vor und nach Therapie in 42 Fällen. Am stärksten war die Verbesserung des Tinnitus nach Therapie von prätherapeutisch Grad II zu posttherapeutisch Grad I. Nach Pearson korreliert der Grad des Tinnitus statistisch signifikant mit der Ausprägung der Fazialisparese nach House-Brackman ($p=0,003$) und mit dem Schweregrad der Nebenwirkungen nach RT ($p=0,047$).

3.2.4 Schonung des N. facialis

Betrachtet man die Prävalenz von Fazialispareesen vor und nach Therapie zusammen mit der Einteilung der Paresen nach House-Brackmann prä- und posttherapeutisch, sieht man an den Daten, dass nach RC eine neu aufgetretene Fazialisparese hinzukam. Wenn man sich

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

die Fälle einzeln ansieht, ergibt sich neben 3 Patienten, die innerhalb der Fazialisparesegrade eine Verbesserung ihres prätherapeutischen Grades um jeweils ein Grad nach oben machten auch in zwei Fällen ein gänzlicher Rückgang der prätherapeutisch vorliegenden Beschwerden (1x RC, 1x SFST). Gleichzeitig kam es nach RC in zwei Fällen zu einem Neuauftreten von Beschwerden - während ein Patient nach Therapie vorübergehend an leichten neu aufgetretenen Spasmen der linken Wanne litt, die nach 6-8 Wochen wieder verschwanden, ergab sich für einen Patienten eine leichte bleibende Fazialismundastschwäche. Beide Patienten wurden mit ED von 13 Gy behandelt. Für NF2-assoziierte VS gab es keine Änderung bzgl. des Fazialisfunktionsgrades.

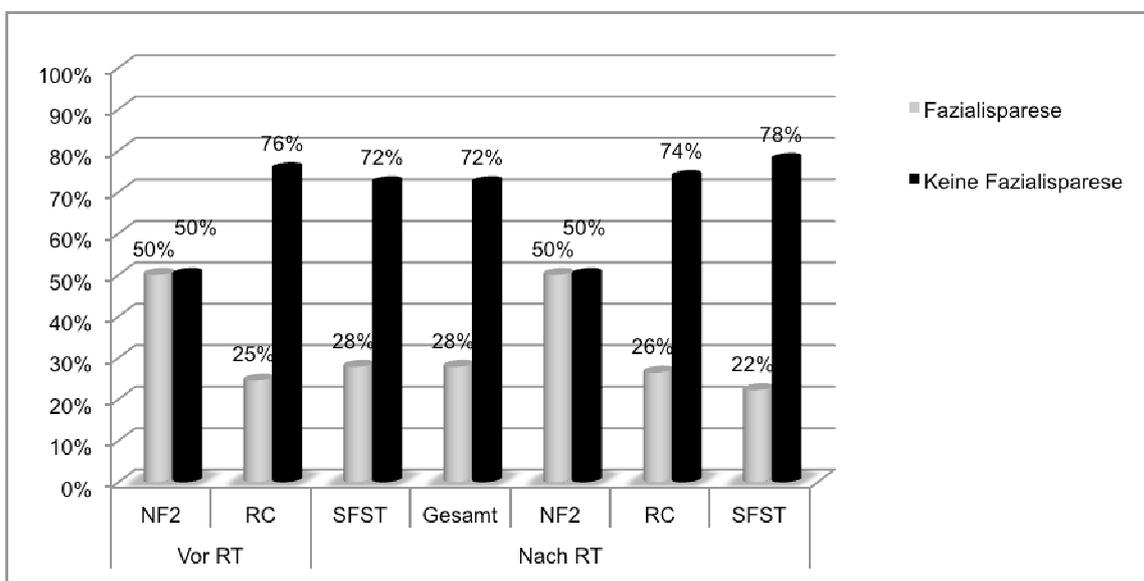


Diagramm 3-114: Prävalenz der Fazialisparese vor und nach Therapie

Die Wahrscheinlichkeit für die Rückbildung einer Fazialisneuropathie nach RC betrug somit 7,7% und nach SFST 20%. Das Risiko eines Neuauftretens von N.fazialis-assoziierten Symptomen umfasste hier nach RC 2% und nach SFST 0%. Die Tumorgöße korrelierte signifikant mit dem Grad der Fazialisparese und dem Grad der Hörminderung (je höher/schlechter der Grad, desto höhere Korrelation mit höherer Tumorgöße) (Tabelle 3-49).

Tabelle 3-49: Einteilung der Fazialispareesen vor und nach Therapie für RC, SFST und NF-2

| | House-Brackmann vor RT | | | | House-Brackmann nach RT | | | |
|----------|------------------------|---------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|---------|
| | NF-2 | RC | SFST | Gesamt | NF-2 | RC | SFST | Gesamt |
| Grad I | 4 | 40 | 13 | 57 | 4 | 39 | 14 | 57 |
| | 50,00% | 75,50% | 72,20% | 72,20% | 50,00% | 73,60% | 77,80% | 72,20% |
| Grad II | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| | 0,00% | 1,90% | 5,60% | 2,50% | 0,00% | 5,70% | 5,60% | 5,10% |
| Grad III | 3 | 3 | 3 | 9 | 3 | 3 | 2 | 8 |
| | 37,50% | 5,70% | 16,70% | 11,40% | 37,50% | 5,70% | 11,10% | 10,10% |
| Grad IV | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | 0,00% | 7,50% | 0,00% | 5,10% | 0,00% | 5,70% | 0,00% | 3,80% |
| Grad V | 1 | 4 | 0 | 5 | 1 | 4 | 0 | 5 |
| | 12,50% | 7,50% | 0,00% | 6,30% | 12,50% | 7,50% | 0,00% | 6,30% |
| Grad VI | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 0,00% | 1,90% | 5,60% | 2,50% | 0,00% | 1,90% | 5,60% | 2,50% |
| Alle | 8 | 53 | 18 | 79 | 8 | 53 | 18 | 79 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Fazialisnervenerhalt wurde anhand der Kaplan-Meier-Funktion geprüft. Hierbei ergab sich nach RC ein totaler Fazialisnervenerhalt (FNE) von 95,6% und nach SFST von 100% (Diagramm 3-115).

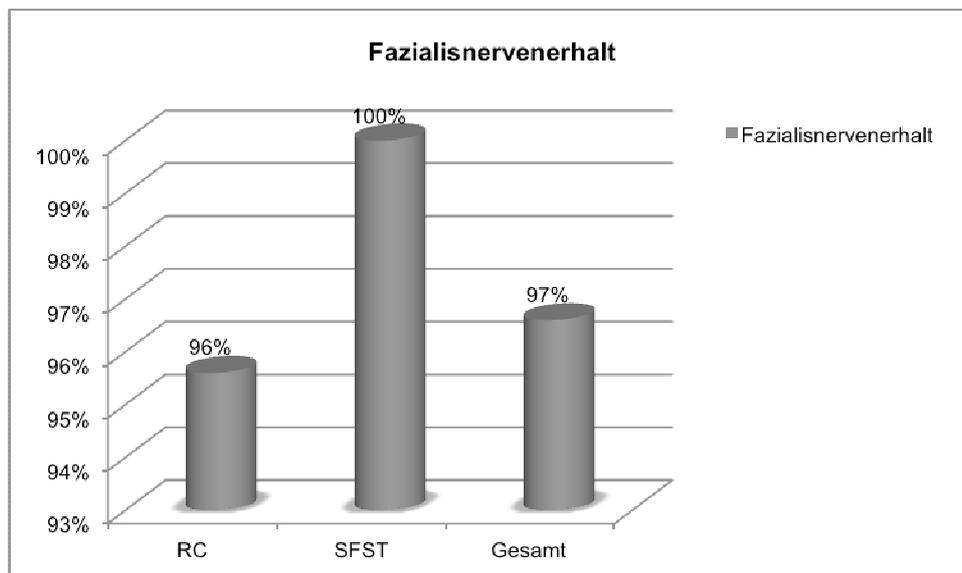


Diagramm 3-115: Fazialisnervenerhalt nach RC und SFST

Aus der Kaplan-Meier-Funktion lässt sich anhand der Kurven der jeweilige Jahreserhalt für RC oder SFST ablesen. Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen beiden Kurven nicht ($p=0,46$) (Diagramm 3-116).

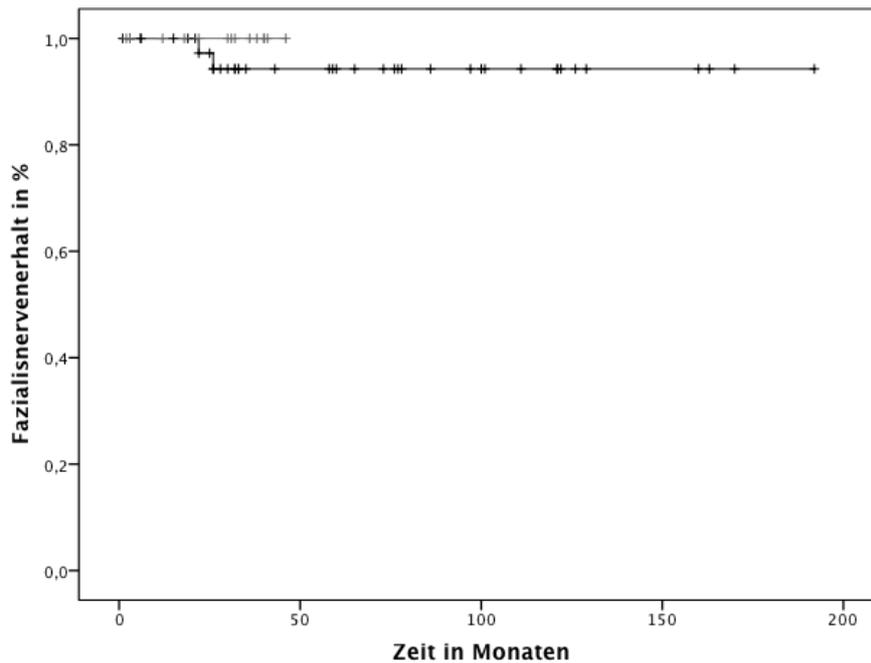


Diagramm 3-116: Fazialisnervenerhalt nach RC und SFST

Der 2- und 3- Jahreserhalt nach RC entsprach 97,2% und 94,3% bis über die gesamte Nachsorgezeit hinaus (>15 Jahre). Für SFST betragen 1- und 2-Jahreserhalt über 41 Monate beobachtet 100%. Die Hazardfunktion zeigt eine auf der Nulllinie verlaufende SFST-Kurve für die bestehende Nachkontrollzeit. Somit wurde im Rahmen der SFST keine Fazialisneuropathie registriert und das Risiko geht für die gesamte Zeit gegen Null. Nach RC kann man für den Zeitpunkt von 24 ein Hazard von 0,028 und für 27 Monate ein Hazard von 0,059 ablesen. D.h. für den Zeitpunkt von 24 und 27 Monaten nach Therapie besteht jeweils das Risiko von knapp 3% und dann knapp 6% für eine sich ereignende FNP.

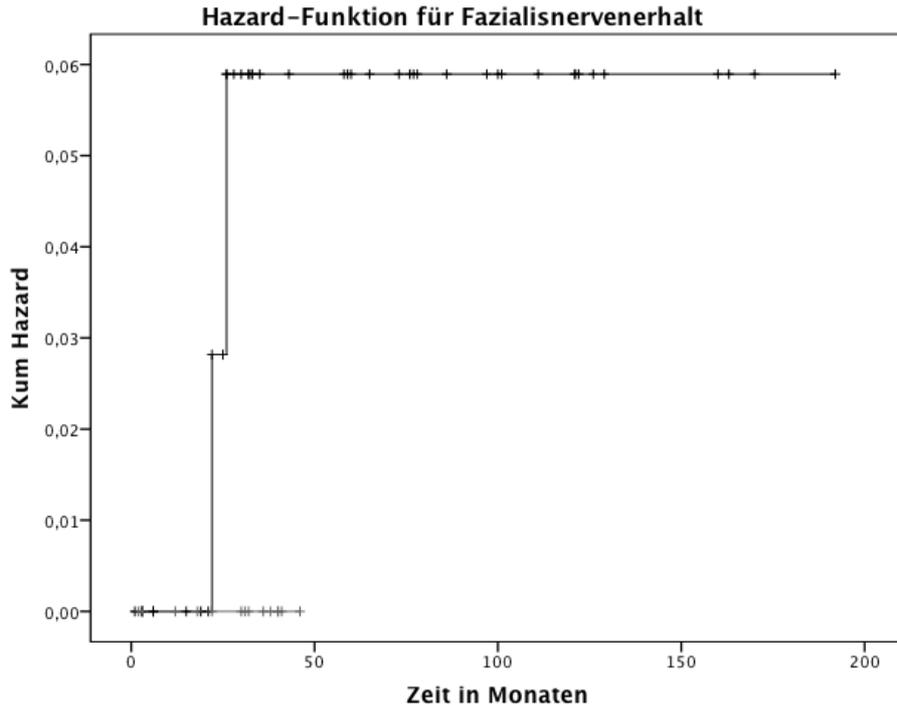


Diagramm 3-117: Hazard-Funktion für Fazialisnervenerhalt nach RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie)

Des weiteren korreliert der Grad der Fazialisparese statistisch signifikant mit dem Grad des Hörverlustes nach Gardner-Robertson ($p=0,0002$) und dem Grad der Tinnitusausrprägung ($p=0,003$).

3.2.5 Schonung des N. trigeminus

Trigeminopathien lagen vor Radiotherapie in 20,3% der Fälle vor. Davon gab es 13 Fälle in der RC-Gruppe und 2 Fälle in der SFST-Gruppe. Nach RC war die pathologische trigeminale Symptomatik vollständig rückläufig in 4 Fällen. Neu aufgetretene Trigeminopathien ließen sich nach RC in 3 Fällen feststellen, wobei in einem Fall die Symptomatik erst 2 Jahre nach RC auftrat und hinterfragt werden muss, ob dieses Auftreten als Konsequenz der RT verstanden werden soll. Sowohl nach SFST, als auch bei Vorliegen einer NF-2, konnten keine vollständigen Rückläufigkeiten oder Neuauftreten der Symptome registriert werden. Damit ergibt sich für die RC eine Rückbildungswahrscheinlichkeit für Trigeminopathien von 30,8% und das Risiko für ein Neuauftreten von pathologischen Symptomen oder Defiziten von 7,5% inklusive des Falles mit der Latenz über zwei Jahre und unter Ausklammerung diesen Falles von 5%. Die allgemeine Inzidenz für für TNP nach RT entspricht 4,8%.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

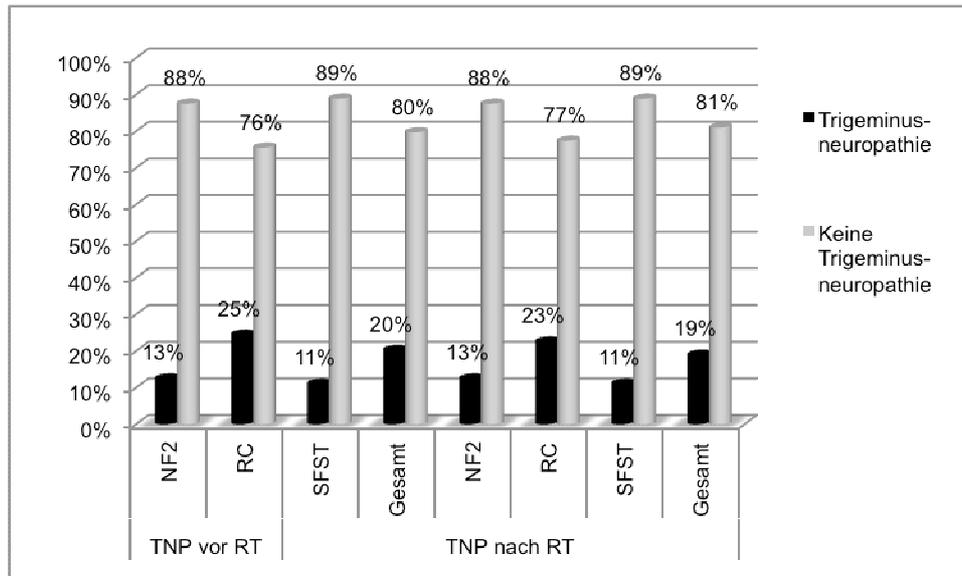


Diagramm 3-118: Prävalenz der Trigemini-neuropathie vor und nach Therapie für RC, SFST und NF-2

Insgesamt lagen prätherapeutisch in der befragten Allgemeinheit von 54 Patienten 9 Fälle (17%) mit Trigemini-neuropathie vor. Vor Therapie beklagten 7 der 39 Befragten aus der RC-Gruppe eine Trigemini-neuropathie (18%) und 2 Kandidaten der 12 SFST-Kandidaten (17%). Während 6 Monate nach RC ein Patient bereits keine Trigemini-neuropathie mehr feststellen konnte, litten 4 Befragte an einer leichten neu aufgetretenen ipsilateralen Hypästhesie (10%), sowie ein Patient nach SFST (8,3%). Bis auf die Beschwerden zweier Patienten gingen die Irritationen (Kribbeln an der Stirn und diffuse Hypästhesien ipsilateral) bis zum Zeitpunkt der Befragung mit der Frage nach aktuellen Beeinträchtigungen zurück. Es blieben nur bei einem Patienten eine Hypästhesie im Bereich des 3. Trigemini-nastes und bei einem anderen Patienten eine ipsilaterale Hypästhesie im Bereich von Mund und Auge. Der Trigemini-nervenerhalt (TNE) kann wie der FNE mit der Kaplan-Meier-Funktion untersucht werden. Aus Diagramm 3-119 ergeben sich für RC 96% Gesamt-TNE und für SFST 100%. Zwischen beiden Kurven der KMF können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,5$).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

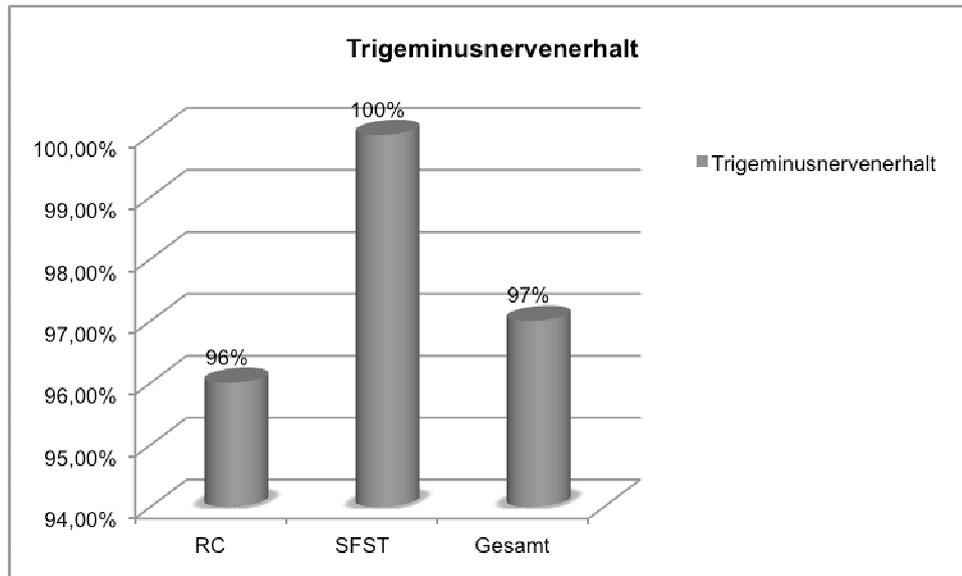


Diagramm 3-119: Trigeminusnervenerhalt nach RC und SFST

2- und 3- Jahreserhaltsraten betragen für RC 97,4% und 94,3% bis > 15 Jahre KNB. Für SFST liegen die Raten bei 100% bis 41 Monate KNB.

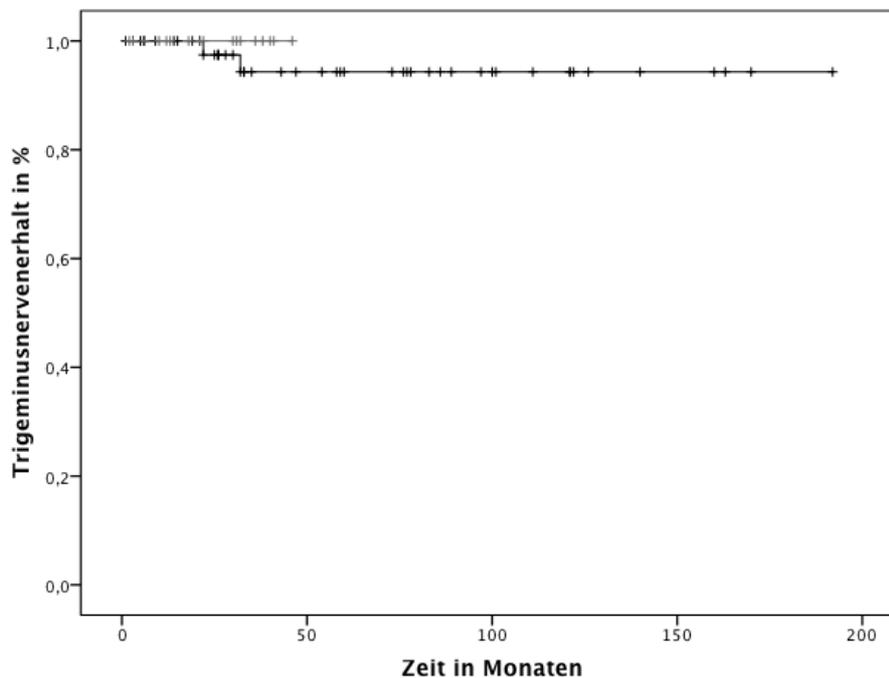


Diagramm 3-120: Trigeminusnervenerhalt nach RC und SFST

Die Hazard-Funktion zum TNE zeigt für die SFST-Kurve einen Verlauf für die gesamte KNB auf der Nulllinie. Dies entspricht einem Risiko von 0% für eine sich zu ereignende TNP. Die RC-Kurve steigt schon früh auf mit Plateaus bei 25 und 35 Monaten, die jeweils ein Hazard von 0,026 und 0,059 aufweisen. Für den Zeitpunkt von 25 Monaten nach RC besteht

demnach ein Risiko von knapp 3% für eine TNP und nach 35 Monaten für bis zu 180 Monate ein Risiko von knapp 6%.

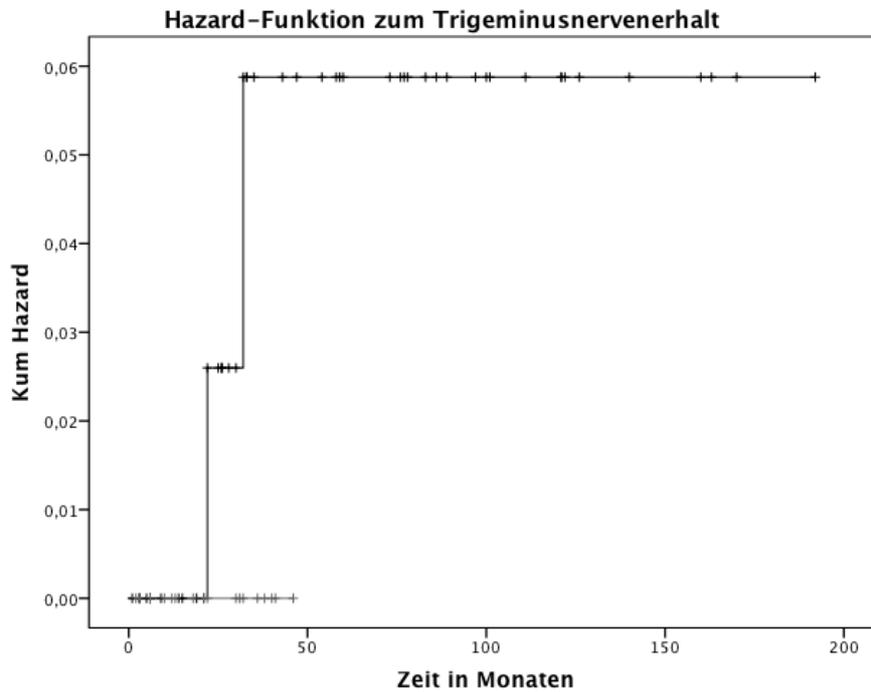


Diagramm 3-121: Hazardfunktion zu Trigemiusnervenerhalt nach RC und SFST

3.2.6 Schwindel und Gangunsicherheit

Schwindel und Gangunsicherheit wurden getrennt voneinander erhoben.

3.2.6.1 Vertigo

Vertigo lag insgesamt bei 53% der 79 VS-Fälle vor.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

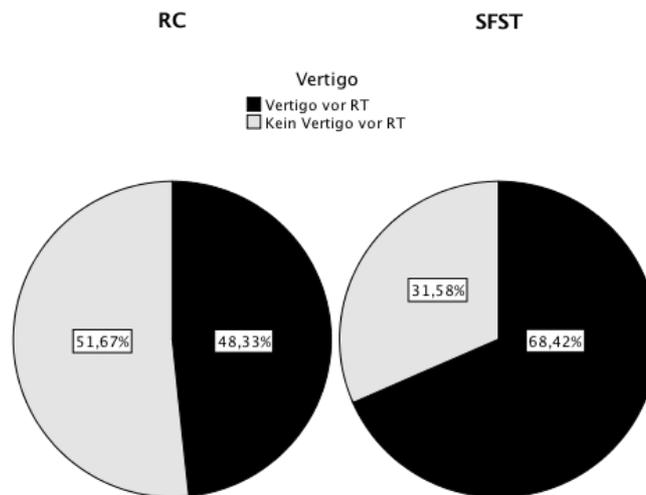


Diagramm 3-122: Vertigoprävalenz vor RC und SFST

Auch die Vertigograde wurden vor Therapie festgestellt (Diagramm 3-123).

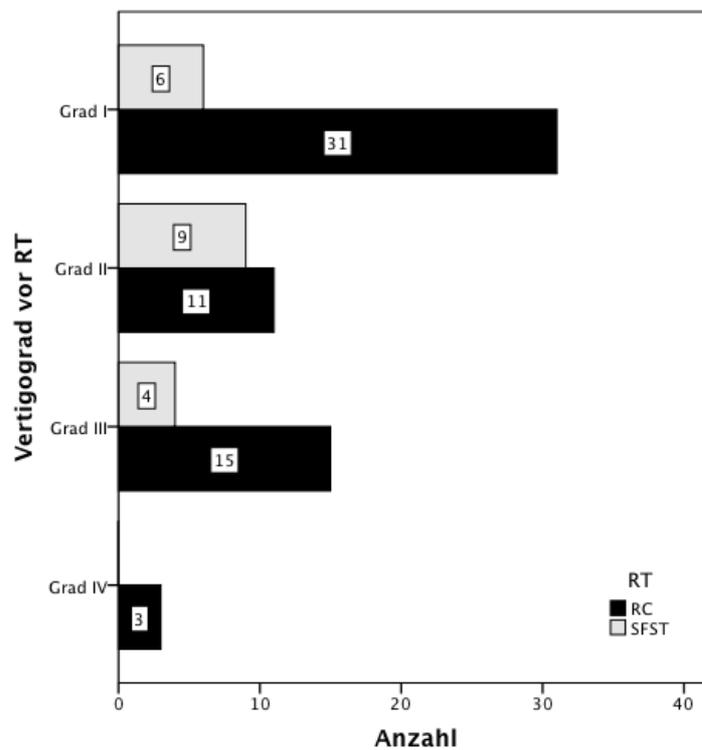


Diagramm 3-123: Vertigograde vor RC und SFST

Nach Therapie wurde der Schwindel noch bei knapp 42% diagnostiziert.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

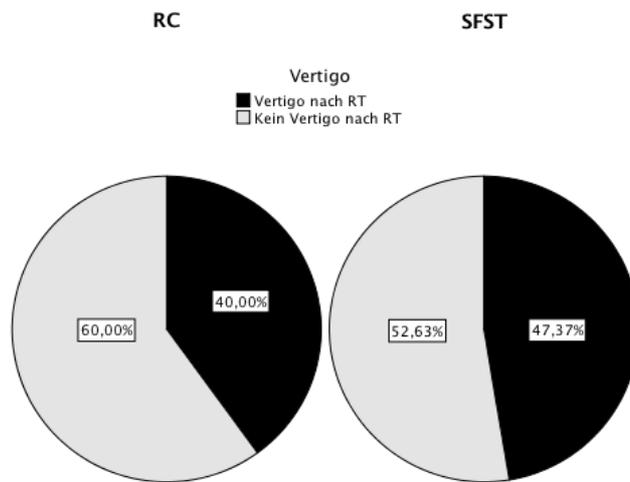


Diagramm 3-124: Vertigoprävalenz nach RC und SFST

Auch nach Therapie wurden die Vertigograde evaluiert (Diagramm 3-125).

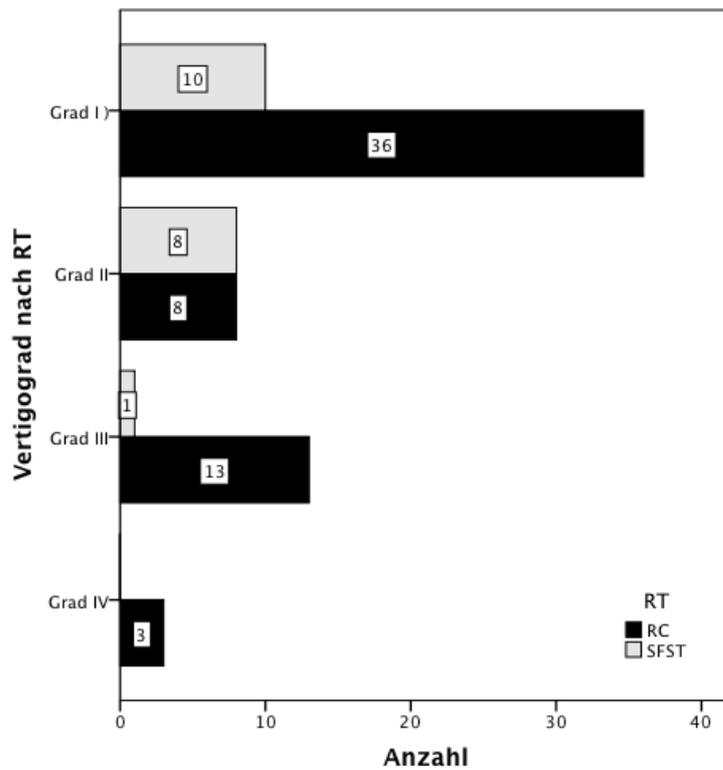


Diagramm 3-125: Vertigograde nach RC und SFST

Einen Überblick über die Vertigo-Prävalenz schafft Diagramm 3-126.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

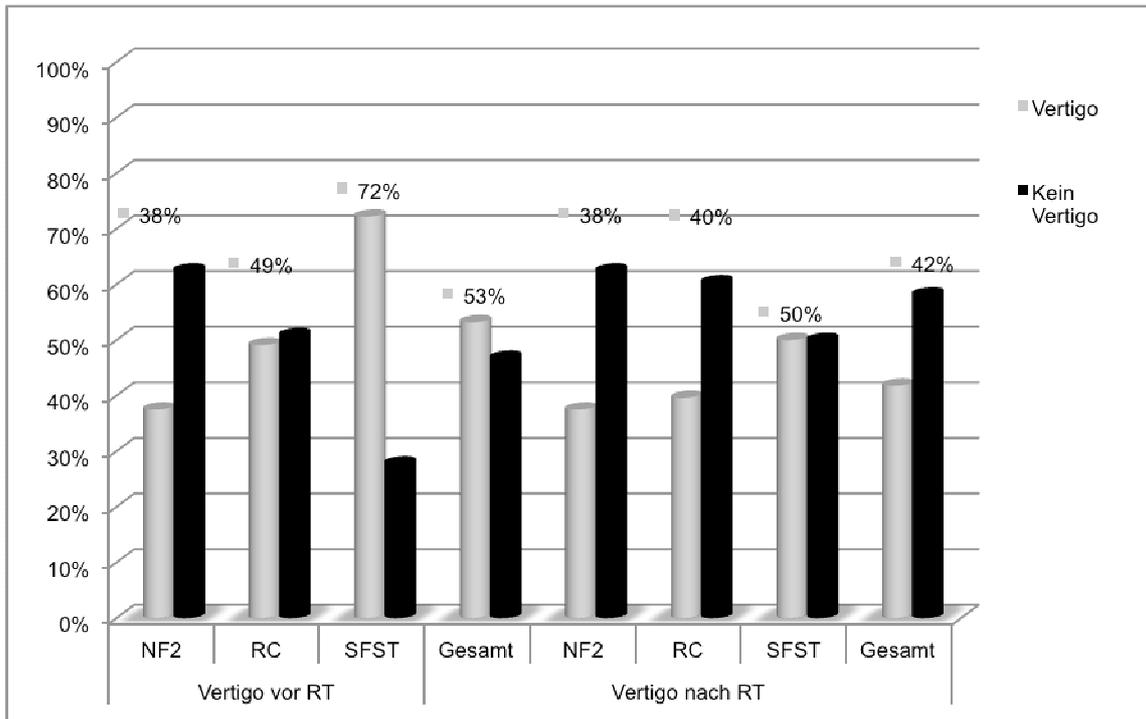


Diagramm 3-126: Vertigoprävalenz vor und nach RC, SFST und bei NF-2

Nach RC kam es zum Rückgang des Schwindelgefühls bei 5 VS-Fällen und nach SFST bei 4 VS-Patienten. Damit ergibt sich nach RC eine Schwindelrückgangswahrscheinlichkeit von 19% und nach SFST von 31%. Bei den NF-2-assoziierten VS gab es keine Änderung. Für das Vorliegen von Schwindel prä- und posttherapeutisch in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Therapie oder als Primärtherapie ergeben sich keine signifikanten Werte.

3.2.6.2 Gangunsicherheit

Gangunsicherheit wurde in insgesamt 29 VS-Fällen detektiert. Eine Übersicht über die Prävalenzen für GU vor und nach Therapie gibt Diagramm 3-127.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

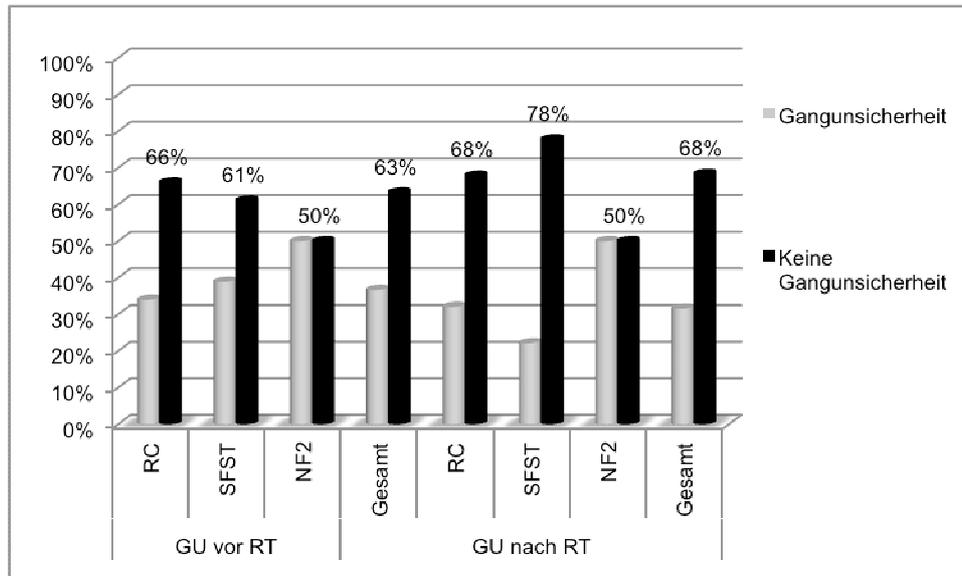


Diagramm 3-127: Vertigoprävalenz vor und nach Therapie

Die zugehörigen Vertigograde werden in Diagramm 3-128 dargestellt.

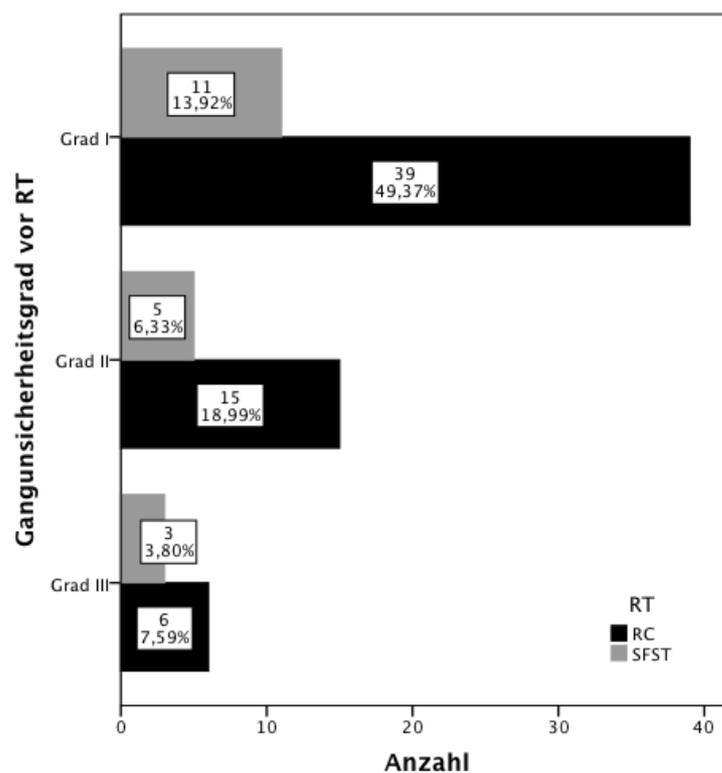


Diagramm 3-128: GU-Grad vor RC und SFST

Nach Therapie kam es im Durchschnitt zum Rückgang der GU in 4 Fällen und damit zur Verbesserung von 14% der prätherapeutisch registrierten Gangunsicherheits-Fälle. Auch hier sind die Gradeinteilungen für die betroffenen Patienten vorhanden (Diagramm 3-129).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

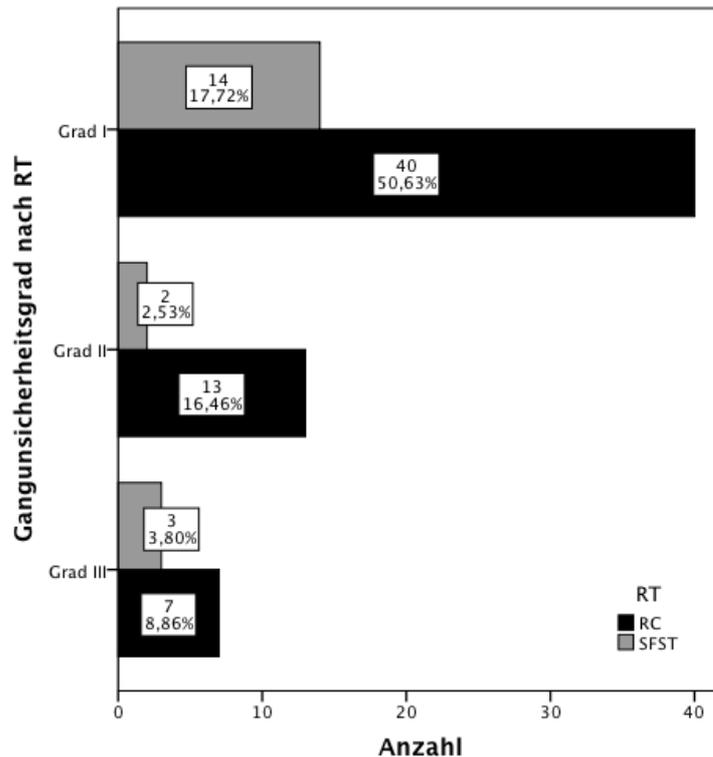


Diagramm 3-129: GU-Grad nach RC und SFST

Nach RC kam es zu einer Rückgangswahrscheinlichkeit von ca. 5,5% und nach SFST von 43%. Für Betrachtungen der Gangunsicherheit für voroperierte oder primär radiotherapierte VS ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Während Patientenalter und Gangunsicherheit nicht signifikant korrelieren, ergibt sich für Vertigo in Abhängigkeit vom Alter eine 2-seitige, signifikante Korrelation nach Spearman-Rho und Kendall-Tau-b (nichtparametrisch) ($p=0,029$). Statistisch signifikante Korrelationen nach Pearson wurden gefunden zwischen Vertigoegrad und Gangunsicherheit ($p=0,008$).

3.2.7 Posttherapeutische Nebenwirkungen

Die Einteilung der unerwünschten Effekte nach Radiotherapie wird zunächst nach Grad A, B oder C eingeteilt. Hier wird definiert, ob die Symptome vorübergehend, permanent subjektiv oder permanent objektivierbar vorliegen. Jedes vorliegende Symptom soll wiederum nach dem Grading I-IV eingeteilt werden, welches den Schweregrad des Symptoms definiert. Insgesamt werden bei 27 der 79 Patienten (34%) Nebenwirkungen der Therapie festgestellt. Nach RC klagten 12 Patienten über temporäre Symptome (Grad A) und 4 Patienten über Symptome des Grades B. Nach SFST werden bei 11 der 19 Patienten temporäre Symptome (Grad A) beobachtet. Insgesamt liegen keine UW Grad C vor (Diagramm 3-130).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

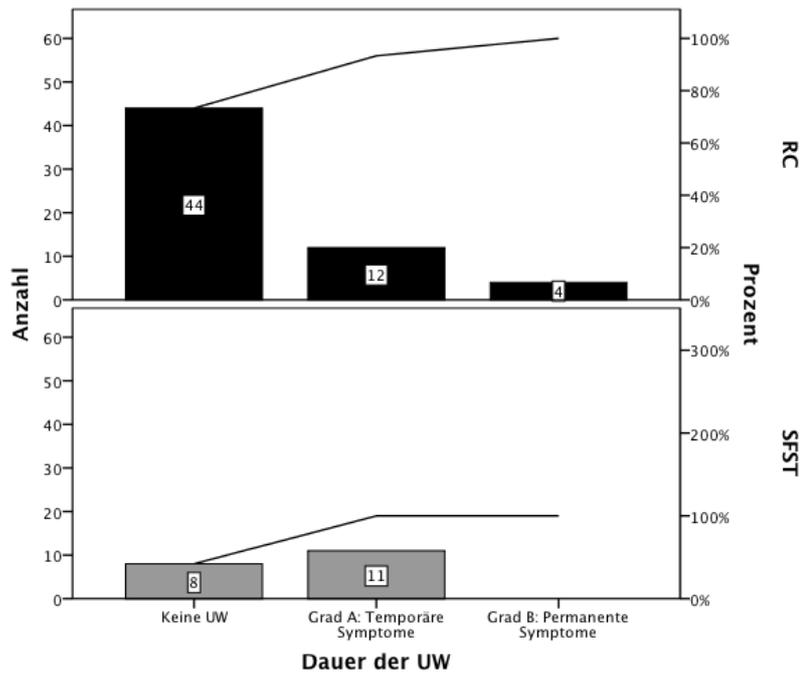


Diagramm 3-130: Graduierung der UWs nach RT in Persistenz

Die Symptome nach RC werden in 13 Fällen Grad II (leichte UW) und in 3 Fällen Grad III (mäßige UW) zugeteilt (Diagramm 3-131). Nach SFST werden die detektierten Symptome alle dem Schweregrad II zugeordnet. Insgesamt werden 80% der Symptome dem leichtesten Schweregrad II zugeordnet und keine Symptome des schwersten Grades IV werden diagnostiziert.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

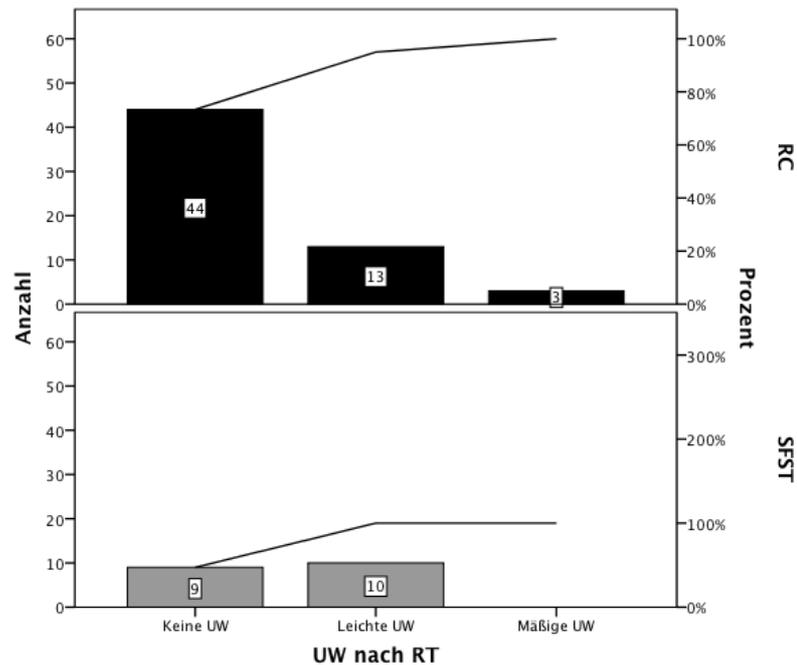


Diagramm 3-131: Gradierung der UWs nach RT nach der Schwere

Nach RC besteht eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UWs von 26,7% und im Speziellen für temporäre Symptome von 20% und für bleibende Symptome von 6,7%. Für die fraktionierte Therapie ergeben sich Risikoeinschätzungen von 57,9% für das Auftreten von UWs, wobei hier nur temporäre und keine permanenten Symptome registriert werden (Diagramm 3-132).

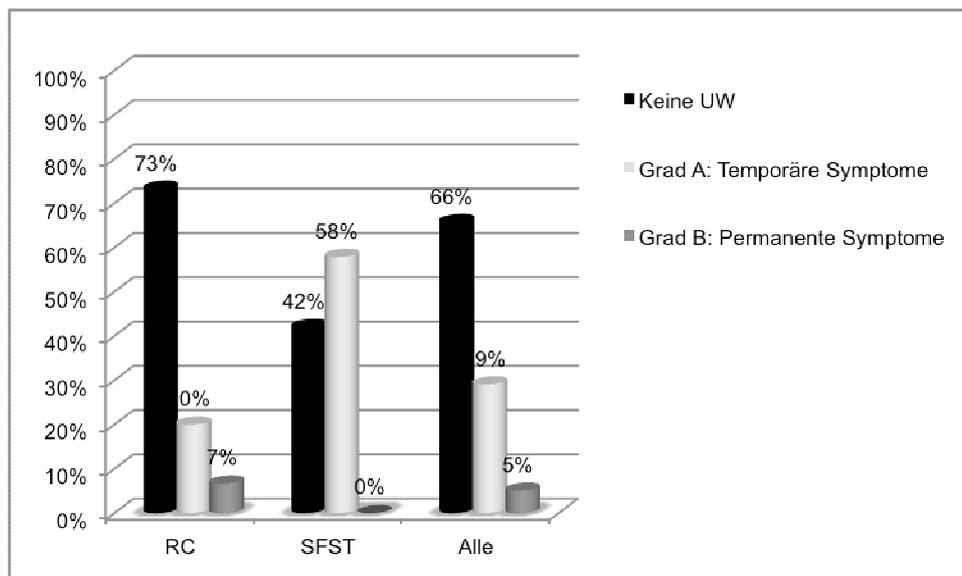


Diagramm 3-132: UW-Prävalenz nach Dauerhaftigkeit für RC und SFST

Für das Auftreten von Nebenwirkungen konnten keine signifikanten Korrelationen mit neurologischer Symptomatik, Tumorgöße oder Hörvermögen gefunden werden.

3.2.8 FVSLQS-assozierte Ergebnisse

Getrennt von den erhobenen Ergebnissen aus Untersuchungen und retrospektiver Recherche werden die Daten aus der schriftlichen Patientenbefragung zur Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung aufgezeigt. Die Prozentangaben in den Diagrammen sind nicht auf alle befragten Patienten (N=54) bezogen, sondern jeweils auf die Befragten, die auf diese Frage geantwortet haben.

3.2.8.1 Hörvermögen und neurologische Symptomatik

Tumorkontrolle

In der befragten Population hatten drei (5,6%) der 54 Patienten im Laufe der Nachbeobachtungszeit einen Progress (Diagramm 3-133). Davon ereigneten sich ein Progress in der fraktioniert behandelten Gruppe und zwei Progresse in der Gruppe der Radiochirurgie. Verkleinert haben sich 13 VS (24%) – 11 nach RC und 2 nach SFST und 38 VS (70,4%) blieben konstant.

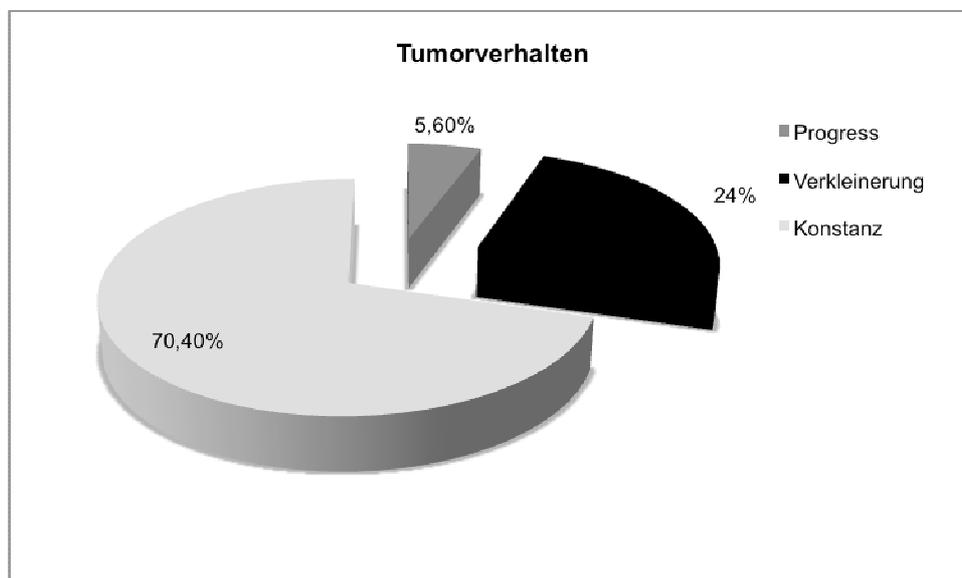


Diagramm 3-133: Tumorverhalten der Patienten in der befragten Population nach RT

Die Tumorkontrolle nach Kaplan-Meier betrug nach RC in der befragten Kohorte nach 10 Jahren 100%, bis 128 Monate 89% und bis 15 Jahre 71%. Nach SFST betrug die Tumorkontrolle bis über 2 Jahre 100% und bis knapp 4 Jahre 88% (45 Mo). Die wichtigsten Parameter aus den Auswertungen für die VS nach RC und SFST enthalten Tabelle 3-50 und

Tabelle 3-51.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Tabelle 3-50: Parameter der Fragebogenkohorte für RC

| Fragebogenkohorte RC (N=42) | | | | | |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| RC-Fälle | Max. Ø (mm) | Alter bei RT (Jahre) | PTV (mm ³) | Nachbeobachtungszeit (Monate) | Lokalkontrollzeit (Monate) |
| Mittelwert | 14,6 | 60,31 | 1915,35 | 82,95 | 66,69 |
| Median | 13 | 61 | 981,35 | 77 | 54 |
| Standardabweichung | 6,239 | 12,322 | 2243,541 | 51,105 | 47,396 |
| g | | | 7 | | |
| Minimum | 6 | 32 | 99,4 | 19 | 8 |
| Maximum | 35 | 80 | 9010 | 192 | 180 |

Tabelle 3-51: Parameter der Fragebogenkohorte für SFST

| Fragebogenkohorte SFST (N=12) | | | | | |
|-------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| RC-Fälle | Max. Ø (mm) | Alter bei RT (Jahre) | PTV (mm ³) | Nachbeobachtungszeit (Monate) | Lokalkontrollzeit (Monate) |
| Mittelwert | 18,92 | 62,83 | 13307,5 | 35,67 | 30,33 |
| Median | 17 | 64,5 | 3500 | 37 | 30 |
| Standardabweichung | 9,83 | 11,684 | 30825,732 | 8,958 | 8,845 |
| g | | | 1 | | |
| Minimum | 7 | 34 | 300 | 21 | 15 |
| Maximum | 38 | 80 | 110000 | 51 | 45 |

Die in der befragten Population vorhandenen VS waren zu 48% rechts lokalisiert, zu 44,5% links und zu 7,5% beidseits, wobei nur nur 50% darunter NF-2-assoziiert waren. Rein intrameatal gelegen waren 43% und voroperiert 20% (Tabelle 3-52).

Tabelle 3-52: Eigenschaften der VS in der befragten Patientengruppe

| VS-Eigenschaften der Patientenbefragung | | RC | SFST | NF-2 | Gesamt |
|---|---------------------|----|------|------|--------|
| Lokalisation | rechts | 17 | 8 | 1 | 26 |
| | links | 21 | 3 | - | 24 |
| | beidseits | 1 | 1 | 2 | 4 |
| RT Seite | rechts | 18 | 9 | 2 | 29 |
| | links | 21 | 3 | 1 | 25 |
| Vor-OP ipsi | Keine VorOP | 32 | 8 | 3 | 43 |
| | Komplette Resektion | 3 | 1 | - | 4 |
| | Teilresektion | 2 | 2 | - | 4 |
| | Multiple OPs | 2 | 1 | - | 3 |
| Lage des VS | Extrameatal | 19 | 9 | 3 | 31 |
| | Rein intrameatal | 20 | 3 | - | 23 |
| Verhalten | Regression | 10 | 2 | 1 | 13 |
| | Konstanz | 28 | 9 | 1 | 38 |
| | Progress | 1 | 1 | 1 | 3 |
| NF-2 | Spontanmutation | 2 | - | - | 2 |
| | Familiäre NF-2 | 1 | - | - | 1 |
| Gesamt | | 3 | 42 | 12 | 54 |

Hörerhalt

Die Daten zur subjektiven Einschätzung des Hörvermögens über den seit der Therapie vergangenen Zeitraum und die Entwicklung des Gehörs wurden der Patientenbefragung entnommen. Einen Überblick über die Prävalenz des Nutzgehörs für das befragte Patientengut gibt Diagramm 3-134.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

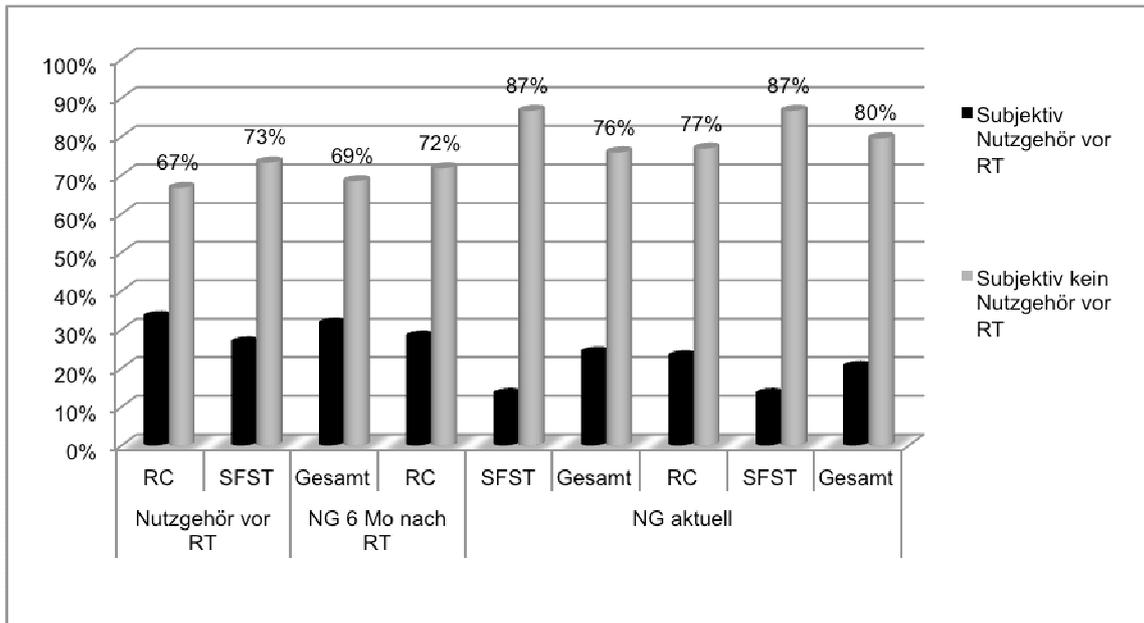


Diagramm 3-134: Prävalenz des Nutzgehörs im Rahmen der Befragung

Insgesamt ergibt sich für das befragte Patientengut 6 Monate nach Radiotherapie eine Hörverbesserungsquote von knapp 4% während insgesamt 58% der Patienten keine Gehörveränderung bemerkten und ca. 39% nach RC über eine Verschlechterung klagten. Für den Zeitpunkt der 6 Monate nach Therapie ergab sich nach RC eine subjektive Verbesserung des Gehörs in 5% der Fälle und verschlechtertes Hörempfinden in 41%, während 54% über keine Höränderung klagten (Diagramm 3-135).

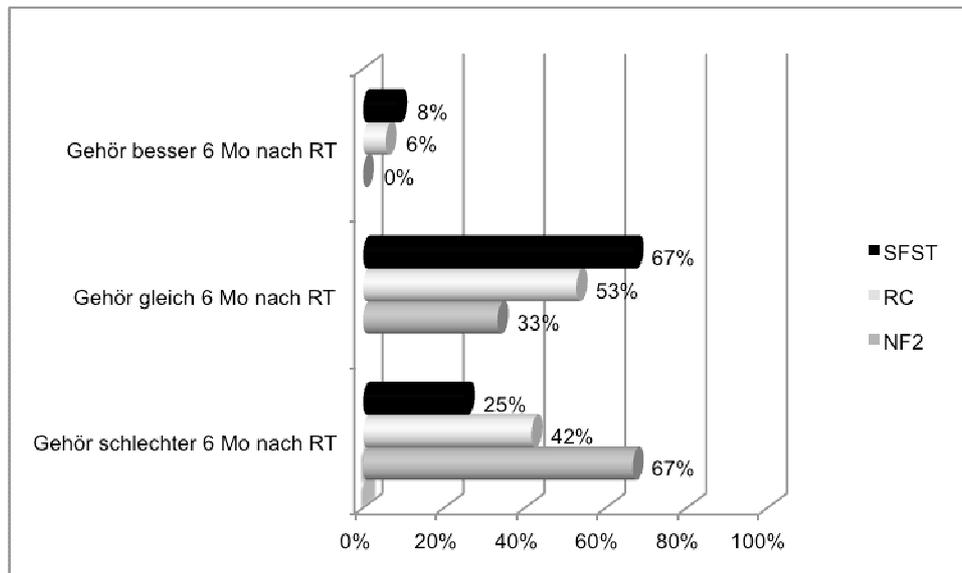


Diagramm 3-135: Gehörentwicklung im befragten Patientengut 6 Monate nach RT

Eine Hörverbesserung konnte für die SFST-Patienten erst nach mehr als 6 Monaten festgestellt werden, sodass zum Zeitpunkt der Befragung 8,3% über eine Hörverbesserung,

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

67% über konstantes Gehör und 25% über eine subjektive Verschlechterung berichteten (Diagramm 3-136).

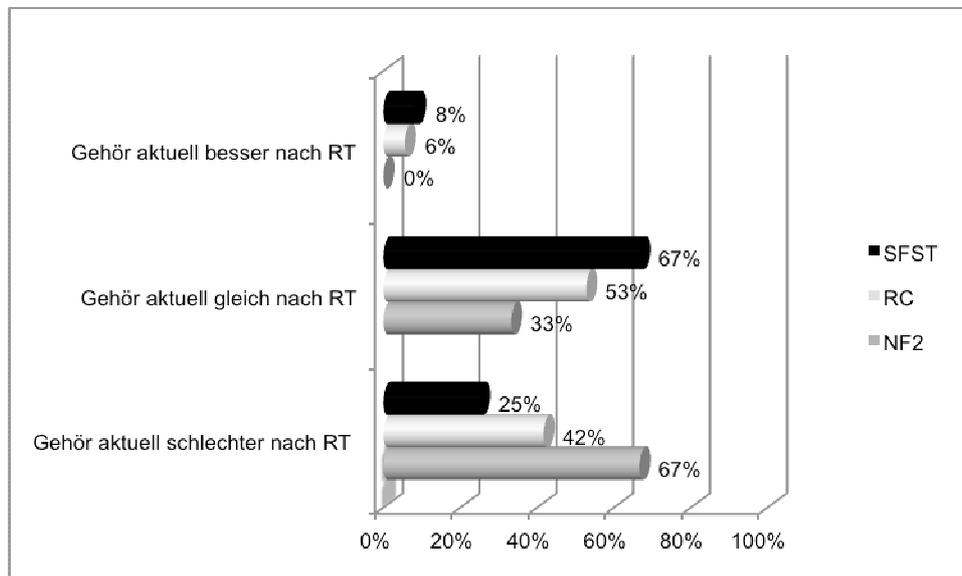


Diagramm 3-136: Gehörentwicklung im befragten Patientengut aktuell zum Zeitpunkt der Befragung

Für die radiochirurgische Fraktion ergaben sich zum Befragungszeitpunkt für knapp 6% eine Verbesserung des Gehörs seit Therapie, für 53% eine Hörkonstanz und für 42% eine Verschlechterung nach eigener Einschätzung. Der Hörstatus während SFST unterschied sich in den Befragungsergebnissen nicht vom Gehör vor RT.

Tinnitusverhalten

Die Ergebnisse zur Patientenbefragung liefern das Vorliegen von Tinnitus bei 24 Befragten nach RC (57%) und bei 9 Befragten nach SFST (75%), wie in Diagramm 3-137 dargestellt.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

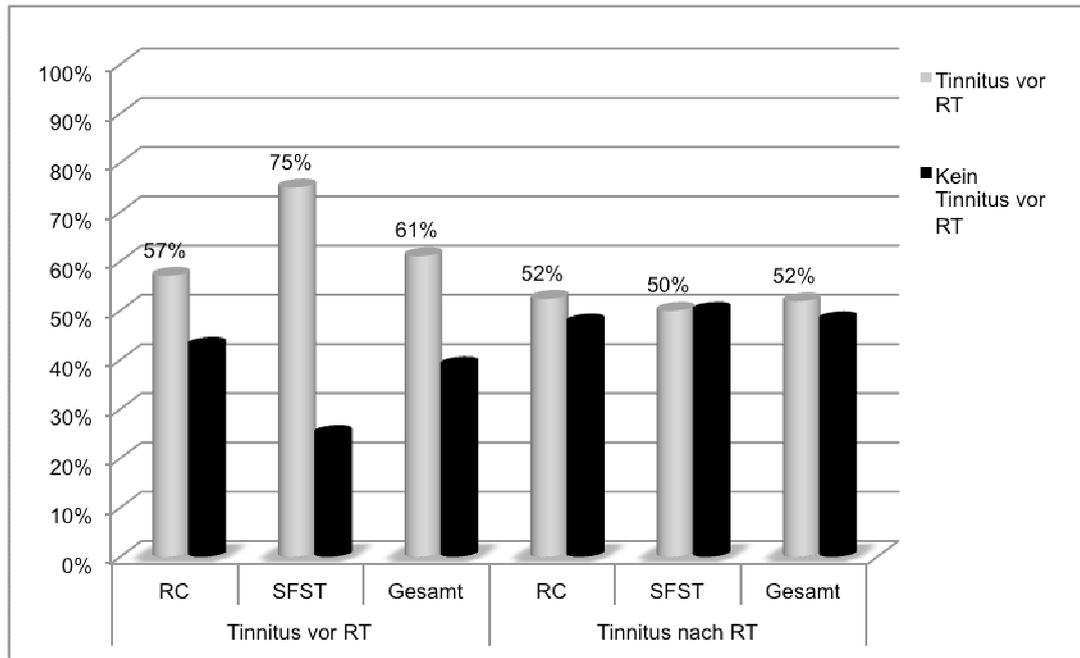


Diagramm 3-137: Tinnitusprävalenz unter den befragten Patienten vor und nach RT

Nach RC konnten 2 Befragte und nach SFST 3 Befragte von ihrem Tinnitus geheilt werden. Das entspricht einer Heilungsquote von 33% nach SFST und 8% nach RC und einer durchschnittlichen Tinnitusrückgangsquote von 15% nach RT.

Schonung des N. facialis

In Bezug auf das Vorliegen einer Fazialisparese vor, während, 6 Monate nach RT und aktuell sollten die Patienten in der Befragung über subjektiv erkennbare Verbesserungen oder Verschlechterungen berichten. Von den befragten Patienten wiesen insgesamt 9 Patienten (17%) vor RT eine Fazialisparese auf (Diagramm 3-138).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

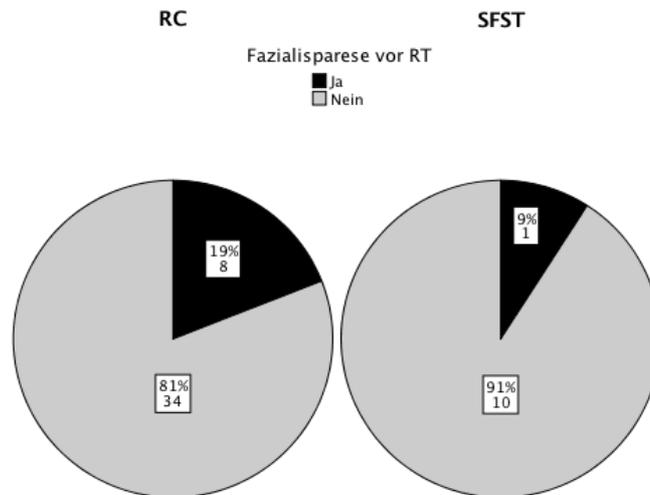


Diagramm 3-138: Prävalenz der Fazialisparese vor RC und SFST

Die Prävalenz von Fazialispareesen für die Zeit 6 Monate nach Therapie wird in Diagramm 3-139 dargestellt.

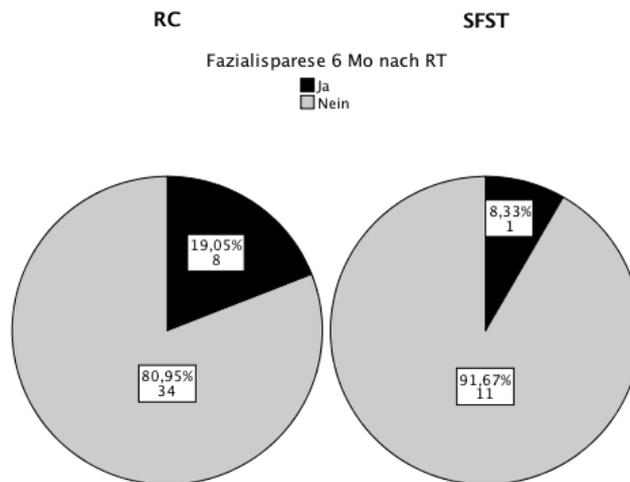


Diagramm 3-139: Prävalenz der Fazialisparese 6 Monate nach RC und SFST

8 der 39 Befragten aus der RC-Gruppe (20,5%) litten vor Therapie an einer Fazialisparese und 1 Patient der 11 SFST-Befragten (9%). Bei einem Befragten kam es nach SFST zu einem Rückgang der Beschwerden, sodass er bereits 6 Monate nach RT keine Ausfälle mehr zu beklagen hatte. Drei Patienten konnten 6 Monate nach RT (1 x SFST, 2 x RC) zwar

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

keinen Rückgang, aber eine Besserung der vorherigen Fazialisfunktion feststellen. In Diagramm 3-140 wird das Vorkommen von FNP zum Zeitpunkt der Befragung bildlich dargestellt.

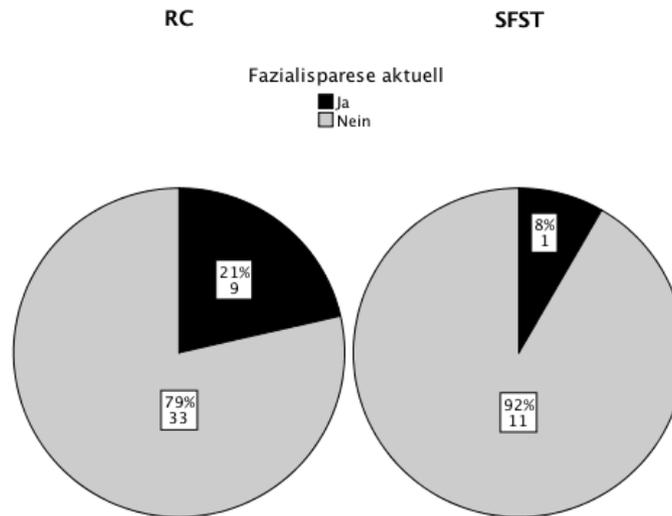


Diagramm 3-140: Prävalenz der Fazialispareesen zum Zeitpunkt der Befragung nach RC und SFST

Zum Zeitpunkt der Befragung beschrieb ein Patient bei bleibender Parese eine deutliche Verbesserung. Ein RC-Patient, der über neu aufgetretene Beschwerden nach RT klagte, konnte inzwischen einen vollständigen Rückgang der Beschwerden verzeichnen (Diagramm 3-141). Insgesamt kam es zum vollständigen Rückgang der Beschwerden bei 2% der befragten Patienten. Hier war der Unterschied zwischen Rückgangswahrscheinlichkeit nach RC und SFST zugunsten der SFST signifikant nach Log Rank ($p=0,041$).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

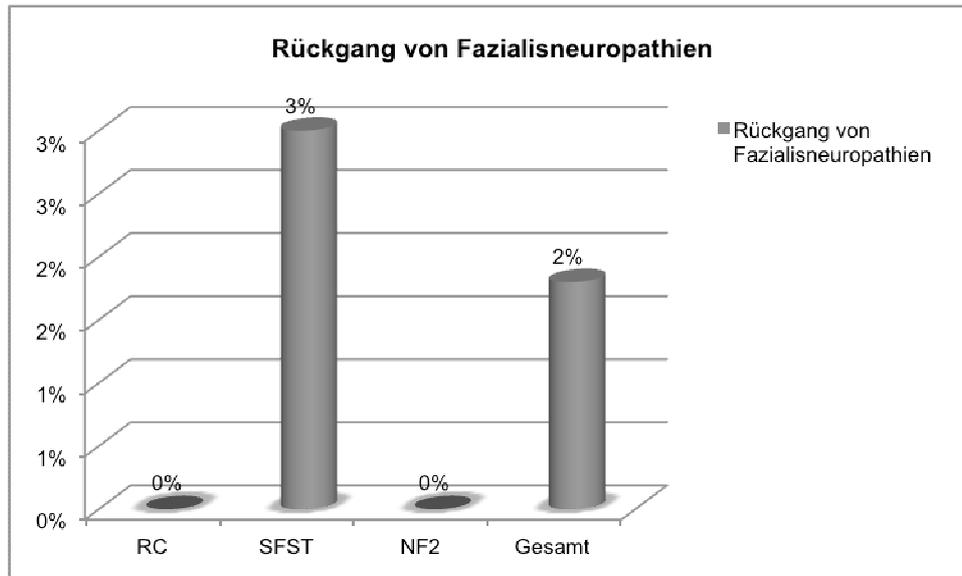


Diagramm 3-141: Rückgang der prätherapeutisch diagnostizierten Fazialisneuropathien nach Therapie

Bei einem RC-Patienten wurden zum Zeitpunkt der Befragung neu aufgetretene Beschwerden bzgl. der Fazialisfunktion registriert, die jedoch auf eine zwischenzeitliche chirurgische Operation bei Progress 4 Jahre nach RT zurückzuführen waren. Die 3 NF-2 Patienten aus dem befragten Patientengut litten weder vor noch nach RC an Paresen des VII. Hirnnerven. Bei den anderen Patienten war keine subjektive Änderung bemerkbar. Während in der SFST-Fraktion nur ein Patient an einer Fazialisparese litt, die dazu keine Veränderung über die Zeit aufwies, wurde für die RC-Fraktion nach 6 Monaten eine Verbesserung der Fazialisfunktion für 44% der Patienten mit Fazialisparese festgestellt und zum aktuellen Zeitpunkt hin für 11% der RC-Patienten (Diagramm 3-142).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

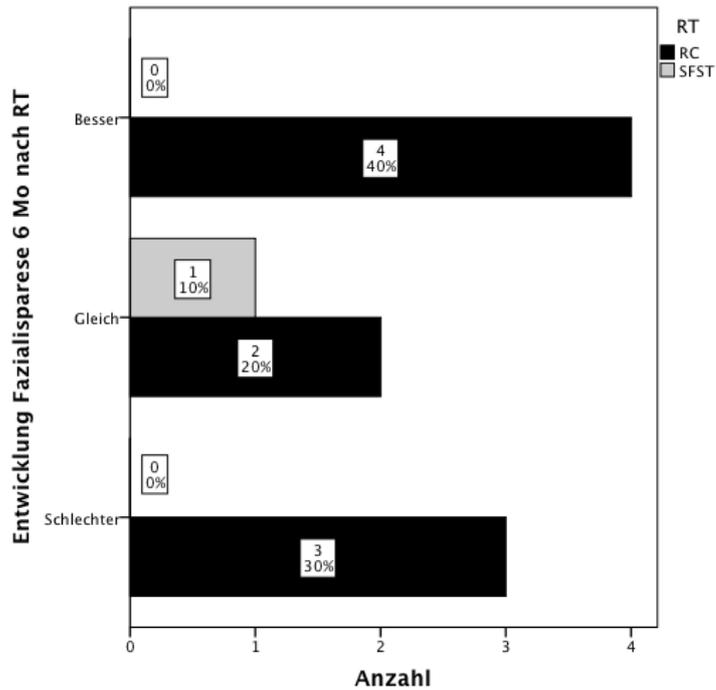


Diagramm 3-142: Entwicklung der Fazialispareesen 6 Monate nach RC und SFST

Eine subjektive Verschlechterung der Funktion des VII. Hirnnervens wurde 6 Monate nach RC von 33% der Befragten registriert und zum Zeitpunkt der Befragung von 44% der Befragten (Diagramm 3-143).

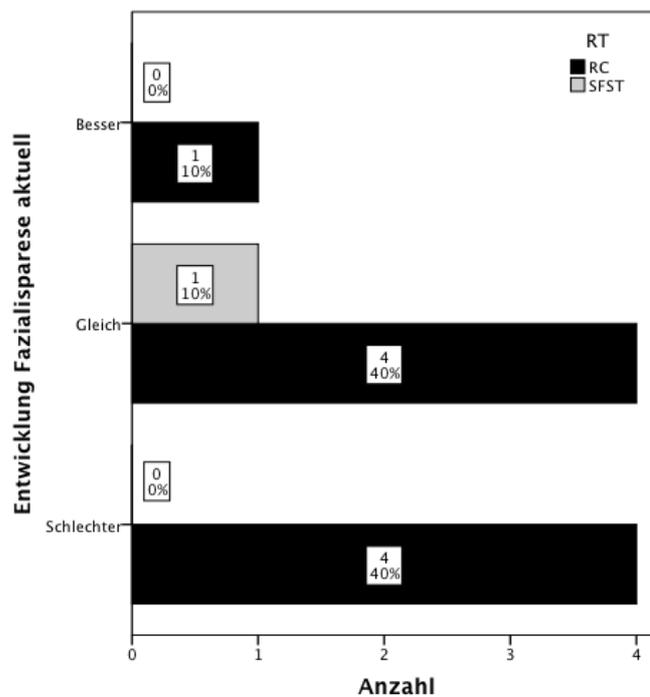


Diagramm 3-143: Entwicklung der Fazialispareesen zum Zeitpunkt der Befragung

Schonung des N. trigeminus

Vor Therapie lagen insgesamt in 9 Fällen TNP vor. Für den gesamten Zeitraum zwischen Therapie und Befragung änderte sich für die 3 NF-2-assoziierten VS ohne TNP der Zustand nicht. Demnach kann man die Prävalenzen für RC und SFST unter Einschluss der NF-2-Patienten präsentieren (Diagramm 3-144).

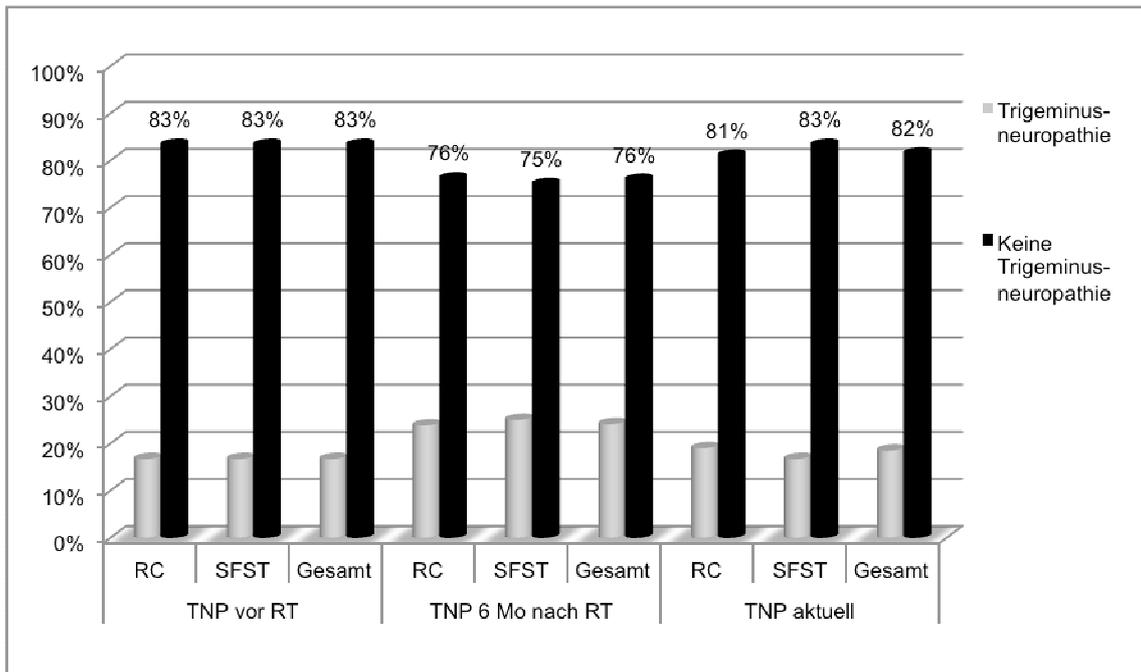


Diagramm 3-144: Prävalenz der Trigeminalneuropathie im befragten Patientengut vor Therapie, 6 Monate nach Therapie und zum Zeitpunkt der Befragung

Insgesamt konnte zum Zeitpunkt der Befragung ein vollständiger Rückgang der Trigeminalneuropathien von zwei Patienten nach RC beobachtet werden. Neu aufgetretene TNP wurden in 3 Fällen festgestellt, wobei ein vierter Patient innerhalb der Befragung von einer Trigeminalhypästhesie ipsilateral berichtete, jedoch zum Zeitpunkt eines Nachsorgetermins in späterer Zeit wieder von den Irritationen befreit war. Unter den 3 Patienten mit der neu aufgetretenen TNP befindet sich der Befragte, der 4 Jahre nach RC einen Progress des VS hatte und zwischenzeitlich operiert worden war, sodass seither eine Fazialis- und Trigeminalopathie bestehen. Vorübergehende Irritationen wurden in beiden Fällen nach SFST berichtet. Betrachtet man isoliert die Entwicklung der Beschwerden, ergeben sich für den ersten Zeitraum eines halben Jahres nach RT eine Wahrscheinlichkeit, dass sich vorliegende Beschwerden bessern, von 40% nach RC und 33% nach SFST und einer Gesamtwahrscheinlichkeit von knapp 39% für die Verbesserung bereits vorliegender

Beeinträchtigungen (Diagramm 3-145). Eine subjektive Verschlechterung wurde insgesamt in 23% vernommen.

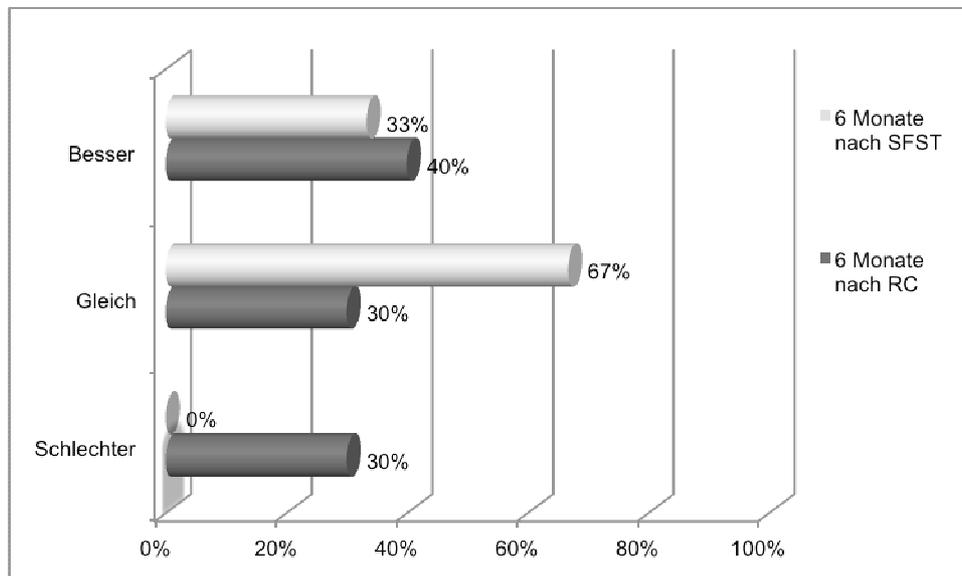


Diagramm 3-145: Entwicklung der Trigeminoseuropathie 6 Monate nach RT im befragten Patientengut

Zum Zeitpunkt der Befragung schilderten 14% der Patienten nach RC eine Besserung der Beschwerden und 50% der zwei SFST-Patienten (Diagramm 3-146). Subjektive Verschlechterung von TNP wurden insgesamt noch in 11% der Fälle berichtet.

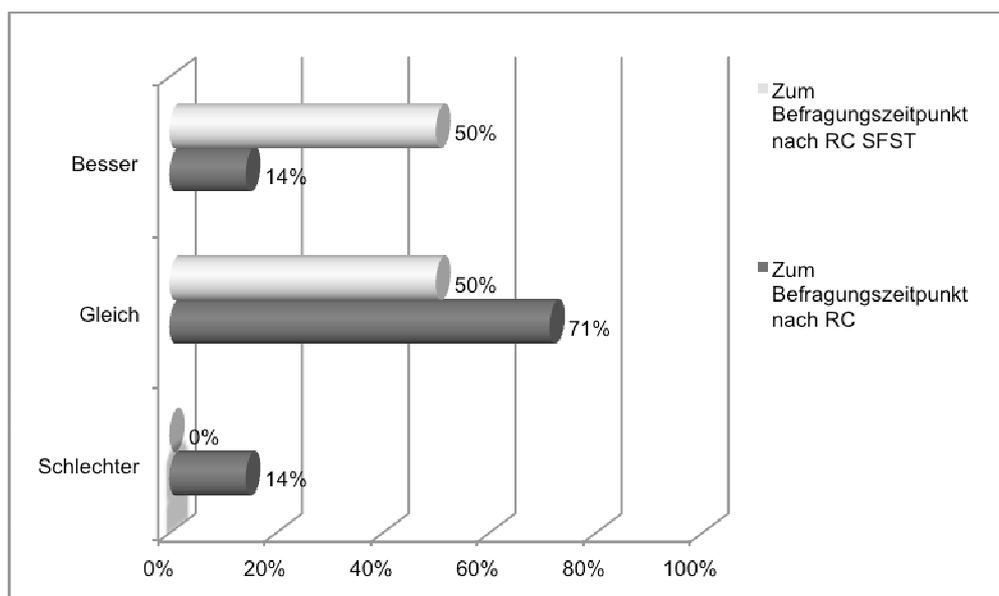


Diagramm 3-146: Entwicklung der Trigeminopathie zum letzten Zeitpunkt der Befragung nach RT

Schwindel und Gangunsicherheit

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Die Daten getrennt zu Schwindel und Gangunsicherheit (GU) entstammen den erhobenen Patientendaten aus den klinikeigenen Untersuchungen, Entwicklung und subjektive Einschätzungen durch die befragten Patienten beziehen sich dagegen auf Schwindel und GU zusammen.

Schwindel lag initial bei 57,4% aller befragten Patienten vor (Diagramm 3-147). Vor RC beklagten 23 (55%) der Befragten und vor SFST 8 (67%) Personen ein störendes Schwindelgefühl. Nach RC kam es bei 64% der Befragten zu Schwindelgefühl und nach SFST bei 50%. D.h. 4 Patienten litten nach RC an neu aufgetretenem Schwindel und bei 2 Patienten verschwand der Schwindel nach SFST. Gangunsicherheit wurde von den Befragten vor RC in 13 Fällen berichtet und vor SFST in 5 Fällen. Nach RC konnte ein Befragter weniger über Gangunsicherheit berichten und nach SFST wurden 3 Befragte von der Gangunsicherheit befreit.

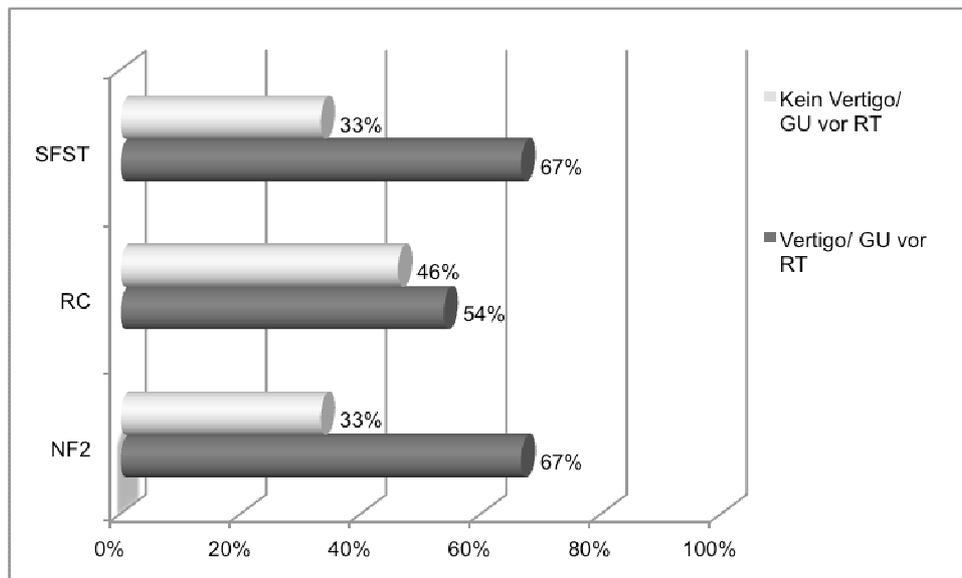


Diagramm 3-147: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit vor RT im befragten Patientengut

Für die Zeit 6 Monate nach RT lagen Vertigo und Gangunsicherheit wie in Diagramm 3-148 abgebildet vor.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

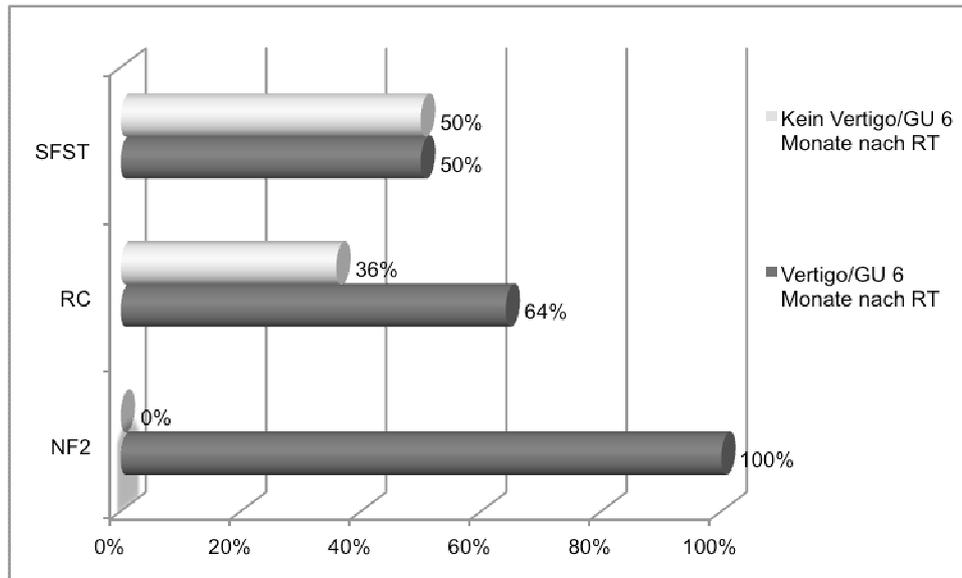


Diagramm 3-148: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit 6 Monate nach RT im befragten Patientengut

Die Anzahl der vorliegenden Fälle von Vertigo und Gangunsicherheit für den letzten Zeitpunkt der Befragung wird in Diagramm 3-149 gezeigt.

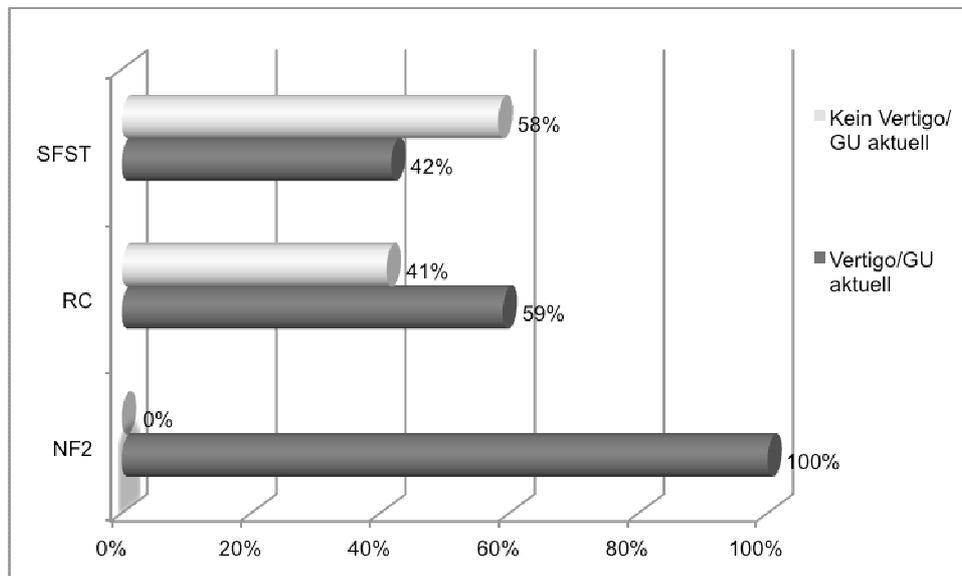


Diagramm 3-149: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit zum letzten Zeitpunkt der Befragung nach RT im befragten Patientengut

Die Heilungsquote für Gangunsicherheit beträgt allgemein nach RT 22% (RC: 8%, SFST 60%). In der schriftlichen Befragung selbst wurde zur Erleichterung der Aufgabenstellung für die Befragten nach Schwindel oder Gangunsicherheit gefragt. Prägnant ist die häufigere Angabe von Gangunsicherheit und Schwindel für das Intervall von 6 Monaten mit Rückgang in den nächsten Zeitintervallen posttherapeutisch. In der Zeit bis 6 Monate nach Therapie empfanden 10% mehr der 39 RC-Patienten Gangunsicherheit und Schwindel. Von den NF-

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

2-Patienten, die radiochirurgisch therapiert worden waren berichteten im 6-Monats-Zeitintervall 33% mehr Patienten über Schwindel. Für die RC allgemein bedeutet das eine Zunahme von VG um 12%. Zum Zeitpunkt der Befragung klagten noch insgesamt 67% der RC-Patienten inklusive der NF-2-Patienten über die betreffenden Symptome. Für die RC-Patienten ohne NF-2 assoziierte VS waren aktuell noch 5% mehr Befragte von Vertigo und GU betroffen als vor der Therapie, zusammen mit den NF-2-Patienten 7%. Für die SFST-Gruppe ergeben sich andere Daten. Noch innerhalb des 6-monatigen Intervalls nach RT gab es für 25% der symptomatischen Patienten einen Rückgang der Symptome. Zur Zeit der Befragung litten nur noch 62,5% der ursprünglich betroffenen Personen an Vertigo und GU, was am Ende einem Rückgang um 37,5% entspricht. Verbesserung und Verschlechterung der Symptomatik bezog sich in der Befragung lediglich auf präsenzte Symptome. In den Fällen, in denen es zu einem vollständigen Rückgang der Symptome kam, wurde auch keine Verbesserung der Symptome detektiert, sondern ein Rückgang.

Auf die Frage nach Entwicklung von Gangunsicherheit und Schwindel 6 Monate nach Therapie, berichteten nach RC 5 Patienten (22%) über eine Verbesserung und 8 Patienten (35%) über eine subjektive Verschlechterung (Diagramm 3-150).

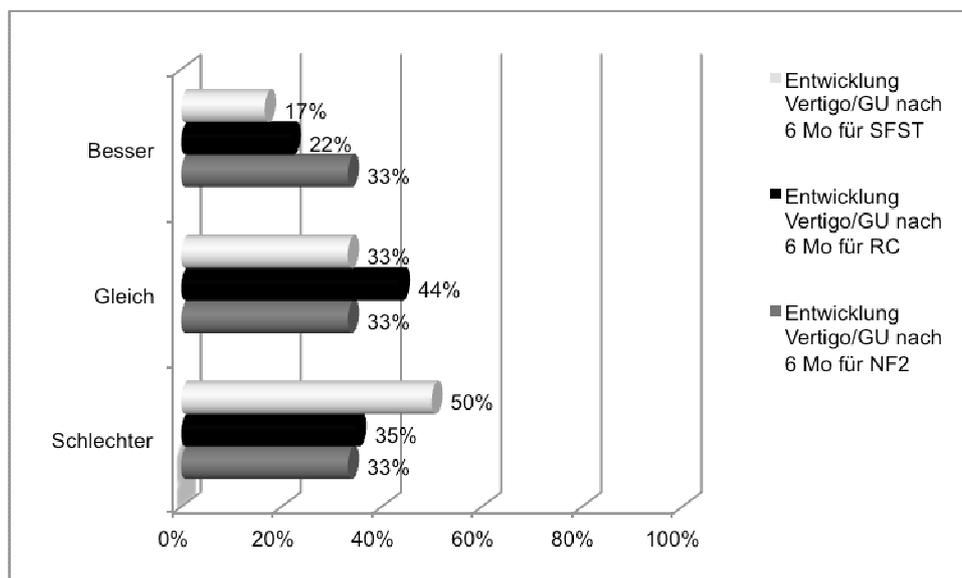


Diagramm 3-150: Entwicklung von Vertigo und GU 6 Monate nach RC und SFST

Nach SFST bemerkte 1 Patient (17%) eine Verbesserung und 3 Patienten eine subjektive Verschlechterung. Für die aktuelle Entwicklung seit Therapie berichteten nach RC 6 Patienten (26%) über eine Verbesserung und 8 Patienten (35%) über eine Verschlechterung, während bei der SFST-Gruppe weiterhin ein Patient eine Verbesserung zu detektieren vermochte und noch 2 Patienten (40%) eine Verschlechterung bemerken konnten. Für die NF-2-Patienten ergab sich 6 Monate nach RC in 33% eine Verbesserung, in 33% eine Verschlechterung und für 33% eine gleichbleibende Symptomatik. Zum Zeitpunkt der

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Befragung beobachteten noch 33% über eine Verbesserung, jedoch 67% über verschlechterte Symptome (Diagramm 3-151).

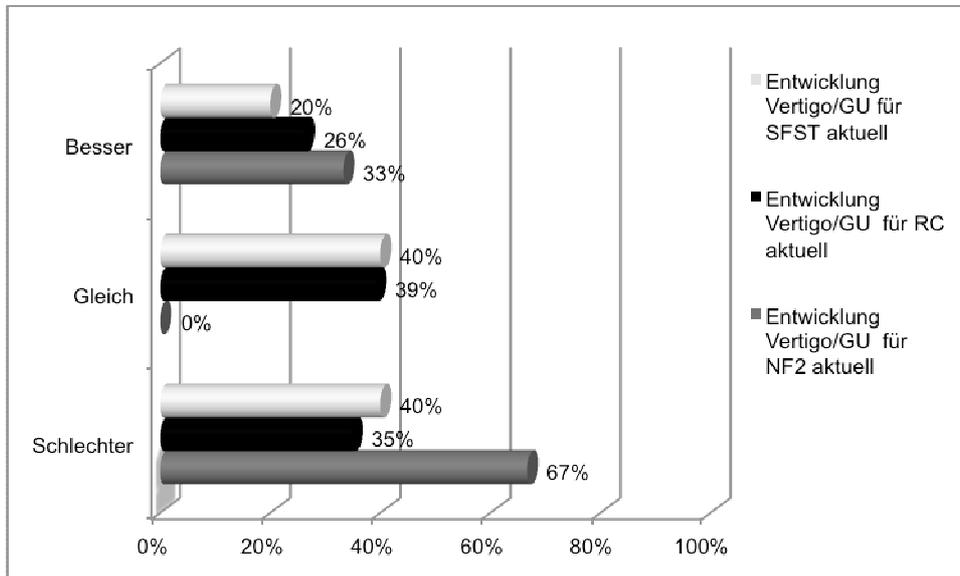


Diagramm 3-151: Entwicklung von Vertigo und GU nach RC und SFST zum Zeitpunkt der Befragung

Bei radiochirurgischer Therapie besteht laut Ergebnissen der Befragung die Möglichkeit, dass 5% der vorher symptomfreien Patienten nach Therapie an Schwindel oder Gangunsicherheit leiden werden. Nach SFST ergibt sich laut Befragung bei Vorliegen einer Vertigo/GU-Symptomatik Symptomrückgang bei über 37% der betroffenen Patienten.

3.2.8.2 Bewältigung des häuslichen Alltags

Alle befragten Patienten machten Angaben zur Bewältigung ihres häuslichen Alltags. Vor Therapiebeginn bewältigten 31 (74%) der RC- und 9 (75%) der SFST-Patienten ihren Haushalt ohne größere Probleme (Diagramm 3-152). 10 (24%) RC- und 3 (25%) SFST-Patienten gaben an gerade so im Haushalt zurecht zu kommen. Nicht alleine zurecht kam ein Patient vor radiochirurgischer Therapie. Während SFST konnte nur ein Patient seinen Alltag nicht bewältigen.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

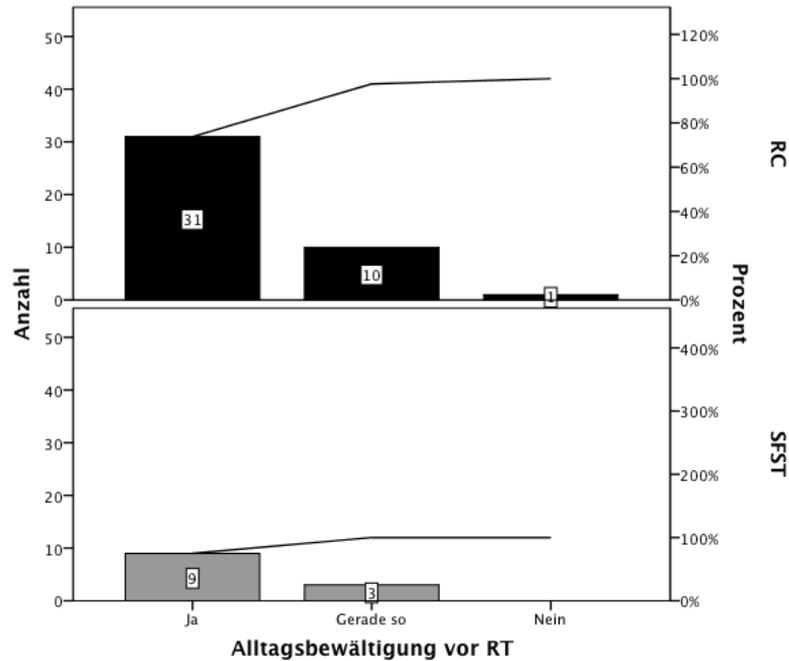


Diagramm 3-152: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten vor RC und SFST

Sechs Monate nach RC war noch ein Patient in der Bewältigung des Alltags und Haushaltes beeinträchtigt, bei den anderen RC-Patienten gab es keine Änderung der Lebensqualität nach RC. In der Gruppe der fraktioniert behandelten Patienten konnte ein Patient einen Gewinn an Lebensqualität verzeichnen. Vor SFST konnte er gerade so den Alltag bewältigen und nach Therapie schaffte er seine täglichen Aufgaben wieder zufriedenstellend. Zwei Patienten fühlten noch eine Einschränkung im Umgang mit den täglichen Aufgaben.

Zum Zeitpunkt der Befragung konnten in der RC-Gruppe mit 81% statt prätherapeutisch 74% der Patienten 3 Patienten mehr ihren Alltag wieder in den Griff bekommen. In der SFST-Gruppe konnten mit 92% statt 75% insgesamt 2 Patienten mehr ihren Alltag wieder zufriedenstellend bewältigen, die vorher noch deutliche Einschränkungen in Kauf nehmen mussten. Im Zeitraum während der laufenden Strahlentherapie (SFST) konnten 11 von 12 Patienten ihren Alltag bewältigen, wobei 8 Befragte (67%) ihrem Alltag zufriedenstellend nachgehen konnten (Diagramm 3-153).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

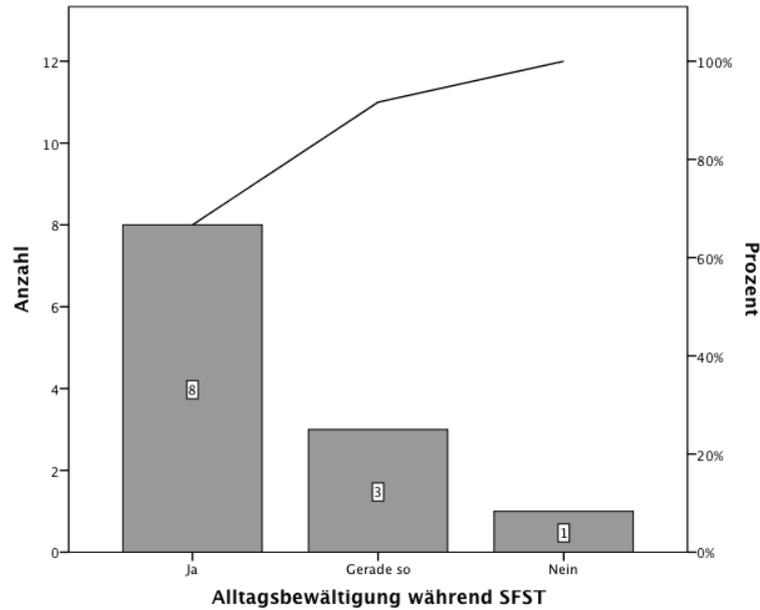


Diagramm 3-153: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten während SFST

Im Intervall der 6 Monate nach Therapie gab es bereits auf Seiten der RC und der SFST jeweils einen Patienten der den Alltag statt vorher „gerade so“ inzwischen gut bewältigen konnte. Dadurch ergab sich ein Zuwachs von 67% auf 74% aller Befragten, die ihren Alltag zufriedenstellend meistern konnten (Diagramm 3-154).

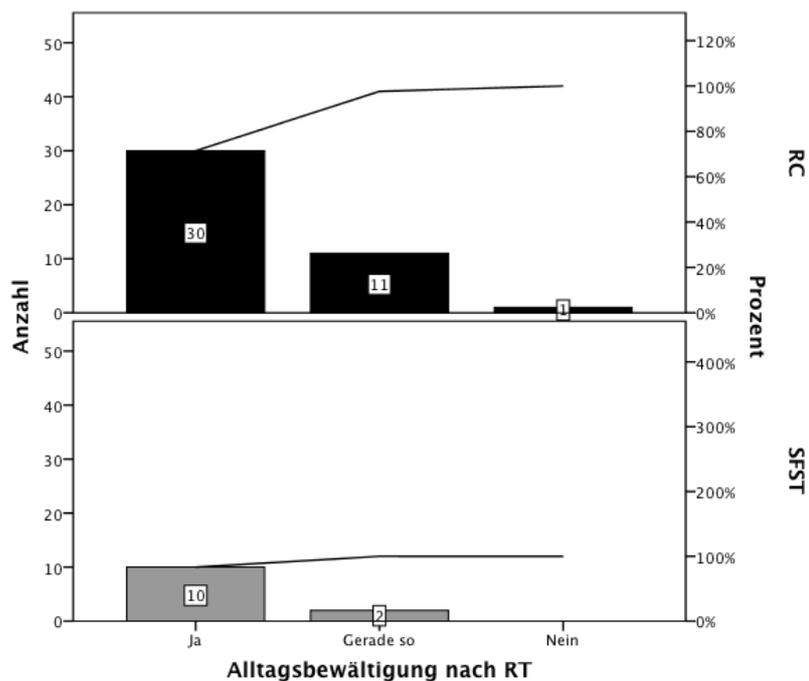


Diagramm 3-154: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten 6 Monate nach RC und SFST

Bis zum Befragungszeitpunkt erholten sich weitere 5 Patienten soweit, dass sie ebenfalls von der Sparte „gerade so“ in „zufriedenstellend“ wechselten. Davon gab es auf Seiten der

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

RC einen Zuwachs von 74% auf 81% und auf Seiten der SFST von 75% auf 92%. Während noch vor Therapie insgesamt 33% ihren Alltag gerade so oder gar nicht bewältigen konnten, gaben zum letzten Befragungszeitpunkt über 83% der Patienten an ihren Alltag wieder zufriedenstellend erledigen zu können (Diagramm 3-153).

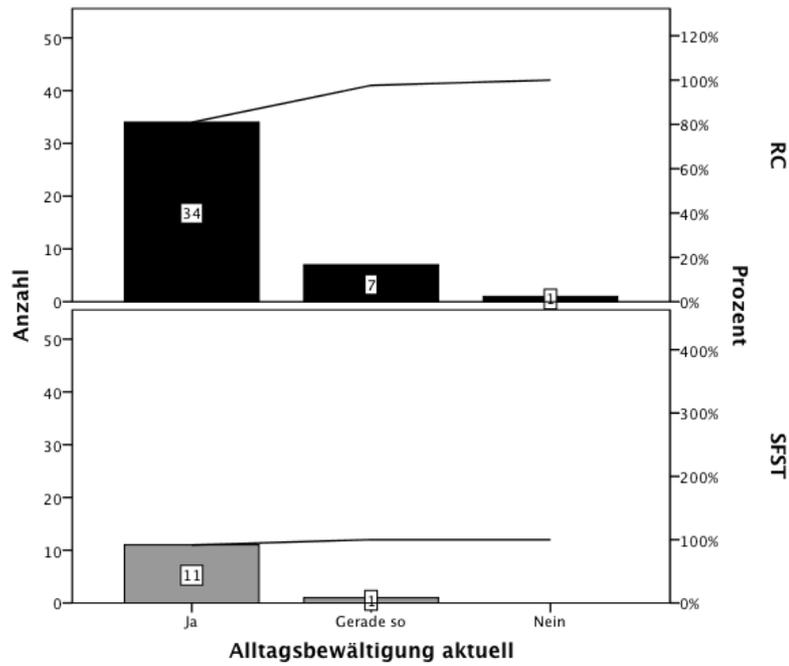


Diagramm 3-155: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten nach RC und SFST zum letzten Befragungszeitpunkt

Eine Zunahme der Lebensqualität in Hinblick auf Alltag und Haushalt konnte nach RC um 9,5% der Ausgangssituation (auf 109,5%) und nach SFST um 22,7% des Ausgangswertes (auf 122,7%) verzeichnet werden. Insgesamt resultierte eine Zunahme der Lebensqualität hinsichtlich Alltags- und Haushaltsbewältigung posttherapeutisch bei 9% der Befragten, wobei eine zufriedenstellende Alltagsbewältigung von 83% statt 74% erreicht wurde.

3.2.8.3 Bewältigung des beruflichen Alltags

Bis auf einen Patient (RC), der sich lediglich in der letzten Frage zur Bewältigung des beruflichen Alltag als Rentner ausgewiesen hat, haben alle Patienten vollständige Angaben zur Berufstätigkeit gemacht. Demnach waren vor RC 23 Patienten (56%) der 41 Patienten berufstätig und vor SFST 2 (17%) der 12 Patienten (Diagramm 3-156).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

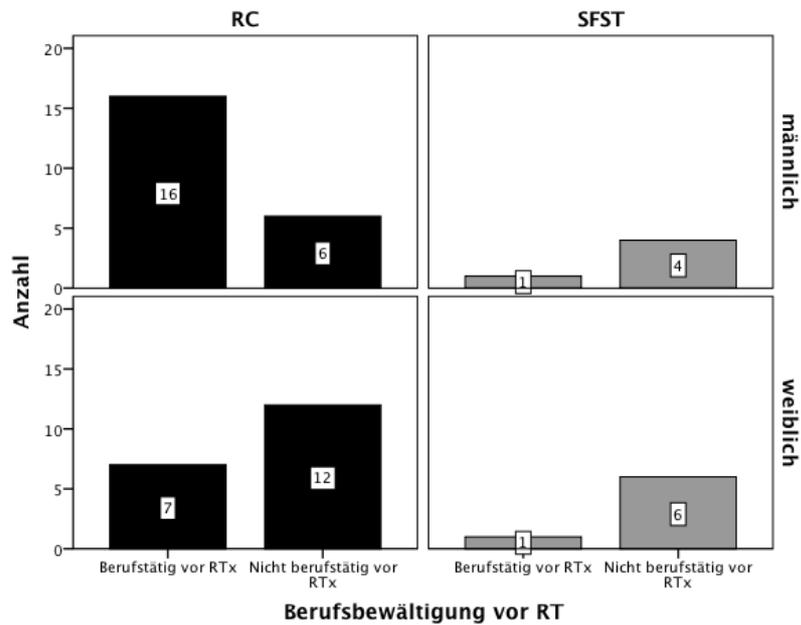


Diagramm 3-156: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten vor RC und SFST

Während SFST ging nur einer der elf Patienten parallel seinem Beruf nach (Diagramm 3-157).

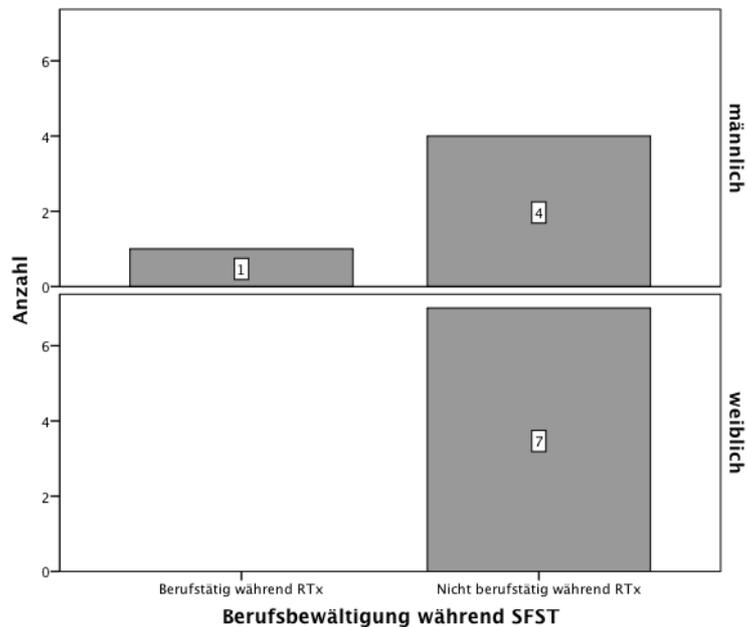


Diagramm 3-157: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten während des Zeitraumes der SFST

Für den Zeitpunkt „6 Monate nach RT“ gaben 18 (44%) der 41 RC-Patienten an, dem Beruf wieder nachzugehen zu können (Diagramm 3-158). Das sind 5 Patienten weniger als vor

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

RC. Nach SFST waren 3 Patienten (25%) berufstätig, was einem Patient mehr als vor Therapie entspricht.

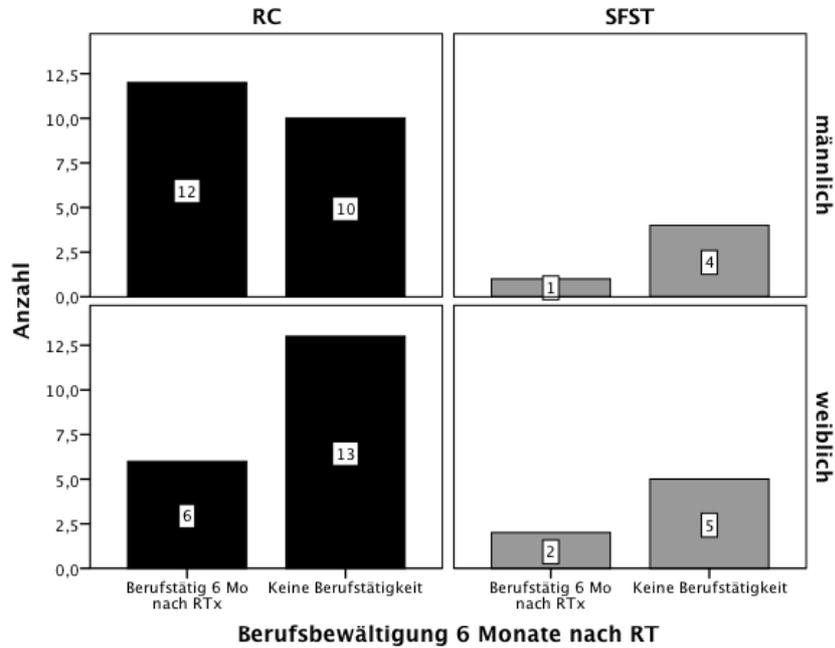


Diagramm 3-158: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten 6 Monate nach RC und SFST

Zum aktuellen Zeitpunkt der Befragung gaben 32 (76%) der 42 RC-Patienten und 8 (67%) der 12 SFST-Patienten an, im Ruhestand zu sein (Diagramm 3-159). 9 RC- und 3 SFST-Patienten sind weiterhin berufstätig. Jeweils ein RC- und ein SFST-Patient geben an, aktuell nicht berufstätig zu sein.

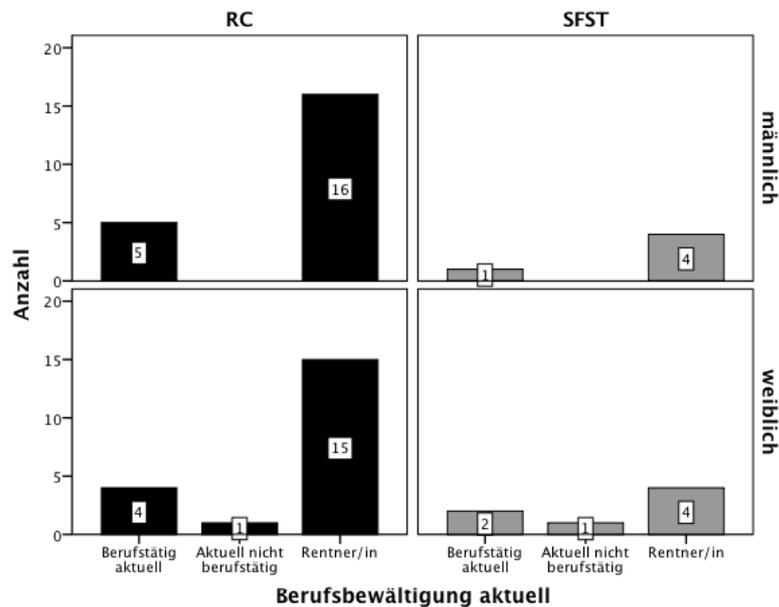


Diagramm 3-159: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten nach RC und SFST zum Zeitpunkt der Befragung

Da das Rentenalter nur im letzten Frageblock angekreuzt werden konnte (aktuell nicht berufstätig), können sich unter den 28 „Nicht berufstätigen“ Patienten vor RT ebenfalls Rentner befinden. Zum Zeitpunkt der Radiotherapie zählt man in der RC-Fraktion 22 Patienten ≥ 65 Jahren und in der SFST-Fraktion 3 Patienten ≥ 65 Jahren. Fokussiert werden sollte auf die berufstätige Fraktion. Hier kann man davon ausgehen, dass zwischen Therapie und den 6 Monaten nach Therapie kein neues Renteneintrittsalter erreicht wurde. Betrachtet man beide Therapien getrennt, ergibt sich bei SFST noch eine Zunahme der Berufsfähigkeit 6 Monate nach Therapie von 17% auf 25% und damit einer Zunahme der Lebensqualität hinsichtlich der Realisierbarkeit des Berufes. Nach RC kam es zu einer kurzfristigen Abnahme der Berufsbewältigung von prätherapeutisch 56% auf 44% 6 Monate nach Therapie und damit eher zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Betrachtet man zum aktuellen Zeitpunkt nur die Zahl derer, die ihrem Beruf nicht mehr nachgehen können abzüglich der berenteten Befragten, ergibt sich für die RC ein Anteil Nicht-Berufstätiger von 2,4% und für die SFST ein Anteil von 8,3%. Auf lange Sicht waren demnach nur 3,7% der Befragten weiterhin in ihrer Berufsausübung beeinträchtigt. Eine Übersicht über die Berufsbewältigung im Patientengut gibt Tabelle 3-53.

Tabelle 3-53: Überblick über Berufsbewältigung der befragten Patienten vor, während und 6 Monate nach RT

| | Berufsbewältigung vor RT | | | Berufsbewältigung während SFST | | Berufsbewältigung 6 Mo nach RT | | |
|------|--------------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------|
| | RC | SFST | Gesamt | SFST | Gesamt | RC | SFST | Gesamt |
| Ja | 23 | 2 | 25 | 1 | 1 | 18 | 3 | 21 |
| | 56,10% | 16,70% | 47,20% | 8,30% | 8,30% | 43,90% | 25,00% | 39,60% |
| Nein | 18 | 10 | 28 | 11 | 11 | 23 | 9 | 32 |
| | 43,90% | 83,30% | 52,80% | 91,70% | 91,70% | 56,10% | 75,00% | 60,40% |
| | 41 | 12 | 53 | 12 | 12 | 41 | 12 | 53 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Vergleicht man die Daten zum Zeitpunkt der Umfrage mit den prätherapeutischen Daten, ergeben sich prozentuale Anstiege von 56% auf 90% der Patienten nach RC und von 17% auf 33% nach SFST (Tabelle 3-54). D.h. die Zuwachsrate an Berufsbewältigungsvermögen stieg nach RC um 34 Prozentpunkte (um das 1,6-fache) und nach SFST um 16 Prozentpunkte (um das doppelte).

Tabelle 3-54: Überblick über Berufsbewältigung der befragten Patienten zum Zeitpunkt der Befragung

| Berufsbewältigung zum Zeitpunkt der Befragung | | | |
|---|---------|---------|---------|
| | RC | SFST | Gesamt |
| Berufsbewältigung möglich | 9 | 3 | 12 |
| | 21,40% | 25,00% | 22,20% |
| Berufsbewältigung nicht möglich | 1 | 1 | 2 |
| | 2,40% | 8,30% | 3,70% |
| Rentner/in | 32 | 8 | 40 |
| | 76,20% | 66,70% | 74,10% |
| | 42 | 12 | 54 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

3.2.8.4 Einschränkungen der Lebensqualität posttherapeutisch

Bis auf eines RC-Patienten, der keine Angaben zu Nebenwirkungen machte, haben alle befragten Patienten An- oder Abwesenheit von Lebensqualität einschränkenden Therapiefolgen gemacht. Nebenwirkungen nach Therapie wurden von 19 Patienten (36%) für die Zeit während der RT angegeben. 12 Patienten (29%) klagten während RC und 7 Patienten (58%) während SFST über eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens (Diagramm 3-160).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

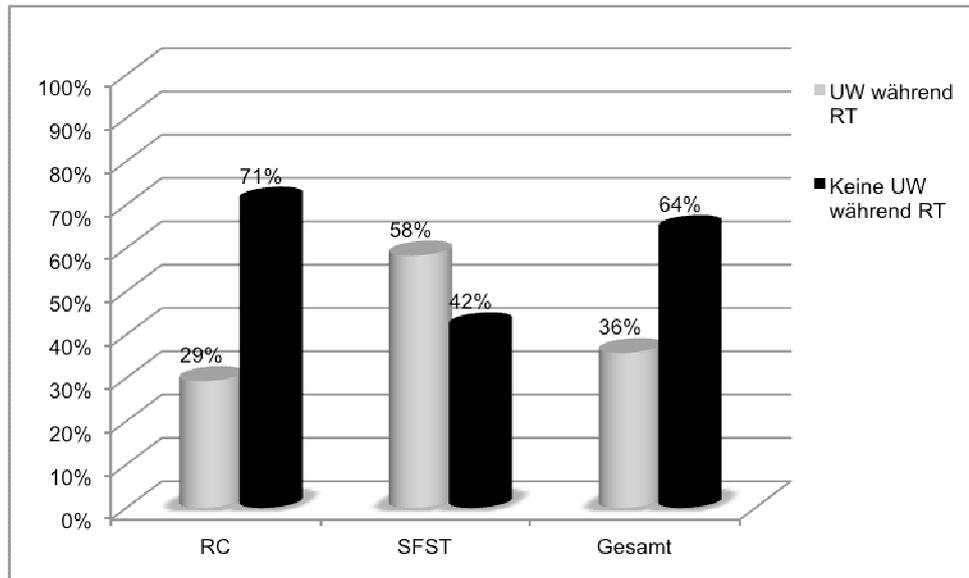


Diagramm 3-160: Auftreten von UW während der Durchführung der RC oder SFST bei den befragten Patienten

Nach RC wurden Kopfschmerzen, -druck und Hautspannen berichtet und nach SFST berichteten die Befragten Müdigkeit, Appetitlosigkeit und leichten Haarausfall (Tabelle 3-55).

Tabelle 3-55: Berichtete Nebenwirkungen der befragten Patienten nach Therapie

| | |
|----------------------------|--|
| Berichtete Nebenwirkungen: | Kopfdruck, Kopfschmerzen |
| | Schmerzen durch den STX-Ring |
| | Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme |
| | Leichter Haarausfall |
| | Hautspannen |

Die Frage nach Einschränkungen des Wohlbefindens 6 Monate nach RT, bejahten 15 Patienten (37%) nach RC und 5 Patienten (42%) nach SFST (Diagramm 3-161).

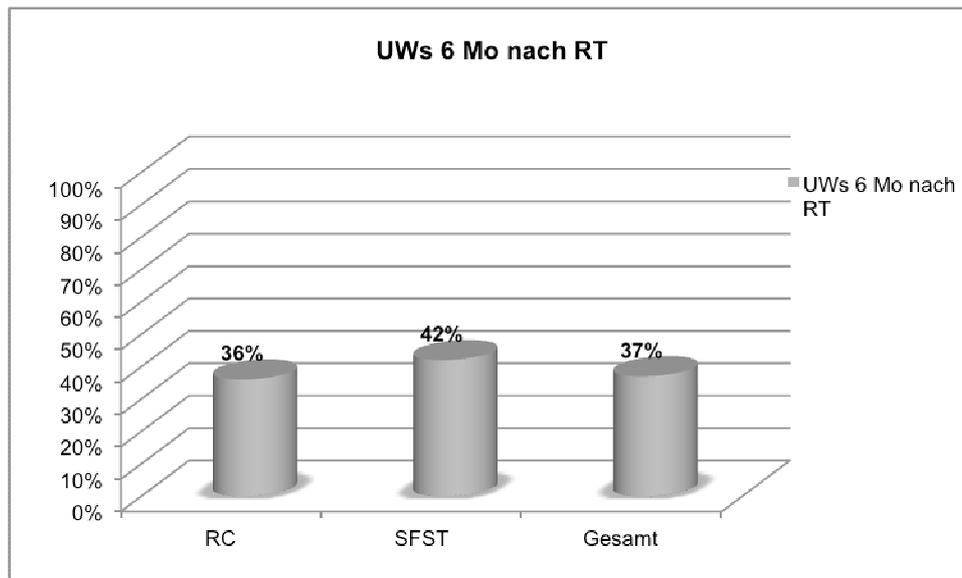


Diagramm 3-161: UWs 6 Monate nach Therapie im befragten Patientengut

Im Zeitraum seit der Therapie berichteten also 3 RC-Patienten (7%) mehr über neu aufgetretene Einschränkungen der Lebensqualität, sodass statt während der Therapie in 29,3% der Fälle, 6 Monate später in 36,6% der Fälle UWs berichtet worden sind. Dagegen konnten 2 Patienten (4%) aus der SFST-Gruppe 6 Monate nach Therapie keine Einschränkung mehr feststellen im Vergleich zu während der Therapie. Innerhalb der ersten 6 Monate erfolgte bei SFST ein Rückgang vorher registrierter Nebenwirkungen von 58,3% auf 41,7%, was einem Rückgang der Nebenwirkungsfälle um 28,6% entspricht. Insgesamt beklagten 36% während der RT ein vermindertes Wohlbefinden und 38% auch noch 6 Monate nach RT leichte Einschränkungen, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Appetitlosigkeit (Diagramm 3-160).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

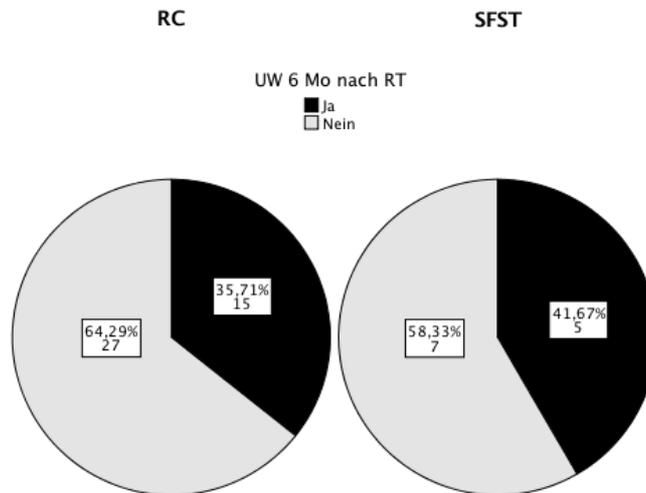


Diagramm 3-162: Von den befragten Patienten berichtete unerwünschte Wirkungen 6 Monate nach RC und SFST

Antworten zu unerwünschten Nebenwirkungen 6 Monate nach RT gaben ca. 36% der Patienten nach RC und ca. 42% der Patienten nach SFSFT an.

3.2.8.5 Zufriedenheit mit der Behandlung

Bis auf einen RC- Patienten wurden die Fragen zur Zufriedenheit während RT und 6 Monate nach RT durch 53 Patienten beantwortet (Tabelle 3-56).

Tabelle 3-56: Übersicht über Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Behandlung für den Zeitraum der Behandlung

| Zufriedenheit während RT | RC | SFST | Gesamt |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| Überaus zufrieden | 22 | 6 | 28 |
| | 53,70% | 50,00% | 52,80% |
| Zufrieden | 12 | 6 | 18 |
| | 29,30% | 50,00% | 34,00% |
| Weniger zufrieden | 6 | 0 | 6 |
| | 14,60% | 0,00% | 11,30% |
| Unzufrieden | 1 | 0 | 1 |
| | 2,40% | 0,00% | 1,90% |
| Gesamt | 41 | 12 | 53 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

Bei der Frage zur Zufriedenheit während RT gaben 34 RC-Patienten (83%) an, zufrieden bis überaus zufrieden gewesen zu sein und 12 SFST-Patienten (100%) waren ebenfalls zufrieden bis überaus zufrieden (Diagramm 3-163).

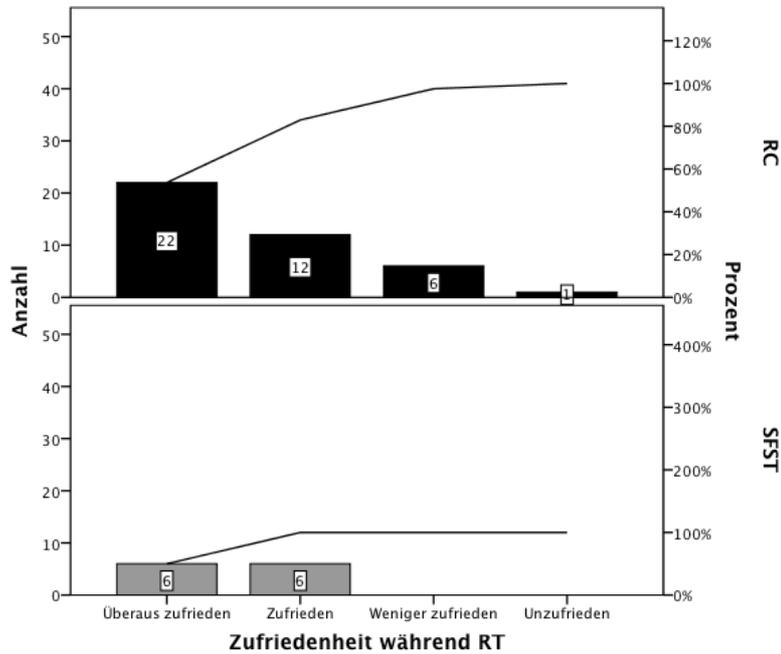


Diagramm 3-163: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Behandlung für den Zeitraum der Behandlung

Für 6 Monate nach Therapie geben ca. 85% der RC-Patienten (25) und alle 100% (12 Patienten) der SFST-Patienten an überaus zufrieden bis zufrieden mit der Therapie gewesen zu sein (Diagramm 3-164).

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

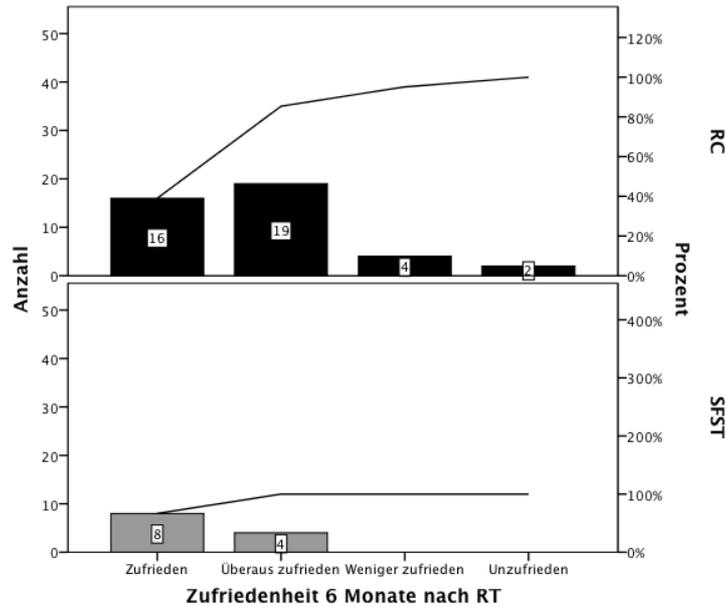


Diagramm 3-164: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie 6 Monate später

Insgesamt gaben 6 RC- Patienten (ca.15%) und keine SFST-Patienten an, eher weniger zufrieden bis unzufrieden gewesen zu sein. Die hohe Zufriedenheit 6 Monate nach RT zeigt, dass die Befragten eventuelle Nebenwirkungen gut in Kauf nahmen und sich schnell regenerieren konnten, sodass sie bald wieder ein hohes Maß an Lebensqualität nach RT erreichen konnten. Ausführlich sind die Patientendaten zur Zufriedenheit nach 6 Monaten in Tabelle 3-57 aufgeführt.

Tabelle 3-57: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie 6 Monate später

| Zufriedenheit 6 Monate nach RT | RC | SFST | Gesamt |
|--------------------------------|---------|---------|---------|
| Überaus zufrieden | 19 | 4 | 23 |
| | 46,30% | 33,30% | 43,40% |
| Zufrieden | 16 | 8 | 24 |
| | 39,00% | 66,70% | 45,30% |
| Weniger zufrieden | 4 | 0 | 4 |
| | 9,80% | 0,00% | 7,50% |
| Unzufrieden | 2 | 0 | 2 |
| | 4,90% | 0,00% | 3,80% |
| Gesamt | 41 | 12 | 53 |
| | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Für den Zeitpunkt der Befragung geben 75% der RC- und 100% der SFST-Patienten an überaus zufrieden und zufrieden mit der aktuellen Situation zu sein (Diagramm 3-165). 25% (10 Patienten) der RC-Patienten beschreiben eher weniger zufrieden bis unzufrieden im Endeffekt mit der Therapie zu sein.

ERGEBNISSE - MONOZENTRISCHE DATEN FREIBURG

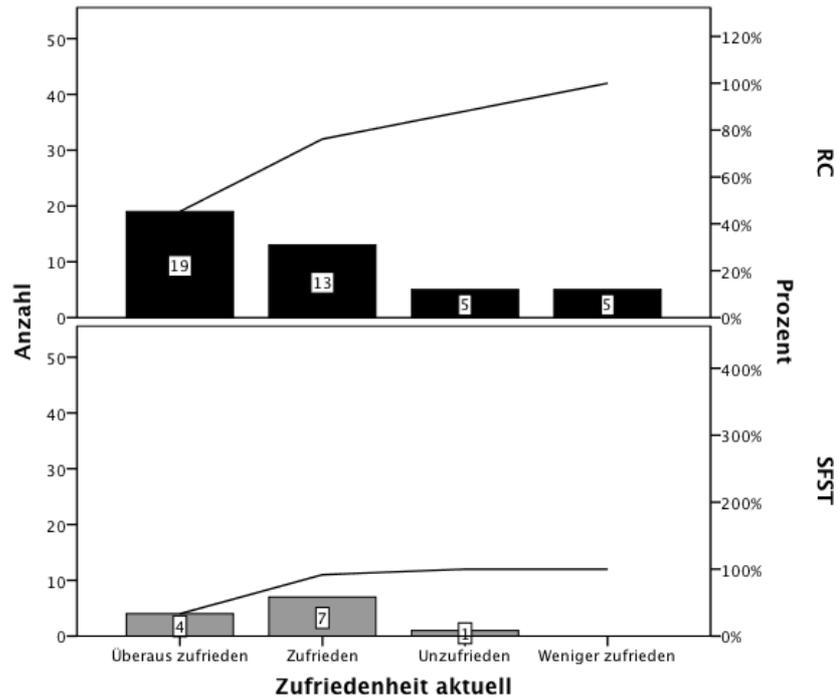


Diagramm 3-165: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie zum Zeitpunkt der Befragung

In dieses Ergebnis spielen in der Zwischenzeit auch altersbegründete Symptomverstärkungen z.B. bei Schwindel und Gangunsicherheit, soweit man nicht außer acht lässt, dass zum Zeitpunkt der Befragung bereits 74% der Befragten im Rentenalter sind. Insgesamt sind über 80% der Patienten nach RT mit ihrer aktuellen Lebensqualität nach RT zufrieden und nur knapp 20% beklagen weiterhin Einschränkungen in Bezug auf ihre Krankheit.

4 DISKUSSION

Aktuelle Studien und Untersuchungen der verschiedenen Therapiearten für das VS sind notwendig, um eine ständige Optimierung von Patientenberatung, Therapieabläufen und letztlich des Behandlungserfolges gewährleisten zu können. Hierfür sind unter anderem Studien von großer Bedeutung, die sich zusätzlich mit der subjektiven Lebensqualität der Patienten nach Therapie beschäftigen. Wie Di Maio und Akagami (2009) untersucht haben, ergeben sich nicht nur für alle drei Therapiearme (MC, W&S, RT) vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität, sondern der nach wie vor für Patienten wichtigste Faktor und damit der deren LQ am stärksten beeinflussende Faktor scheint neben auftretenden Hirnnervenbeeinträchtigungen das Hörvermögen zu sein (Di Maio und Akagami 2009). Außerdem wird nach wie vor trotz des logischen therapeutischen Konzepts der Dosisfraktionierung die Therapieoption der Fraktionierung als Alternative zu Mikrochirurgie für größere VS gerade aus den Lagern der Chirurgie (inklusive Radiochirurgie) ambivalent gesehen und basierend auf Studien mit unrepräsentativen Ergebnissen für SFST diskutiert (Arthurs et al. 2011). Die vorliegende Studie wurde nun konzipiert, um auch für SFST Langzeitergebnisse über Hörerhalt nach Radiotherapie, langfristige Beeinträchtigungen der Hirnnervenfunktion und die subjektive Einstellung der Patienten zur Therapie selbst und des Therapieerfolges zu erhalten. Die Besonderheit, dass auch die RC im Rahmen der multizentrischen Planung LINAC-basiert durchgeführt worden ist liefert zusätzlich erste Langzeitdaten zu Tumorkontrolle und begleitenden Nebenwirkungen.

4.1 Multizentrische Daten

Die multizentrischen Daten zu den Langzeitergebnissen LINAC-basierter RC und SFST sollen nun hinsichtlich Lokalkontrollrate, Nebenwirkungen und neurologischer Begleitsymptomatik verglichen werden und darüber hinaus die monozentrisch erhobenen Daten aus der Patientenbefragung bezüglich subjektiver Symptomentwicklung, Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung präsentiert werden.

4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Publikationen zu den Therapiemodalitäten RC und SFST per Gamma-Knife gibt es nun schon seit einigen Jahren, jedoch immer mehr Kliniker sind nun an Langzeitergebnissen LINAC-basierter RC im Vergleich mit SFST interessiert, die über die üblich angegebenen 3- und 5-Jahresraten hinaus gehen. In unserer aktuellen Untersuchung werden die Ergebnisse

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

aus Nachsorgezeiträume für über 15 Jahre präsentiert. Außerdem werden erstmals multizentrisch erhobene Langzeitdaten einer derart großen Kohorte präsentiert, die rein LINAC-basiert behandelt worden sind. Betrachtet werden nun v.a. Studien, die in der letzten Zeit über Langzeitergebnisse berichteten (Aoyama et al. 2013; Hasegawa et al. 2013; Roos et al. 2012; Sun und Liu 2012). Einen Überblick über die multizentrisch erhobenen Ergebnisse soll Tabelle 4-1 geben.

Tabelle 4-1: Tabellarische Darstellung der Multizentrischen Ergebnisse nach RC und SFST

| | RC | SFST | NF-2 |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Lokalkontrolle 3,5,10,15 (, >20)J | 98,6% 97,7% 95,7% | 96,4% 95,3% 93,4% | 96,2% ab 10 J 88,1% |
| | 92,1% | | (bis 19 J) |
| Gesamtkontrolle | 97% | 96% | 94% |
| Hörerhalt 3,5,10,(15)J | 98,4% 92,2% 79,1% | 94,3% 89,4% 86,4% | 100% ab 10 J 80% |
| | 70% | 79,9% | 72,7% |
| Gesamthörerhalt | 80% | 87% | 73% |
| Fazialisnervenerhalt | 100%, 99%, 96,4% | 99,4%, 99%, 95,4% | RC/SF100%/100% |
| (Rückgang/Neuauftreten) | (9,5%/6,3%) | (13,5%/1,7%) | 67%/100% (-/-) |
| Gesamtnervenerhalt | 95% | 98% | 93% |
| Trigeminuserhalt | 98% 94% 88% | 98,4% 98% 97% | 100% |
| (Rückgang/Neuauftreten) | (35%/9,5%) | (36%/4,4%) | (-/-) |
| Gesamtnervenerhalt | 91% | 96% | 93% |
| Freiheit von Tinnitus | 100%, 98%, 80% | 98%,96%,90% | 100%, 100%, 91% |
| (Rückgang/Neuauftreten) | (18%/13%) | (18%/5%) | (14%/10%) |
| Tinnitusfreiheitserhalt | 87% | 95% | 86% |
| Freiheit von Vertigo | 100% 99% 93% | 98% 97% 93% | 96% 96% 85% |
| Rückgang/Neuauftreten | (26%/8,8%) | (22%/6,3%) | (11%/14%) |
| Freiheitserhalt von Vertigo | 96% | 97% | 90% |
| Freiheit von GU | 100% 100% 96% | 99% 98% 91% | 100% |
| Rückgang/Neuauftreten | (13,3%/2,5%) | (14,5%/3,8%) | (0%/0%) |
| Freiheitserhalt von GU | 98% | 96% | 100% |

4.1.1.1 Tumorkontrolle

Unter den 451 VS gab es nach RT im Rahmen der RLK in 18% Tumorgößenverkleinerungen, in 4% Tumorgößenprogredienz und in 78% Tumorgößenkonstanz. Die 3-, 5-, 10- und 15-Jahres-Tumorkontrollrate für die Radiochirurgie betrug 98,6%, 97,7%, 95,7% und 92,1% für über 20 Jahre. Für SFST waren die Raten für 3, 5, 10 und 15 Jahre 96,4%, 95,3% und 93,4%. Bei Vorliegen einer NF-2 ergaben sich für RC 3-, und 5-Jahreskontrollraten von 100% sowie 10- Jahresraten von 66,7%. Nach SFST bei NF-2-Assoziation erhielt man für 3- und 15-Jahresraten jeweils 94,1%. Die Progresse der sporadischen VS waren zu 31% mit RC und zu 69% mit SFST

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

behandelt worden. 50% der Progresse waren assoziiert mit NF-2, voroperiert oder mit ED > 13 Gy behandelt worden. Zwischen RC und SFST ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Lokalkontrollen, jedoch für sporadische vs. NF-2-assoziierte VS ($p=0,04$). Nach RC war das Risiko für Progress nach Verabreichung von ED > 13 Gy 6-7-fach so hoch wie nach Behandlung mit ED \leq 13 Gy und fiel zudem statistisch signifikant aus ($p=0,01$). Die Gesamtlöskontrolle für RC mit ED \leq 13 Gy betrug 97,3%, während für ED > 13 Gy eine Lokalkontrolle von 81,8% vorlag.

Hinsichtlich des Regressionsverhaltens gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen RC und SFST, lediglich für den Vergleich von sporadischen mit NF-2-assoziierten VS ($p=0,037$). In Abhängigkeit von der ED erhielt man statistisch signifikant für ED > 13 Gy mit 7,7% eine nach Log Rank niedrigere Regressionsrate als nach Verabreichung von ED \leq 13 Gy mit 22,4% ($p=0,012$).

4.1.1.2 Hörkontrolle

Die Hörerhaltungsquote für Nutzgehör entsprach nach RC für 3, 5, 10 und 15 Jahre 98,4%, 92,2%, 79,1% und 70% und für SFST für 3, 5, 7 und 10 Jahre 94,3%, 89,4%, 86,4% und 79,9%. Für NF-2-assoziierte VS lag die 10-Jahreshörkontrollrate bei 100% und jenseits der 10 Jahre bei 80% (> 12 Jahre 40%). Unter Ausschluss der VS, die mit ED > 13 Gy behandelt worden sind ergibt sich für RC und SFST eine Lokalkontrolle von 87% mit demnach Nutzgehörverlust in nur 13%. Die Wiederherstellung eines Nutzgehörs, das vor Therapie noch der GR-Gruppe II entsprach, erfolgte in 0,7% nach SFST und in 2,4% nach RC. Für ein prätherapeutisches Gehör von GR Grad I ergab sich für RC und SFST ein Gesamthörerhalt von 100% und 94,1% mit einem 7-Jahreshörerhalt von 100% und 88,3%. Der Mindesthörerhalt nach RT betrug für sporadische VS RC und SFST 88% und 92%. Bei NF-2-Assoziation betrug der Mindesthörerhalt 74%.

4.1.1.3 Tinnitus

Die Tinnitusrückgangsquote berechnete sich für die RC mit knapp 18%, für SFST mit 18% und für NF-2-assoziierte VS mit 10%. Ein Neuauftreten des Tinnitus wurde nach RC in 12%, nach SFST in 7% und bei NF-2-Assoziation nach SFST in 14% beobachtet. Die Gesamtraten für das Ausbleiben von Tinnitusauftreten nach Therapie betrug für RC 87%, für SFST 95% und für NF-2-Assoziation 86%. Für ED \leq 13 Gy betrug diese Gesamtrate 89% und für ED > 13 Gy 75% für RC.

4.1.1.4 Fazialisnervenfunktion

Die Rückgangswahrscheinlichkeit für Fazialisneuropathien betrug 10% nach RC und 14% nach SFST. Bei den NF-2-assoziierten VS erfolgte kein Rückgang, aber ein Neuauftreten in 4%. Die Neuauftretungswahrscheinlichkeit von Fazialisneuropathien nach RC betrug 6% und nach SFST 1,7%. Unter Ausschluss der VS, die mit ED > 13 Gy behandelt worden sind ergibt sich eine Inzidenz für alle VS (5/272) von 1,8%. Für RC alleine ergeben sich statt der 6,3% somit (4/67) 5,97% und für SFST weiterhin 2,1%. Unter Ausschluss der bereits voroperierten VS ergab sich eine Rückbildungsquote der Fazialisfunktion von knapp 29% nach RC und 30% nach SFST. 60% der Fälle, die nach Therapie neu an einer FNP litten waren voroperiert. Damit konnte Fazialisnervenerhalt für sporadische VS nach RC in 95% und nach SFST in 80% erhalten werden. Bei NF-2-Assoziation betrugen diese Werte für RC 89% und für SFST 95%. Der Fazialisnervenerhalt war für Patienten ≥ 65 Jahre statistische signifikant niedriger mit 91% als für die jüngere Fraktion mit 98%.

4.1.1.5 Trigemiusnervenfunktion

Die Rückbildungswahrscheinlichkeit nach SFST erfolgte in 36% und nach RC in fast 35%. Die Neuauftretungsquote betrug 9,5% nach RC, 4,4% nach SFST und 7,4% bei NF-2. Für ED ≤ 13 Gy betrug die Inzidenz für RC 8,8% und insgesamt 5,6%. Trigemiusnerhalt konnte nach RC in 91%, nach SFST in 96% und für RC und SFST bei NF-2-Assoziation in 90% und 94% gewährt werden. Die Rückbildungsquote allein für primär therapierte VS betrug insgesamt 50% und für die voroperierten VS 10%.

4.1.1.6 Vertigo und Gangunsicherheit

Die Rückbildungsquote des Vertigos betrug nach RC 26 % und nach SFST 22% und bei NF-2-Assoziation 11%. Neuauftretener Schwindel wurde nach RC in 8,8%, nach SFST in 6,3% und bei NF-2-Assoziation in 13,6% registriert. Die Abwesenheit eines neu aufgetretenen Vertigos nach Therapie betrug nach RC 96%, nach SFST 97% und bei NF-2-Vorliegen 92%. Für RC mit ED ≤ 13 Gy betrug die Gesamtrate 96% und 92% für ED > 13 Gy. Gangunsicherheit ging nach RC in 13%, nach SFST in 15% und bei Vorliegen einer NF-2 gab es keine Änderung der Symptomatik nach Therapie. Neu aufgetretene Fälle ereigneten sich in 2,5% nach RC und knapp 3,8% nach SFST. Freiheit von GU-Auftreten nach RT lag nach RC in 98%, nach SFST in 96% und bei NF-2-Assoziation in 100% vor. Für ED ≤ 13 Gy ergaben sich für sporadische VS Gesamtkontrollraten von 98,2% und für > 13 Gy 90,9%.

4.1.1.7 UW nach RT und Beeinträchtigungen der LQ

UWs traten nach SFST in 15% auf, wobei 85% davon nur leicht (Grad II) waren, und nach RC in 19,5%, wobei hier 86% leichten Grades waren. Bei NF-2-Vorliegen gab es nach SFST in 25% UWs mit 80% leichten Grades und nach RC in 27% mit 67% leichtgradigen UWs. Die Gesamtrate für das Ausbleiben von UWs permanenten Charakters (Grad B) nach Therapie betrug nach RC 97%, nach SFST 98% und bei NF-2-Assoziation 94%. Statistisch signifikant schlechter war diese Rate für voroperierte VS vs. primär therapierte VS mit Freiheitsraten von insgesamt 84% zu 77,8% bei Voroperation. Für die Gesamtkontrollen im Hinblick auf die $ED \leq / > 13$ Gy ergaben sich für die permanenten UWs keine nennenswerten Unterschiede.

4.1.1.8 Patientenzufriedenheit nach RT

Während RT gaben 83% der RC und 100% der SFST-Patienten an, zufrieden bis überaus zufrieden mit der Therapie zu sein. Sechs Monate nach Therapie waren noch 85% der RC- und weiterhin 100% der SFST-Patienten zufrieden bis überaus zufrieden mit der Behandlung. Zum letzten Zeitpunkt der Befragung gaben noch 75% der RC-Patienten und 100% der SFST-Patienten an, zufrieden bis überaus zufrieden mit ihrer aktuellen Situation seit RT zu sein.

4.1.2 Tabellarische Übersicht der in der Diskussion verwendeten Publikationen

Für einen besseren Überblick über die Publikationen, die in der Diskussion vorkommen wurden die relevantesten Aufsätze in zwei große Tabellenkomplexe zusammengefasst. Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 enthalten Publikationen zu fraktionierter Strahlentherapie und Tabelle 4-4 sowie

Tabelle 4-5 enthalten Veröffentlichungen mit dem Schwerpunkt Radiochirurgie. Vergleichsstudien werden hier doppelt aufgeführt, wenn ein Vergleich mit Mikrochirurgie (MC) oder konservativem Management (KM) durchgeführt worden ist. Informationen, die nicht berichtet worden sind wurden in den Feldern dementsprechend gekennzeichnet.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Tabelle 4-2: Publikationsüberblick zu SFST Part I

| Autor | Jahr | VS | RT | Medi- nes (mittl.) PTV | Medianes (mittl.) Tumor- volumen in cm ³ | Medianer (mittl.) Ø | Mediane (mittl.) GD in Gy | Isodose in % |
|--|----------|-------------------|---|---------------------------------|---|------------------------|---|---------------------|
| Eigene Daten (NF-2 getrennt ausgewertet) | 201 3 | 261 | LINAC (& Cyberknife) | 3,1 (5,5) | 3,1 (5,5) | 16,5 (18) | 57,6 (55,8) ED 1,8 (1,9) | 95-105 |
| Litre | 201 3 | 158 | LINAC | NB | 2,45 (0,17- 12,5) | NB | 50,4 | NB |
| Karam | 201 3 | 37 | Cyberknife (LINAC) 5x5 Gy --> 25 Gy (95%) 3x7 Gy → 21 Gy (2 Pat) | NB | 1,03 (0,14- 7,60) | NB | 25 Gy (95%); 21 (5%) | 80 |
| Aoyama | 201 2 | 201 | LINAC 2 Gy x 25 → 50 Gy | NB | NB | 22 (7-48) | 50 (71%), 48 (11%), 46 (8%), 30-44 | 80-90 |
| Rasmussen | 201 2 | 42 | 27-30 (54 Gy) | NB | NB | (20) (11- 32) | 54 | NB |
| Langenberg | 201 2 | 20 (17 RC: 37) | 30 x 1,8 (54 Gy) | NB | (2,09) | NB | 54 | 100 |
| Kapoor | 201 1 | 385 | 5 x 5 Gy oder 10 x 3 Gy | NB | 0,93 (2,6) | NB | NB | 80 (85%, 90%) |
| Collen | 201 1 | 42 | 10 x 3-4 Gy (N=32); 15 x 2 Gy (N=10) | 10,3 (10,2) | 5,7 (6,3) | (24,6) | 50 (24%), 40 (26%), 30 (49%) | 95 |
| Powell | 201 1 | 72 | 45 Gy x 25 (N=32) 50 Gy x 25-30 Fraktionen über 5-6 Wo (N=39) | NB | NB | NB | (47,7) 45: N=33, 50: N=39 | 100 |

Tabelle 4-3: Publikationsüberblick zu SFST Part II

| Autor | Jahr | Media- -nes (mittl.) Alter in Jahre n | Vor- Op | NF-2 | Lokalkontroll- rate in % | Medianes (mittl.) Follow-Up in Monaten | Erhaltung des Nutz- gehörs in % | Fazialis- erhalt in % | Trige- minus- erhalt in % |
|---|------|---|------------------------|-------------|--|---|--|---|---|
| Eigene Daten (NF-2 getrennt ausge- wertet) | 2013 | 59 (58,5) | 54 | 20 | 3, 5, 10 J: 96,4% 95,3% 93,4% | 61 (72) | 3,5,10j: 94,2% 89,4% 86,4% | 98 | 96% |
| Litre | 2013 | (53,5) | 13 | 8 | 3, 5, 7 Jahre: 99,3%, 97,5%, 95,3% (4 Progressse) | 60 (24-192) | 54% (Grad I >7J 71%) | 97,5 bei Inzidenz: 2,5% | 96,8% (3,6% später 3,2% neu) |
| Karam | 2013 | 58 | NB | NB | MRT: 91% 3 Jahre | 51 (15 Mo-9 J) | 78% (18 Mo), 5 J: 73%) | 0 – 100 | 5,6% → 94,4% |
| Aoyama | 2012 | 55 | 19 | 9 | 96,6% (5J für < 29 mm) und 81,8% für ≥ 30 mm | 72 | 68,3% (3 J und 5 J 54,5%) | nur ver- schlech- terung berichtet | nur ver- schlec- ht- erung bericht et |
| Rasmussen | 2012 | 57 (35- 82) | exkl ud. | exklu d. | 2 Jahre: 100%, 4 Jahre: 91,5%, 10 Jahre: 85 % | 60 | 2J: 38%, kein Patient nach 10 J Nutzgehör | Inzidenz: 8,4% (N=2): → 91,6% | 100% |
| Langenber g | 2012 | (61,6) (RC+ SFST) | 5 (RC +SF ST) | exklu d. | 4-J: 85,4% Schrumpfung in 65%; Studie vergleicht nicht Ergebnisse für RC+SFST | 40 (RC+SFST) | NB | NB | NB |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | | | | | |
|--------|------|-------------------------------|----|----|---|-------------|---------|----------|------------|
| Kapoor | 2011 | (54) | NB | NB | 97% (3% Folgetherapie) 30% radiol. Progresse | 57,4 (75,5) | NB | 98,4% | 97,2% |
| Collen | 2011 | media n: 57 (22- 84) | 15 | 6 | 5J: 95% (5 Progresse) | 62 (6-136) | 4J: 82% | 5 J: 97% | 5J:96 % |
| Powell | 2011 | 58 J (20-78 J) | 13 | NB | 5J: 95% | 49 (1-120) | NB | NB | NB |

Tabelle 4-4: Publikationsüberblick für RC Part I (& Vergleichsstudien zu RC und MC oder KM ; NB = nicht berichtet)

| Autor | Jahr | VS | RT | Media- nes (mittl.) PTV | Mediane s (mittl.) Tumor- volumen in cm ³ | Medianer (mittl.) Ø | Mediane (mittl.) GD in Gy | Isodo- se in % |
|--|------|-----|---------------|----------------------------------|--|------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Eigene Daten (NF-2 getrennt ausgewertet) | 2013 | 160 | LINAC-basiert | 1,1 (1,8) | 1,1 (1,8) | 15 (16,1) | 12 (12,8) | 80 |
| Breivik | 2013 | 113 | GK-RC | NB | (3,9) | NB | 12 | 95 mind. |
| Breivik | 2013 | 124 | KM | NB | (1,2) | NB | - | - |
| Hasegawa | 2013 | 440 | GK-RC | - | 2,8 | NB | 12,8 (10-18) | 50 (40- 95) |
| Hayhurst | 2012 | 73 | GK-RC | 1,69 | - | 20,15 | 12 | NB |
| Langenberg | 2012 | 17 | LINAC | NB | 0,07-16,3 (inkl. SFST) | - | 12 oder 12,5 | 80 |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|----------|---|-------------------|---------------------------------|--------|--|----------------------|
| Maniakas KM vs. <u>RC</u> | 2012 | 382 | GK + 1 x linac | NB | NB | NB | NB | NB |
| Maniakas <u>KM</u> vs. RC | 2012 | 147 | KM 4 Studien für Hörerhalt | NB | NB | NB | - | - |
| Maniakas Saliba MC vs. <u>RC</u> | 2012 Meta analy se | 410 | GKS, 28 LINAC/ 8 Studien gehör | NB | NB | NB | (13) - (14) | NB |
| Maniakas Saliba <u>MC</u> vs. RC | 2012 Meta analy se | 153 | MC 81 RC, 72 / 7 Studien Gehör | NB | NB | NB | - | - |
| Roos | 2012 | 44 | LINAC-RC | NB | NB | 22 | 4 Patienten 14 Gy; 40 Patienten 12 Gy | 70-90 |
| Sun | 2012 | 190 | GK-RC | NB | 3,6 (0,3- 27,3) | NB | 13 (6-14,4) | 45 (20- 68) |
| Yomo | 2012 | 154 | GK-RC | NB | Mean 0,73 (0,03- 5,37) | NB | (12,1) (9-14) | 51,1% (40- 80) |
| Arthurs | 2011 | 185 0 | RC neuere Studien | NB | (2,3) | NB | (12,6) | - |
| Collen | 2011 | 41 | LINAC | 1,7 (0,1- 9,5) | (1,7) (0,1-9,5) | (16,6) | 12,5 (11-14) | 80 |
| Gauden | 2011 | 842 | 8 Studien: Systematisch es Review | NB | NB | NB | NB | NB |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | | | | |
|-------------------------|------|----------|-----------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------|
| Hasegawa | 2011 | 117 | GK-RC | NB | (5,6) | NB | (13,2) (10-18) | (51) (40-80) |
| Milligan | 2011 | 22 | GK-RC | NB | 9,4 (5,3-19,1) | 28 | 12 (12-14) | 50 |
| Pannullo Metaanalyse | 2011 | 367 7 | 37 Studien VS | NB | mittl/ med:1,3-7,6 | NB | 7,5-25,2 | NB |
| Park | 2011 | 31 | GK-RC | NB | NB | 19,3 | (14,2) | NB |
| Park | 2011 | 15 | Retrosigmoid MC | NB | NB | 35,63 | - | - |
| Roos | 2011 | 102 | LINAC | 97% (99/102) | NB | 21 | 8 x 14 Gy, 12 Gy (94x) | 70-90 |
| Timmer | 2011 | 100 | GK-RC | NB | (2,8) | (17,9) | 11 Marginaldosis, 12,8 (90%) | 90 |
| Yang | 2011 | 65 | GK-RC | NB | 9 | 30-40 | 12 (11-15) | 50 |
| Di Maio QOL | 2009 | 48 | RC (51,1%)/ SFST (48,9%) | NB | NB | (19) | NB | NB |
| Fukuoka | 2009 | 152 | GK-RC | NB | 2,0 (2,8) | 25 (N=143) / >25 (N=8) | 12 | NB |
| Myrseth | 2009 | 60 | GK-RC | NB | NB | 16 | 12 | 30-40 |
| Myrseth | 2009 | 28 | MC supokzipital | NB | NB | 18 | NB | NB |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | | | | |
|----------|------|-----|--|---|-------|--|---|-----------------|
| Pollock | 2006 | 36 | bei Nutzgehör: retrosigmoidal / mittlere Fossa/ translab. nur bei schlecht .Gehör | NB | NB | 14,1 | NB | NB |
| Pollock | 2006 | 46 | GK-RC | NB | (1,5) | (12,3) | (12,2) | NB |
| Myrseth | 2005 | 103 | GK-RC | NB | NB | 18% 1-10 mm 66% 11-20 mm 16% 21-30 mm | (12,2) //10-12 Gy (99), 15- 20 Gy (4) | NB |
| Myrseth | 2005 | 86 | MC | NB | NB | 30% 1-10m 39% 11- 20mm 31% 21- 30mm | - | - |
| Karpinos | 2002 | 73 | GK-RC | 75% klein: <2 cm | | NB | (14,5) | (50,9) 14-90 |
| Karpinos | 2002 | 23 | MC alle Zugänge plus neurophysiolo g. Monitoring | 34,8% klein :< 2 cm; 17,4% > 4 cm Ø | - | - | - | - |
| Regis | 2002 | 100 | GK-RC | 34% Koos III | NB | NB | 14 Gy Stage I +II, > 12 Gy | 50 |
| Regis | 2002 | 110 | MC | 55% Koos III | NB | NB | - | - |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Tabelle 4-5: Publikationsüberblick für RC Part II (& Vergleichsstudien zu RC und MC oder KM; NB = nicht berichtet)

| Autor | Jahr | Median es (mittl.) Alter in Jahren | Vor- Op | NF-2 | Lokalkontrolle in % | Medianes (mittl.) Follow- Up in Monaten | Hörerh alt in % | Fazialiserh alt in % | Trigemi - nuserh alt in % |
|--|------|--|----------------------|-------------|---|---|---|--|---------------------------------------|
| Eigene Daten (NF-2 getrennt ausgewertet) | 2013 | 65(63) | 17 | 11 | 3,5,10J: 98,6% 97,7% 95,7% | 71(84) | 3,5,10J : 98,4% 92,2% 79,1% | 95,30 | 91 |
| Breivik | 2013 | (57,7) | NB | exklud. | KM-Funktion: ca. 90% | (55) | 36 | 99 | 87,6 (N=14) |
| Breivik | 2013 | (55,7) | NB | exklud. | KM-Funktion: ca. 45% | (55) | 24 | NB | NB |
| Hasegawa | 2013 | 55 | 21 % (10 6) | 3% (13) | > 5 J: 93% und > 10 J: 92% | 12,5 Gy | 3, 5, 8 J: 55%, 43%, 34% | NB | NB |
| Hayhurst | 2012 | (58) (18-84) | 9 | 4 | 2J: 96% 1% (3) Remission komplett 58% (246) Partielle Remission | 28,5 (4- 24) | NB | Inzidenz: 4 → 96,25 | Inzidenz: 0,21 → 79 |
| Langenberg | 2012 | 61,6 | 5 | exklud. | NB | 40 | 96,4% (+SFS T) | NB | NB |
| Maniakas RC (vs. KV) | 2012 | NB | NB | 0%- 1,8% | 96,1%* Regression: 62,1% | (81) | 73,3%* | Inzidenz: 0-1,8% (Hsu Linac 1 Studie 6,9%) → 98,2-100% (Hsu: 93,1%) | 0%- 3,1% LINAC- Studie 0% |
| Maniakas KV (vs. RC) | 2012 | NB | NB | 0%- 1,8% | 72,1%* Regression in 0,5% | (81) | 58,5%* | NB | NB |
| Maniakas | 2012 | NB | NB | exklud. | 96,2% | (88) | 70,2%* | Inzidenz: | 0-3,1%, |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------|-------------------|-------------------|---------|--|---|--|--|---|
| Saliba (MC vs.) RC | | | | d. | Regression: 63,4% | | | 0-1,8% (Hsu Linac 1 Studie 6,9%) → 98,2-100% (Hsu; 93,1%) | d.h. Erhalt 96,9- 100% |
| Maniakas Saliba MC (vs. RC) | 2012 | NB | NB | exklud. | 98,70% | (88) | 50,3%* | Inzidenz: 0-5,3% → 94,7-100% | Inzidenz: z: 0% → 100% |
| Roos | 2012 | 63 | exklud. | exklud. | 97,7% (ein Patient Folge- OP); Langzeitpatient en > 10 J: 97,1% | 128 (Langzeit patienten) NICHT ALLE! (35 von 44 Pat.) | 5 und 10 J: 57, und 24% | Transient 98%, dann 100% | Transien nt 89%, dann 100% |
| Sun | 2012 | (50,6) | 29, 5% (56) | NB | 89,5% total: 3J: 95% 5J: 93% 10: 86%J 15J:79% | 109 mo (8-195) | 3J: 96% 5J: 92%, 10J: 70% | 13,7% transient, 1,1% leicht persistent.. 86% transient, 98,9% | 20,5% transie nt, 2,6% persist. → trans. 79,5%, pers 97,4% |
| Yomo | 2012 | (54,1) (24-76) | exklud. | exklud. | 0,948 | (69) (7- 123) | 41,6% | 0,6% Inzidenz | 1,3% Inzidenz |
| Arthurs | 2011 | NB | NB | NB | 96,1% (6 der 7 studien) | (25-39) | 60% | Inzidenz 1,5% | Inzidenz z 1,2% |
| Collen | 2011 | 59 (25- 88) | 1 | 2 | 5 J: 95% (5 Progresse) | 62 (6- 136) | 4-J: 59% | 5 J: 83% (Inzidenz 16%) | 5 J: 96% |
| Gauden | 2011 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hasegawa | 2011 | (54) | 23 % (72) | exklud. | 7% Progresse; 5 u 10 J: 97,5% | 93 | 68% 3- , 5- 8J: 55%, 43%, 34% | 1% 8J: 55%, 43%, 34% | 2% |
| Milligan | 2011 | 61 | NB | 1 | 3J: 86% 5J: | 66 (26- | 3y: | 3J: 92%, | 50% |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | 82% | 121) | 47% | 5J: 85% | |
|---------------|------|------------------------|-------------------|------------|-------------------------------------|----------------------------|---|-----------------------------|--|
| Pannullo | 2011 | mitt/me d 41- 68 | inkl ud. | exkl d. | ca. 92,2% bzw 96,3% Folge- Op | mittl/med: 12-110 Mo | 59,30 % Tinnitus s besser in 7,1% | 92,9% | NB |
| Park RC | 2011 | 59,7 | NB | NB | 3% | 43,8 | 45,0% | 1 von 27 (3,7%) 96,3% | NB |
| Park MC | 2011 | 49,9 | NB | NB | 0% | 49,4 | 7,0% | 2 pat von 12 (17) 83% | NB |
| Roos | 2011 | 56 | 6 | 5 (VS) | 97% (99/102) | 65 (10- 184) | 5 J: 50%, 10 J: 23% | 91% mild u transient | Transi. 85% → 100% |
| Timmer | 2011 | 57 | NB | exkl d. | NB | (26-27) | NB. | NB. | NB. |
| Yang | 2011 | 51 | 17 von 65 | exkl d. | 2, 5 J: 89% zuletzt: 87% | 36 (1- 146) | 82% 2,5 J | 98% | 94% |
| Di Maio | 2009 | (60) | exkl ud. | exkl d. | NB | (36,4) | 64,3% | 73% | Inziden z: 2,1- 8,1% → 97,9%- 91,9% |
| Fukuoka | 2009 | 54 (54) | 45 (28, 7%) | NB | 5, 8J: 94%, 92,4% | Mind. 60 | 3 u 6 J: 81%, 71% | 100% | 97,40% |
| Myrseth | 2009 | (57,5) | NB | exkl d. | 98% | ca. 24 Mo | 2J: 17 von 60 noch Nutzge hör 68% | 2J: 1,7% (1 von 60) | NB |
| Myrseth | 2009 | (52,5) | NB | exkl d. | 82% | ca. 24 Mo | 0% | 46,4% (2J:13 / 28) | NB |
| Pollock MC | 2006 | (48,2) | NB | exkl d. | 100%, bei 7 Pat. | (42) | 1J: 5% u | 1J 69%, zuletzt | NB |

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

| | | | | | Wundheilungs- störung/ Liquorleckage | | zuletzt | 75% - 6 Pat: Tarsoraphi e/ Goldgewic ht | |
|---------------|------|--------|-------|----------|--|--------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|
| Pollock RC | 2006 | (53,9) | NB | exklud. | 96% (2 x Resektion später) | (42) | 1J: 63% u zuletzt | 1J: 100%, zuletzt 96% | 1 Patient |
| Myrseth | 2005 | (60) | keine | exklud. | 95 % | (70) | 32% Hördef: 90,2% | 99% | 88% |
| Myrseth | 2005 | (50) | keine | exkluden | 94% | (70) | 5% *stat. sign. 97,6% | 99% | 80% |
| Karpinos | 2002 | (62) | 14 | exklud. | 96% | 48 (46,7) | 44% | Erhalt 100% später 93,9% | Erhalt 100% später 87,8% |
| Karpinos | 2002 | (45) | 26 | exklud. | 100% | 24 (31) | 40% | Erhalt 65% später 64,7% | Erhalt 83% später 78% |
| Regis | 2002 | (61) | keine | exklud. | 97% | ca. 36 Mo | 50% | 100% Erhalt 8% Spasmus | 80% |
| Regis | 2002 | (52) | keine | exklud. | 91% | > 36 Mo | 36% | 53% Erhalt 29% Spasmus | 45% |

4.1.2.1 Tabellarische Kurzübersicht zu den aktuellen Studien für RC und SFST

Für einen schnellen Überblick über die Intervalle, in denen sich die Ergebnisse der aktuellen Datenlage bewegen sollen Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 dienen.

Tabelle 4-6: Grobe Angabe der Intervalle, in denen sich die Ergebnisse für RC aus aktuellen Publikationen bewegen

| RC | Jahr | VS | RT | Medianes (mittl.) PTV | Medianes (mittl.) Tumorvolu- men in cm ³ | Medianer (mittl.) Ø | Median e (mittl.) GD in Gy | Isodose in % | |
|-----------|----------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|--|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Übersicht | 2002- 2013 | | meist GK-RC, LINAC- RC in 5 Studien | 0,73-3,9 | 0,73-3,9 | 17-20, 30- 40 | 12-13 | 20-95 | |
| RC | Medianes / mittleres Alter | Vor-Op | NF-2 | Lokalkontr oll-rate % | in Nachbeo- bachtungsz eit | Mediane | Nutzgehör -erhalt % | Fazialis- erhalt in % | Trigemi- nuserhalt in % |
| Übersicht | 54-65 | 11 der o.g. Studien | 6 der o.g. Studien | 93, 96, 97,7% | | 55-88 | 70-96 (3J) | 92, 96, 98-100 | 79-100 |

Tabelle 4-7: Grobe Angabe der Intervalle, in denen sich die Ergebnisse für SFST aus aktuellen Publikationen bewegen

| SFST | Jahr | VS | RT | Medianes (mittl.) PTV | Medianes (mittl.) Tumor- volumen in cm ³ | Medianer (mittl.) Ø | Mediane (mittl.) GD in Gy | Isodose in % | |
|-----------|---------------------------------|--------|---------------------------|----------------------------------|---|------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Übersicht | 2011-2013 | 42-261 | LINAC, Cyber- knife | 10,3 | 0,93-5,7 | 20-24,6 | 25-50 | 80-100 | |
| SFST | Medianes/ mittleres Alter | Vor-Op | NF-2 | Lokal- kontroll- rate in % | in Nachbeo- bachtungsz eit | Mediane | Nutzge- hörrerhalt, % | Fazialis- erhalt in % | Trige- minus- erhalt in % |
| Übersicht | 55-61,6 | 4 der | 2 der | 3L: 99,3% | 40-62 | 3J: 68,3 | 91,6- | 96-100% | |

| | | | |
|---------|---------|-----------|-------|
| o.g. | o.g. | 5J:95% | 98,4% |
| Studien | Studien | bis 97,5% | |

4.1.3 Tumorkontrolle

Der Begriff „Tumorkontrolle“ ist in Publikationen nicht einheitlich festgesetzt. Zwar wird die Tumorkontrolle als die Zeit bis zu einem Progress verstanden, die Definition eines Progresses wird jedoch unterschiedlich interpretiert. Als klinischer Progress wird in dieser Arbeit die posttherapeutische Notwendigkeit einer nachfolgenden Therapie oder deren ärztliche Empfehlung an den Patienten gewertet. Tumorkontrolle ist demnach gegeben, solange keine zusätzliche Therapie erfolgt ist oder dem Patienten ein solches Vorgehen durch den behandelnden Arzt vorgeschlagen worden ist. Getrennt vom klinischen Prozess kann in der Literatur von radiologischen Prozessen die Rede sein, welche i.d.R. eine Größenprogredienz des VS-Volumens um > 10% oder eine Zunahme des Durchmessers um > 2 mm darstellen. Radiologisch spricht man von einem objektivierbaren Progress in den CTs oder MRTs der Nachuntersuchungsdiagnostik. Die RECIST-Kriterien, die zwischenzeitlich durch Eisenhauer et al. (2009) im European Journal of Cancer revidiert worden sind, wurden als Basis einer radiologischen Entscheidung herangezogen.

Für die hier gesammelten Daten ergaben sich zwischen den beiden Therapiearten RC und SFST sowie dem posttherapeutisch resultierenden Tumorverhalten keine signifikanten Differenzen. Insgesamt konnte für alle 451 VS lediglich in knapp 4% keine Lokalkontrolle erreicht werden. Die allgemeine Tumorkontrollrate betrug daher über 96% (+/- NF-2). Nach RC schlug die Lokalkontrolle in ca. 3,4% fehl, betrug also 96,6%, nach SFST schlug sie in 4,1% fehl mit einer Lokalkontrolle von 95,9% und bei NF-2-Assoziation in 6,5% mit einer Lokalkontrolle von 93,5%. Beide Therapiemöglichkeiten lagen so um nicht einmal einen Prozentpunkt auseinander. Für ED ≤ 13 Gy erhielt man nach RC 97,3%, während für ED > 13 Gy lediglich eine Lokalkontrolle von 81,8% gewährleistet werden konnte.

Die Progresse aus der RC-Gruppe wurden nach 6, 14, 45, 79, 121 und 129 Monaten einer chirurgischen Therapie zugeführt und die Progresse nach SFST nach 3, 11, 21, 27, 30, 31, 36, 38, 42 und 120 Monaten. Progresse wurden dafür in 6,5%, also um mehr als 1/3 öfter beobachtet, als bei den sporadischen VS (50% RC, 50% SFST). 50% aller Progresse waren assoziiert mit NF-2, einer Behandlung mit ED > 13 Gy oder chirurgisch voroperiert. Zudem war die „Chance“ auf einen Progress nach Behandlung mit ED > 13 Gy 6-7fach so hoch wie nach Behandlung mit ED ≤ 13 Gy (p=0,01). Regressionen sind nicht verzeichnet worden nach ED-Verabreichung > 13 Gy. Während die Gesamtlokalkontrolle bei primär therapierten

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

VS bei 97% (RC, SFST) und 96% (NF-2) lag, ergaben sich für Rezidivtherapie für RC 94%, für SFST 93% und bei NF-2 88% Lokalkontrolle.

Regresse wurden in 18% aller VS beobachtet. Regresse wurden in unserer Studie definiert als Tumorgrößenrückgang um $> 10\%$ des ursprünglichen Volumens oder > 2 mm Durchmesser in der bildgebenden Diagnostik. Insgesamt wurde bei 81 VS eine Größenregression in einer medianen Nachkontrollzeit von 64 Monaten (MW 74 Monate; 2-195 Mo) dokumentiert. Darunter befanden sich 3 VS (RC) mit NF-2 als Grunderkrankung, 31 radiochirurgisch behandelte VS (38%) und 47 fraktioniert therapierte VS (58%). Die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorregredienz nach fraktionierter Radiotherapie betrug 17%, für Radiochirurgie 21% und für NF-2-assoziierte VS in der hier vorliegenden Gesamtheit von 31 VS ca. 10%. Hier war das Auftreten von Tumorgrößenverkleinerungen nach RC mit ED ≤ 13 Gy mit 22,4% statistisch signifikant höher gegenüber dem Auftreten von Regressen bei ED > 13 Gy mit 7,7%. Die Hazard Ratio (HR) für die beobachtete Zeit war bzgl. des Eintretens eines Regresses nach RC um 25% höher als nach SFST. Für RC und SFST fanden sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Tumorverkleinerungen, lediglich im Vergleich zu NF-2-Vorliegen ($p=0,037$). Signifikant ($p=0,039$) fiel der Unterschied zwischen den sporadischen und den NF-2-assoziierten VS im Kontext von Tumorverhalten nach RC und SFST aus. Während es bei den sporadischen VS in 18,6% zu Tumorverkleinerung und in 3,8% zu Progress der VS kam, erfolgte bei den NF-2-assoziierten VS eine Tumorregression in nur ca. der Hälfte der unter den sporadischen VS registrierten Fällen, wobei diese Regressionen bei NF-2 sämtlich auf RC zurückgeführt werden konnten. Im Hazard-Modell war das Risiko für eine Tumorverkleinerung bei sporadischen VS für 100 Tage nach Therapie nach SFST um 50% niedriger als nach RC. Dies könnte z.B. auf die höhere ED durch RC und die damit verbundene höhere Zytotoxizität zurückzuführen sein.

Die in dieser Arbeit präsentierten LKR gehen mit den Spitzenergebnissen aktueller Studien einher. Für SFST wurden 5-Jahres-LKR von 91% - 97,5% beschrieben (Aoyama et al. 2013; Collen et al. 2011; Karam et al. 2013; Litre et al. 2012; Powell et al. 2011; Rasmussen et al. 2012). Für RC beliefen sich die 5-Jahres-LKR auf 82% - 97,5% (Fukuoka et al. 2009; Hasegawa et al. 2013; Milligan et al. 2012; Sun und Liu 2012), wobei die Gesamt-LKR für RC in den jüngsten Studien von 90% - 98% reichten (Breivik et al. 2013; Jean Régis et al. 2009; Karpinos et al. 2002; Roos et al. 2012).

Unsere Ergebnisse werden unterstützt von Fong et al. (2012), die eine systematische Analyse LINAC-basierter RC und SFST anhand von 9 Studien mit 400 Patienten zu RC und 12 Studien mit 629 Patienten zu SFST, durchführten. Für RC betrug die durchschnittliche

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Tumorkontrolle 97,1% für 400 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 59,8 Jahren, einem durchschnittlichen Tumolvolumen von 2,68 cm³ bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 45,5 Monaten. Für die 629 Patienten nach SFST erhielten die Autoren bei einer durchschnittlichen Nachkontrollzeit von 38,5 Monaten, einem mittleren Alter von 53,3 Jahren, mittlerem Tumolvolumen von 4,15 cm³ und einer durchschnittlichen Tumorraddosis von 36,8 Gy eine Tumorkontrolle von 98%. Diese Studie, die ebenfalls wie unsere Studie RC und SFST vergleicht und zudem gänzlich LINAC-basiert therapierte stellt einen hohen Vergleichswert dar. Zieht man aus unseren Auswertungen den Tumorkontrollwert nach RC mit ED ≤ 13 Gy heran, ist er mit 97,3% beinahe identisch zu dem Ergebnis der systematischen Analyse von 400 Patienten mit 97,1%. Für SFST erhielten wir eine Lokalkontrolle von 96%, während Fong et al. eine Tumorkontrolle von 98% nachweisen konnten für die 629 SFST-Patienten. Allerdings lag bei Fong lediglich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 38,5 Monate anstelle der 72 Monate in unserer Studie vor, wodurch offen ist, inwiefern sich die Lokalkontrollwerte noch mit der Zeit geändert hätten. Henzel et al. (2009) verglichen 35 RC- und 39 SFST-Fälle auf Tumorkontrolle, Tumorgößenrückgang und Lebensqualität ebenfalls nach LINAC-basierter RT. Henzel berichtete von einem medianen Follow-Up von 50 bzw. 36 Monaten nach RC und SFST und von progressionsfreiem Überleben nach 5 Jahren/ Gesamtüberleben für RC von 88,1%/ 100% und für SFST von 87,5%/ 87,2%. Ein Tumorgößenrückgang wurde in 15,1%/ 40,7% (RC/ SFST; Fong p=0,01) beobachtet. Zwar hatten Henzel und Kollegen höhere Rückgänge zu verzeichnen, jedoch stehen diese in einem ähnlichen Verhältnis wie in unseren Daten, wenn man den Größenrückgang von 21% nach RC und 16% nach SFST, sowie für NF-2-assoziierte VS von ca. 9,8% in der uns vorliegenden Gesamtheit von 31 NF-2-VS betrachtet. Außerdem ist die Kohorte von insgesamt 74 VS deutlich kleiner und neigt somit zu stärkeren Verzerrungen als in unserem Patientengut. Hinsichtlich des Regressionsverhaltens der VS zwischen RC und SFST gab es in unserer Analyse keine Signifikanz. Lediglich für NF-2-assoziierte VS fiel der Prozentanteil registrierter Regresse im Vgl. zu den sporadischen VS signifikant niedrig aus (p=0,037). Der einzige determinierende Faktor für Tumorgößenrückgang mit p=0,001 war bei Henzel et al. eine verabreichte Einzeldosis < 13 Gy. In Abhängigkeit von der verabreichten Einzeldosis (inkl. NF-2) für ED > 13 Gy konnten auch in unserer Studie signifikante Zusammenhänge ermittelt werden. Bei einer Regressionsrate von lediglich 7,7% für ED > 13 Gy bei einer Beobachtungszeit von 246 Monaten, lagen Regressionen nach Log Rank für ED ≤ 13 Gy signifikant häufiger vor mit 22,4% (Mantel-Cox; p=0,012). Collen et al. (2011) verglichen ebenfalls LINAC-basierte RC und SFST anhand von jeweils 78 und 41 Patienten. Bei einem medianen Follow-Up von 62 Monaten gab es 5 Progresse mit einer resultierenden 5-Jahres-Tumorkontrollrate von 95% für beide Techniken zusammen. Die Raten für die Techniken wurden nicht separat

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

angegeben, in der Diskussion hieß es jedoch, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der TKR nach RC oder SFST gefunden worden sei. Laut Collen et al. ergaben sich zudem keine signifikanten Einflüsse auf die Tumorkontrollrate durch Voroperation, Dosen > 13 Gy, Patientenalter > 60 Jahre oder das Vorliegen von NF-2. Auch in der hiesigen Studie wurden ED > 13 Gy, Patientenalter > 65 Jahre, Voroperation oder NF-2 als das progressfreie Überleben nicht signifikant beeinflussend eingestuft. Die mediane Zeit bis zum Tumorprogress betrug bei Collen 36 Monate. Das mediane Alter der Patientenkohorte betrug in der RC-Kohorte 59 Jahre und in der SFST-Kohorte 57 Jahre. Die mediane Nachbeobachtungszeit ging über insgesamt 62 Monate. Vorbehandelte Patienten (ca. 25%: 27 Patienten chirurgisch, 2 Patienten mit GK) und NF-2-Patienten (7%) wurden in die Auswertung mit eingeschlossen. Für unsere Studienergebnisse ergibt die TKR insgesamt inklusive der NF-2-assoziierten VS 96% und liegt damit 1 Prozentpunkt über Collen's Ergebnis. Die von unserer Studie verschiedene Fraktionierung von 10 x 3-4 Gy und 25 x 2 Gy sollte nicht außer Acht gelassen werden. Van de Langenberg et al. (2012) untersuchten die radiologischen LINAC-basierten Tumorkontrollen nach RC (46%) und SFST (54%) mit einer medianen Nachkontrollzeit von 40 Monaten. Die radiologische 4-Jahres-Nachkontrollrate betrug 85,4% (+/- 0,1), wobei in 64% der Patienten eine Tumorgrößenabnahme registriert werden konnte, in 22% Konstanz der Größe und signifikantes Wachstum in 13% (5 Patienten). Zudem wurde die 4-Jahres-Quote aus der Abwesenheit zusätzlicher Therapien errechnet, die 96,4% (+/- 0,03) betrug. Die Gruppe um Langenberg führte keine getrennten Auswertungen durch für RC und SFST. Dafür werteten sie aber eingehend Tumorverhalten hinsichtlich transienter Schwellung nach RT aus. Hier konnten Langenberg und Mitarbeiter eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Eintreten transienter Schwellung sowohl mit voroperierten VS, als auch mit RC im Vergleich zu SFST feststellen. Ihre Theorie bzgl. der signifikanten Schwellung nach RC basiert auf der Annahme, dass eine hohe ED eine stärkere postradiogene Reaktion auslöst. Warum diese Schwellung v.a. bei voroperierten VS auftrat, konnten sich van de Langenberg et al. (2012) nicht erklären. Hier ergeben sich sicherlich Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen in zukünftigen Studien.

Für die SFST finden sich bei Litre et al. (2012) bei einem medianen Follow-Up von 60 Monaten (24-192) Lokalkontrollraten von 99,3%, 97,5% und 95,2% zu den Zeitpunkten 3, 5 und > 7 Jahre für SFST. Litre et al. beschrieben 4 Prozesse (2,5%) im Patientengut, die einer Salvage-Therapie zugeführt werden mussten. Im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen von 98,3%, 96,4% und 96,4% zu denselben Zeitpunkten wirken die ersten Raten über 3-5 Jahre zwar von Litre et al. minimal besser, die LKR nach 7 Jahren zeigte jedoch wieder bessere Langzeitergebnisse für unsere Studie mit einem Unterschied von 1,2 Prozentpunkten.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Insgesamt ergeben sich aus diesen beiden jüngeren Studien, die jeweils isoliert RC oder SFST getestet haben, vergleichbare Werte mit den eigenen Daten. Aoyama et al. (2013) beschrieben nach SFST von 201 Patienten per LINAC mit einer medianen Nachkontrollzeit von 72 Monaten eine 5-Jahres-Freiheit von Rezidivchirurgie von 96,6% für VS unter 29 mm und 81,8% für VS > 30 mm. Damit erreicht die Aoyama-Arbeitsgruppe für 5 Jahre eine ähnliche LKR wie die vorliegende Studie, wobei dort die VS mit Durchmesser > 30 mm, welche i.d.R. mit schlechteren Ergebnissen assoziiert sind, getrennt ausgewertet worden sind. Andererseits inkludierten Aoyama et al. die NF-2-Patienten (N=9) in die Auswertung. Die Studie über SFST-Resultate nach Cyber Knife (LINAC) - Therapie von Karam et al. (2013) mit einer gröberen Fraktionierung von 25 Gy in 5 Fraktionen erhielt bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten eine klinische Tumorkontrolle von 100% ohne Progression, die einer Salvage-Therapie zugeführt werden mussten. Die Tumorkontrolle radiographisch betrug dagegen 91% nach 3 und 5 Jahren, wobei von den 55 Patienten nur 37 Patienten mit einer Nachkontrollzeit > 12 Monate in die Analyse mit eingegangen sind. Frühe Progression vor 12 Monaten waren somit in dieser Berechnung nicht enthalten. Auch waren die Patienten vor Therapie sehr symptomarm mit einer Trigeminiushypästhesie, keinem Fall von Fazialisparese und zu 89% Tumorklassifikation Koos I und II ohne Typ IV. Patienten mit NF-2 wurden ausgeschlossen und von Voroperationen war nichts erwähnt. Aufgrund der kaum vorhandenen Paresesympptomatik der Hirnnerven, kann man wohl davon ausgehen, dass keine voroperierten Patienten inkludiert waren in die Auswertungen. Wie der Autor selbstkritisch angibt, bestehen bei Karam et al. Limitationen aufgrund potenzieller Selektionsbias, der Größe des Patientengutes und der relativ heterogenen Patientenpopulation mit geringen Tumolvolumina.

Für die Tumorkontrolle im Rahmen der RC hatten Hasegawa et al. (2013) ein medianes Follow-Up von 12,5 Jahren vorzuweisen und die progressionsfreie Überlebensrate betrug zu 5 und > 19 Jahren 93% und 92% für Gamma-Knife Radiochirurgie. Die 5-Jahres-Lokalkontrollrate für RC ist in unserer Linac-Studie mit 97% dem Ergebnis von Hasegawa mit 93% um 4 Prozentpunkte überlegen. Auch Roos et al. (2012) berichteten von Langzeitergebnissen nach LINAC-RC an 44 Patienten, von denen 40 mit 12 Gy und 4 mit 14 Gy Tumorraddosis radiotherapiert worden sind. Die allgemeine Tumorkontrollrate betrug dort 97,7% bei einem Progress. Die Tumorkontrolle für ≥ 10 Jahre Follow-Up betrug 97,1% bei einer Kohorte von nunmehr 35 Patienten. Die Ergebnisse zur Tumorkontrolle waren demnach am Royal Adelaide Hospital in Australien sehr ähnlich zu unserer Rate. Unterschiede bestehen einmal in der Größe der Kohorte von ursprünglich 51 Patienten von Roos, von denen noch 4 Patienten mit NF-2 und 3 weitere voroperierte Patienten mit Rezidiv-VS ausgeschlossen worden sind, im Vergleich zu den 149 VS nach RC in dieser

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Studie. Zudem wurden hier Patienten mit Rezidiv-VS nach vorheriger chirurgischer Operation mit in die Auswertungen genommen. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der RC lag in Australien und in dieser Studie identisch bei 63 Jahren. Tumorschrumpfungen waren bei 29 der 35 Patienten zu beobachten und damit bei Roos et al. in 83% und in der hiesigen Studie bei 31 von 149 VS nach RC und somit in 21% bei 3,4 – facher Kohortengröße und den inkludierten voroperierten VS. Sun und Liu (2012) behandelten 200 Patienten mit dem Gamma Knife mit Einzeldosen unter 14 Gy. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 109 Monate und insgesamt wurden Progresse in 10,5% gezählt. Die Lokalkontrolle zu 3-, 5- 10- und 15-Jahresraten betragen 95%, 93% 86% und 79% nach RC im Vergleich mit den Zahlen unserer Studie von 99,3%, 98,6%, 97,7% und 95,7% noch zur 10-Jahresrate (92,1% bis 21 Jahre). Zum 3-Jahres Endpunkt lagen die Ergebnisse über 3,5 Prozentpunkte auseinander und die Schere wurde bis zur 10-Jahres-Grenze noch größer bis auf 9,7 und damit fast 10 Prozentpunkte Differenz. Hierfür könnten verschiedene Ursachen gefunden werden: 29,5% des Patientengutes von Sun et al. waren bereits voroperiert. Knapp 38% der Patienten besaßen einen teils zystischen Tumor. Andererseits war das mediane Tumolvolumen mit 3,6 cm³ etwas höher als in der hiesigen Studie mit 2,4 cm³. Fukuoka et al. (2009) behandelten 152 Patienten mit einem medianen Follow-up von 54 Monaten und einer medianen Tumorgröße von 2,0 cm³ (MW 2,8 cm³) mit einer Tumorraddosis von 9-15 Gy (median 12,0 Gy). Die Tumorkontrolle war hier definiert als die fehlende Notwendigkeit einer weiteren Behandlung nach GK-RC. Die jährliche TKR betrug 94% für 5 Jahre und 92,4% für 8 Jahre. Die Tumorkontrolle für VS ≤ 2 cm³ betrug 100%. Tumoren von jüngeren Patienten tendierten häufiger zum Tumorwachstum als bei den älteren Patienten, eine Tendenz, die auch in der hiesigen Studie beobachtet wurde, ohne signifikant auszufallen.

Nach Betrachtung der genannten Publikationen im Vergleich zeigt das Ergebnis für die Tumorkontrolle dieser multizentrischen Untersuchung, dass sowohl LINAC-basierte RC als auch SFST zu einem hohen Kontrollerfolg bei Akustikusneurinomen führen und zudem eine beträchtliche Anzahl von Tumorschrumpfungen nach RT erreicht werden kann. Dass keine Tumorverkleinerungen sondern eine mehr als sechsfach höhere Chance auf Progress nach Behandlung mit ED > 13 Gy beobachtet worden sind, zeigt die Wichtigkeit der Dosisanpassung für die Therapie.

4.1.4 Hörfunktion

Hauptanliegen neben des Therapieerfolges und der Vermeidung von Nebenwirkungen war in den drei Zentren der Erhalt des Nutzgehörs nach Therapie.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Im Überblick besaßen vor Therapie 42,3% der RC-Gruppe, 48,3% der SFST-Gruppe und 35,5% der NF-2-assoziierten VS-Patienten Nutzgehör. Nach RC lag Nutzgehör zu 34,9%, nach SFST zu 42,1% und bei NF-2-Vorliegen in 25,8% vor. In außerordentlichen 3 Fällen kam es zur Wiedererlangung von Nutzgehör aus prätherapeutischem Hörgrad 3-5 nach GR. Dieses Phänomen der Nutzgehör-Wiederherstellung wurde nach RC in 2,4% und nach SFST in 0,7% der Fälle registriert. Nutzgehör konnte letztlich für sporadische VS nach RC in 80%, nach SFST in 86,5% und bei NF-2-Assoziation in 100% nach RC und 57,1% nach SFST erhalten werden, wobei hier nur in 8 Fällen mit NF-2-Assoziation Nutzgehör nach Therapie vorgelegen hatte. Einschließlich der NF-2-assoziierten VS fiel der Unterschied zwischen den Hörerhaltsraten nach RC und SFST nicht statistisch signifikant aus nach Log Rank ($p=0,7$).

Mit den Ergebnissen für den 3-, 5-, 10- und 15-Jahreshörerhalt von Nutzgehör steht diese Studie an der Spitze der derzeitigen Untersuchungen mit 98,4%, 92,2%, 79,1% und 70% nach RC und 94,3%, 89,4%, 86,4% und 79,9% nach SFST. Der Hörerhalt für die VS mit NF-2-Assoziation betrug für 10 Jahre noch 100% und jenseits der 10 Jahre 80%. Der Gesamtnutzgehörerhalt fiel für RC mit 80% zu 86,5% nach SFST zwar etwas schlechter aus, jedoch muss bedacht werden, dass für die RC eine Lokalkontrollzeit > 20 Jahre vorliegt, während für die SFST nur 18 Jahre beobachtet wurden. Betrachtet man den Zeitverlauf der Kaplan-Meier-Funktion ergibt sich für z.B. den 4-Jahres-Hörerhalt mit 98,4% eine höhere Hörerhaltsrate für RC als für SFST mit 92,1%. Das Risiko des Hörverlustes errechnete sich für SFST mit 13,5% und für RC mit 20%. Bei NF-2-Vorliegen lag das Risiko des Hörverlustes bei 27%. Signifikante Unterschiede bzgl der Ertaubungsrate nach Therapie wurden zwischen RC und SFST nicht gefunden. Nach Kendall-Tau-b ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen zunehmender Hörminderung und zunehmendem Alter, zunehmend starken Fazialis paresen, zunehmend starker Gangunsicherheit und stärker werdendem Schwindel.

Die Auswertungen in Abhängigkeit von der Höhe der Einzeldosis ergaben für ED >13 Gy statistisch signifikant schlechtere Hörerhaltsraten nach Log Rank ($p=0,008$) als für ED \leq 13 Gy. Der totale Hörerhalt für ED >13 Gy betrug demnach 40% und für ED \leq 86,5%. Dieses Ergebnis zeigt, dass zukünftig keine ED > 13 Gy angewendet werden sollten, wenn der Erhalt des Nutzgehörs erlangt werden will. Für voroperierte VS wurde ein Hörerhalt von 92,3% und ohne Voroperation von 83,2% errechnet. Hierbei muss bedacht werden, dass die Gruppe voroperierter VS, im Vergleich zu den 196 nicht voroperierten VS, nur 13 VS mit Nutzgehör umfasste, wodurch dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden sollte.

Auch nach Altersgruppen \leq 65 Jahre und > 65 Jahre wurde der Hörerhalt errechnet. Überraschenderweise war hier der Hörerhalt für Patienten > 65 Jahre für RC und SFST höher als für die jüngere Patientengruppe. Für Patienten > 65 Jahre betrug der Hörerhalt

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

nach RC 82,8% und nach SFST 90,9%. Für die jüngere Kohorte ergab sich nach RC ein Hörerhalt von 77,8% und nach SFST von 86%. Zwar ein prägnantes Ergebnis, jedoch aufgrund der relativ kleinen Kohorten, die Nutzgehör voraussetzten, kein signifikantes Ergebnis ($p=0,7$). Ein signifikanter Unterschied zwischen RC und SFST konnte für beide Altersgruppen nicht gefunden werden, auch nicht im Vergleich mit dem Hörerhalt bei Patienten ≤ 65 Jahre. Jedoch muss hier erwähnt werden, dass in dieser älteren Gruppe keine NF-2-assoziierten VS vorlagen, da es keine Patienten mit NF-2 und Nutzgehör > 65 Jahre (mehr) gab. Schlussfolgern aus diesem Ergebnis sollte man, dass Patienten beide Altersgruppen in dieser Studie mit 451 VS mit einem um 8 Prozentpunkte höheren Hörerhalt von SFST profitierten als von RC, sodass zukünftig die Art der Radiotherapie noch sorgfältiger für den einzelnen Patienten und unter Beachtung seines Alters ausgewählt werden sollte. Laut Hazard-Modell ergab sich für Patienten ≥ 65 Jahre zum Zeitpunkt von 100 Monaten nach Therapie ein um 51% geringeres Risiko nach SFST (statt RC) das Nutzgehör zu verlieren. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich nach Hazard für 210 Monate nach Therapie ein um 20% niedrigeres Risiko eines Nutzgehörverlustes nach SFST als nach RC.

Für prätherapeutisches Gehör von Gardner-Robertson Grad I betrug der Hörerhalt 100% nach RC, nach SFST 94,1% und bei NF-2 60%. Bei einem Ausgangsgehör von Grad II dagegen wurde ein Erhalt nach RC von 73,5%, nach SFST von 83,7% und bei NF-2 von 83,3% gefunden. Unter den Ergebnissen gab es keine Signifikanz. Diese Analysen sollen zeigen, dass bei optimalen Bedingungen vor Therapie ein ausgezeichneter totaler Hörerhalt gewährleistet werden kann. Dies folgerten auch Kim et al. (2010) für ihre Untersuchungen, da GR Klasse I – Gehör vor GK-RC signifikant als Prädiktor für günstige Resultate fungierte. Für Patienten mit prätherapeutischem Gehör von Gardner-Robertson II-V besteht für 210 Monate nach Therapie ein um 31% niedrigeres Risiko eines Nutzgehörverlustes nach SFST als nach RC. Laut Auswertungen korrelierte die Hörminderung nach Gardner-Robertson statistisch signifikant positiv mit dem Tumolvolumen auf dem 0,01-Niveau. Dies bedeutet je größer das VS, desto höher die Hörminderung. Ebenfalls korrelierte der Hörerhalt positiv mit zunehmender Fazialisparese nach HB, zunehmender GU und zunehmendem Schwindel. Endgültige Ertaubungen nach GR IV-V oder AAO-HNS 4 wurden nach RC in 10,1%, nach SFST in 6,6% und bei NF-2 in 22,6% registriert. Hier konnte nach Log Rank keine statistische Signifikanz zwischen Ertaubungsrate nach RC oder SFST festgestellt werden. So kann ein Hörerhalt abgeleitet werden, der jegliches nicht ertaubte Gehör impliziert und für RC bei 88,1%, für SFST bei 91,7% und für NF-2 bei 74,1% liegt.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Die Resultate für Hörerhalt, der Nutzgehör voraussetzt, können aus der aktuellen Studienlage für beide Therapien kurz zusammenfassend dargestellt werden (Ergebnisse der eigenen Studie kursiv in Klammern). Für SFST existieren Werte für den Gesamthörerhalt von 54% über 57%, 75 bis 82% (86,5%) (Chung et al. 2004; Collen et al. 2011; Fong et al. 2012; Litre et al. 2012). Für RC betragen die Zahlen zum Gesamthörerhalt von 32%, 44%, 45% über 60%, 75% bis zu 85% (80%) (Breivik et al. 2013; Jean Régis et al. 2009; Karpinos et al. 2002; Maniakas und Saliba 2012; Pannullo et al. 2011; Park et al. 2011; Pollock et al. 2006 etc.). Gesondert für den 3-Jahres-Hörerhalt wurden für SFST 69,3% bis 82% (94%) gefunden (Aoyama et al. 2013; Collen et al. 2011) und für RC von 47% über 65% und 81% bis zu 96% (98%) (Fukuoka et al. 2009; Hasegawa et al. 2013; Milligan et al. 2012; Sun und Liu 2012). 5-Jahres-Hörerhaltungszahlen betragen für SFST von 54,5% bis 73% (89%) (Aoyama et al. 2013; Karam et al. 2013; Meijer et al. 2003) und für RC von 28% über 57% und 75% bis 92% (92,2%) (Hasegawa et al. 2013; Roos et al. 2011; Yang et al. 2011 etc.). 10-Jahreshörerhaltswerten lagen für SFST (86%) nicht vor und für RC von 23% über 24% bis 79% (79,1%) vor (Roos et al. 2012; Roos et al. 2011; Sun und Liu 2012).

Einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu Hörerhalt und Tumorkontrollen nach RC und SFST, einschließlich Arbeiten aus dem Jahr 2011, gibt die Übersichtsarbeit von Fong et al. (2012). In einer systematischen Analyse verglichen Fong et al. (2012) an der „University of California Los Angeles“ den Hörerhalt nach LINAC-basierter RC und SFST. Ausgewertet wurden 400 RC- und 629 SFST-Patienten aus insgesamt 21 Studien. Wie in der vorliegenden Arbeit waren Einschlusskriterien die Behandlung an einem LINAC, und das Vorliegen von Gehörklassifikationen wie AAO-HNS oder der Gardner-Robertson-Klassifikation. Die Tumorgroße wurde mit dem maximalen Durchmesser berechnet. Große Tumore waren als $\geq 3 \text{ cm}^3$ definiert. Das Patientenalter wurde in ≥ 55 Jahre und < 55 Jahre unterteilt. Unter den 400 RC-Patienten aus 9 Studien ergab sich ein Hörerhalt von 66,3%. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59,8 Jahre mit einer mittleren Follow-Up-Zeit von 45 Monaten. Die durchschnittliche Tumorraddosis betrug 13,575 Gy. 629 SFST-Patienten aus 12 Studien wiesen einen Hörerhalt von 75,3% auf. Das mittlere Alter betrug 53,3 Jahre und die mittlere Nachbeobachtungszeit 38,5 Monate. Die mittlere Tumorraddosis betrug 36,8 Gy. In einer Gesamtanalyse waren die Hörerhaltswerte nach SFST mit 75,3% bei Fong et al. signifikant höher als nach RC mit 66,3% ($p=0,004$). Sie fanden andererseits in einem direkten Vergleich von RC und SFST keine signifikante Differenz unter den Hörerhaltswerten für VS $< 3,0 \text{ cm}^3$. Mit median $2,4 \text{ cm}^3$ würden die VS in unseren Daten in die Gruppe $< 3,0 \text{ cm}^3$ fallen. Dagegen waren die Hörerhaltswerte bei Patienten mit VS $> 3,0 \text{ cm}^3$, die SFST erhielten signifikant höher als nach RC (94% zu 71%, $p=0,02$). So fällt zudem auf, dass Fong und Kollegen bei Patienten mit großen VS nach

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

SFST bessere Hörergebnisse erzielten als bei Solchen mit kleinen Tumoren (94% zu 77,8%, $p=0,004$). Im Rahmen unserer Studie erhielten wir für alle VS einschließlich der NF-2-assoziierten VS keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hörerhaltsraten von RC und SFST nach Log-Rank ($p=0,7$). Laut Fong et al. zeigten jüngere Patienten (< 55 Jahre) nach RC einen besseren Hörerhalt als Patienten ≥ 55 Jahre (87,5% i. Vgl. zu 61,75%, $p=0,0035$). Nach SFST dagegen waren die Hörerhaltsraten von jüngeren und älteren Patienten vergleichbar (69,5% i. Vgl. zu 81%, $p=0,88$). Im direkten Vergleich von RC und SFST gab es keine signifikanten Unterschiede im Hörerhalt von Patienten < 55 Jahre (87,5% i. Vgl. zu 78,9%, $p=0,43$), ein Umstand, den auch wir in unseren Auswertungen zeigen konnten. Dagegen lagen in Fongs Auswertungen bei den Patienten ≥ 55 Jahre nach SFST signifikant bessere Hörerhaltungsraten vor als nach RC (81% i. Vgl. zu 61,8%, $p=0,0002$), ein Ergebnis, das wir nicht als signifikant bestätigen können. Im Vergleich zu Fong et al. ergab die Hörerhaltungsquote unserer Studie nach RC 79,4% und nach SFST 86,4% (für NF-2-assoziierte VS 72,7%), was zeigt, dass die SFST der RC überlegen war, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p=0,853$). Insgesamt lag bei unseren Patienten > 65 Jahre sowohl für RC, als auch für SFST, ein höherer Hörerhalt vor, als bei den Jüngeren Patienten ($p=0,65$). Mit deutlichem Unterschied, jedoch nicht signifikant, war bei den jüngeren Patienten der höhere Hörerhalt nach SFST im Vergleich zu RC aufgefallen. Diese Ergebnisse widersprechen damit den Hypothesen von Rasmussen et al. (2012), die neben der Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Cochleaschädigung den Hörerhalt nach SFST untersuchten und postulierten, SFST wäre der RC nicht nur unterlegen bzgl. des Hörerhalts, sondern würde den Hörverlust noch signifikant beschleunigen. Außerdem fordert Rasmussen die Cochlea als „Organ at risk“ zu behandeln, was in den meisten Kliniken ohnehin bereits getan wird. Ebenfalls eine Studie, die LINAC-basierte RC und SFST vergleicht, wurde von Henzel et al. durchgeführt. Bei 35 RC- und 39 SFST-Patienten mit einem medianen Alter von 60 Jahren, die von 1999 bis 2005 behandelt worden sind, betrug das mediane Follow-Up 50 und 36 (RC/SFST) Monate. Die zur Strahlentherapie verwendeten Dosen betragen im Median bei RC 13 Gy und bei SFST 54 Gy. Eine Verbesserung des Gehörs wurde in 2,9% (RC) und 15,4% (SFST) beobachtet. Der Hörerhalt nach RC betrug 71,4% und nach SFST 71,8%. Hörverlust erfolgte nach RC in 25,7% und nach SFST in 12,8%. Im Vergleich ereignete sich Hörverlust von > 90 dB in dieser multizentrische Studie nach RC in 8,7%, nach SFST in 5% und bei Vorliegen einer NF-2 in 26%. Auch in unserer Studie war Hörverbesserung registriert worden, jedoch nicht allein durch einen Klassenwechseln z.B. von Grad IV zu Grad III, sondern nur durch Klassenwechsel zwischen der Gruppe mit Nutzgehör und dem Teil der Patienten ohne Nutzgehör. Damit wurde bei uns nur die Wiedererlangung von Nutzgehör analysiert und nicht jede einzelne Hörverbesserung nach RT.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Collen et al. (2011) verabreichten in ihrer Vergleichsstudie 32 Patienten 5 x 5 Gy und 10 Patienten 25 x 2 Gy. Das mediane Alter betrug 59 und 57 Jahre bei RC und SFST und das mittlere Tumolvolumen 1,7 und 6,3 cm³. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten unterschied sich die 4-Jahres Hörerhaltungsquote zwischen RC und SFST nicht signifikant mit 82% gegen 59% ($p = 0.089$, Log Rank). Einfluss auf den Hörerhalt hatte nur das Koos-Stadium. Der allgemeine 1-, 2- und 4- Jahres –Hörerhalt betrug 87%, 81% und 68%. In unseren Daten konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen RC und SFST im Hörerhalt gefunden werden und auch keine Signifikanz zwischen den Koos-Graden. In unserer Studie betrug der Nutzgehörerhalt für 4 Jahre für SFST 92,1% und für RC 98,4% ebenfalls ohne signifikante Differenzen zwischen SFST und RC. D.h. die Resultate unserer Studie übertreffen die Ergebnisse von Collen für RC und SFST. Ob hier die Fraktionierung oder die kleine Kohorte zu verzerrten Ergebnissen führt müsste weiter untersucht werden.

Die Studien mit den bisher höchsten Hörerhaltsraten, die denen in unserer Studie am ähnlichsten sind, wurden zum Thema RC von Sun und Liu (2012) veröffentlicht. Behandlungsdaten zu (GK-) RC liefern Sun und Kollegen, die von 190 Patienten berichten, die mit einer medianen ED von 13 Gy in Beijing behandelt worden sind. Bei einem mittleren Alter von 50,6 Jahren und einem medianen Tumolvolumen von 3,6 cm³ konnte bei 18% der Patienten das Nutzgehör nicht erhalten werden. Vollständiger Hörverlust (GR Grad V) wurde bei 23,7% beobachtet. Insgesamt wurde eine Hörverbesserung (nur Klassenwechsel) in 6,3%, Hörstabilisierung in 68,9% und Hörverschlechterung in 24,7% beobachtet. Die 3-,5- und 10-Jahreshörerhaltsraten betragen 96%, 92% und 70% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 109 Monaten (8-195). Diese genannten Hörerhaltsraten sind den unseren Ergebnissen mit 98,4%, 92,2% und 79,1% sehr ähnlich. Hörverlust, der in unseren Auswertungen mit Gehör Grad IV+V nach GR gewertet worden ist, lag für die RC bei 10,1% und ist somit deutlich geringer als die 23,7% von Sun und Liu (2012). Die weiteren Daten für Hörverbesserung sind für RC schwierig zu vergleichen, da in unserer Studie allein der Klassenwechsel von GR III zu GR II als Wiedererlangung von Nutzgehör gewertet worden sind. Hörverschlechterung, die Sun et al. in 24,7% registrierten wurde bei uns ebenfalls wieder als markanter Klassenwechsel von Nutzgehör zu nicht mehr nutzbarem Gehör gewertet und fiel mit 20% etwas geringer aus.

Bei Hasegawa et al. (2011) wurden 117 Patienten zwischen 1991 und 2009 mit prätherapeutischem Nutzgehör (GR I und II) auf Hörerhalt untersucht. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, 3% der Patienten waren voroperiert und das mediane Tumolvolumen betrug 1,9 cm³. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 74 und 38 Monate für MR-Bildgebung und Audiometrie. Die mediane Tumorraddosis betrug 12 Gy. Die

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Hörerhaltungsrate betrug für 3-, 5- und 8-Jahre 55%, 43% und 34%. Für Patienten, die mit ≤ 13 Gy behandelt worden sind betrug die 3-5-Jahresrate für den Hörerhalt 58% und 46%. Für die Patienten, die mit > 13 Gy behandelt worden waren, betrug die Hörerhaltungsrate zu 3 und 5 Jahren 37% und 19% ($p=0,37$). Betrachtet man den Hörerhalt in Bezug auf den prätherapeutischen Hörgrad (GR), erhielten Hasegawa et al. für Patienten mit vorher GR I – Gehör 3- und 5-Jahres Hörerhaltungsrate von 71% und 64%, sowie 40% und 24% für GR Klasse II – Gehör ($p=0,0003$). In den Auswertungen unserer Studie erhielten wir für Patienten mit GR-I-Gehör im Vergleich mit den Gehörklassen II-V nach RC 3-, 5- und 7-Jahreshörerhaltungsrate von 100% und nach SFST 100%, 95,7% und 88,3% (bis über 13 Jahre). Für Grad II-V betrug die Hörerhaltungsrate zu denselben Zeitpunkten 92,4%, 87,7%, 83,4% und 78,2% für 10 Jahre. Der Gesamthörerhalt für Patienten mit Grad I-Gehör insgesamt belief sich auf 95,7% und für Grad 2-5 auf 80,4%. In diesem Zusammenhang könnte man es wagen zu hinterfragen, inwiefern LINAC-RC oder GK-RC inzwischen konkurrieren bzw. LINAC-basierte RC sogar der GK-RC überlegen ist.

Ebenfalls mit GK-RC behandelt wurden 154 Patienten in dem retrospektiven Review prospektiv gesammelter Patientendaten von Yomo et al. (2012). Hier wurde der Fokus auf den Hörerhalt gelegt, wobei festgestellt werden sollte, ob die Hörminderung auf den natürlichen Lauf des Gehörs mit dem Alter zurückgeführt werden kann oder auf den Tumor selbst. Die 154 Patienten wurden präoperativ für 6 Monate konservativ beobachtet und von 1997 bis 2005 behandelt. Aus insgesamt 938 Patienten trafen die Einschlusskriterien auf 154 Patienten zu. Die jährliche Hörminderungsrate (JHMR) wurde vor und nach RT gemessen. Behandelt wurden die Patienten mit 12,1 Gy im Mittelwert. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten und einem mittleren Alter von 54,1 Jahren lag ein mittleres Tumolvolumen von $0,73 \text{ cm}^3$ vor. Die mittlere umschreibende Dosis betrug 12,1 Gy und die mittlere Isodose 51,1%. Während zur Zeit der Diagnosestellung noch 83,1% ($N=97$) der Patienten Nutzgehör hatten und zum Zeitpunkt der RC noch 71,4% ($N=71$), lag dieses nach dem letzten Follow-up in nur noch 41,6% ($N=49$) vor. Demnach haben bei Hasegawa und Kollegen 34,8 Patienten bzw 41,7% der Patienten, die bei RC Nutzgehör besaßen, dieses verloren. Dagegen verloren in unserer Studie lediglich 20% aller Patienten nach RC ihr Nutzgehör und bezogen auf die ED-Grenze von ≤ 13 Gy nur 13%. Bei Fukuoka et al. (2009) lagen bei 152 Patienten nach GK-RC in 38,8% Nutzgehör vor. Sie beschrieben bei 59 Patienten eine Hörerhaltungsrate von 81% für 3 Jahre, 74% für 5 Jahre und 71% ab 6 (-10) Jahre. Die Hörerhaltungsrate für Hörwahrnehmung (GR I-IV) betrug für 5 und 10 Jahre 97% und 92%. Mindesthörerhalt wurde in unseren Auswertungen nur für die Grad I-III gewertet, da Grad IV nicht mehr als gesellschaftsfähiges Gehör bezeichnet werden kann. Selbst dieser Mindesthörerhalt fiel bei uns für 5 und 10 Jahre gegen 97% und 92% mit 95,2% und 85,5%

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

vergleichsweise hoch aus, dafür, dass die Grad IV nach GR bei uns als Hörverlust gerechnet worden sind. Verglichen mit unseren Gesamthörerhalt von 80% nach RC wirken die 39% Nutzgehörerhalt bei Fukuoka sehr mittelmäßig. Auch die 3-, 5- und 6-Jahresraten von Fukuoka mit 81%, 74% und 71% hinken im Vergleich unseren Ergebnissen für 3, 5 und 7 Jahre mit 98,4%, 92,2% und 83,4% hinterher. Inwiefern der Hörverlust letztlich mit GK-RC oder LINAC-basierter RC zu tun hat bleibt weiter zu verfolgen.

Vergleichsdaten für die SFST-Gruppe präsentierten Litre et al. (2012), die in ihrer Arbeitsgruppe 158 VS (1996 - 2009) über median 60 Monate nachbeobachteten. Das mediane Tumolvolumen betrug dort 2,45 mm³. Hörerhalt war ermöglicht in 54%. Ein stabiler Hörerhalt war auf Dauer nur bei den GR-Grad-I-VS zu finden mit 71% über 7 Jahre hinweg. Es fand sich bzgl. des Hörerhalts keine Korrelation zwischen dem initialen Koos-Stadium und der Dosis auf die Cochlea, was auch von den uns vorliegenden Daten gestützt werden kann. Erklärend für dieses Ergebnis könnte in unserer Analyse der geringe Datenumfang zu den verabreichten Cochlea-Dosen sein, sodass eine Korrelation hier nicht zu finden gewesen war. Weitere Daten von Litre et al. beschreiben das Vorliegen von Nutzgehör vor RT in 38,5%. Nach GR wurden 63% des Grad-I-Nutzgehörs erhalten, 35% von Grad 2 und bei 6,5% der Patienten mit prätherapeutisch Gehör Grad 3 konnte eine Wiedererlangung von Nutzgehör nach RT beobachtet werden. Es gibt verschiedene Gründe, die den höheren Hörerhalt in unserer Studie von 79,4% nach RC und 84% nach SFST mit erklären könnten. Der Hörerhalt für Patienten mit initialem Hörerhalt von Grad I nach Gardner-Robertson betrug für die 7-Jahres-Hörerhaltsrate nach SFST 88,3% (über 13 Jahre hinweg) und nach RC 100%. Bei Litre et al. wurden wie bei uns sowohl NF-2-Patienten (5%) als auch voroperierte Patienten (8,2%) mit in die Auswertungen genommen. Der Anteil zystischer VS betrug 3,8% und ging ebenfalls mit in die Auswertungen mit ein. Der Behandlungsplan bestand aus 5 x 1,8 Gy/ Woche über 6 Wochen wie in unserer Studie. Die Tumorgößen waren auf Koos I mit 12%, Koos II mit 39,3%, Koos III mit 33,5% und auf Koos IV mit 15% verteilt. In unserer multizentrischen Studie zählten für die Tumorgößen vor SFST 16,5% zu Koos I, 52% zu Koos II, 25% zu Koos III und 7% zu Koos IV. Größere Tumore der Klasse III und IV lagen bei Litre et al. mit 48,5% 16,5 Prozentpunkte über der Prozentzahl unserer Studie mit 32% VS von Klasse III und IV. Die schwächeren Ergebnisse von Litre et al. im Bezug auf den Hörerhalt könnten auf die höheren Tumorgößen zurückzuführen sein.

Diese Meinung unterstützt auch Aoyama mit Kollegen, der Korrelationen von erhöhtem Tumordurchmesser (> 20 mm) und stärkerem Hörverlust nachwies (Aoyama et al. 2013). Die japanische Arbeitsgruppe in Niigata um Aoyama untersuchte monozentrisch das Outcome von 201 Patienten nach SFST aus den Jahren 1994 bis 2008. Das mediane Alter der Patienten betrug 55 Jahre (15-82) und die mediane Nachbeobachtungszeit 72 Monate.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Prätherapeutisch lag Nutzgehör bei 38% der Patienten vor. Das Nutzgehör konnte nach SFST bei 56% der Patienten mit prätherapeutischem Nutzgehör nicht erhalten werden (Hörerhalt insgesamt 44%). Die 3- und 5-Jahres Hörerhaltsraten betragen 68,2% und 54,5%. Der mediane maximale Durchmesser betrug 20,0 mm (7-48 mm). Patienten mit Tumordurchmessern von ≥ 20 mm zeigten eine Tendenz (nicht signifikant) zu einem Verlust des Nutzgehörs (Hydrozephalus und Trigemimusneuropathie) im Vergleich zu kleineren Tumoren. Der 5-Jahres Hörerhalt für $VS \leq 9$ mm betrug 87,5% und für $VS > 10$ mm 50,3%. Beachtet werden sollten unterschiedliche Dosen, die über die Jahre bei Aoyama et al. verabreicht worden sind. Bis 1998 betrug die Standarddosis 48 Gy (11%), zwischenzeitlich für 6 (3%) Patienten 30-44 Gy ab 1999 50 Gy in 25 Fraktionen (71%). 93% der Patienten wurden mit einem konventionellen Fraktionierungsplan mit Einzeldosen von 2 Gy therapiert, 4% mit 1,8 Gy und Hypofraktionierung mit einer Gesamtdosis von 24-35 Gy in 3,5%. Voroperierte Patienten und Patienten mit NF-2 wurden in die Analysen mit eingeschlossen. In unseren Daten lag für alle VS nach SFST ein Gesamthörerhalt von 85% vor. Hörverlust nach SFST für sporadische VS betrug 14% und getrennt für NF-2-assoziierte VS in 57% nach SFST. 3- und 5-Jahreshörerhalt machten in unserer Studie nach SFST für sporadische VS 94,3% und 89,4% aus und für NF-2-Assoziation jeweils 100%. Dadurch, dass Aoyama et al. NF-2-assoziierte VS entgegen allgemeiner Empfehlungen mit in ihre Endauswertungen inkludierten ergibt sich dadurch eine leichte Verzerrung hin zu schlechterem Outcome. Allerdings kann unser 5-Jahres-Hörerhalt für alle Tumorgrößen- und -durchmesser mit 89,4% entschieden mit dem Hörerhalt von Aoyama für $VS \leq 9$ mm von 87,5% konkurrieren und übertrifft diesen sogar noch leicht.

Karam et al. (2013) berichteten retrospektiv über nichtinvasive SFST am Cyberknife (LINAC) an einer Institution. 37 Patienten wurden mittels Cyberknife zwischen 2002 und 2011 mit SFST behandelt. 95% wurden mit 25 Gy in 5 Fraktionen bei einem medianen Tumolvolumen von $1,03 \text{ cm}^3$ ($0,14\text{-}7,6 \text{ cm}^3$) behandelt. Das mediane Follow-Up betrug 4,25 Jahren (15 Monate - 9 Jahre). Zur medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten betrug der Hörerhalt 78% (11 von 14 Patienten). Bei Karam betrug der Hörerhalt für Patienten mit Koos Grad I 100% und mit den Graden $> \text{II}$ noch 72%. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren betrug der von den Patienten erfragte Hörerhalt 73%. Da die Fraktionierung bei Karam et al mit 5×5 Gy eine Fraktionierung mit weniger Fraktionen und höheren Einzeldosen darstellt, ist eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse bzgl. des Outcomes zum Hörerhalt nicht möglich, da hier höhere Einzeldosen auf die Risikostrukturen treffen. Die höhere Einzeldosis und die kleineren Zeitabstände von größtenteils 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit geringerer Regenerationszeit zwischen den beträchtlichen Einzeldosen, könnten das Outcome des Hörerhaltes negativ beeinflusst haben. Keinen negativen Einfluss können NF-2-Patienten oder voroperierte Patienten gehabt

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

haben, da diese von vorneherein von der Studie ausgeschlossen waren, bzw. nicht präsent waren. In unserer Studie belief sich der Hörerhalt für Gehör Koos-Grad I für sporadische VS nach RC auf 100% und für SFST auf 94%. Der Gesamthörerhalt für Grad II-V betrug für unsere Daten nach RC 75%, nach SFST 83,3% und bei NF-2-Assoatiation 85,7%, insgesamt also einen noch höheren Hörerhalt als bei Karam mit 73%.

Vergleichsdaten für RC mit KM oder MC wurden Bei Breivik et al. (2013) konnte man sehen, dass der Hörverlust bei Patienten mit RC niedriger als bei den Patienten mit konservativem Management (KM) ausfiel. Nutzgehör wurde bei KM in 76% verloren und nach RC in 64%. Eine weiterführende Behandlung wurde signifikant häufiger von KM-VS benötigt, als nach RC. Diese Ergebnisse können von unserer Datenlagen bestätigt werden mit Nutzgehörverlust nach RC in 21% bzw. für ED \leq 13 Gy in nur 15%. Die gepoolten Ergebnisse zu Hörerhalt aus einer systematischen Übersichtsarbeit von Maniakas et al. (2012) wurden 8 Studien entnommen, die von 1979 bis 2011 410 Fälle behandelten. Insgesamt lag nach einem mittleren Follow-up von 6,92 Jahren Nutzgehör in 70,2% vor. Maniakas et al. verglichen die Ergebnisse nach RC mit denen aus den mikrochirurgischen Behandlungen und erhielten hier für die Mikrochirurgie einen Hörerhalt von 50,3%. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen nach RC und MC war statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten der RC. Auch hier bestätigen unsere Resultate nach RC von 80% und 87% (ED \leq 13 Gy) für Nutzgehörerhalt die Ergebnisse von Maniakas et al.

Gehör kann nun nach Veranschaulichung unserer Ergebnisse sowohl durch RC als auch durch SFST erfolgreich erhalten werden. Ohne signifikante Differenz ergaben sich für SFST höhere Resultate für den Hörerhalt sowohl für die jüngere als auch die ältere Altersgruppe. Dementsprechend sollte bei hoher Wichtigkeit der möglichst maximalen Erhaltung des Gehörs besonders die fraktionierte Therapie in Erwägung gezogen werden, soweit es die Verfassung des Patienten und die weiteren Umstände zulassen. Wie auch Combs et al. (2013) bereits diskutierten, darf die mit dem Alter fortschreitende Hörminderung nicht außer Acht gelassen werden, die die Ergebnisse beeinflusst. Dieser Frage gingen auch Hietanen et al. (2004) nach, die über 10 Jahre das Gehör von i.A. gesunden alternden 80-Jährigen untersuchten. Hier fiel im Rahmen der Untersuchungen eine signifikante Höverschlechterung auf, die jedoch aus subjektiver Einschätzung kein Signifikanz in den Auswertungen erlangte. Unter Kenntnisnahme dieser grundlegenden Hörverschlechterung im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses sollte die Ergebnisse unserer Studie für das Patientengut \geq 65 Jahre betrachtet und eingestuft werden.

4.1.5 Tinnitus

Insgesamt waren fast die Hälfte aller VS prätherapeutisch mit Tinnitus assoziiert (49,7%) und nach RT nur noch 205 (45,5%). Die Prävalenz betrug damit für das Patientengut ohne NF-2-assoziierte Fälle vor und nach RC 49,7% und 47,7% und für SFST 51,7% und 45%. Für beide Therapiearten wurde somit die Tinnitusprävalenz nach Therapie vermindert. Erst im Detail betrachtet kann man die Rückgangs- und Neuauftretensraten bestimmen. Die Tinnitusrückgangsquote berechnete sich für sporadische VS nach RC mit 17,6%, für SFST mit 17,9% und für NF-2-assoziierte VS nach SFST mit 20% (N=1). Es gab auch neu aufgetretene Fälle nach RC in 13,3% und in 5,3% nach SFST. Bei NF-2-Assoziation war Tinnitusneuauftreten in 14% erfolgt. Damit bestand nach RC ein deutlich höheres Risiko für das Neuauftreten eines Tinnitus, als nach SFST. Die Tinnitusabwesenheitsrate als ereignisfreie Zeit bis zum Tinnituseintritt betrug nach Therapie für RC 87%, für SFST 95% und für NF-2 86%. Gerade bei ED > 13 Gy gab es im Rahmen der RC in 25% ein Neuauftreten von Tinnitus nach Therapie, das jedoch ohne statistische Signifikanz blieb. Nach ED ≤ 13 Gy trat Tinnitus dagegen nur in 11% neu auf. Die Tinnitusabwesenheitsrate nach RT betrug somit für RC > 13 Gy 75% und für ED ≤ 13 Gy 89%, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Therapien. Die Daten zu Tinnitusrückgang nach RC und SFST waren in unserer Untersuchung für beide Therapiearten vergleichbar, sodass hier keine Konsequenz für Patienten mit prätherapeutischem Tinnitus bzgl. einer therapeutischen Präferenz gesehen wird. Die Hazard-Funktion zu Tinnitusrückgang beschreibt für 175 Monate nach RT ein für SFST um 16% höheres Risiko für Tinnitusrückgang als nach RC. Alter < 65 Jahre war signifikant für die Prädiktion von Tinnitus und mit einer mehr als doppelten Chance auf Tinnitus nach Therapie assoziiert (OR 2,2). Im Hazard-Modell ergab sich für den Zeitpunkt von 150 Monaten nach SFST ein um 64% geringeres Risiko für Tinnituseintreten für < 65-jährige als nach RC (nicht signifikant). Im Hazard-Modell zum Tinnituseintritt nach RC in Abhängigkeit von der ED ergab sich um die 200 Monate posttherapeutisch für ED ≤ 13 Gy ein Risiko von 27% und für > 13 Gy von 41%.

Ergänzend zu den multizentrischen Auswertungen werden noch Resultate aus den Freiburger Ergebnissen erwähnt, da multizentrisch nicht zwischen den Tinnitusgraden unterschieden wurde. In diesen monozentrischen Auswertungen korrelierte die Höhe des Tumorzvolumens negativ mit dem Grad des Tinnitus.

Zahlen aus gegenwärtiger Literatur zeigen Variationen von Tinnitusrückgang nach RC von 10,2% - 44,4% und nach SFST von 6,25% - 10%. Neuauftreten von Tinnitus bewegte sich nach RC im Rahmen von 0% - 2% und nach SFST von 2,1% - 14,3% (Aoyama et al. 2013; Van Gompel et al. 2013; Kohno et al. 2012; Litre et al. 2012; Sun und Liu 2012). Insgesamt werden in den derzeitigen Studien zu SFST und RC zwar Nerventoxizitäten wie

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Trigeminusneuropathie und Fazialisneuropathie, sowie Hörnervtoxizität eingehend untersucht, Tinnitus wird jedoch in den meisten Publikationen entweder gar nicht oder nur am Rande erwähnt.

Im Rahmen von SFST wurden von Litre et al. (2012) ihr Patientengut von 158 VS auf Tinnitus untersucht, wobei prätherapeutisch Tinnitus bei 64% der Patienten vorlag. Litre unterteilte den Tinnitus in 3 Grade und vermerkte Verbesserung und Verschlechterung zwischen den drei Stufen. Posttherapeutisch konnte hier eine Besserung des Tinnitus von Grad 3 in 70,5% beobachtet werden, was jedoch nicht mit Tinnitusrückgang verwechselt werden darf. Zwischen den Daten unserer Studie und anderen Analysen muss beachtet werden, dass wir den vollständigen Rückgang des prätherapeutisch Tinnitus registrierten und nicht flächendeckend leichte Verbesserungen oder Veränderungen in der Qualität des Tinnitus. Tinnitusaufreten wurde bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten nur allgemein für sporadische VS mit 2,1% angegeben und für VS mit NF-2-Assoziation in 9,5%. Auch in unseren Daten erhielten wir eine hohe Tinnitusneuauftrittensrate von 14% bei NF-2-Assoziation. Man kann also die Tinnitusverbesserungsrate von Litre et al. von 70,5% lediglich unserer Tinnitusrückgangsrate von 17,9% für SFST gegenüberstellen. Kongruent zwischen den beiden Studien ist die mit Abstand höhere Tinnitusinzidenz nach Therapie bei NF-2-Assoziation.

In den Auswertungen von Karam et al. (2013) lag Tinnitus vor Therapie in 46% (16 Patienten) der 37 Patienten vor. Nach fraktionierter Therapie mit einer Dosis von 25 x 5 Gy (95%) und 21 x 3 Gy (5%) lag Tinnitus noch bei 40,5% der Patienten vor. In 14,3% (3 Patienten) der Fälle ist ein Tinnitus neu aufgetreten. In 6,25% bildete sich der Tinnitus posttherapeutisch vollständig zurück. Angesichts der ohnehin eher kleinen Kohorte fällt hier im Vergleich mit dem Rückgang in unserer Studie im Bereich zwischen 17% und 18% die Heilungsquote relativ niedrig aus. Ob dieser Sachverhalt auf die Fraktionierung mit den hohen ED von 3-5 Gy oder auf die äußerst kleine Kohorte ist so nicht zu klären. Die Tinnitusinzidenz von 14,3% ist zudem beträchtlich und im Vergleich mit unseren Daten von 5,3%. Zudem war das mediane Tumolvolumen von 1 cm³ deutlich kleiner als das PTV in unseren Daten von 3,1 cm³. Von voroperierten VS oder NF-2-Assoziation wurde nichts erwähnt. Ebenfalls nach SFST beobachteten Aoyama et al. (2013) bei 126 (62,7%) von 201 Patienten Tinnitus. Posttherapeutisch gab es bei 10% eine vollständige Rückbildung, bei 7% eine Besserung des Tinnitus und bei 2% eine Verschlechterung. In 81% blieb der Tinnituscharakter konstant. Neu aufgetretener Tinnitus wurde in 8% beobachtet. Eine Assoziation zwischen Tumorvergrößerung und Verschlechterung der Tinnitus Symptome konnte nicht beobachtet werden. Das mediane Alter der 201 Patienten betrug 55 Jahre (15-82J) und 9 Patienten litten an NF-2. Verglichen mit den bei uns ermittelten Raten von fast

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

18% für Tinnitusrückgang nach SFST und 5,3% Inzidenz nach SFST sind Aoyamas Ergebnisse etwas verhaltener. Ursächlich könnte u.a. die Inkludierung von NF-2-Patienten in ihre Auswertungen sein oder auch Unterschiede in der medianen Tumorgröße zwischen den Studien. Allerdings wurde bei Aoyama kein durchschnittlicher Wert für Tumorgröße angegeben, sondern lediglich verschiedenen Gruppen nach maximalem Durchmesser gebildet, was einen Vergleich stark erschwert. Mit einer Verschlechterung von Tinnitusymptomen hatte Aoyama weder für Tumorgröße noch für Tumorstadium eine Assoziation gefunden.

Im Rahmen radiochirurgischer Therapie dokumentierten Sun und Liu (2012) ihre Ergebnisse in einer Analyse mit 190 Personen. 65,3% (N=124) klagten über Tinnitus vor Therapie. Nach GK-RC wurde Tinnitus noch von 55,6% (N=69) Patienten berichtet. Insgesamt betrug die Rückgangsquote des Tinnitus 44,4% von neu aufgetretenem Tinnitus wurde nicht berichtet. Die GKS-Behandlung wurde mit Dosen unter 14 Gy durchgeführt. 70,5% wurden bei Sun et al. primär therapiert und 29,5% waren vorher bereits operiert worden. Mit einem Tinnitusrückgang bei medianem Tumolvolumen von 1,1 cm³ nach RC in unserer Studie von 17,6% ist nun interessant, wie die hohe Rückgangsrate bei Sun et al. erklärt werden könnte. Norén G. vom New England Gamma Knife Center, Providence, USA postulierte bereits 1998, berufend auf seine Erfahrung von damals bereits 669 VS-Behandlungen, dass prätherapeutisch existierender Tinnitus selten durch RC ins Positive oder Negative verändert würde. Diese Postulierung wird nun sowohl von den Ergebnissen unserer Studie, als auch besonders durch Suns Resultate in Frage gestellt. Als der am stärksten hervortretende Unterschied zwischen Suns und unserer Arbeit muss die mediane Tumorgröße genannt werden, die bei Sun 3,6 cm³ betrug und in unserer Auswertung 1,1 cm³ und das mediane Alter, das bei Sun bei median 51 Jahren und in unserer Studie für RC bei 65 Jahren lag. Die verabreichte ED unterschied sich nicht, jedoch die den Tumorrand umschreibende Isodose, die bei Sun bei median 45% lag und bei uns bei 80% lag. Welche Rolle die mediane Tumorgröße bei der RC im Hinblick auf Tinnitus spielt, sollte noch weiter hinterfragt werden. Im Regressionsmodell fanden wir in unserer Studie statistische Signifikanz zwischen Tinnitusvorliegen und PTV, jedoch mit geringer Effektstärke für das Auftreten von Tinnitus. Zudem war Alter < 65 Jahre signifikant für die Prädiktion von Tinnitus mit einer OR von 2,2. Dies entspricht einem mehr als doppelten Risiko für < 65-jährige für Tinnitus. Der Altersdurchschnitt lag in unserer Studie median um 14 Jahre höher (51 Jahre zu 65 Jahre) und das mediane Tumolvolumen war median um 2,5 cm³ geringer. Zwar exkludierten Sun et al. NF-2-Patienten aus ihrer Studie, unsere Resultate wurden jedoch getrennt für sporadische VS berechnet, sodass die Werte auch keiner Verfälschung durch NF-2 unterliegen konnten.

Für den Vergleich von RC mit MC befragten Van Gompel et al. (2013) im Rahmen der „Acoustic neuroma Association survey“ sowohl VS-Patienten, die konservativ behandelt wurden (N=289), als auch VS-Patienten, die sich verschiedenen mikrochirurgischen Techniken und Radiochirurgie unterzogen (N=1138). Dabei fanden sie eine positive Korrelation zwischen Tumorgroße und Tinnitusausprägung. Korrelationen zwischen Tumorgroße und Tinnitus wurden auch von Huang et al. (2013) gefunden, die Hörverlust, Fazialisparese, Ataxie und Tinnitus als Schlüsselsymptome eines sehr großen VS identifizierten. Unter 1009 Patienten im Shanghai Huashan Hospital lagen in 40,1% Tinnitus vor. Beachtlich ist, dass bei 43,7% der Tinnitus dabei mit Hypakusis und in 38,1% mit Anakusis einherging. Kohno et al. (2012) fanden unterstützend zu unseren Ergebnissen aus den Freiburger Auswertungen zu Tinnitusgrad und Tumorgroße entgegen der Schlussfolgerungen von Huang et al. und Van Gompel et al. eine kleine Tumorgroße als negativen Einflussfaktor auf Tinnitus. Diese inverse Assoziation zwischen Tumorgroße und Tinnitusgrad konnte nur für das Freiburger Patientengut gefunden, da nur hier Tinnitus in verschiedene Grade eingeteilt war. Kohno et al. untersuchten nun die Beeinflussung von präoperativem Tinnitus durch mikrochirurgische Maßnahmen, sowie positive und negative Einflussfaktoren. 367 Patienten wurden untersucht, wobei bei 290 Patienten Tinnitus vorlag und bei den 77 Patienten ohne präoperativen Tinnitus, in 22% nach OP ein Tinnitus neu auftrat. Unter den 290 Patienten mit Tinnitus wurden posttherapeutisch in 20% ein vollständiger Rückgang des Tinnitus registriert, in 22% eine Verbesserung, bei 10% eine veränderter Tinnitus und in 14% eine Verschlechterung des Tinnitus. Als negative Einflussfaktoren wurden neben kleiner Tumorgroße, jüngeres Alter, voroperiertes Gehör und bestimmte Tinnitustypen angesehen. Für Patienten mit erhaltenem Cochlearisnerv, jedoch ohne Nutzgehör schien die Prognose schlechter zu sein als für Patienten mit durchtrenntem Nervus cochlearis. In unseren Auswertungen hatte Rezidivtherapie keinen negativen oder signifikanten Einfluss auf Tinnitus. Auch für ED > 13 Gy fand sich kein signifikant negativer Einfluss. Prädiktiv signifikant war Alter < 65 Jahre mit einer mehr als doppelten Chance für Tinnitus als für die ≥ 65-jährigen nach Therapie.

Zudem wurde von Van Gompel et al. eine signifikante Besserung der Tinnitusbeschwerden nach jeder Art von Intervention (keine signifikanten Unterschiede zwischen MC und RT) in vergleichbarem Maße herausgefunden. Eine Verschlechterung der Tinnitussymptomatik erfolgte signifikant nach beobachtendem Vorgehen (W&S). Außerdem war in Auswertungen zu sehen, dass der Zeitfaktor bis zur Intervention eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Verbesserung des Tinnitus führte. Die Patienten, die zu früheren Zeitpunkten der Studie behandelt worden sind, berichteten über eine stärkere Verbesserung des Tinnitus, als die

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Patienten, die erst kürzlich behandelt worden sind. Eine Studie, die RC und MC verglich, stammt von Karpinos et al. (2002). Tinnitus lag hier bei 49% der RC- und bei 34,8% der MS-Patienten vor. Nach RC erfolgte Besserung des Tinnitus in 10,2% und Verschlechterung in 26,5%. In 2% kam es zu einem Neuauftreten einer Tinnitus-Symptomatik. Nach MC verbesserte sich die Symptomatik in 6%, Verschlechterung erfolgte in keinem Fall. Diese Studie würde die Schlussfolgerung von Pannullo et al. (2011) nicht belegen, die aufgrund der Ihnen vorliegenden Daten im Rahmen ihrer Metaanalyse zu den Ergebnissen von Tinnitusbesserung nach RC von 17,1% verglichen mit postoperativen Raten nach MC von 16 - 62%, zu Vorsicht bei der Behandlung von Patienten mit vorherrschendem Tinnitus mit RC rieten. Auch Park und Mitarbeiter stützen mit ihren Ergebnissen Pannullos Hypothese nicht. In ihrem Übersichtsartikel von Park et al. (2011) sank der Tinnitus Score, der prä- und posttherapeutisch mit einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst wurde, sowohl nach Mikrochirurgie mit retrosigmoidalem Zugang, als auch nach Gamma Knife Radiochirurgie. Nach MC verbesserte sich der Tinnitus-Score bei den befragten Patienten um 37% und nach RC um 34%. Neu aufgetretene Fälle wurden von Park und Kollegen nicht beobachtet.

Untersuchungen zum Thema Lebensqualität und Tinnitus stellten Breivik et al. (2013) in der Universitätsklinik Bergen, Norwegen, an. Prospektiv wurden neben der LQ auch die VS per konservativen Managements (KM) und RC untersucht. Von den 237 Patienten wurden 113 per RC und 124 Patienten konservativ behandelt. Sie beobachteten bei einem mittleren Follow-up von 55 Monaten, Tinnitus blieb nach RC in etwa gleich, während bei KM die Tinnitusrate um etwa 15% anstieg. Pollock et al. (2006) verwendeten zur Erfassung des Tinnitus einen „Mean Tinnitus score“. In der Analyse erfasst wurden 36 MS-Patienten und 46 RC-Patienten. Insgesamt waren beim letzten Follow-up 10% der MC-Patienten und 3% der RC-Patienten der Meinung, dass ihre Lebensqualität in sehr großem Maße vom Tinnitus beeinträchtigt würde. Dagegen waren sich 73% der MC und 82% der RC-Patienten einig, ihre LQ würde überhaupt nicht bis leicht von der Tinnitussymptomatik beeinflusst. Bestätigt werden kann die Art der Beeinflussung der LQ von VS-Patienten durch Tinnitus durch eine Untersuchung von Myrseth et al. (2006), die erforschte, welchen Einfluss u.a. Tinnitus auf die LQ von VS-Patienten mit unbehandelten VS habe. Es ergab sich am Ende nur ein leicht negativer Einfluss auf die LQ mit signifikanten Werten im Feld der „körperlichen Schmerzen“ des SF-36 und der Einschränkung der sozialen Komponente des GBI.

Zahlen aus gegewärtiger Literatur zeigen Variationen von Tinnitusrückgang nach RC von 10,2% - 44,4% und nach SFST von 6,25% - 10%. Neuauftreten von Tinnitus bewegte sich nach RC im Rahmen von 0% - 2% und nach SFST von 2,1% - 14,3%. Zusammenfassend kann man für RC und SFST keine klare Überlegenheit einer Therapie über die andere für

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Tinnitusvorliegen nennen. Es sollten noch mehr Studien ihre Ergebnisse zu Tinnitus nach Therapie veröffentlichen. Wenn man die beeindruckende Tinnitusrückgangsquote von 44,4% nach RC bei Sun et al. unter Vorbehalt betrachtet, rangieren sowohl für RC als auch für SFST die Zahlen zu Tinnitusrückgang posttherapeutisch grob um die 10% in der aktuellen Literatur und in unserer multizentrischen Auswertung um die 17-18% für RC und SFST. Neuaufreten von Tinnitus wurde bisher nach RC mit 0-2% seltener berichtet als nach SFST mit 2-14%, jedoch relativieren unsere Ergebnisse hier die vorliegenden Zahlen aus der Literatur mit Neuauftreten nach RC mit ED \leq 13 Gy in 11% und nach SFST in 5%. Somit kann man zusammenfassen, dass derzeit für beide Therapien eine Tinnitusrückgangsquote um die 10-17% erwartet werden kann und ein Tinnitus in 2-14% nach Therapie neu auftreten kann.

4.1.6 Fazialisnervenerhalt

Fazialispareesen, die prätherapeutisch bei 14,6% der 451 VS-Fälle vorlagen, lagen vor RC in 13,7% und vor SFST in 14%, also insgesamt in vergleichbaren Anteilen vor. Während nach SFST keine weiteren Fälle hinzukamen, stieg die Prävalenz nach RC auf 18% und auch für die NF-2-assoziierten VS von 25% auf 29%. Für die sporadischen VS betrug die Rückgangswahrscheinlichkeit für Fazialisneuropathien (FNPs) 9,5% nach RC und 13,5% nach SFST. Die Neuaufretungswahrscheinlichkeit von Fazialisneuropathien nach RC entsprach 6,3% und nach SFST 1,7%. Unter Ausschluss der VS, die mit ED $>$ 13 Gy behandelt worden sind ergibt sich eine Inzidenz für alle VS von 1,8% (5/272). Für RC alleine ergeben sich statt der 6,3% somit 5,97% (4/67) und für SFST weiterhin 2,1%. In unserer Studie kam es zu keinem Rückgang von FP nach RT bei NF-2-Vorliegen, sondern lediglich zu einer Neuauftrittsrate in 4,3%. Fazialisnervenerhalt (FNE) konnte für sporadische VS nach RC in 95,3% und nach SFST in 97,9% der Fälle gewährleistet werden. Für NF-2-assoziierte VS betrug der Erhalt nach RC 88,9% und nach SFST 94,7%. Der 10-Jahres-Fazialisnervenerhalt ergab nach RC 100%, für $>$ 10 Jahre 66,7% und nach SFST 100%, sowie $>$ 12 Jahre 80%. Im Hazard-Modell zum Nervenerhalt ergab sich für sporadische VS nach SFST eine 50%ige Risikoreduktion im Vergleich nach RC zum Zeitpunkt von 200 Monaten nach Therapie.

Für die Variable Alter \geq 65 Jahre ergab sich für den Fazialisnervenerhalt ein hoch signifikanter Zusammenhang, im Speziellen für den Fazialisnervenerhalt nach RC, der für die Patienten $<$ 65 Jahre bei 96,6% lag (nach SFST 97,6%) und für die ältere Fraktion bei 90,6% (nach SFST 97,8%). Im Hazard-Modell ergab sich für \geq 65-jährige zum Zeitpunkt von 200 Monaten nach Therapie ein 60%iges Risiko für Fazialisschädigung. Möglicherweise reagiert

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

das Gewebe älterer Patienten empfindlicher auf hohe Einzeldosen, da nach SFST unter Beachtung des biologischen linearquadratischen Modells für Geweberegeneration die älteren Patienten sogar einen um 0,2% höheren Fazialisnervenerhalt aufwiesen, als die Jüngeren.

Der Einfluss der ED > 13 Gy auf den Fazialisnervenerhalt zeigte zwar eine OR von 2,5, jedoch keine Signifikanz im Modell. Die OR beschrieb den 2,5mal selteneren Nervenerhalt nach ED > 13 Gy. Der Faktor Rezidivtherapie, ebenfalls ohne Signifikanz, zeigte sogar eine OR von 2,9 und prädestinierte somit 3mal häufiger für einen ausbleibenden Nervenerhalt nach Therapie. Insgesamt waren von den 66 Fazialisparesen prätherapeutisch 2/3 voroperiert und litten daher an permanenten Paresen die höchstwahrscheinlich nicht mehr rückgängig waren. 73% der Paresen vor SFST und 50% derer vor RC (3/5 bei NF-2) hatten somit nicht dieselbe Ausgangssituation zu Verbesserung durch RC, wie die anderen 22 VS. Es ergaben sich statistisch hoch signifikante Korrelationen zwischen Schweregrad der Fazialisparese mit der Höhe des maximalen Tumordurchmessers, mit der Koos-Klassifikation, mit dem Tumolvolumen und mit zunehmendem Hörminderungsgrad nach Gardner-Robertson. Erklärbar ist die signifikante Korrelation zwischen Schweregrad der Fazialisparese mit der Höhe des maximalen Tumordurchmessers ($p=0,002$), sowie mit Koos-Klassifikation ($p=0,001$) und Tumolvolumen ($p=0,003$) durch die anatomische Nähe vom Austritt des N.fazialis aus dem Hirnstamm und der Ausdehnung des VS, welches mit zunehmendem Wachstum zur Kompression und Schädigung des Nerven führen kann. Auch Huang et al. (2013) fanden ähnliche Korrelationen in dem untersuchten Patientengut von 1009 Personen, die durch W&S beobachtet worden sind. Hier korrelierte ebenfalls die Inzidenz der Fazialisparesen mit der Tumorausdehnung. Patienten mit großen Tumoren hatten ein höheres Risiko für das Auftreten einer Fazialisparese. Die Korrelation des Grades der Fazialisparese auf dem 0,001-Signifikanzniveau mit dem zunehmendem Hörminderungsgrad könnte ebenso anatomisch erklärt werden, da in logischer Schlussfolgerung größere VS mit höherer Wahrscheinlichkeit den N. vestibulocochlearis schädigen und mit dieser Größenzunahme auch zu Irritationen des N. fazialis führen können. Mit Alter, GU und Vertigo wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

Zahlen zum Fazialiserhalt nach RC und SFST bewegen sich in aktuellen Publikationen in unterschiedlichem Rahmen. Nach RC wurde von Fazialiserhalt in 83%-100% (95,3%) berichtet (5-Jahreserhalt in 83%-93%) (Fukuoka et al. 2009; Park et al. 2011; Roos et al. 2012). Nach SFST wurde die Fazialisnervenfunktion laut aktueller Studienlage in 91,6% - 100% (97,9%) (transient 96%) (Chung et al. 2004; Rasmussen et al. 2012) erhalten (5-Jahreserhalt in 97%). Damit überwiegt in der Literatur derzeit ein tendenziell höherer Grad

an Fazialisnervenerhalt nach SFST als nach RC.

Ebenfalls einen direkten Vergleich zwischen RC und SFST zogen Collen et al. (2011) mit 119 Patienten mit einem mittleren Tumolvolumen von 1,7 cm³ für RC und 6,3 cm³ für SFST und einem medianen FU von 62 Monaten. Hier betrug der 5-Jahres-Nervenerhalt für den N. facialis insgesamt 88%, wobei nach RC ein Erhalt von 83% und nach SFST von 97% mit statistisch signifikantem Unterschied registriert worden sind. Collen und Kollegen fanden als prädiktive Faktoren für Fazialisaffektion den Koos-Grad, das Tumolvolumen und erfolgte Voroperation mit statistisch signifikanter Testung. Neu aufgetretene Fazialisneuropathien wurden in 16% nach RC und in 3% nach SFST vermerkt. Mit 95,3% nach RC und 97,9% nach SFST wurden in unseren Auswertungen keine signifikanten Unterschiede erkannt. Neu aufgetretene FNPs geschahen nach RC und SFST inklusive NF-2 in unseren Auswertungen in 6,25% und 1,7%. Verhältnismäßig ist die Inzidenz bei Collen nach RC ca. 5mal höher als nach SFST und in unseren Ergebnissen nur etwa 3-4mal höher. Der 5-Jahres-Fazialisnervenerhalt betrug für beide Therapien 100%. Korrelationen mit dem Fazialisnervenerhalt wurden ebenfalls für Koos-Grad und Tumolvolumen als signifikant getestet. Bei uns war der Status „voroperiert“ mit einer OR von 2,9 für Fazialisaffektion und demnach mit der dreifachen Chance auf Fazialisnervaffektion nach Therapie assoziiert als ohne Voroperation.

Nach RC beliefen sich in den neuesten Publikationen die Daten zu Fazialisnervenerhalt 83%-100% (Fukuoka et al. 2009; Park et al. 2011; Roos et al. 2012) während unsere Daten in der Kaplan-Meier-Schätzung für die ersten 10 Jahre Nachbeobachtungszeit bei 100% und insgesamt bei 95,3% liegen.

Während in unseren Auswertungen auch jene Fazialisneuropathien gewertet worden sind, die längere Zeit nach Therapie registriert worden sind, wurden u.a. bei Roos et al. (2011) und Sun und Liu (2012) die direkt nach Therapie aufgetretenen FNPs gezählt und für die Zeit des Follow-Ups zwischen transienten und permanenten Fazialispareesen unterschieden, was sich in ihren guten Ergebnissen zum Fazialisnervenerhalt niederschlägt. Roos und Kollegen fanden dabei transiente Neuropathien nach LINAC-RC bei 6% und verschlechterte Paresen bei 3%, berichteten jedoch letztendlich von einem Fazialisnervenerhalt von 100%. Ähnlich berichteten Sun und Kollegen für 200 Patienten nach GK-RC über transiente Spasmen in 13,7% und einem endgültigen Fazialisnervenerhalt von 98,9%, da in 1,1% noch Fazialispareesen permanent waren. Unser FNE im Vergleich ergab für sporadische VS insgesamt 95% und für ED ≤ 13 Gy 97%, wobei in unseren Auswertungen auch Spasmen des N. facialis zu FNE zählten. Auch wenn Yomo et al. (2012) ihr Ergebnis zum Neuauftreten von Fazialispareesen nach GK-RC an 154 Patienten von 0,3% nicht eingehender beschrieben

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

haben, legt die zusätzliche Angabe von „HB Grad III“ nahe, dass Yomo und Kollegen lediglich Fazialispareesen nach House-Brackman Grad III als Fazialisaffektion werteten. In unseren Daten würde das heißen, dass der Fazialisnervenerhalt für RC höher wäre als 97% und für SFST über 98%. Da nicht für alle Fazialisneuropathien die Einteilung nach House-Brackmann vorliegt, kann hier keine genaue Kalkulation erfolgen. Einen guten FNE erhielten auch Yang et al. (2011), die große VS von 3-4 cm Durchmesser mit medianem Volumen von 9,0 cm³ über median 36 Monate ausgewertet haben. Neu aufgetreten sind dort Pareesen nach GK-RC in 2%, sodass hier ein FNE von 98% erhalten wurde, einem mit unseren 97% (ED ≤ 13 Gy) durchaus vergleichbarem Wert. Eine große Studie zum FNE nach GK-RC von et al. (2013) konnte wie unsere Studie 10-Jahres Fazialisnerverhaltungsraten liefern. Hasegawa und Kollegen untersuchten monozentrisch 440 Patienten mit VS mit medianem Tumervolumen von 2,8 cm³ und einem medianen Follow-Up von 150 Monaten, wobei sie sich auf den Fazialisnervenerhalt abhängig von der ED ≤ / > 13 Gy fokussierten. Sie schlossen in ihre Auswertung ebenfalls NF-2, voroperierte VS und zystische VS mit ein. Der Fazialisnervenerhalt betrug in der Gruppe > 13 Gy 97% und 100% für VS, die mit ≤ 13 Gy behandelt worden sind. Unter den 440 VS lag vor Therapie bei 13,6% eine Fazialispareese Grad II-V vor (keine V). Bei den VS, die mit > 13 Gy behandelt worden sind (N=143) traten posttherapeutisch in 7,7% Fazialispareesen und faziale Spasmen neu auf, wobei der Großteil der Fazialispareesen und 100% der Spasmen transienter Natur waren, sodass am Ende noch Fazialispareesen in 2,8% vorlagen für die Gruppe mit ED > 13 Gy. In der Gruppe mit den ED ≤ 13 Gy wurden in 2,8% neu entwickelte Fazialispareesen und Spasmen beobachtet, wobei die Spasmen und 75% der Pareesen transient waren. Letztlich wurden noch Fazialispareesen in 0,7% beobachtet. Insgesamt traten also nach Therapie Fazialissschäden in 3,9% neu auf, von denen jedoch 58,8% transient waren, sodass am Ende des Follow-ups noch neu entstandene Neuropathien bei 2,3% der 440 Patienten vorlagen. Der Fazialisnervenerhalt in unserer Kohorte betrug zum Vergleich nach RC 95,3%, wobei die Inzidenz für Fazialissschäden nach RT 3,4% bzw. für RC gesondert 5,9% betrug. In unserer Untersuchung des Einflusses der ED > 13 Gy auf den Fazialisnervenerhalt im Vergleich zum ED ≤ 13 Gy erhielten wir für ED ≤ 13 Gy einen FNE von 97% und für ED > 13 Gy 73%. Insgesamt ergaben sich doch im Überblick vergleichbare Ergebnisse für Hasegawa und unsere Studie. Ob sich hier Auswirkungen der GK-RC oder Linac-RC auf den FNE ableiten lassen können sei vorerst dahingestellt, bis eingehendere Untersuchungen diesbezüglich gemacht werden können. In einer Untersuchung von Hayhurst et al. (2012) von 80 Patienten entwickelten 3,75% Fazialispareesen (H-B 3) nach GK-RC mit Tumorraddosen von 12 Gy. Da auch hier wieder nur Fazialispareesen der Stärke HB Grad 3 gewertet worden zu sein scheinen, ist die in unserer Untersuchung gewonnene Inzidenz an Fazialisneuropathien für ebenfalls ED ≤ 13 Gy von 3% nach RC nicht vergleichbar. Zwar waren in beiden Studien NF-

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

2-Patienten, zystische VS und voroperierte VS in die Auswertung mit inkludiert, jedoch unterschieden sich die Studien deutlich hinsichtlich der medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten bei Hayhurst und den 71 Monaten in unserer Studie, sowie leicht beim medianen Tumolvolumens von 1,69 cm³ bei Hayhurst und 1,1 cm³ in unserem Patientengut. Trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit und der Wertung von Fazialispareesen ab Grad III sind die Resultate für den FNE in unserer Studie denen von Hayhurst überlegen.

Im Rahmen der SFST wurde Fazialisnervenerhalt laut aktueller Studienlage für 91,6% - 100% (transient 96%) berichtet (Chung et al. 2004; Rasmussen et al. 2012). Langzeitergebnisse zu Fazialispareesen nach SFST wurden von Litre et al. (2012) eingehend untersucht und die guten Ergebnisse für Fazialisneuropathien nach SFST gestützt. Die 158 prospektiv untersuchten VS, die fraktioniert mit einer GD von 50,4 Gy behandelt worden sind zeigten prätherapeutisch in 5,7% H-B Grad 2 – Pareesen, sowie in 0,6% Pareesen von H-B Grad 3. Nach SFST litten 13,3% der Patienten an größtenteils leichten Fazialispareesen. Damit resultierte eine Neuauftretungsrate von Fazialispareesen in 7,4%. Verglichen mit diesen Ergebnissen ist die Inzidenz für Fazialispareesen nach SFST in unserer Studie von 1,7% als sehr gering einzuschätzen. Dabei sind in beiden Studien mediane Nachbeobachtungszeit (60:68 Monaten) und medianes Tumolvolumen (2,45:2,41 cm³) vergleichbar und NF-2-assoziierte VS in die Analyse inkludiert. Unterschiede sind in erster Linie in der Größe der Patientenkohorten zu finden (158:291), da Litres Patientengut lediglich 54% der uns vorliegenden Kohorte ausmachten. 37 weitere SFST-Patienten wurden von Karam et al. (2013) mit 5 x 5 Gy behandelt. Hier traten zwar keine neu induzierten Fazialispareesen auf, jedoch in 5% hemifaziale Spasmen, die diesmal von den Autoren auch zu Fazialisneuropathien gezählt wurden und so zu einem FNE von 95% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten führten. Um die 5% lag auch die Inzidenz bei Rasmussen et al. (2012), in dessen Untersuchung 4,8% der Patienten nach SFST eine Fazialisschwäche (H-B Grad 2) nach 2 und 5 Jahren entwickelten, was einen Fazialisnervenerhalt von insgesamt 95,2% ergab. An diesem Beispiel wird deutlich, wie wichtig zur Vergleichbarkeit der Studien eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 2-5 Jahren ist, da erst mit der Zeit FNPs entwickelt werden können und in kürzeren Studien somit ein falsch-positives Ergebnis resultiert.

Eine Studie mit großer Kohorte war bei Kapoor et al. (2011) mit 496 Patienten mit unilateralen VS (ohne NF-2) zu finden. 2,4% der 469 Patienten klagten bereits vor Therapie über Fazialisschwäche. Von diesen 2,4% (N=12) waren nach SFST 66,7% (N=8) rückläufig, sodass posttherapeutisch noch 0,8% (N=4) der 496 Patienten zurückblieben. Neu aufgetreten sind Fazialispareesen in 8 Fällen (1,6%). Da unsere Raten sehr vergleichbar mit den Zahlen dieser großen SFST-Studie sind, scheinen unsere Berechnungen eine hohe

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Repräsentativität und damit hohe Validität und Reliabilität zu besitzen. Der Fazialisnervenerhalt bei Kapoor und Kollegen von 98,4% im Vergleich zu den 97,9% in unseren Auswertungen ist durchaus vergleichbar sowie die Inzidenz für FNPs bei Kapoor mit 1,6% und bei uns von 1,7%. Wegen der grundlegend geringen Prävalenz von FNPs bei Kapoor et al. vor Therapie (N=12) wurde posttherapeutisch ein äußerst hohe Rückbildungsrate von 67% (N=8) der prätherapeutisch vorhandenen FNPs erreicht. Im Vergleich dazu wirken die 13,5% aus unserer Studie gering, jedoch lagen bei 192 Patienten allein 37 Patienten mit FNPs vor und von diesen 37 Patienten waren 73% (N=27) Patienten bereits chirurgisch voroperiert gewesen und litten an höchstwahrscheinlich nicht mehr rückgängig zu machenden Fazialisparesen. Weitere Ergebnisse aus einer Institution nach SFST von 201 Patienten mit medianem Follow-up von 72 Monaten wurden von Aoyama et al. (2013) berichtet. Hier sind Fazialisparesen (ab Grad II) prätherapeutisch bei 8,5% beobachtet worden mit einer Rückbildungsrate von 53%, sodass nach SFST noch 4% über Beschwerden klagten. Betont werden sollte, dass sich vorübergehend nach Therapie Fazialisneuropathien in 9,5% der Fälle verschlechterten, jedoch im letzten Follow-up auf insgesamt 2,5% zurückgingen. Neu aufgetretene Fälle scheinen in die Kategorie „Verschlechterung der Symptome“ mit aufgenommen worden zu sein, da von anfangs 17 Patienten (8,5%), die über Beschwerden des N. facialis klagten, zwischenzeitlich 29 Patienten über eine Verschlechterung der Symptome berichteten. Auch wenn für das letzte Follow-up nur noch 5 Patienten über verschlechterte Symptome bzgl. des N. facialis klagten, wird daraus nicht ersichtlich, ob sich Symptome vollständig zurückgebildet haben oder noch bestehen, da die Patienten in der Befragung lediglich eine Verschlechterung ihrer Symptome bejahten oder verneinten. Bis zum Ende der Datenerhebung sollen bei 14 der 19 Patienten, die vorübergehend über verschlechterte Symptome klagten, jegliche Beschwerden verheilt sein. Dass drei der fünf letzten Betroffenen durch Folgechirurgie keine Beschwerden mehr hatten kann letztlich nicht auf die SFST zurückgeführt werden. Durch diese nicht ganz eindeutige Berichterstattung in Aoyamas Veröffentlichung wird eine Vergleichbarkeit mit unseren Daten erschwert. Die Rückbildungsquote um die 74% wäre wie bei Kapoor et al. beträchtlich. Da in unserer Studie unter den FNP in 73% voroperierte Patienten mit permanenten Paresen vorlagen, wäre eine ähnliche Quote nicht erreichbar gewesen, zumal wir nicht Verbesserung der Beschwerden, sondern vollständige Rückbildung registrierten. Der Fazialisnervenerhalt muss nach Darstellung der Autoren demnach in etwa zwischen 97,5% und 99% liegen.

Betrachtet man noch die Ergebnisse nach RC im Vergleich mit mikrochirurgischen Techniken bieten Wolbers et al. (2013) ein systematisches Review von 4 kontrollierten Studien in Bezug auf Outcome, Hörerhalt und neurologische Symptomatik. Fazialisparesen

wurden in 0-26% nach MC und in 0-10% nach RC dokumentiert. Weniger als 1% (median) wiesen nach RC eine neue Fazialisparese auf und das Risiko für eine Fazialisparese nach Mikrochirurgie betrug zwischen 10-30%, abhängig von der Tumorgröße. Für die Auswertungen inkludierten Wolbers und Kollegen jedoch nur VS bis 3 cm Größe, sodass der allgemeine Nachteil für MC, denen die großen Tumore zu Behandlung zugeführt werden, nicht so sehr ins Gewicht fällt. Mit einem FNE von 99% nach RC und 70%-90% nach MC ist indiskutabel, welche Therapie empfohlen werden sollte, wenn der Erhalt des N. fazialis von eminenter Wichtigkeit für den Patienten ist. Auch die Ergebnisse von Park et al. (2011), die eine Inzidenz für FNPs nach MC von 16,7% und nach RC von 3,7% beschrieben, unterstützt die Ergebnisse von Wolbers et al.

Beachtet werden sollte zudem der Paresegrad, wenn man einen Patienten bzgl. der Risiken für eine FNP im Rahmen der Therapieentscheidung berät. In einer Analyse aus 16 Studien aus den Jahren 1979 bis 2011 verglichen Maniakas und Saliba (2012) die Ergebnisse nach Mikrochirurgie im Vergleich mit RC an 1292 Patienten. Zum Vergleich des Auftretens von Fazialisparesen nach MC und RT sollte generell der Grad der Parese angegeben werden, da die Inzidenz für Paresen höheren Grades i.d.R. nach chirurgischen Eingriffen deutlich höher ist, als nach RT. Somit können sich zwar in den Studien die Inzidenzen der Fazialisneuropathien ähneln, jedoch weiß der Leser oder Patient nicht, dass er nach RT im Falle einer Fazialisparese mit Paresen von H-B Grad II rechnen muss, während der Paresegrad nach MC höher ausfallen kann. Das Langzeit-Outcome nach Mikrochirurgie für Fazialisparesen rangierte bei Maniakas und Kollegen zwischen 0% - 5,3% mit einem FNE von 94,7% - 100% in den untersuchten Studien und für GK- RC in 0% - 1,8% (FNE 97,2%-100%) sowie in 6,9% nach LINAC-RC (93,1%). Betrachtet man zum Vergleich den FNE unserer Daten für die inzwischen üblichen ED \leq 13 Gy haben wir mit 97% einen vergleichsweise guten Wert. Die einzige der 16 Studien, die LINAC-RC verwendete (Hsu. et al. 2010) hatte derzeit noch im Mittel 14 Gy verabreicht (112-20 Gy).

Um den Trend der Zeit hin zur RT aufzuzeigen, sollte man die Untersuchung von Patel et al. (2012) betrachten, die retrospektiv die amerikanische „Nationwide inpatient Sample database“ von 2000-2007 auf Trends im Hinblick auf die chirurgische Therapie von VS, sowie die operativen Ergebnisse analysierten. Für 14 928 Patienten, die sich einer primären chirurgischen Exzision des VS unterzogen hatten, ergab sich ein Risiko für das Neuauftreten einer Fazialisparese von 10,1% mit einem FNE von 89,9%. Patel et al. beobachtete in großen Krankenhäusern der USA einen Rückgang chirurgischer Eingriffe beim VS von über 40% in den Jahren von 2000 - 2007, was einem nahezu linearen Einbruch von 178 Fällen pro Jahr entsprach. Ähnliche Trends waren von Patel und Kollegen in kleinen bis

mittelgroßen Krankenhäusern beobachtet worden. Dieser Trend weg von der Chirurgie erschwert die laut Patel et al. die Fallzahl-abhängige Routine der Chirurgen und senkt damit indirekt die Erfolgsrate der Eingriffe.

Bei der Interpretation der Inzidenzen von Fazialispareesen nach RT sollte das Patientengut unbedingt vorher eingehend auf vorherige Operationen befragt und untersucht werden, da in den wenigsten Fällen FNPs neu auftreten durch RT und dann meistens vorher bereits vorliegende Paresen nicht bemerkt worden sind, die dann durch radiogene Schwellung zu einer meist transienten Zunahme der Problematik führen können.

4.1.7 Trigeminnervenerhalt

Bei insgesamt 15,3% der Patienten lag vor Therapie eine Trigeminnervopathie (TNP) vor. Von den NF-2-assoziierten VS litten ca. 13% an einer TNP. Vor RC gab es TNPs in 15,4% und vor SFST in 15,5%. Rein statistisch betrachtet wären für NF-2 und RC nach Therapie 2 und 4 Fälle hinzugekommen und nach SFST 5 TNPs vollständig zurückgegangen. Eingehend betrachtet ergab sich jedoch eine Rückbildungswahrscheinlichkeit nach SFST in 36% und nach RC in fast 35%. Die Neuauftretungsquote betrug 9,5% nach RC, 4,4% nach SFST und 7,4% bei NF-2. Trigeminnervenerhalt konnte für sporadische VS nach RC in 91% und nach SFST in 96% gewährleistet werden, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten ($p=0,06$). Bei Vorliegen von NF-2 ergaben sich nach RC 90% und nach SFST 94%. Der 5-Jahres-Nervenerhalt betrug für RC 93,9% und für SFST 97,7%. Der Trigeminnervenerhalt wurde für ein medianes Follow-up von 68 Monaten analysiert bei medianen Tumolvolumina von 1,1 cm³ für RC und 3,1 cm³ für SFST. Von den vor Therapie insgesamt 69 vorliegenden VS mit TNP waren 42% bereits voroperiert und hatten damit manifeste TNPs. 50% der 4 VS mit TNPs bei NF-2, 39% der 23 RC-VS und 75% der 42 SFST-VS waren somit schon vor RT chirurgisch behandelt worden, sodass eine TNP blieb. Die Chance auf Heilung der voroperierten VS sollte differenziert betrachtet werden. Von den insgesamt 23 von der TNP geheilten VS, 8 nach RC, 15 nach SFST, waren lediglich 13% voroperiert. D.h. von den 40 primär therapierten VS wurden 20 VS von der TNP geheilt, was somit einer Heilungsquote von 50% entspricht. Die 29 voroperierten VS hatten immerhin noch eine 10%-ige Chance auf Heilung. Heilung bei den NF-2-assoziierten VS mit TNP gab es nicht. Die detaillierte Heilungsrate betrug dann nach RC 34,8% insgesamt und für primär therapierte VS allein 50%. Nach SFST gab es Heilung in 35,7% und für primär therapierte VS sogar 54%. Neuauftretungsraten von TNPs waren nicht signifikant von Vor-Ops beeinflusst. Hinsichtlich der ED konnte für RC mit $ED \leq 13$ Gy ein TNE von 91% und für $ED > 13$ Gy von 90% gewährleistet werden. Die Inzidenz für TNPs, die für sporadische VS nach

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

RC bei 9,5% lag, verteilte sich dann für $ED \leq 13$ Gy auf 9,4% und für $ED > 13$ Gy auf 11%. Per Log-Rank-Test fand sich keine Signifikanz hinsichtlich eines Vorhersagewertes für Trigemuserhalt in Verbindung mit $ED > 13$ Gy, Alter > 65 Jahre, NF-2-Vorliegen, Tumorgröße, Hörgrad oder Rezidivtherapie. Im Rahmen der Cox-Regression ergaben sich zwar ohne Signifikanz nach Wald für Alter ≥ 65 Jahre und $ED > 13$ Gy. Unter Ausschluss NF-2-assoziiertes VS und im Vergleich von RC und SFST ergaben sich für die Altersvariable eine um das 0,6 und für SFST um das 0,45fache geringere Chance für Patienten ≥ 65 Jahre, eine TNP zu erleiden. In Bezug auf die ED lag für RC eine um das 4,5fach erhöhte Chance für das Erleiden von TNPs nach Behandlung mit $ED > 13$ Gy vor als mit $ED \leq 13$ Gy.

Um zunächst die Ergebnisse für RC und SFST einordnen zu können, ist Collen et al.'s (2011) Vergleichsstudie mit 119 Patienten bei einem medianen FU von 62 Monaten interessant. Auch wenn das Patientengut deutlich geringer als in unserer Studie ist (ca. 27% unserer Kohorte), wurden von Collen und Mitarbeitern doch sehr ähnliche Fragestellungen und Auswertungen angestellt. Der TNE bei Collen ergab 96% insgesamt, wobei der TNE für RC 94% und der für SFST 97% betrug. Unsere Werte lagen hier für RC bei 91% und für SFST bei 96%, also durchaus vergleichbar, mit dem Unterschied, dass nach RC der Erhalt etwas geringer ausfiel. Dies könnte zum einen an dem etwas höheren medianen PTV bei uns liegen ($1,2 \text{ cm}^3:0,8 \text{ cm}^3$) sowie an der niedrigeren Prävalenz an voroperierten und NF-2-assoziierten VS bei Collen und Kollegen. Der 5-Jahres-TNE ergab bei Collen für RC (5/106) und SFST (1/35) jeweils 96%. Ohne Einberechnung der NF-2-assoziierten VS ergab sich in unseren Daten hierfür eine 5-Jahres-TNE von 94% nach RC und 98% nach SFST, was abermals vergleichbar ist mit den Ergebnissen von Collen et. al. Die Faktoren Koos-Grad und Tumolvolumen wurden bei der Arbeitsgruppe aus Brüssel nicht signifikant als Prädiktoren getestet. Ebenso fand sich in unseren Daten keine Signifikanz in Bezug auf die Tumorgröße.

Für SFST wurden Zahlen von 94,4% bis 100% für den TNE angegeben, wobei die Studien mit ≥ 100 Patienten einen maximalen TNE von 97,2% aufwiesen. Mit einer Prävalenz von 12,3% waren im Patientengut von Litre et al. (2012) vor Therapie Trigeminoopathien vertreten, die sich in 7% als Hypästhesien, in 2,5% als Parästhesien und in 2,5% als Neuralgien äußerten. Neu aufgetretene Fälle wurden in 3,7% beobachtet. Vollständige Rückbildungen wurden in 36% beobachtet und in 9% Verschlechterungen der prätherapeutischen Beschwerden. Insgesamt lagen damit nach Therapie TNPs in 3,2% vor. Da es sich bei 80% der nach Therapie verbliebenen TNPs um Neuralgien handelte, von denen 50% neu aufgetreten waren nach SFST und 50% bereits prätherapeutisch bestanden, postulierten Litre et al., dass die fraktionierte Therapie bei vorbestehenden Neuralgien nicht problemlos

empfohlen werden könnte. Diese Folgerung von Litre und Kollegen, SFST nicht Patienten mit Trigeminusneuralgie zu empfehlen, kann auf Basis unserer Ergebnisse nicht unterstützt werden. Zwar splitterten wir in den Auswertungen nicht die TNP in die verschiedenen Symptomgruppen auf, jedoch konnte bei uns nach SFST, eine Rückbildungswahrscheinlichkeit der TNPs von 36% erreicht werden und unter Ausschluss vorbehandelter VS sogar eine Rückbildung von 54% der Fälle. Während Litre und Mitarbeiter eine Inzidenz für TNPs von 3,7% beobachteten, konnten wir eine Inzidenz von 4,4% vorweisen, was uns dennoch SFST bei TNPs nahelegen lässt und womit wir Litre et al. in diesem Sachverhalt widersprechen müssen. Von einer großen Kohorte berichteten Kapoor et al. (2011) mit 496 Patienten mit unilateralen VS (ohne NF-2). Hier litten vor SFST 86 Patienten (17,3%) an Trigeminushypästhesie. Vollständig zurückgebildet haben sich die Hypästhesien nach Therapie bei 89,5% (N=77) der Ausgangszahl. Neu aufgetreten sind nach SFST Trigeminushypästhesien bei 2,9%. Die gesamte TNE liegt damit bei ca. 97%. Wenn man hier nochmal unsere Daten gegenüberstellt zur SFST, dann ergeben sich sowohl für Inzidenz mit 4,4%, als auch für TNE mit 96% durchaus vergleichbare Ergebnisse.

Derzeitige Studien mit ≥ 100 Patienten-Kohorten geben Ergebnisse zum TNE nach RC von 80% bis 100% an (Régis et al. 2002; Roos et al. 2012), wobei die kleineren Studien auch Werte von 50% und 79% berichten (Hayhurst et al. 2012; Milligan et al. 2012). Eine ganz ähnliche Inzidenz für TNPs kommt in der Arbeit von Roos et al. (2011) als auch in einer späteren Untersuchung (Patientenkohorte überschneidet sich für 6 Jahre zwischen 1993-2010) desselben Erstautors (Roos et al. 2012), zur Sprache, wo nach LINAC-RC neu aufgetretene TNPs in 11% und in 10% (bzw. 15% mit Verschlechterung bestehender TNPs) beobachtet worden sind. In der Untersuchung von Yomo et al. (2012) wurde ein Neuauftreten von TNPs nach GK-RC bei 154 Patienten in 1,3% (Dysästhesie und Neuralgie) registriert bei einem relativ geringen mittleren Zielvolumen von nur 0,73 cm³. Fukuoka et al. (2009) fanden unter den 152 Patienten in 4,6% neu entwickelte Trigeminushypästhesien und -neuralgien 1-25 Monate nach RC, wobei aufgrund transienten Charakters der Neuralgien, letztendlich die Hypästhesien in 2,6% persistierten. Eine Inzidenz von transienten TNPs in 20,5% und permanenten TNPs in 2,6% lieferten Sun und Liu (2012) nach GK-RC bei medianen Tumervolumina von 3,6 cm³. Ein ähnliches Ergebnis wie in unseren Auswertungen erhielten Yang et al. (2011) für die Inzidenz von TNPs nach GK-RC mit 10,3%, wobei Yang und Kollegen VS von 3-4 cm Durchmesser mit medianem Volumen von 9,0 cm³ über median 36 Monate auswerteten. Insgesamt lässt sich, je größer das mediane Volumen der VS in den verschiedenen Arbeiten, eine Erhöhung der Inzidenz für TNP feststellen. Ob neben der VS-Größe und der Tumordosis auch noch Gegebenheiten wie Zweittherapie oder NF-2-Vorliegen zu signifikanten Inzidenzerhöhungen beitragen, muss zukünftig weiter untersucht

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

werden. Mit Fokus auf die Dosis, die auf den N. trigeminus im Rahmen der RC einwirkt, berichteten Hayhurst et al. (2012) Details in ihrer Publikation. Neben den Ergebnissen der Patientenanalyse, die zeigte, dass 33,8% nach GK-RC Nebenwirkungen beklagten, von denen 21% auf der Dysfunktion des N. trigeminus beruhten (58% Neuralgien; 42% ipsilaterale Hypästhesie), fanden Hayhurst und Kollegen eine Dosismarke von 9 Gy für den betroffenen Nerv, über deren Grenze ein signifikant erhöhtes Risiko für Trigemineusneuropathien zu beobachten war. Diese Dosismarke sollte bei der Risikovolumendefinition für den N. trigeminus und die Isodosenverteilung zukünftig berücksichtigt werden. Die von Hayhurst angegebene Inzidenz der TNPs nach RC von 21% ist nochmal deutlich höher als die bei uns resultierten 9,5%. In beiden Fällen sind die Inzidenzen zwar höher als erwartet, jedoch müssen in unserem Fall die 11,4% voroperierten VS, die oft das Ergebnis negativ beeinflussen, mit bedacht werden und Hayhurst selbst zieht für sein Ergebnis das mediane PTV von 1,69 cm³, im Vergleich zum PTV bei uns von 1,1 cm³, mit zur Verantwortung.

Während Collen et al. und die Analyse unserer Daten keine Assoziation zwischen Tumorgöße und TNP hervorgebracht haben, schreiben Karam et al. (2013) von einer Verbindung zwischen Tumordurchmessern > 20 mm, Trigemineusneuropathie und erhöhtem Hörverlust. Diese Behauptung wird unterstützt von Aoyama et al. (2013), die ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen Tumorgöße \geq 30 mm und vorübergehender oder permanenter Symptomverschlechterung für Trigemineusneuropathie gefunden haben. Aoyama und Kollegen beobachteten Symptomverschlechterung für TNP und FNP nach ca. 8,6 Monaten posttherapeutisch und identifizierten eine ursprüngliche Tumorgöße > 30 mm und Tumorwachstum als signifikante Risikofaktoren. Sowohl bei Karam et al. als auch bei Flickinger et al. blieben zum letzten Nachsorgzeitpunkt noch 2% seit Therapie aufgetretene TNPs, während unsere Daten nur eine Inzidenz nach Therapie von 1,7% aufwiesen. Aoyama et al. registrierten sogar eine vorübergehende Verschlechterung von Trigemineusssymptomen bei 11,4% nach Therapie.

Auch Veröffentlichungen zu Radiochirurgie konnten Assoziationen zwischen TNPs und Tumorgöße erkennen. Flickinger et al. (2004) haben nach mehreren Jahren Erfahrung mit der RC wie Aoyama eine signifikante Korrelation zwischen Tumolvolumen und TNP nachgewiesen, jedoch ohne eine Assoziation mit Hörverlust wie bei Karam et al. (2013). Auch nach LINAC-basierter RC mit 390 Patienten wurde von Friedman et al. an der Universität von Florida ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Komplikationen mit der Größe des Tumolvolumens und der Höhe der Tumorraddosis registriert. Friedmans Ergebnisse für die Inzidenz von TNPs beliefen sich auf 3,6%, wobei bei den Patienten, die mit \leq 12,5 Gy behandelt worden sind, TNPs nur in 0,7% auftraten (Friedman et al. 2006). In unseren

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Auswertungen ergab sich ebenfalls nach Therapie dagegen für den Cut-off ≤ 13 Gy eine Inzidenz von 9,4%, während nach ED > 13 Gy in 11% neu TNPs auftraten. Das Tumorwachstum betreffend sollte man davon ausgehen, dass bei Erreichen einer gewissen Größe, eine Kompression des Hirnstammes und damit eine Schädigung des N. trigeminus erfolgen kann. Zudem besteht das Risiko bei sehr großen VS, die sukzessiv operiert werden müssen, für eine intra- oder postoperative Schädigung des N. trigeminus. Da bei Radiotherapie jedoch keine mechanische Schädigung des Nervens erfolgt, liegen hier meist die TNPs prätherapeutisch vor, die i.d.R. bereits auf eine vorherige OP folgten und im Rahmen der RT lediglich Raum zu Verbesserung oder Verschlechterung der Beschwerden lassen. Da außerdem VS mit > 3 cm Durchmesser ohnehin nicht routinemäßig radiotherapiert werden, bringt der Nachweis dieser logischen Assoziation zwischen VS-Größe und TNP keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn.

Ein Vergleich zwischen RC und Mikrochirurgie (MC) stammte von Wolbers et al. (2013), die ein systematisches Review von 4 kontrollierten Studien erstellt haben. Hier lagen nach MC TNPs in 0-55% und nach RC in 6-20% vor. Weitere Vergleiche, wie z.B. durch Maniakas und Saliba (2012) aus Quebec machten eine Metaanalyse aus 16 Studien mit 1292 Patienten von 1979 bis 2011. Hier rangierte die TNP nach LINAC-RC von 0%-3,1% und lag nach MC bei 0%. Dieses Outcome nach LINAC-RC zeigt, dass gute Ergebnisse bzgl. der TNP-Inzidenz sowohl nach GK-RC (siehe Yomo et al. 2012), als auch nach LINAC-basierter RC vorzufinden sind und auch MC-Resultate zwischen 0-55% variieren. Weiterhin berichteten Park et al. (2011) von TNPs im Vergleich zwischen MC und GK-RC. Nach MC resultierte eine Trigemineusneuropathierate (TNPR) von 8-12% und nach GK-RC in $\leq 2\%$. Auf eine Patientenbefragung hin anhand der VAS-Skala ergab sich nach MC keine Änderung des TNP-Status und nach RC immerhin ein Beschwerderückgang um 71% im Vergleich zu vorher. Inwiefern der Beschwerderückgang eine Besserung oder einen gänzlichen Rückgang beschreibt ist unklar, jedoch können unsere Ergebnisse für primär therapierte VS mit 50%igem Rückgang nach RC und 54% nach SFST selbst mit dem hohen Wert von 71% in Konkurrenz treten.

Für den Trigemineusnervenerhalt nach RT sollten auf jeden Fall unsere Ergebnisse zur Rückbildungs- oder Heilungsrate für primär therapierte VS erinnert werden. Mit 50% Rückbildung der TNPs nach RT allgemein und 50% nach RC sowie 54% nach SFST im Detail bieten sich beide Therapien besonders für Patienten mit Trigemineusnervenaffektion vor Therapie an. Immerhin ergibt sich auch für bereits voroperiert VS noch eine Heilungsquote von 10% nach RT. Lediglich bei NF-2-Assoziation konnte in unserem Patientengut keine Heilung der TNPs erzielt werden.

4.1.8 Vertigo und Gangunsicherheit

Unspezifischer Schwindel und Gangunsicherheit haben eine hohe Prävalenz im Patientengut der symptomatischen Akustikusneurinompatien. In 48,3% der untersuchten VS lag Schwindel und in 22% Gangunsicherheit prätherapeutisch vor. Neuhauser et al. (2005) von der Charité Berlin präsentierten 2005 die Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage (GNT-HIS), die eine repräsentative Bevölkerungsmenge nach Schwindel telefonisch und computerassistent befragte. Hierbei wurde für vestibulären Schwindel eine Lebenszeitprävalenz von 7,8% gefunden mit einer 1-Jahres-Prävalenz von 5,2% und einer Inzidenz von 1,5%. Daran sieht man die hohe, meist unterschätzte Prävalenz von Schwindelsymptomatik in der Normalbevölkerung.

In dem von uns untersuchten Patientengut lag vor RC in 53,8% und nach RC in 44,4% Vertigo vor. Auf den ersten Blick sieht man schon eine Abnahme der Schwindelprävalenz nach Therapie. Vor SFST lag Vertigo in 45,4% vor und nach SFST in 39,5%. Auch hier wird eine deutliche Abnahme der Schwindelprävalenz deutlich. Im Detail sind in diesen Prozentzahlen sowohl die Patienten mit auskuriertem Schwindel als auch die Patienten mit neu aufgetretenem Schwindel enthalten, die sich aber nicht aus diesen Angaben herauslesen lassen. Dafür werden im Detail Änderungen, Rückgänge und Inzidenzen für Schwindel getrennt betrachtet. Die Rückbildungsquote von Vertigo betrug nach RC 26 % und nach SFST 22%. Bei NF-2-Assoziation betrug die Rückgangsrate 11%. Neuaufgetretener Schwindel wurde nach RC in 8,8%, nach SFST in 6,3% und bei NF-2-Assoziation in 13,6% registriert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen RC und SFST konnten nicht gefunden werden, weder bei der posttherapeutischen Prävalenz, noch bei Rückbildungs- und Neuauftretensrate. Die Ereignisfreie Zeit bis zum Auftreten von Schwindel betrug für vor Therapie schwindelfreie Patienten für RC 96%, für SFST 97% und für NF-2-Assoziation 90%. Für die Thematik um die verabreichte ED ergaben sich für $ED \leq 13$ Gy nach RC 96% und für $ED > 13$ Gy nur 92% ereignisfreie Zeit bis zum Eintritt von Vertigo. Im Hazard-Modell ergab sich hier für $ED \leq 13$ Gy ein um 40% geringeres Risiko für das Eintreten von Vertigo zum Zeitpunkt von 200 Monaten nach Therapie als nach $ED > 13$ Gy. Korrelationen zwischen Schwindel und Alter der Patienten fielen dagegen statistisch signifikant aus. Während die < 65 -jährigen Schwindel vor Therapie in 40,3% beklagten, litten 60,7% der ≥ 65 -jährigen signifikant häufiger an Vertigo ($p=0,00002$). Das entsprach 20 Prozentpunkten Unterschied. Nach Therapie kam es für die jüngere Population zur Besserung um 14,6% und einem Rückgang auf 34,4% und für die Älteren um 14,8% auf 51,7%. Eine logistische Regression nach Wald ergab für Patienten ≥ 65 Jahre prädiktiv die doppelte Chance an Schwindel zu erkranken als für Patienten < 65 Jahre ($p=0,002$). Für die Vorhersage von Vertigo war das Vorliegen von Gangunsicherheit mit einer OR von 2,2 signifikant.

Der Anteil der Bevölkerung, der über Schwindelsymptome klagt liegt laut (Neuhauser et al. 2005) bei 20-30%. In unserem Patientengut wurde Vertigo vor Therapie von 48,3% der Patienten beklagt, ein Wert, der mit den Angaben der aktuellen Datenlage übereinstimmt. Bei Fukuoka et al. (2009) wurden Schwindelsymptome vor GK-RC in 69,6% im Rahmen einer zu seinem eigentlichen Studienaufbau zusätzlichen Schwindelstudie berichtet, welche parallel lief und mit 70% eine verdächtig hohe Prävalenz aufweist. Kapoor et al. (2011) hatte prätherapeutisch nur in 16,7% Vertigo vorliegen, in über 39% jedoch Gangunsicherheit, welche in unserem Patientengut bei 22% vorlag. Bei Park et al. (2011) litten prätherapeutisch 27% der MC-Patienten und 26% der Patienten aus der GK-RC-Gruppe an Schwindel. Gangunsicherheit wurde in bis zu 57% bei (Karam et al. 2013) registriert. Die Rückbildung von Schwindel wurde in unserer Arbeit in 26% nach RC und 22% nach SFST beobachtet, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Bei NF-2-Vorliegen betrug die Rückgangsrate 11%. Neuauftretender Schwindel wurde nach RC und SFST in 8,8% und 6,3% registriert. Eine Schwindelrückbildungsrate von 30,8% nach RC berichteten Fukuoka et al. (2009) für die Patienten aus der parallelen Studie (N=56) nach GK-RC. Für diese Studie gab es eine Lebenszeitprävalenz von Schwindel in 70%. Die aktuelle Prävalenz lag jedoch bei 40% vor Therapie. Im Vergleich lag die Prävalenz in unserer Studie bei 54% für RC. In der Hauptstudie von Fukuoka betrug die posttherapeutische Inzidenz 17%, wobei Schwindel nur bei 2% persistierte. Unsere Daten können sich hier neben den 17% mit knapp 9% gut sehen lassen. Da für das Patientengut von 152 VS keine Prävalenz für Schwindel vor Therapie angegeben ist, kann die Rückbildung nicht berechnet werden. Die Angaben zum Rückgang von Schwindelsymptomen wurden demnach von Fukuoka der kleinen Parallelstudie für Schwindel entnommen. Mit einer Prävalenz von 70% liegt hier der Bias der Rekrutierungsverzerrung nahe und die Angaben zur Rückbildung von Symptomen werden zum Vergleich mit unseren Daten nicht herangezogen.

Bei Aoyama et al. (2013) war zugrundeliegendes medianes Tumolvolumen oder maximaler Durchmesser der Population nicht angegeben für die Patienten mit Schwindelrückgang nach SFST. Dieser wurde in 55% verzeichnet und Schwindelsymptombesserung in 12% bei prätherapeutisch in 24,4% vorliegendem Vertigo. Die Inzidenz neuer Vertigosymptome betrug nach SFST 1,3%, Verschlechterung der Symptome erfolgte in 0,9%. Aoyama und Kollegen fanden keine signifikante Assoziation zwischen Schwindelgefühl und Tumorprogress wie in unseren Daten. Entgegen unserer Ergebnisse fanden Kapoor et al. (2011) kongruent zu Aoyama et al. ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen Vertigo und Gangunsicherheit mit Tumorprogress nach Auswertung der 496 Patienten. Dort lagen in 39,1% Gangunsicherheit und bei 16,7% Vertigo vor. Von den Symptomen nach SFST wurde nicht weiter berichtet.

Alle Typen des erschwerten oder unsicheren Ganges zählten in die Symptomgruppe Gangunsicherheit (GU). Vor RC lag GU in 20% und nach SFST in 23% vor. Nach Therapie kam es nach RC und SFST zum Rückgang der GU in 13% und 15% (bei NF-2-Vorliegen keine Änderung). Neu aufgetreten sind Fälle nach RC in 2,5% und nach SFST in 3,8%. Die ereignisfreie Zeit bis zum Eintritt neu auftretender GU betrug für RC 98% für SFST 96% und bei NF-2-Assoziation 100%. Die 3-, 5- und 10-Jahresraten betragen hierfür nach RC 100%, 100% und 96% und für SFST 99%, 98% und 91%. Im Hazard-Modell wurde für die Betrachtung der ED im Rahmen der RC für ED > 13 Gy ein Risiko für 251 Monate nach Therapie mit 67,5% GU zu erleiden. Für ED ≤ 13 Gy betrug dieses Risiko für über 200 Monate dagegen 5%. Die ereignisfreie Zeit bis zum Eintritt von GU lag dementsprechend für ED ≤ 13 Gy bei 98% und für ED > 13 Gy bei 91%. Für die NF-2-assoziierten VS kam es zu keiner Symptomänderung nach Therapie.

Gangunsicherheit fand man in Korrelationsuntersuchungen für die Altersgrenze ≤ 65 Jahre prätherapeutisch signifikant ($p=0,001$) häufiger bei den Älteren mit 29,8% als bei den jüngeren Patienten mit 16,8%. Nach Therapie war die Prävalenz von GU bei den Älteren mit 28% signifikant höher im Vergleich zu den Jüngeren mit 18%. Für die Patienten < 65 Jahre ergab sich nach Therapie eine Inzidenz für GU von 0,9%. Dagegen ereignete sich bei den Patienten ≥ 65 Jahre ein Rückgang um 7,5%. Signifikante Korrelationen wurden zwischen den GU-Graden mit der Schwere eines vorliegenden Vertigos und dem Grad des Hörverlustes gefunden. Nicht signifikant war die Korrelation mit dem Volumen des VS. Vertigo hatte damit prädiktive Potenz für das Auftreten von GU. In Kendall-Tau-b-Korrelationen wurden für zunehmenden Vertigograd hoch signifikante Korrelationen mit Zunahme von Alter ($p=0,00001$) und Gangunsicherheitsgrad ($p=0,000001$) gefunden. Signifikant korrelierte auch zunehmender Hörminderungsgrad ($p=0,023$). Ebenfalls statistisch signifikant war die prädiktive Bedeutung von Gangunsicherheit für das Vorliegen von Schwindelsymptomen ($p=0,002$ n. Wald) mit einer OR von 2,2, also einer mehr als doppelten Chance für Patienten mit Gangunsicherheit im Gegensatz zu Patienten ohne Gangunsicherheit. Da Gangunsicherheit besonders bei den > 65-Jährigen stärker vertreten ist, verwundert die Korrelation mit Vertigo auch umgekehrt nicht, die ebenfalls eine statistisch hoch signifikante prädiktive Potenz für GU-Auftreten bewies (nach Wald).

In Anbetracht dieser Zahlen zeigt sich, dass Gangunsicherheit an sich ein schwierig zu definierendes Symptom ist, da hier verschiedenste Polyneuropathien sowie nicht einfach zu entdifferenzierende Schwindel- und Kleinhirnsymptome mit beitragen können und so die GU von der Therapie nicht so stark profitiert wie isolierter Vertigo.

Karam et al. (2013) konnten eine Rückgangsquote für GU bei 35% der Patienten erkennen

und hatten nach SFST keine pathologische Symptomatik mehr vorliegen. Ein Neuauftreten von GU nach SFST wurde bei 2% beobachtet. Auch Litre et al. (2012) untersuchten Schwindel und GU ihrer Patienten genau. Von prätherapeutischem Vorliegen von Vertigo in 28% und GU in 43% resultierte nach Therapie Symptomverbesserung für Vertigo in 59% und für GU in 45,6%. Neu diagnostizierte Symptome nach SFST fanden Litre und Mitarbeiter in 6,1% für Vertigo und in 14,4% für GU. Der Autor unterstützt zudem die Hypothese von GU als dem sich am wenigsten verbessernden Symptoms nach SFST oder RC (Breivik et al. 2013; Karpinos et al. 2002; Myrseth et al. 2009; Myrseth et al. 2006). Im Vergleich zu Karam und Litre war die Inzidenz für GU in unseren Daten sehr gering nach RC mit 3% und nach SFST mit 4%. Ein Rückgang von GU in 13 und 15% nach RC und SFST entspräche der Aussage von Litre et al., da auch GU in unserer Studie neben den Fazialisneuropathien das am wenigstens posttherapeutisch verbesserte Symptom darstellte.

Im Vergleich mit Mikrochirurgie berichten Myrseth et al. (2009) über das Vorliegen von GU und Vertigo in der MC-Gruppe von 42,9% und 46,4%, sowie in der RC-Gruppe in 36,7% und 48,3%. Vertigo war 2 Jahre nach RC noch in 45% vorhanden und nach MC in 42,9%. Die per VAS-Skala eingeschätzte Intensität des Schwindels zeigte nach MC eine leichte Tendenz von 3 Punkten nach unten (30 zu 27) und nach RC um Sieben Punkte weniger (33 zu 26). Demnach gab es nach Punkten eine stärkere Besserung der subjektiv eingeschätzten Schwindelintensität nach RC als nach MC. In keinem Fall waren laut Myrseth et al. statistisch signifikante Unterschiede vorhanden. GU lag 2 Jahre nach RC noch in 45% und nach MC noch in 50% vor. Auch hier waren keine Signifikanzen feststellbar zwischen den Gruppen. Im Gegensatz zu Myrseth et al. (2009) fanden Pollock et al. (2006) eine Zunahme des Ungleichgewichts nach Mikrochirurgie, jedoch nicht nach RC. Pollock et al. (2006) erhoben im Rahmen einer Patientenbefragung mit dem „Dizziness Handicap Inventory“-Bogen ihre Daten im Vergleich von RC und MC. Zum Zeitpunkt der letzten Befragung > 12 Monate nach Therapie gaben nach RC 3% eine Verschlechterung, 24% Konstanz der Symptome und 13% eine Besserung der Schwindelsymptome an. Nach MC bemerkten 20% eine Verschlechterung, 13% Konstanz und 32% eine Besserung der Schwindelsymptomatik. Nach Chirurgie wurde demnach sowohl eine höhere Beschwerdezunahme nach Therapie berichtet, jedoch andererseits auch eine Besserung bei 1/3 der Fälle mit Schwindel. Nach RC blieben im Vergleich zwar viele Fälle in ihrer Symptomatik konstant, jedoch wurde dafür nur in 3% eine Beschwerdezunahme vernommen. Das Risiko für eine Verschlechterung der Schwindelsymptomatik ist demnach für RC mit 3% deutlich niedriger gewesen bei Pollock und Kollegen als nach MC mit 20%.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

In der Patientenbefragung wurde nach Vorliegen und Entwicklung von Vertigo und Gangunsicherheit gefragt. Hier wurden die Begriffe zu einem Symptomkomplex vereint, da eine Differenzierung für die Patienten sehr schwierig und wenig zuverlässig gewesen wäre. Da im Rahmen der SFST Vertigo und GU in 38% vollständig zurückgingen im befragten Patientengut, blieben hier für die übrigen weiterhin persistierenden Fälle für den Zeitpunkt von 6 Monaten nach Therapie eine subjektive Verbesserung in 17% und Verschlechterung in 50% der Fälle. Zum Zeitpunkt der Befragung wurde die Besserung der Symptome in 20% und eine Verschlechterung bestehender Symptome in 40% berichtet. Sechs Monate nach RC lagen Vertigo und GU in 64% und zum Zeitpunkt der Befragung in 59% vor, verglichen mit der Prävalenz von 54% vor Therapie. Dagegen kam es zur Verbesserung der Symptome 6 Monate nach RC in 22% und zur Verschlechterung in 35%. Zum Zeitpunkt der Befragung war eine Verbesserung in 26% und eine Verschlechterung in 35% erfolgt. D.h. die nach RC schlechter gewordenen Symptome wurden innerhalb der ersten 6 Monate nicht weiter schlechter.

Die von uns erhobenen Daten zur Lebensqualität und der subjektiven Einschätzung des eigenen Wohlbefindens bzgl. Vertigo sagen aus, dass vor Therapie 57% der Befragten an Schwindelsymptomen litten, 6 Monate nach Therapie sich 63% über Vertigo beklagten und zum Zeitpunkt der Befragung wieder einen Rückgang auf 57% erfolgte. Hiervon stellten > 65% Betroffenen nach RC und 50% der Betroffenen nach SFST eine Besserung oder eine gleichbleibende Symptomatik 6 Monate nach Therapie fest und bis zum Befragungszeitpunkt berichteten > 65% der RC-Patienten und 60% der SFST-Patienten über eine weitere Besserung bis zur Stagnation der Symptome. Dieser Verlauf zeigt, ähnlich wie Breiviks Untersuchungen, im Rahmen derer bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten eine signifikante Abnahme des Schwindels über die Zeit für VS nach RC und für KM gefunden worden ist, eine Besserung sogar von prätherapeutischem Schwindel über die Zeit.

Die Kollegen des Haukeland Universitätskrankenhauses Bergen, Norwegen, E. Myrseth und C. Breivik stellen seit Jahren Untersuchungen zu Lebensqualität und Vergleiche zwischen RC, MC und KM an. Welches das für VS charakteristischen Symptome den größten Einfluss auf die Lebensqualität hat, untersuchten Myrseth et al. (2006) per SF-36 und GBI (Glasgow Benefit Inventory). Als das Symptom, das die QOL der Patienten am stärksten einschränkte, indem es signifikant die QOL in allen erfragten Bereichen des SF-36 und in den allgemeinen und physischen Felder des GBI beeinträchtigte, resultierte der Vertigo. Wie Breivik et al. (2013) bereits vorwegnahmen, fanden sie zusätzlich für das Symptom Vertigo eine Assoziation mit einem signifikant erhöhtem Risiko für zukünftige Abhängigkeit von einer Invalidenrente innerhalb von 2-5 Jahren. Vertigo war zudem invers assoziiert mit QOL für alle

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Dimensionen des Fragebogens (Breivik et al. 2012). Myrseth et al. (2005) untersuchten in Bergen 189 Patienten, von denen 86 per MC und 103 mit GK-RC über eine mittlere Beobachtungszeit von 5,9 Jahre behandelt worden sind und per Glasgow Benefit Inventory und Short-Form 36 befragt worden sind. Laut Ergebnissen wurde die QOL am meisten durch MC beeinträchtigt. Ein signifikant höherer Gesamtscore wurde nach GK-RC im GBI für allgemeine und psychosoziale Gesundheit erreicht gegenüber MC. Signifikant höhere Abweichungen von den Normwerten für MC gegenüber der RC resultierten im SF-36 für die Sparten körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und emotionale Rollenfunktion.

Die Entdeckung, dass, wie Breivik und ihre Arbeitsgruppe herausfanden, Vertigo signifikant mit dem Risiko assoziiert ist innerhalb eines Zeitraums von 2-5 Jahren von einer Erwerbsunfähigkeitsrente abhängig zu werden, sollte dazu beitragen, das Augenmerk bei der AKN-Therapie mehr auf das Symptom Vertigo zu richten. Auch, dass Breivik et al. (2013) eine Abnahme des Schwindels über die Zeit sowohl für KM als auch RC fanden, sollte im Rahmen der Therapie beachtet werden. Man geht davon aus, dass die Funktion des ausgefallenen Gleichgewichtsorgans mit der Zeit durch das kontralaterale Vestibularorgan übernommen wird. Dadurch ist schwierig zu trennen welche Besserungen auf Therapie und auf körpereigene Mechanismen zurückzuführen werden können. Da Vertigo nun bewiesenermaßen Einfluss auf die LQ besitzt (Myrseth et al. 2006) und ältere Patienten besonders häufig ein mit Vertigo assoziiertes VS haben, sollte neben des Hörerhaltes zukünftig auch ein Fokus auf Schwindelsymptomatik gelegt werden und die Ergebnisse nach RC und SFST detailliert festgehalten werden, sodass zukünftig für Patienten mit erhöhtem Risiko für mit VS assoziiertem Schwindel und der damit verbundenen Gefahr für verminderte LQ, eine optimale Therapielösung gefunden werden kann. Demensprechend sollte in zukünftigen Studien eine umfassende und akkurate Erfassung von Vertigo und GU durch möglichst validierte Systeme wie PANQL (Shaffer et al. 2010), den Dizziness Handicap Inventory (Treleaven 2006) oder andere inzwischen ins Deutsche übersetzte Erfassungssysteme erfolgen (Tschan et al. 2008; Tschan et al.; Volz-Sidiropoulou et al. 2010).

4.1.9 Unerwünschte Wirkungen nach RT und Beeinträchtigungen der LQ

Da in unserer Studie unerwünschte Wirkungen (UWs) nach RT als Überbegriff für alle schwer zu klassifizierenden Symptome stehen, die nicht eindeutig einem Hirnnerven zugeordnet werden können oder allgemein seltener auftraten als die erwähnten Symptome (Hörminderung, Vertigo, Gangunsicherheit, Tinnitus, Fazialis- und Trigeminusneuropathie) wie z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Symptomatik bei Hirnstammkompression oder

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Hydrozephalus, erhöhtes Schlafbedürfnis oder psychische Symptome, ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien etwas erschwert. Insgesamt wurden nach RC und SFST in keinem Fall schwere Nebenwirkungen im Sinne von permanenten objektivierbaren neurologischen Defiziten (Grad C) oder schweren neurologischen Defiziten (Grad IV) beobachtet. D.h. RT kann zu Recht auch alten und gebrechlichen Menschen nahegelegt werden, da mit einer Mortalität von 0% und einer sehr geringen Rate von Nebenwirkungen nur sehr selten permanente und schwerwiegende Symptome als direkte Folge der RT zurückbleiben. Von den nach Dauerhaftigkeit und Schweregrad klassifizierten unerwünschten Wirkungen nach RT wurden für die sporadischen VS nach RC UWs in 19,5%, nach SFST in 14,8% und insgesamt UWs in 16,4% beobachtet. Bei NF-2-Vorliegen gab es in insgesamt in 25,8% UWs, wobei sie nach RC in 27,3% und nach SFST in 25% auftraten. Diese Zahlen zeigen eine der einzeitigen Radiochirurgie überlegene Toxizitätsrate für die fraktionierte Radiotherapie. Die permanenten UWs Typ B traten insgesamt für alle VS nach RC in 3,8% auf und nach SFST in 2,4%. Im Falle eines NF-2-Leidens sollte nach RT mit leicht erhöhten Nebenwirkungen i. Vgl. mit sporadischen VS gerechnet werden, wobei hier in 6,5% UWs vom permanenten Typ verzeichnet wurden. Das Ausbleiben permanenter UWs Grad B konnte für RC mit 97%, für SFST mit 98% und für NF-2 mit 94% gezeigt werden. Im Hazard-Modell ergab sich für SFST ein um 25% geringeres Risiko für UWs permanenten Charakters Grad B nach SFST-Therapie als nach RC.

Die beobachteten Risiken waren in absteigender Reihenfolge am höchsten bei Vorliegen von NF-2 mit 26%, dann bei Status nach chirurgischer Therapie vor RT mit 17% und zuletzt bei Therapie mit ein ED > 13 Gy mit 16,7%-igem Risiko für UWs. In Bezug auf das Alter der Patienten ergab sich für Patienten < 65 Jahre sowohl ein höheres Risiko für UWs (19,8%) als für ältere Patienten (12,9%), als auch mehr Nebenwirkungen von Grad B (18,5%) als unter den älteren Patienten ≥ 65 Jahre (13%). Dass paradoxerweise mehr Patienten ohne progredienten Tumor über UWs klagten als Patienten mit VS-Progress, lässt sich vllt. durch die von vorneherein ausgeprägtere Symptomatik bei Patienten mit großen VS erklären oder durch eine mit der Zeit höheren Indolenz dieser Patienten für die Symptome. Dagegen beklagten tatsächlich Patienten mit Regressen ihres VS seltener UWs nach RT als Patienten ohne Tumorregredienz. Inwiefern die Tumorgöße eine Rolle bei UWs spielt wurde zwar nicht signifikant getestet, jedoch ergab sich dennoch die Tendenz häufigerer UWs bei Vorliegen großer VS (Koos Grad III+IV) als bei kleinen VS (Grad I+II). Diese Hypothese wird gestützt durch Hayhurst und Kollegen in Canada, die das Tumolvolumen als signifikantesten Faktor identifizierten, der mit unerwünschten radiotherapeutischen Wirkungen assoziiert ist. Die Arbeitsgruppe aus Toronto um Hayhurst untersuchte retrospektiv 80 AKN-Patienten, die mit einer Tumorraddosis von 12 Gy per Gamma Knife therapiert worden sind (Hayhurst et

al. 2012). Im Rahmen der Untersuchungen der UWs nach RC wurde ein kritisches Tumolvolumen von 5 cm³ identifiziert ab dessen Überschreitung signifikant mehr UWs beobachtet worden sind. Zusätzlich wird der Leser darauf hingewiesen, tumorgrößenabhängige Therapieentscheidungen auf Tumolvolumen und nicht auf Durchmesser basieren zu lassen, da sonst großvolumige VS mit einem verhältnismäßig geringeren Durchmesser unterschätzt würden im weiteren Therapieverlauf. Die Ergebnisse der kanadischen Studie zu UWs berichtete solche bei insgesamt 33,8% des Patientengutes, eingeschlossen NF-2-Patienten. Es muss erwähnt werden, dass Hayhurst et al. unter UWs auch die nerventoxischen Effekte auf N. facialis und N. trigeminus inkludierten, während in unserer Studie die UWs Nebenwirkungen bezeichneten, die nicht zu den typischen Nerventoxizitäten zählten, die im Detail betrachtet worden sind (auditorische Defizite, Trigemino- und Fazialisneuropathien, Tinnitus, Vertigo und Gangunsicherheit), sondern vielmehr Nebenwirkungen die unspezifischerer Natur waren.

Signifikant ($p=0.011$) in unseren Auswertungen fiel die geringere Assoziation von UWs mit Vertigo bei den ≤ 65 -jährigen aus. Mit einer Gesamtsignifikanz von $p=0,012$ im Chi-Quadratstest nach Pearson betrug der Anteil der UWs, der mit Vertigo assoziiert war bei der jüngeren Altersgruppe knapp 52%, während der mit Vertigo assoziierte Anteil der UWs bei den Älteren über 65% bemaß. Im Rahmen der Patientenbefragung durch das Institut Freiburg wurde innerhalb der ersten 6 Monate ein Rückgang von UWs nach SFST um 28,6% detektiert, während nach RC die UWs in den ersten 6 Monaten um 20% im Vergleich zur Ausgangssituation zunahmen.

Die Ergebnisse zu den UWs zeigen, dass i.d.R. sowohl nach RC, als auch nach SFST keine Nebenwirkungen schwereren Grades zu erwarten waren. Die Nebenwirkungen, die auftraten, gestützt auf die Freiburger Patientenbefragungsdaten, gingen noch um fast 30% im ersten halben Jahr zurück. Aoyama et al. (2013) beobachteten nach SFST bei 11,6% (23/298) der Patienten neu aufgetretene oder sich verschlechternde Hydrozephalus-assoziierte Symptome. Anderweitige Beschwerden wurden nicht mit in die Untersuchung aufgenommen. Dafür, dass die UW in unserer Kohorte zusammengefasst ca. 15% betragen, wirkt die alleinige Inzidenz von Hydrozephalus-assoziierten Symptomen bei Aoyama et al. mit 11,6% recht hoch. Leider wird von keinen weiteren Nebenwirkungen berichtet, die nicht die typischen Hirnnerventoxizitäten betreffen. In einer Vergleichsstudie von Régis et al. (2002) zwischen den Ergebnissen nach GK-RC und Mikrochirurgie wurden in einer Patientenkohorte von 97 Patienten (64 RC; 49 MC) okuläre Probleme wie Tränenhypersekretion, Augentrockenheit oder Fremdkörpergefühl in 83% nach MC und in 27% nach RC gefunden. Außerdem berichten sie von Kau- und Schluckproblemen in 16%

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

nach MC und in 9% nach RC (Régis et al. 2002). Derartige UWs sind im vorliegenden Patientengut nicht aufgetreten und können daher nicht verglichen werden. Allein die Tatsache, dass in der Studie von Régis nach RC eine Inzidenz für die erwähnten Symptome in 27% und 9% gefunden wurde, legt nahe, dass auch in anderen Studien vergleichsweise häufig unspezifische Nebenwirkungen geäußert werden von Patienten, jedoch lediglich nicht in publizierte Studien Eingang finden und damit der bekannten „Publication bias“ unterliegen. Auch Pollock et al. (2006) vergleichen MC und RC und ließen einen Fragebogen zur Lebensqualität ausfüllen, der auch die UW Kopfschmerzen beinhaltet. Hier stieg die Prävalenz posttherapeutisch schwerer Kopfschmerzen seit 3 Monaten nach RC von 2% auf 8% nach > 1 Jahr, sowie nach MC von 3% auf 10% zum letzten Follow-up. Im Hinblick auf die weitere Untersuchung unspezifischer Nebenwirkungen nach Radiotherapie wäre eine zukünftige Erfassung dieser Daten zu erwägen, sodass Vergleiche zwischen verschiedenen Studien möglich werden.

Die Lebensqualität gerät immer weiter in den Fokus der medizinischen Behandlungen. Bei der Therapie des Akustikusneurinoms ist die nichtinvasive Technik der RC bereits mehrfach untersucht und mit chirurgischen Methoden verglichen worden (Maniakas et al. 2012; Wolbers et al. 2013; Di Maio et al. 2011; Myrseth et al. 2009), Doch auch der Vergleich zwischen RC und SFST ist für Arzt und Patient von Interesse, sodass individuell die Behandlung optimal angepasst werden kann.

Im Rahmen der Patientenbefragung in Freiburg, die sowohl klinische Symptomerfassung, als auch Fragen hinsichtlich der Lebensqualität beinhaltet, gaben 33% der Patienten für den Zeitraum von 6 Monaten nach Therapie an, ihren Alltag gerade so oder gar nicht bewältigen zu können. Eine steile Erholungskurve zeigt jedoch an, dass zum Zeitpunkt der letzten Befragung wieder 83% der Patienten ihrem Alltag zufriedenstellend nachgehen konnten. Getrennt für RC und SFST ergab sich hier nach RT im Vergleich zur Zeit vor Therapie eine Steigerung der Alltags- und Haushaltsbewältigung, welche die Lebensqualität (LQ) beeinflusst, um 9,5% des Ausgangswertes nach RC und um 22,7% des Ausgangswertes nach SFST. Im Hinblick auf Berufsbewältigung vor und nach Therapie konnte, abzüglich der berenteten Patienten, nach RC ein Anstieg von vor der Therapie 56% auf 90% nach Therapie und nach SFST ein Anstieg von prätherapeutisch 17% auf 33% registriert werden. Es hat sich demnach nach RT der Anteil Berufstätiger um fast 94% auf 194% der Ausgangskohorte gesteigert und nach RC um 60% auf 160% der Ausgangssituation.

Henzel et al. (2009) verglich die Lebensqualität der VS-Patienten nach RC und SFST. Der Marburger Strahlenonkologe fand mit seinen Kollegen keine signifikanten Unterschiede zwischen RC und SFST. Verglichen mit der deutschen Normalbevölkerung wurden jedoch

bis auf den Punkt des psychischen Wohlbefindens für jeden Faktor schlechtere Werte gefunden (Schmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, Vitalität). Für Patienten < 65 Jahre wurden bessere Werte für die körperliche Summenskala gefunden ($p=0,002$) und für die mentale Summenskala gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Altersgruppen. Gauden (et al. 2011) erstellte mit seiner Arbeitsgruppe am Royal Melbourne Hospital eine systematische Übersichtsarbeit über Lebensqualität in der VS-Behandlung, bemängelte jedoch ausdrücklich die fehlende Vergleichbarkeit der LQ-Resultate aus den Studien sowie die lückenhafte Art und Weise der Berichterstattung über die Ergebnisse in den Analysen. Die für Gauden et al. am ehesten angemessenen Schlussfolgerungen ihres Reviews stammen letztlich aus 8 Studien. Ein paar Studien sprachen dafür, dass größere Tumervolumina mit geringerer LQ einhergingen. Für Tumore ≥ 3 cm führe Chirurgie folglich zu einer verbesserten LQ. Für RC war kein Effekt auf die LQ gefunden worden anhand des SF-36. Park (et al. 2011) und Mitarbeiter ließen die Lebensqualität der Patienten nach Gamma Knife - RC prospektiv über einen Zeitraum von median 15 Monaten bewerten. Signifikante Einschränkungen der Lebensqualität ließen sich zu keinem Zeitpunkt ermitteln. Obwohl signifikante Hörminderungen unter den Patienten auftraten wurden keine korrelierenden Abnahmen der LQ nach RC in dazu gehörenden Datenerfassung (SF-36, HHI) registriert. Interessante Ergebnisse resultierten aus Breiviks Vergleich von konservativem Vorgehen (N=124) mit Gamma-Knife-RC (N=113) (Breivik et al. 2013). Hier sollte der Einfluss von konservativem Vorgehen (KV) und RC auf die LQ bewertet werden. Die norwegische Arbeitsgruppe fand keine signifikante Beeinflussung der LQ oder anderer Symptome durch RC. Interessanterweise war die Hörverlustrate bei KM und RC ähnlich. Außerdem reduzierte RC die Tumorstadiumsrate hoch signifikant im Vergleich zu KM, welches Tumorstadium beobachtet ließ. Nach RC sank auch die Wahrscheinlichkeit eine weitere Therapie erdulden zu müssen. Eine weitere Studie zur LQ wurde prospektiv für alle drei Therapiearme von Di Maio und Kollegen anhand des SF-36-Fragebogens durchgeführt (Di Maio und Akagami 2009). Sie beobachteten, dass während der gesamten Zeit die LQ durch KM und RC nicht beeinflusst wurde. Für die chirurgischen Patienten wurde eine signifikante Verbesserung in der Gesamtwertung und für den mentalen Summenscore verzeichnet ausgegangen von einem prätherapeutisch signifikant beeinträchtigten Summenwert im SF-36 für körperliche, soziale, vitale, mentale und emotionale Faktoren. Patienten aus der KM-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere selbst berichtete Rate an Fazialischwächen i. Vgl. mit den Patienten aus MC und RC. Der am häufigsten als LQ-beeinflussend berichtete Faktor „anderer unspezifischer Symptome“ war das Symptom Ungleichgewicht/ Gangunsicherheit in allen Gruppen. Fazialispareesen wurden in 2,1-8,1% als die LQ beeinflussend berichtet und Kopfschmerzen wurden am häufigsten nach

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

chirurgischer Therapie vernommen. Ein Drittel der Patienten nannten das Gehör als das ihre LQ am meisten beeinflussender wichtigster Faktor. Fatigue (Erschöpfung) war am häufigsten nach RC und Chirurgie geäußert worden. Hörerhalt, Schwindel und Tinnitus waren im Rahmen der Beobachtungszeit in allen drei Gruppen ähnlich. Lediglich Fazialisparesen wurden in der beobachteten Gruppe ohne Intervention am wenigsten häufig berichtet. Interessant ist, dass Patienten nach chirurgischen Maßnahmen weniger häufig ihre LQ durch ihre VS-Diagnose beeinträchtigt sahen, als in den anderen beiden Gruppen. Die Autoren spekulieren hier über mögliche psychische Faktoren, die eine mentale Erleichterung durch Resektion des VS verschaffen könnten. Pollock (2006) untersuchte den Einfluss von Tinnitus auf die Lebensqualität und befragte die Patienten für MC (N=36) und RC (N=46) im Vergleich nach 3 Monaten, einem Jahr und zum letzten Follow-up nach knapp zwei Jahren. Hier gaben die Patienten zum letzten Befragungszeitpunkt nach RC 16% an, dass vorhandener Tinnitus einen mäßigen Einfluss auf ihre LQ hätte und weitere 3% empfanden den Einfluss als stark. 82% schilderten den Einfluss als leicht bis überhaupt nicht vorhanden. Für MC äußerten sich zum letzten Zeitpunkt der Befragung die Patienten über den Tinnitus in 10% als stark auf ihre LQ Einfluss nehmend. In 17% wurde der Einfluss als nur mäßig empfunden und 73% betrachteten den Tinnitus als leichte bis keine Einschränkung ihrer LQ. Demnach hatte bei Pollock und Kollegen der Tinnitus 2 Jahre nach RC einen deutlich (nicht signifikant $p=0,29$) weniger starken negativen Einfluss auf die LQ der Patienten als nach MC. Zur Einschätzung der LQ im Vergleich mit MC fanden Régis et al. (2002) mit statistischer Signifikanz nach GK-RC eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von drei Tagen, während die Patienten nach MC im Mittel 23 Tage im Krankenhaus verweilen mussten. Wie in unserer Patientenbefragung untersuchten auch Régis und Kollegen, wann die Patienten sich wieder ihrem Beruf widmen konnten. Hier wurden nach RC im Durchschnitt 7 Arbeitstage durch Therapie verloren und nach MC 130 Tage. Zudem traten in der von Régis et al. untersuchten Patientengruppe signifikant öfter Essbeschwerden bei Patienten nach MC auf, auch wenn der N. facialis klinisch nicht verletzt zu sein schien, während solche Schwierigkeiten nach GK-RC sehr selten waren (28%:9%). Die Wahl der Therapie bekommt somit auch eine wirtschaftliche Komponente, die Krankschreibung und Liegedauer der Patienten im Krankenhaus betrifft.

Per selbst kreierte Fragebogens „SYQOL“ (Heidelberger Fragebogen zu Symptomkontrolle, Ergebnis und Lebensqualität zur Beantwortung durch den Patienten) haben auch Frau Prof. Combs und ihre Heidelberger Kollegen die Lebensqualität ihrer Patienten untersucht (Combs et al. 2013). Demnach blieb die Lebensqualität insgesamt bei 47% der Patienten gleich, bei 20% wurde eine Reduktion der eigenen Lebensqualität nach Therapie berichtet und 31% berichteten von ein Verbesserung der prätherapeutischen LQ. Beachtenswert bei den

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Patienten, die ihre LQ durch RT eingeschränkt sehen ist, dass 50% dieser Patienten durch altersabhängige Behinderungen oder Gebrechlichkeiten wie Spinalkanalstenose, Aneurysmata oder Makuladegeneration bereits in der Ausführung ihres täglichen Lebens eingeschränkt waren, wodurch auch die Gesamt-Lebensqualität beeinflusst wurde. Die anderen 50% dieser Patienten berichteten über eine Reduktion ihrer LQ wegen behandlungsassoziiierter unerwünschter Wirkungen wie Hörminderung, Störung der Fazialis- oder Trigeminafunktion oder Gangstörungen, die jedoch allesamt als nicht hochgradig eingestuft worden sind. Die Frage nach dem Gesundheitszustand nach Therapie wurde in 25% mit „schlechter“, in 47% mit „genauso“ und in 28% mit „besser“ beantwortet. Zwar wurde in der Freiburger Befragung keine konkrete Frage nach der Lebensqualität gestellt, jedoch wurde eine Einschätzung der LQ durch die Fragen nach Bewältigung des häuslichen und des beruflichen Alltags ermöglicht. Für die Bewältigung des häuslichen Alltags ergab sich in unseren Auswertungen für die RC-Gruppe zum Zeitpunkt der Befragung eine Verbesserung um 9,5% der LQ seit der Situation vor Therapie und für die SFST-Gruppe um 22,7% im Vergleich zur Ausgangssituation. Die Bewältigung des beruflichen Alltags konnte nach SFST von prätherapeutischen 17% auf 25% 6 Monate später zunehmen. Nach RC ergab sich zwar eine kurzfristige Abnahme der Berufsbewältigung von 56% auf 44%. Betrachtet man hingegen die Daten der letzten Befragung ergibt sich nach RC ein Anstieg des Berufsbewältigungsvermögens um 34 Prozentpunkte von 56% auf 90% um das 1,6-fache und nach SFST um 16 Prozentpunkte auf das Doppelte. Letztlich ergab sich für die RC lediglich noch ein Anteil Nicht-Berufstätiger von 2,4% und bei SFST von 8,3%, die weiterhin in ihrer vollständigen Berufsausübung beeinträchtigt sind.

4.1.10 Patientenzufriedenheit nach RT

Im Rahmen der Freiburger Befragung wurde die Zufriedenheit der radiotherapierten Patienten für verschiedene Zeitpunkte erfragt. Die Patienten wurden nach ihrer Zufriedenheit mit der bei ihnen angewandten Therapie für den Zeitpunkt direkt nach Therapie, für 6 Monate nach Therapie und für den Zeitpunkt der Befragung befragt.

Für die Behandlung selbst wurden die Patienten nach ihrer Zufriedenheit während RC und SFST gefragt. 83% der RC-Patienten waren während der Therapie überaus zufrieden bis zufrieden, 100% der SFST-Patienten gaben ebenfalls an, zufrieden bis überaus zufrieden gewesen zu sein mit der Behandlung. Für 6 Monate nach RT berichteten 85% der Patienten nach RC und 100% der Patienten nach SFST, mit der Therapie zufrieden bis überaus zufrieden gewesen zu sein. Zum aktuellen Zeitpunkt der Befragung gaben noch 75% der RC-Patienten und weiterhin 100% der SFST-Patienten an, zufrieden bis überaus zufrieden mit ihrer aktuellen Situation seit RT zu sein.

Patientenzufriedenheit wurde auch von Di Maio et al. im Rahmen ihrer Studie zur LQ nach RC, MC und nach konservativem Vorgehen, erfragt (Di Maio and Akagami 2009). Hier berichteten nach RC 64,5% zufrieden bis sehr zufrieden mit der Therapie gewesen zu sein. Im Vergleich zu GK-RC waren die konservativ behandelten Patienten in 80% zufrieden bis sehr zufrieden und nach Chirurgie, in Abhängigkeit von der Tumorgröße, in 84,5% für $VS \leq 3$ cm und > 3 cm in 93%. Demnach wurde bei dem Freiburg Patientengut für RC eine Zufriedenheit erreicht, die mit der Zufriedenheit für chirurgische therapierte Patienten bei Di Maio vergleichbar ist. Für SFST wurde in unserem Patientengut maximale Zufriedenheit bei den befragten Patienten erreicht.

4.1.11 RC vs. SFST

Tabelle 4-8: Übersicht über die multizentrischen Ergebnisse inklusive NF-2-Daten für RC und SFST

| | Multizentrische Ergebnisse (inkl. NF-2) | |
|--|---|-------------------------|
| | RC | SFST |
| Lokalkontrolle 3,5,10,15,(>20)J | 98,6% 97,7% 95,7% 92,1% | 96,4% 95,3% 93,4% |
| Hörerhalt 3,5,10,(15)J | 98,4% 92,2% 79,1% 70% | 94,2% 89,4% 86,4% 79,9% |
| Faznervenerhalt (Rückgang/Neuaufreten) | 94,9% (9,5%/6,3%) | 97,6% (13,5%/1,7%) |
| Trigerhalt (Rückgang/Neuaufreten) | 91% (35%/9,5%) | 95,8% (36%/1,7%) |
| Tinnitus (Rückgang/Neuaufreten) | 89,4% (17,6%/13,3%) | 94,2% (17,9%/5,3%) |
| Vertigo Rückgang/Neuaufreten | 92,7% (26%/8,8%) | 94,1% (22%/6,3%) |
| GU Rückgang/Neuaufreten | 97,7% (13,3%/2,5%) | 96,6% (14,5%/3,8%) |

Für ein Patientengut mit 451 VS konnte multizentrisch keine statistisch signifikante Dominanz durch eine der beiden Therapien hinsichtlich Lokalkontrolle eruiert werden. Mit einer totalen Lokalkontrolle von 97% für RC und 96% für SFST sind beide Therapiearten in etwa gleich effizient. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede gab es im Hinblick auf das Regressionsverhalten der beiden Therapiearme RC und SFST mit 21% und 17%. Innerhalb der Radiochirurgie wurde lediglich der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen Tumorprogress und Applikation einer ED > 13 Gy beobachtet mit einer Tumorkontrolle von 97% für ED ≤ 13 Gy und 82% für ED > 13 Gy. Tumorregressionen wurden bei Einzeldosen > 13 Gy zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Unterschiede zwischen RC und SFST wurden nach Untersuchung des Hörerhaltes festgestellt, jedoch konnte statistisch keine Signifikanz ermittelt werden. Unter Einbeziehung der NF-2-assoziierten VS lag der Hörerhalt für RC und SFST bei 81% und 85% und unter Ausschluss der NF-2-VS war der Hörerhalt nach SFST mit 87% am höchsten, gefolgt von 80% nach RC und 73% für NF-2-assoziierte VS. Auch die Wiedererlangung von Nutzgehör, die nach RC und SFST

beobachtet worden ist, fiel nicht statistisch signifikant aus. Dagegen lag für RC und SFST insgesamt bei Patienten > 65 Jahre ein höherer Hörerhalt vor, als bei den jüngeren Patienten (87,3% zu 82,2%). Die ebenfalls untersuchte Ertaubungsrate ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede nach RC oder SFST (88%:92%).

Therapieergebnisse für den Fazialisnervenerhalt ergaben iterativ keine signifikanten Unterschiede mit 95% nach RC gegenüber 98% für SFST. Interessant ist, dass sich der Erhalt des N. facialis nur im Rahmen der RC für Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre statistisch signifikant mit 98,6% zu 90,6% unterschied, nicht aber im Rahmen der SFST mit 97,6% zu 97,8%, eingeschlossen der NF-2-assoziierten VS. Für das Neuauftreten von Fazialisnervenschädigungen wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen RC und SFST gefunden. Dagegen wurde nach SFST sporadischer VS mit 3% ein signifikant erhöhter Rückgang von Fazialisneuropathien festgestellt, gegenüber den 0% nach RC sporadischer VS und 0% der getrennt ausgewerteten NF-2-assoziierten VS.

Für Trigemuserhalt ergaben sich keine entscheidenden Unterschiede für RC und SFST. Zwar wurden nach SFST mit 95,8% bessere Ergebnisse erzielt als nach RC mit 91%, jedoch ohne statistisch relevante Differenz. Auch die Rückbildung von Trigeminoopathien nach RC und SFST ergab keinen diskutablen Unterschied. Der Trigemuserhalt betrug für RC und SFST 91% und 96%, sowie bei NF-2-Assoziation 90% und 94%. Auch für Trigemuserhalt in Abhängigkeit von ED > 13 Gy, Alter > 65 Jahre, NF-2-Vorliegen, Tumorgröße, Hörgrad oder Rezidivtherapie wurden keine signifikanten Zusammenhänge gefunden. Tinnitusfreiheit konnte für RC in 89% und für SFST in 94% erlangt werden. Statistische Signifikanz wurde zwischen Tinnitusprävalenz und PTV gefunden, jedoch mit geringer Effektstärke auf das Auftreten von Tinnitus. Alter < 65 Jahre fiel signifikant für die Prädiktion von Tinnitus aus. Die Abwesenheit von Gangunsicherheit konnte nach RC in 98% und nach SFST in 97% ermöglicht werden und Schwindelfreiheit wurde nach RC bei 96%, nach SFST bei 97% und bei NF-2 bei 90% beobachtet. Auch, wenn die SFST für Tinnitus- und Schwindelfreiheit diskret besser abschnitt und die RC etwas bessere Ergebnisse für sicheren Gang bot, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen sollen RC und SFST getrennt voneinander betrachtet werden. Freiheit von unerwünschten Wirkungen wurde nach RC in 81%, nach SFST in 85% und bei NF-2 in 74% ohne statistisch signifikante Differenz beobachtet.

Einen Überblick über die Studien, die RC und SFST vergleichen, geben Tabelle 4-9 und

Tabelle 4-10.

Tabelle 4-9: Übersicht der RC und SFST vergleichenden Studien (Teil 1)

| RC | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|-----|-------------------|--------------------------|---|---------------------------------|---|--|-----------------|
| Autor | Jahr | VS | RT | Medianes (mittl.) PTV | Medianes (mittl.) Tuvol cm ³ | Medianer (mittl.) Ø in mm | Medianes (mittl.) GD in Gy | | Isodose in % |
| Eigene Daten (NF-2) | 2013 | 160 | LINAC- basiert | 1,2 (1,9) | 1,2 (1,9) | 15,5 (16,9) | 13 (12,8) | | 80 |
| Fong | 2012 | 400 | LINAC- basiert | NB | (2,675) | NB | 13,575 | | NB |
| Collen | 2011 | 78 | LINAC- basiert | 0,83 (1,7) | 0,83 (1,7) | (16,6) | 12 Gy (73) 13 Gy ohne Nutzeghör 11 Gy (2) und 14 Gy (3) | | 80% |
| Henzel | 2009 | 35 | LINAC- basiert | NB | 0,6 | NB | 13gy (12-15) | | 80 |
| Chung | 2004 | 45 | LINAC- basiert | 2,4 | 2,4 | 20 (4-34) | 12 Gy (44); 15 Gy (1) | | 50; 80 |
| Meijer | 2003 | 49 | LINAC- basiert | (2,6) | NB | NB | 10 Gy, 12,5 Gy | | 80 |
| SFST | | | | | | | | | |
| Autor | Jahr | VS | RT | Medianes (mittl.) PTV | Medianes (mittl.) Tuvol cm ³ | Medianer (mittl.) Ø in mm | Medianes (mittl.) GD in Gy | | Isodose in % |
| Eigene Daten (NF-2) | 2013 | 291 | LINAC | 3,1 (5,5) | NB | 16,5 (18) | 57,6 (55,9) ED 1,8 (1,9) | | 95-105 |
| Fong | 2012 | 629 | LINAC | NB | (4,15) | NB | 36,8 Gy | | NB |
| Collen | 2011 | 41 | LINAC | 10,3 (10,2) | 5,7 (6,3) | (24,6) | 25 x 2 Gy (10), 10 x 4 Gy (11), 10 x 3 Gy (20) | | 0,95 |
| Henzel | 2009 | 39 | LINAC | NB | 4,5 | | 54 Gy | | 90-95 |
| Chung | 2004 | 27 | LINAC | NB | 2,6 | 16 (7-37) | 25 x 1,8 Gy (25), 28 x 1, 6 Gy 8 (1), 25 x 1,9 (1) | | 90 (1 x 50) |
| Meijer | 2003 | 80 | LINAC | (2,5) | NB | NB | 5 x 5 Gy, 5 x 4 Gy | | 80 |

Tabelle 4-10: Übersicht der RC und SFST vergleichenden Studien (Teil 2)

| RC | | | | | | | | | |
|---------------------|------|-----------------------------------|--------|------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Autor | Jahr | Medianes (mittl.) Alter in Jahren | Vor-Op | NF-2 | Lokalkontrolle in % | Medianes (mittl.) Follow-Up | Nutzgehörerhalt in % | Fazialisnerven-erhalt in % | Trigeminus-erhalt in % |
| Eigene Daten (NF-2) | 2013 | 64 (62) | 19 | 11 | 3, 5, 10J: 98,7% 97,8% 96% | 71 (83) | 3, 5, 10J: 98,7% 97,8% 96% | 94,2 | 91 |
| Fong | 2012 | 59,8 | NB | 0,6 | 97,10% | 45,5 | 66,3 | NB | 1,3 |
| Collen | 2011 | 59 (22-84) | 1 | 2 | 5J: 95% (5 Progresse) | 62 (6-136) | 59 | 5J: 83 | 5J: 96 |
| Henzel | 2009 | NB | 3 | NB | 88,6 | 50 (12-96) | NB | NB | NB |
| Chung | 2004 | 62 | 10 | 3 | NB | 27 | 85 | 95,60 | 92,50 |
| Meijer | 2003 | (63) | NB | NB | 5J: 100% | 30 | 5J: 75 | 5J:93 | 5J: 92 |
| SFST | | | | | | | | | |
| Autor | Jahr | Medianes (mittl.) Alter in Jahren | Vor-Op | NF-2 | Lokalkontrolle in % | Medianes (mittl.) Follow-Up | Nutzgehörerhalt in % | Fazialisnerven-erhalt in % | Trigeminus-erhalt in % |
| Eigene Daten (NF-2) | 2013 | 57 (57) | 62 | 20 | 3, 5, 10 J: 96,2% 95,2% 93,6% | 64 (75) | 3, 5, 10 J: 96,2% 95,2% 93,6% | 98% | 95,8% |
| Fong | 2012 | 53,3 | NB | NB | 98% | (38,5) | 75,3 | NB | NB |
| Collen | 2011 | 57 (25-88) | 1 | 6 | 5 J: 95% (5 Progresse) | 62 (6-136) | 0,82 | 5 J: 97% | 5 J: 96% |
| Henzel | 2009 | NB | 9 | NB | 94,9 | 36 (14-87) | NB | NB | NB |
| Chung | 2004 | 52 | 1 | 4 | NB | 26 | 57% | 100% (transient 96%) | 100% (transient 93%) |
| Meijer | 2003 | (49) | NB | NB | 5 J: 94% | 35 | 5 J: 61% | 5 J: 97% | 5 J: 98% |

Die derzeit aktuellste Studie, die RC und SFST vergleicht stammt von Fong et al. (2012). Die systematische Analyse von Fong et al. (2012) mit 400 VS aus 9 Studien nach RC und 629 VS aus 12 Studien nach SFST zeigt die derzeit patientenstärkste Analyse neben unserer multizentrischen Analyse mit 451 VS. Hier erhielt die Arbeitsgruppe eine ca. 3-Jahres-Lokalkontrollrate von 97,1% für RC und von 98% für SFST verglichen mit 98,7% und 96,2%

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

für RC und SFST in unserer Studie, eingeschlossen der NF-2-assoziierten VS. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen RC und SFST erhielten Fong und seine Mitarbeiter für den Hörerhalt, der in ihrer Arbeit für RC 66,3% und für SFST die signifikant höheren 75,3% betrug, beide Angaben als ca. 3-Jahresrate. Diese Ergebnisse können wir mit unseren Resultaten nicht gänzlich unterstützen, da für die 451 VS keine signifikante Differenz für Hörerhalt nach RC und SFST vorlag. Mit 3-Jahresraten von 98,7% und 96,2% für RC und SFST (inkl. NF-2) übertreffen unsere Zahlen den Hörerhalt von Fong et al. um ca. 20-30 Prozentpunkte. Betrachtet man aber den Hörerhalt in unseren Daten nach SFST genauer, wird eine gewisse Überlegenheit der fraktionierten Therapie gegenüber der RC in den Zahlen, weiterhin ohne statistische Signifikanz zu erreichen, deutlich. Die Kollegen der UCLA fanden zudem nach RC einen signifikant höheren Hörerhalt bei jüngeren Patienten (< 55 Jahre), während der Hörerhalt nach SFST keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigte. Sie schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, jüngeren Patienten RC zu empfehlen und ältere Patienten der SFST zuzuführen, was gewagt ist, da in Anbetracht unserer Ergebnisse, beide Altersgruppen bzgl. Hörerhalt mehr von SFST als RC zu profitieren scheinen. Außerdem ist die Verabreichung hoher Einzeldosen für junge Menschen < 30 Jahren generell nicht empfehlenswert, da noch zu wenige Studien über Langzeitauswirkungen bestehen und hier ja beachtet werden muss, dass ein gutartiger Tumor behandelt wird. Hierzu sei gesagt, dass der Publizist vom UCLA in den Auswertungen als Altersgrenze jeweils das gemittelte Alter verwendete und keine homogenen Gruppen jüngerer und älterer Patienten verglich. Zudem betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für die RC-Patienten bei Fong et al. lediglich 45,5 Monate und für SFST nur 38,5 Monate. In der Studie von Collen et al. (2011) wurden 119 Patienten nach RC (78 VS) und SFST (42 VS) verglichen. Im Rahmen der unseren Studiendaten ähnlichen medianen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten wurde von den Kollegen aus Vrije der Universität Brüssel als einzig statistisch signifikanter Unterschied zwischen RC und SFST die Überlegenheit letzterer Therapieform in der Erhaltung und/ oder Wiederherstellung der Fazialisfunktion gefunden. Der 5-Jahres-Fazialisnervenerhalt lag nach RC bei 83% und nach SFST bei 97% und war damit nach SFST statistisch signifikant höher als nach RC. Induzierte Fazialisneuropathien betrug für RC 16% und für SFST 3%. Verglichen mit den eigenen Daten lag in unserer Auswertung keine statistische Signifikanz zum Vergleich des Fazialisnerhaltes nach RC und SFST vor, jedoch konnte nach RC ein statistisch signifikant besserer Fazialisnervenerhalt bei Patienten < 65 Jahre mit 100% gegenüber Patienten ≥ 65 Jahre mit 90,3% gefunden werden. Für SFST ergaben sich keine größeren Unterschiede in den altersunterteilten Gruppen, jedoch ergab sich in unseren Daten als statistisch signifikant der hohe Rückgang von Fazialisneuropathien bei sporadischen VS nach SFST im Vergleich zu sporadischen VS nach RC und bei NF-2-assoziierten VS. Auch die Arbeitsgruppe aus

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Brüssel konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede für Hörerhalt oder Trigemuserhalt berichten. Als Fazit formulierten Collen et al. eine allgemein höhere Hirnnerventoxizität nach RC als nach SFST, was von unserer Seite nur mit meist diskreten Unterschieden zur SFST für den Nervus vestibulocochlearis, facialis und trigeminus bestätigt werden kann, wobei diese Werte auf Ergebnissen der aktuellen Untersuchung basieren. Die Freiheit von allgemeinen Nebenwirkungen wurde zudem nach RC in 80% und nach SFST in 85% registriert.

Der 4-Jahres-Hörerhalt betrug bei den Brüsseler Veröffentlichern für RC 59% und für SFST 82% und bei den eigenen Daten für RC für 4 Jahre 98,4% und für SFST 92,1%, sodass bei Vergleich v.a. der Ergebnisse nach RC für den 4-Jahres-Hörerhalt verständlich wird, warum die Arbeitsgruppe um Collen der Radiochirurgie eine höhere Nerventoxizität zuschreibt. Zwar ist der totale Hörerhalt in unseren Daten für SFST höher als für RC, jedoch überwiegt die 4-Jahresrate noch für die RC, sodass die Hörerhaltsraten unbedingt zeitabhängig in der Kaplan-Meier-Funktion betrachtet werden sollten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen RC und SFST für Trigemuserhalt resultierten in den Auswertungen von Meijer et al. (2003), die 129 VS mit einer relativ geringen mittleren Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten verglichen (80 SFST, 49 RC). Die Arbeitsgruppe des medizinischen Universitätscenters VU aus Amsterdam erhielt nach RC einen 5-Jahres-Trigemuserhalt von 92% und nach SFST von 98% mit statistischer Signifikanz, im Gegensatz zu ihren Ergebnissen zu Hörerhalt und Fazialisnervenerhalt, die sich nicht signifikant unterschieden. In unseren Auswertungen unterschied sich der 5-Jahres-Trigemuserhalt mit 96% nach RC und 98% nach SFST nicht sehr stark. Während die Ergebnisse für den 5-Jahreserhalt nach SFST beinahe identisch ausfallen, ist der Wert in unseren Daten für RC höher als bei Meijer und Kollegen. Somit kann von unserer Seite keine deutliche Diskrepanz der Ergebnisse nach RC und SFST für Trigemuserhalt formuliert werden. Interessant an der Arbeit von Henzel et al. (2009) ist nicht nur, dass der Autor RC und SFST als Therapien vergleicht, sondern, dass er Ergebnisse zu Lebensqualitätsberichten nach RC und SFST übermittelt. Während in Bezug auf die Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen RC und SFST resultierten, berichtet die Arbeitsgruppe um Henzel von statistisch signifikant höherer Tumorverkleinerungsrate nach SFST als nach RC mit 40,7% zu 15,1%. Zu den Ergebnissen von Henzel und Kollegen widersprüchlich sind die Ergebnisse aus unseren Auswertungen zu Tumorgrößenrückgängen mit 21,3% nach RC und 16,2% nach SFST. Beachtet werden sollte hier, dass sich die mediane Nachbeobachtungszeit von RC mit 50 Monaten und SFST mit 36 Monaten um median 14 Monate unterschied und Tumorregressionen nach SFST mit längerer Latenz nicht registriert werden konnten. Darüber hinaus ist Henzels Patientengut mit 35 und 39 VS für die beiden Therapiearten nicht sehr aussagekräftig, wodurch Messfehler und Zufallsverteilungen z.B. des Verkleinerungsverhaltens zu übereilten

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

Schlüssen führen können. Der ebenfalls gefundene statistisch signifikante Zusammenhang zwischen Tumorschrumpfung und ED im Rahmen der RC zeigte für Dosen < 13 Gy in 31,9% und für Dosen ≥ 13 Gy in 2,2% Tumorgrößenverkleinerung. Diesen statistisch signifikanten Zusammenhang können wir aus unserer Datenlage bestätigen, allerdings für die Dosisgruppen ≤ 13 Gy und > 13 Gy. Nach RC ergab sich mit statistischer Signifikanz ein Tumorgrößenrückgang für Dosen ≤ 13 Gy in 22,4% und für Dosen > 13 Gy in 7,7%. Daten zu Lokalkontrolle nach RC mit 88,6% und nach SFST mit 94,9% sollten ob des relativ kleinen Patientengutes und der für SFST um 1/3 kürzere mediane Nachbeobachtungszeit vorsichtig bewertet werden. Die besser vergleichbaren angegebenen 5-Jahres-Lokalkontrollraten für RC mit 88,1% und für SFST mit 87,5% zeigen, dass die Lokalkontrollraten für diesen Zeitpunkt in unseren Daten mit 97,7% für RC und 95,3% für SFST deutlich besser ausfallen, wobei die längere Lokalkontrollzeit und die viel größere Kohorte bedacht werden sollten. Die Arbeitsgruppe um den Autor der Philipps Universität Marburg gab zudem die Hörverbesserung nach RC und SFST an. Jedoch blieb die Definition der Hörverbesserung offen, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird. In unserer Studie wird als Hörverbesserung die Wiedererlangung von Nutzgehör (Gardner-Robertson Grad I, II) bei prätherapeutisch fehlendem Nutzgehör (GR Grad III-V) gewertet, welche nach RC 2,4% und nach SFST 0,7% betrug. Da als Hörverbesserung jedoch auch die Verbesserung von GR Grad IV zu Grad III gerechnet werden könnte, ist eine Gegenüberstellung der Daten unbrauchbar. Auch die Definition des Hörerhaltes und Hörverlustes blieb der Autor aus Marburg schuldig, da man nicht erkennen kann, ob es sich um den Erhalt oder Verlust des Nutzgehörs oder jeglichen Gehörs (bis GR Grad III oder IV) handelt. Der in unserer Studie als Erhalt des Nutzgehörs definierte Hörerhalt konnte nach RC in 81,2% und nach SFST in 85% gewährleistet werden. Als totaler Hörverlust bzw. Ertaubung wurde in unseren Daten der Verlust eine GR-Gehörs Grad I, II, III zu Grad IV und V gewertet und ergab nach RC 11,9% und nach SFST 8,3%. Henzel et al. präsentierten als einzig statistisch signifikanten Wert im Rahmen der Befragung nach Lebensqualität das logische Ergebnis, dass Patienten < 65 Jahre ihre körperliche Komponente nach RC und SFST besser bewerteten als die Patienten ≥ 65 Jahre. Die Arbeitsgruppe um Hans T. Chung aus Vancouver, Canada, verglich 45 RC-Patienten mit 27 SFST-Patienten, also relativ geringe Patientenkohorten mit jeweils medianen Nachsorgezeiträumen für RC/SFST von 27/26 Monaten, darunter 3/4 NF-2-Patienten und 10/1 voroperierte Patienten. Die Lokalkontrolle von 100% für beide Therapien ist trotz der kurzen Nachbeobachtung beachtlich. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen RC und SFST wurden in den Auswertungen nicht berichtet. Während keine Daten zu Hörerhalt nach RC veröffentlicht worden sind, lag der 1- und 2-Jahreshörerhalt nach SFST bei 85% und 57%. Unsere Ergebnisse für den mindestens 3-Jahres-Hörerhalt von 94,2% nach SFST gegenübergestellt zeigt, dass bei Chung et al.

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

möglicherweise auf Kosten des Gehörs gute Lokalkontrolle erreicht worden sein könnte. Immerhin erhielten 25 der 27 Patienten 45 Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen zur den Tumorrand umschreibenden Isodose von 90%. Ein Patient erhielt 45 Gy in 28 Fraktionen zu 90% Isodose und ein Patientn 47,5 Gy in 25 Fraktionen zur 50% Isodose. Insgesamt lagen vor SFST 22 Patienten mit Nutzgehör Grad I und II nach Gardner-Robertson vor, sodass auch hier die Interpretation des Hörerhaltes auf einer recht kleinen Kohorte basiert. Fazialis- und Trigeminiervenerhalt wurden für RC mit 95,5% und 92,5% angegeben, da hier permanente Nervenschädigungen vorlagen. Nach SFST soll es zwar in 7% Trigeminiopathien und in 4% Fazialisneuropathien gegeben haben, jedoch von transienten Charakters, sodass hier vollständiger Trigemini- und Fazialisnervenerhalt gewährleistet werden konnte. Der Fazialis- und Trigeminiervenerhalt lag in unseren Daten nach RC bei 94,9% und 91% und nach SFST bei 97,6% und 95,8%, sodass unsere Ergebnisse für die RC mit denen von Chung et al. vergleichbar sind. Inwiefern die Resultate von der Dauer der Nachbeobachtung abhängen und der Größe des Patientengutes z.B. für SFST sei dahingestellt. Vergleichbarkeit wäre bei gleichwertigen Kohortengrößen und Nachbeobachtungszeit eher gegeben.

Unter Zusammenschau der Ergebnisse unserer Daten bestehen zwischen den Methoden der RC und SFST keine statistisch signifikanten Unterschiede. Tendenziell erhielten wir für die SFST bessere Werte im Hörerhalt sowohl für jüngere als auch ältere Patienten. Nerventoxizitäten sind unterschiedlich für beide Therapien zu bewerten. Unter Betrachtung der Inzidenzen vor Therapie nicht dagewesener Beschwerden, dominierte mit Fokus auf Fazialis- und Trigeminiervenerhalt, Tinnitusauftreten und Vertigo die SFST und unter Betrachtung von Gangunsicherheit die RC. Lenkt man das Augenmerk jedoch weg von den Nerventoxizitäten auf die Wahrscheinlichkeit der Tumorverkleinerung nach Therapie, dominiert in dieser Hinsicht die RC mit 21% über 17% nach SFST. Selbst bei Vorliegen von NF-2 konnte nach RC eine Tumorgrößenabnahme bei 27% der Fälle registriert werden. Betrachtet man das Auftreten von unerwünschten Wirkungen nach Therapie und unter diesen die Nebenwirkungen permanenten Charakters Grad B, konnte nach RC eine Freiheit von UWs diesen Charakters in 97% und nach SFST in 98% der Fälle erreicht werden. UWs jeglicher Intensität wurden insgesamt nach RC in 19% und nach SFST in 15% registriert. In der Bewertung der Lebensqualität stieg die Fähigkeit der Alltagsbewältigung seit vor Therapie nach RC auf 110% und nach SFST auf 123%, was zeigt, dass nach Therapie mehr Patienten wieder im Alltag gut zurecht kamen also vor Therapie. Hier war der Effekt nach SFST etwas höher als nach RC. Die Bewältigung des beruflichen Alltags stieg nach RC auf die 1,6-fache Prozentzahl und nach SFST um das Doppelte. Zu guter letzt sollte das Augenmerk noch auf die Umfrageergebnisse zur Zufriedenheit der Patienten mit der

Behandlung (in Freiburg) gelegt werden. Hier gaben zum Zeitpunkt der Befragung 100% der SFST- und 75% der RC-Patienten an zufrieden bis äußerst zufrieden mit der zurückliegenden Behandlung zu sein. Hier sollte beachtet werden, dass das Patientengut, das mit RC behandelt worden ist, dadurch, dass die Radiochirurgie schon mehrere Jahre vor Einführung der SFST durchgeführt worden war, im Durchschnitt bereits stärker gealtert war, als die SFST-Patienten. Somit waren in der Zwischenzeit bereits häufiger auch altersbedingte Beschwerden, die in die Kategorien, Schwindel, Gangunsicherheit und Hörverlust fallen, aufgetreten und schwer durch die Patienten von den durch das VS verursachten Symptomen zu unterscheiden. Ebenfalls berücksichtigen sollte man, dass der SFST größere Tumervolumina zugeteilt werden, als der RC. Mit großen VS sind oft stärkere Beeinträchtigungen und Nervenaffektionen verbunden als bei kleinen Volumina, sodass dieser Gesichtspunkt bei Betrachtung der Daten bedacht werden sollte. Wie Régis in einem Kommentar zur Publikation von Arthurs et al. (2011) warnte, sollte man sich bei der Bewertung der Ergebnisse bewusst sein, dass gerade der SFST durch den hohen zeitlichen und auch physischen Aufwand der SFST mit 30 Durchführungen ein ausgesuchtes Patientengut zugeführt wird, dass dazu in der Lage ist und folglich weniger multimorbid, als ein Teil des Patientengutes für RC.

Je nach Fokus auf die jeweiligen Begleiterscheinungen und Folgen der beiden Therapien sollte für jeden Einzelnen individuell die Therapiemethode gewählt werden, die die Bedürfnisse oder Problematik des Patienten am besten in der Lage ist zu beheben oder zu lindern.

4.1.12 Therapie NF-2-assozierter VS

Wir machten die Erfahrung, dass die Ergebnisse für NF-2-Patienten in Hinblick auf Tumorkontrollrate, Hörerhalt und v.a. Fazialisnervenschädigungen etwas schlechter ausfielen. Ebenso kam es in unserer Studie zu keinem Rückgang von FP nach RT bei NF-2-Vorliegen, sondern lediglich zu einer Neuauftretungsrate in 4,3%. Die Ergebnisse unserer Auswertungen lagen durchgehend für NF-2-assoziierte VS hinter den sporadischen VS, außer bei Betrachtung des Symptoms Gangunsicherheit. Hier war nach Therapie zwar keine Besserung bestehender GU verzeichnet worden, jedoch auch keine Verschlechterung bzw. Inzidenz. Somit bestand für NF-2-assoziierte VS ein Freiheitserhalt von GU von 100%. Mit einer Gesamtlokalkontrolle von 94% lag der Wert hinter den sporadischen VS nach RC (97%) und SFST (96%). In Anbetracht der gesteigerten Wachstumstendenz NF-2-assozierter VS jedoch ein eindrucksvoller Wert. Betrachtet man in Tabelle 4-9 die Gesamtkontrollraten liegen NF-2-assoziierte VS meist hinten. Sieht man sich die Daten aber

DISKUSSION - MULTIZENTRISCHE DATEN

für z.B. die 5-Jahresraten an, ergeben sich überraschende Daten. Die Lokalkontrolle für 5 Jahre betrug für NF-2 96,2%, während nach RC sporadischer VS 97,7% und nach SFST 95,3% erhalten wurden. Hier dominiert die NF-2-Rate sogar über den Wert nach SFST. Beim Hörerhalt wurden für NF-2 100% erhalten, während die 5-Jahresrate für sporadische VS nach RC bei 92,2% und nach SFST bei 89,4% lag. Auch hier liegt dementsprechend ein sehr gutes Ergebnis für NF-2-Assoziation vor. Für den Erhalt des N. facialis ergaben sich insgesamt ein Wert von 93%, wobei der 5-Jahreserhalt 100% betrug. Hier erhielten wir Gesamterhaltsraten von 95% und 98% nach RC und SFST und für 5 Jahre jeweils 99%. Trotz NF-2-Vorliegen ist der 5-Jahreserhalt des N. facialis folglich höher als für sporadische VS in unserem Patientengut. Für Trigemuserhalt resultierten Gesamtraten von 93% bei NF-2, 91% für RC und 96% für SFST. Demnach schneidet auch hier das Ergebnis für NF-2-assoziierte VS gut ab und liegt sogar über dem Wert für sporadische VS nach RC. Tinnitusfreiheit konnte bei NF-2-Assoziation insgesamt in 86% gewährt werden und für sporadische VS in 87% und 95% (RC/SFST). Die Werte für 5 Jahre fallen hier wieder besser aus mit 100% bei NF-2 als für sporadische VS (RC 98%, SFST 96%). Freisein von Vertigo resultierte in insgesamt 90% für NF-2 und nach RC und SFST sporadische VS in 96% und 97%. 5-Jahresraten betrugen für NF-2 und sporadische VS nach RC und SFST 96%, 97% und 99%. Freiheit von Vertigo erfolgte insgesamt bei NF-2 in 100% und nach RC und SFST ohne NF-2-Assoziation in 98% und 96%. Die Langzeitergebnisse für NF-2-Assoziation zeigen zwar eine Unterlegenheit der Behandlungsergebnisse für den Erhalt über die gesamte Zeit, jedoch gute Ergebnisse für die ersten 5-10 Jahre (Tabelle 4-1).

Ergebnisse nach MC berichten Samii et al. (2008) von Mikrochirurgie an 145 NF-2-Patienten, 195 Operationen beinhaltend. Sie zeigen für ihre behandelten VS eine Tumorkontrolle für 85% der Tumore und Hörerhalt für 65% der Patienten. Fazialisnervenerhalt konnte in 89% ermöglicht werden. Im Vergleich sind die absoluten Ergebnisse in unseren Auswertungen mit Tumorkontrolle in 94%, Hörerhalt in 73% und Fazialisnervenerhalt in 93% deutlich positiver ausgefallen. Demnach würden diese Ergebnisse deutlich für Radiotherapie sprechen. Überlegungen, die die Wahl der Therapie erschweren sind bestimmt das oftmals junge Alter der Patienten und folglich auch die Frage nach der Gefahr für Zweitumore oder sekundäre Entartung nach Radiotherapie in jungen Jahren, was Ärzte und Physiker schon seit längerem beschäftigt (Bari et al. 2002; Hall and Brenner 1993). Hierfür laufen derzeit Studien und müssten in Kürze bereits Langzeitdaten hervorbringen können. Leider sind aktuell kaum VS-Studien zu finden, in denen, falls NF-2-Patienten mit eingeschlossen sind, die Ergebnisse getrennt präsentiert werden. Dies sollte laut Forderungen von Kanzaki et al. (2003) und Han et al. (2012) zukünftig geändert werden.

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

Eine wichtige Rolle bei der Behandlung NF-2-assoziiertes VS könnte die Dosisgrenze für ED von maximal 13 Gy spielen, da auch in unseren Ergebnissen signifikant höhere Komplikationen und schlechtere Ergebnisse für ED > 13 Gy gefunden worden sind. SFST wird möglicherweise für jüngere Patienten eine dominantere Rolle spielen, da hier durch Fraktionierung deutlich niedrigere ED verabreicht werden und somit auch das Risiko für sekundäre Malignität des VS geringer ausfallen sollte.

4.2 Monozentrische Ergebnisse Freiburg

Zur besseren Vergleichbarkeit und zur Ermöglichung eines Überblickes über die Freiburger Daten neben den multizentrischen Daten gibt Tabelle 4-1 einen Überblick.

Tabelle 4-11: Wiederholte Darstellung der tabellarischen Zusammenfassung der multizentrischen Daten neben der isolierten Auflistung der Freiburger Ergebnisse

| | | Multizentrische Ergebnisse | Freiburger Ergebnisse |
|----------------------------------|------|----------------------------|------------------------------------|
| Lokalkontrolle 3,5,10,15,(>20)J | RC | 98,6% 97,7% 95,7% 92,1% | 98% (1-10J) 78% (11-15J) |
| | SFST | 96,4% 95,3% 93,4% | 100% (1-2J) 88% (3-4J) |
| Hörerhalt 3,5,10,(15)J | RC | 89,4% 92,2% 79,1% 70% | 94% (Nutzgehör) (97% für GR1-3) |
| | SFST | 94,2% 89,4% 86,4% 79,9% | 100% (Nutzgehör) |
| Fazialisnervenerhalt | | 95% | 96% |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 9,5%/6,3% | 7,7%/5% |
| | SFST | 98% | 100% |
| Trigeminuserhalt | | 13,5%/1,7% | 20%/0% |
| | | 91% | 96% |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 35%/9,5% | 30,8%/7,5% |
| | SFST | 96% | 100% |
| Freiheit von Tinnitus | | 36%/1,7% | 0%/0% |
| | | 87% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 17,6%/13,3% | 10,7%/0% |
| | SFST | 95% | 100% |
| Freiheit von Vertigo | | 17,9%/5,3% | 42,9%/0% |
| | | 96% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 26%/8,8% | 19%/0% |
| | SFST | 97% | 100% |
| Freiheit von GU | | 22%/6,3% | 31%/0% |
| | | 98% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 13,3%/2,5% | 5,5%/0% |
| | SFST | 96% | 100% |
| | | 14,5%/3,8% | 43%/0% |

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

Einen zusätzlichen Überblick über den Anteil des Freiburger Patientengutes an der multizentrischen Auswertung gibt

Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: VS-Anzahl nach Zentren und Zahl der NF-2-assoziierten VS in Klammern

| | RC | SFST | Gesamt |
|------------|-------------|---------------|--------|
| Freiburg | 60 (7 NF-2) | 19 (1 NF-2) | 79 |
| Heidelberg | 32 (2 NF-2) | 216 (16 NF-2) | 248 |
| München | 68 (2 NF-2) | 56 (3 NF-2) | 124 |

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für Freiburg

Tabelle 4-13: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich von RC und SFST

| | RC | SFST |
|----------------------|--------------------------|------------------------|
| Lokalkontrolle | 98% (1-10J) 78% (11-15J) | 100% (1-2J) 88% (3-4J) |
| Nutzgehörerhalt | 98,3% | 100% |
| Fazialisnervenerhalt | 95,6% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | 7,7%/2% | 20%/0% |
| Trigeminuserhalt | 96% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | 30,8%/7,5% | 0%/0% |
| Tinnitus | 100% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | 10,7%/0% | 42,9%/0% |
| Vertigo | 100% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | 19%/0% | 31%/0% |
| GU | 100% | 100% |
| Rückgang/Neuaufreten | 5,5%/0% | 43%/0% |

Tumorkontrolle

Die Tumorkontrollrate für die Radiochirurgie betrug für 1-10 Jahre ca. 98% und für 11- 15 Jahre 78%. Für SFST liegt eine Tumorkontrollrate für 1-2 Jahre von 100% und für 3 bis fast 4 Jahre von 88%. Für NF-2-assoziierte VS ergibt sich eine Tumorkontrollrate für 1-10 Jahre von 100% und für 11-19 Jahre von 50%. Tumorprogress und –größenregredienz lagen nach RC in 4% und 25% und nach SFST in 6% und 17% vor. Tumorvergrößerung und -regredienz bei NF-2-VS geschahen in jeweils 13%. 75% der Progresse wurden nach RC detektiert und 25% nach SFST mit einem Männer: Frauen – Verhältnis von 1:1. In

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

Abhängigkeit von der Tumorgröße nach Koos, ergab sich für Koos Grad I – Tumore eine signifikant höhere LKR als für Koos Grad IV ($p=0,046$).

Bei den größtenregredienten VS waren 76% mit SFST und 24% mit RC behandelt worden. Bei 80% handelte es sich um eine primäre Therapie der VS und 20% waren bereits voroperiert. Im Hinblick auf das Gehör nach Gardner Robertson Grad III war die Gesamtlorkontrolle (GLK) nach RC der GLK nach SFST statistisch signifikant überlegen ($p=0,046$). Die ereignisfreie Zeit ohne Tumorgrößenreduktion betrug nach RC 75,5% und nach SFST 83,3%. Daraus ergibt sich eine höhere Rate an Tumorverkleinerungen nach RC, jedoch ohne Signifikanz. Auch der Unterschied bzgl. Tumorgrößenregression für sporadische und NF-2-assoziierte VS ergab keine signifikante Differenz.

Hörkontrolle

Nach Log Rank besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Hörerhalt nach RC oder SFST. Gesamthörerhalt beträgt nach RC 98,3% und nach SFST 100%. Da bei den NF-2-assoziierten Fällen kein Nutzgehör prätherapeutisch vorlag, wurden diese Fälle nicht getrennt ausgewertet. Die Hörerhaltungsrate nach Kaplan-Meier betrug nach RC für 1 Jahr 100% und 2-16 Jahre 97,4% (192 Mo). Nach SFST betrug die Hörerhaltungsrate über 3 Jahre hinaus 100% (46 Monate). Die Wiedererlangung von nutzbarem Gehör betrug nach RC 7,4% und nach SFST 9%. Ertaubungen definiert als Hörverschlechterung von GR Grad 3 zu Grad4/5 wurden nach RC in 22% und nach SFST in 9% festgestellt, ohne signifikanten Unterschied.

Tinnitus

Die Tinnitusrückgangswahrscheinlichkeit beträgt nach RC 10,7% und nach SFST 42,9%. Fälle von neu aufgetretenem Tinnitus wurden nicht nach RC oder SFST beobachtet. Bei Präsenz einer NF-2 wurde keine Änderung der prätherapeutisch vorliegenden Tinnitussymptomatik beobachtet. Negativ korrelierte die Höhe des Tumolvolumens mit dem Grad des Tinnitus, was bedeutet, dass je kleiner das Volumen des VS, desto höher der Grad und die Wahrscheinlichkeit für Tinnitus.

Fazialisnervenfunktion

Die Wahrscheinlichkeit für die Rückbildung einer Fazialisneuropathie nach RC beträgt somit 7,7% und nach SFST 20%. Das Risiko eines Neuauftretens von N.fazialis-assoziierten Symptomen beträgt hier nach RC 2% und nach SFST 0%. Die Tumorgröße korrelierte

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

signifikant mit dem Grad der Fazialisparese und dem Grad der Hörminderung (je höher/schlechter der Grad, desto höhere Korrelation mit höherer Tumorgröße). Der Fazialisnervenerhalt ergab für RC 96% und für SFST 100% ohne signifikanten Unterschied. 2- und 3-Jahreserhalt entsprachen nach RC 97% und 94% und nach SFST für bis zu 41 Monaten 100%.

Trigeminusnervenfunktion

Die Rückbildungswahrscheinlichkeit für Trigeminopathien nach RC beläuft sich auf 30,8% und das Risiko für ein Neuauftreten von pathologischen Symptomen oder Defiziten von 5%. Im Rahmen der SFST und der RT der NF-2-assoziierten VS gab es keine Symptomänderungen zu beobachten. Der Trigeminuserhalt ergab insgesamt für RC 96% und für SFST 100%. 2- und 3-Jahresraten für RC betragen 97,4% und 94,3% für über 15 Jahre und nach SFST 100% bis 41 Monate Nachbeobachtung.

Vertigo und Gangunsicherheit

Die Rückbildungsquote des Vertigos betrug nach RC 19 % und nach SFST 31%. Bei den NF-2-assoziierten VS kam es zu keiner vollständigen Rückbildung von Schwindel oder Gangunsicherheit. Ein vollständiger Rückgang der Gangunsicherheit konnte nach RC bei 5,5% und nach SFST bei 43% beobachtet werden. Neu aufgetretene Fälle von Vertigo und GU wurden nicht beobachtet. Während Patientenalter und Gangunsicherheit nicht signifikant korrelieren, ergab sich für Vertigo in Abhängigkeit vom Alter eine signifikante Korrelation. Daten aus der Befragung zur Entwicklung von Gangunsicherheit und Schwindel sagen aus, dass nach RC ca. mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% vorher symptomfreie Patienten mit posttherapeutischen Symptomen bzgl. Schwindel oder GU rechnen können. Dagegen gibt es nach SFST bei vorliegender Symptomatik mit 37% die Wahrscheinlichkeit, dass die Symptome zurückgehen.

Bereiche der Lebensqualität

Nach RC besteht eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UWs von 26,7%. Temporäre Symptome wurden in 20% der Fälle beobachtet und bleibende Symptome in 6,7%. Für die fraktionierte Therapie ergibt sich ein Risiko von 58% für das Auftreten von UWs, wobei hier nur temporäre und keine permanenten Symptome registriert worden sind. Innerhalb der ersten 6 Monate erfolgte bei SFST ein Rückgang vorher registrierter Nebenwirkungen aus der Zeit während der Therapie von 58,3% auf 41,7%, was einem Rückgang der

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

Nebenwirkungsfälle um 28,6% entspricht. Während RC wurden in 29,3% der Fälle UW von den Patienten berichtet. 6 Monate später beliefen sich die UWs auf 36,6% der Fälle, sodass hier die UWs um 20% im Vergleich zur Ausgangssituation im Laufe des ersten halben Jahres zunahmen.

In Hinblick auf die Alltagsbewältigung der Befragten Patienten, gaben 33% im Zeitraum von 6 Monaten nach RT an, ihren Alltag gerade so oder gar nicht bewältigen zu können, während zum letzten Befragungszeitpunkt über 83% der Patienten ihren Alltag wieder zufriedenstellend erledigen zu konnten. Eine Zunahme der Lebensqualität in Hinblick auf Alltags- und Haushaltsbewältigung konnte im Rahmen der Befragung nach RC bei 7% aller RC-Patienten und nach SFST bei 17% der SFST-Patienten verzeichnet werden.

In der Untersuchung der Berufsbewältigung durch die Befragten vor und nach der RT wurden die Daten zum Zeitpunkt der Umfrage mit den prätherapeutischen Daten verglichen. Dies ergab prozentuale Anstiege von 56% auf 90% der Patienten nach RC und von 17% auf 33% nach SFST. D.h. die Zuwachsrate an Berufsbewältigungsvermögen stieg nach RC um 34 Prozentpunkte (um das 1,6-fache) und nach SFST um 16 Prozentpunkte (um das doppelte) abzüglich der berenteten Patienten.

Patientenzufriedenheit

Für 6 Monate nach Therapie berichten 85% der RC-Patienten und alle 100% der SFST-Patienten, überaus zufrieden bis zufrieden mit der jeweiligen Therapie gewesen zu sein. Für den Zeitpunkt der Befragung geben 75% der RC- und 100% der SFST-Patienten an überaus zufrieden bis zufrieden mit der aktuellen Situation nach RT zu sein.

4.2.2 Platzierung der Freiburger Daten in aktueller Datenlage

Es ist zu beachten, dass die Freiburger Daten Teil der multizentrischen Untersuchung (=MZU) sind. Diese Gegenüberstellungen sollen ein Kenntnis von der Stellung der Freiburger Ergebnisse in der MZU und der aktuellen Datenlage vermitteln.

Tabelle 4-14: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multizentrischen Auswertungen und der Ergebnisse der Auswertung des Freiburger Patientengutes

| | | Multizentrische Ergebnisse | | | | Freiburger Ergebnisse | |
|---|------|----------------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-----------------|
| Lokalkontrolle 3, 5, 10, 15 (, >20) Jahre | RC | 98,6% | 97,7% | 95,7% | 92,1% | 98% (1-10J) | 78% (11-15J) |
| | SFST | 96,4% | 95,3% | 93,4% | | 100% (1-2J) | 88% (3-4J) |
| Hörerhalt 3, 5, 10 (, 15) Jahre | RC | 89,4% | 92,2% | 79,1% | 70% | 94% (Nutzgehör) | (97% für GR1-3) |
| | SFST | 94,2% | 89,4% | 86,4% | 79,9% | 100% (Nutzgehör) | |
| Fazialisnervenerhalt | | 95% | | | | 96% | |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 9,5%/6,3% | | | | 7,7%/5% | |
| | SFST | 98% | | | | 100% | |
| | | 13,5%/1,7% | | | | 20%/0% | |
| Trigeminuserhalt | | 91% | | | | 96% | |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 35%/9,5% | | | | 30,8%/7,5% | |
| | | 96% | | | | 100% | |
| | SFST | 36%/1,7% | | | | 0%/0% | |
| Freiheit von Tinnitus | | 87% | | | | 100% | |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 17,6%/13,3% | | | | 10,7%/0% | |
| | | 95% | | | | 100% | |
| | SFST | 17,9%/5,3% | | | | 42,9%/0% | |
| Freiheit von Vertigo | | 96% | | | | 100% | |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 26%/8,8% | | | | 19%/0% | |
| | | 97% | | | | 100% | |
| | SFST | 22%/6,3% | | | | 31%/0% | |
| Freiheit von GU | | 98% | | | | 100% | |
| Rückgang/Neuaufreten | RC | 13,3%/2,5% | | | | 5,5%/0% | |
| | | 96% | | | | 100% | |
| | SFST | 14,5%/3,8% | | | | 43%/0% | |

4.2.2.1 Tumorkontrolle

Im Vergleich mit den Ergebnissen der multizentrischen Auswertung lagen für die Lokalkontrolle vergleichbare Resultate vor. Für den 10-Jahreserhalt dominierten für RC die Freiburger Daten mit 98% zu 95,7% in der multizentrischen Untersuchung (MZU). Dagegen

lagen für SFST keine derartigen Langzeitdaten vor und so besteht eine Vergleichbarkeit für den 2-Jahreserhalt von 100% zu den ca. 96,4% (3 Jahre) aus der MZU nicht. Tumorgrößenregredienz erfolgte in Freiburg nach RC in 25% und nach SFST in 6%. Die Daten der MZU sprachen von 21% nach RC und 16% nach SFST. In beiden Analysen dominiert die RC über die VS-Progresse. Da in Freiburg die Kohorte für SFST prozentual nur knapp 32% des gesamten Patientengutes ausmacht, ist das Ergebnis der 6% nach SFST als nicht besonders aussagekräftig hingegen der 25% nach RC einzustufen. Die Angaben für Tumorgrößenregredienz nach RC mit den 25% und 21% sind dagegen gut vergleichbar.

Betrachtet man nun die derzeitige Datenlage, ergibt sich für RC die 5-Jahres-LKR von 82% - 97,5% (Collen et al. 2011; Fukuoka et al. 2009; Hasegawa et al. 2013; Milligan et al. 2012; Sun und Liu 2012) und zur besseren Vergleichbarkeit mit den Freiburger Daten Angaben zur 3-Jahres-Lokalkontrolle nach SFST von 91 – 99,3% (Karam et al. 2013; Litre et al. 2012) und 2-Jahreserhalt von 100% bei Rasmussen et al. (2012). Mit 98% übersteigt damit sogar der 5-Jahreserhalt für RC die Angaben aus der Literatur und die 100% nach SFST für die ersten zwei Jahre können ebenfalls mit den Literaturangaben konkurrieren.

Angaben zu Tumorschrumpfungen werden nicht regelmäßig in der Literatur gemacht, aber Maniakas und Saliba (2012) gaben für ihre Lokalkontrolle nach RC von 96,2% eine Schrumpfrate von 63,4% an. Langenberg et al. (2012) beschrieben nach SFST bei einem 4-Jahreserhalt der Tumorkontrolle von 85,4% eine Größenverminderung bei 65%. Die Tumorregression bei 35% nach RC ist zwar nicht so hoch wie bei den besagten Autoren, jedoch muss man davon ausgehen, dass Autoren mit nicht zufriedenstellenden Regressionsraten Daten hierzu nicht veröffentlichen. Die geringe Regressionsrate nach SFST gründet unserer Meinung nach auf der noch sehr geringen Nachbeobachtungszeit von maximal 4 Jahren.

4.2.2.2 Hörerhalt

Wenn man auch hier wieder die Ergebnisse der Freiburger Daten zu Hörerhalt mit den Daten der MZU vergleicht, kann man erkennen, dass das therapeutische Prozedere in Freiburg gute Ergebnisse hervorbringt. Ein Gesamthörerhalt von 98% nach RC und 100% nach SFST kann mit 80% nach RC und 87% nach SFST der MZU verglichen werden, wobei deutlich kürzere Nachbeobachtungszeiten vorliegen. Die Zahlen zur Wiedererlangung von Nutzgehör nach prätherapeutisch nicht nutzbarem Gehör ist in der Freiburger Auswertung mit 7,4% nach RC und 9% nach SFST verhältnismäßig hoch, verglichen mit den 2,4% nach RC und 0,7% nach SFST in der MZU. Das Risiko des Hörverlustes, definiert als Hörverschlechterung von GR Grad 3 zu Grad4/5, wurde nach RC in 22% und nach SFST in 9% diagnostiziert,

ohne signifikanten Unterschied. Im Rahmen der MZU ergab dieses Risiko für SFST 13,5% und für RC 20%. Auch hier kann man wieder erkennen, dass die monozentrischen Daten höchst vergleichbare Ergebnisse liefern. Die Daten zu ähnlichen Studien aus den letzten Jahren präsentieren Zahlen zu Hörerhalt für SFST von 54% - 82% und für RC von 59% - 85% (Chung et al. 2004; Collen et al. 2011; Fong et al. 2012; Litre et al. 2012) und als 5-Jahreshörerhalt von 70% - 92% (Fong et al. 2012; Fukuoka et al. 2009; Meijer et al. 2008; Sun und Liu 2012). Hier können unsere Ergebnisse von 98% und 100% nach RC und SFST klar mithalten und sogar als Spitzenreiter gesehen werden.

4.2.2.3 Tinnitus

Ziel der Behandlung bei zusätzlich vorliegendem Tinnitus ist eine Besserung der Beschwerden. Hier sollte zwischen RC und SFST verglichen und der allgemeine Einfluss der Radiotherapie auf Tinnitus erfasst werden. Die Wahrscheinlichkeit zur vollständigen Rückbildung eines Tinnitus betrug nach RC 11% und nach SFST 43%. Neu aufgetretene Fälle von Tinnitus wurden nicht beobachtet beim Freiburger Patientengut. NF-2-assoziierte VS hatten nach Therapie keine Änderung des Tinnitus zu registrieren. Beobachtet wurde v.a. eine negative Korrelation zwischen Tumolvolumen und Tinnitusgrad (Grad 0 = kein Tinnitus), was bedeutet, dass mit kleinerem Tumolvolumen der Tinnitusgrad zunimmt. In der MZU wurde eine Tinnitusrückgangsquote von 18% nach jeweils RC und SFST erhalten, sowie Rückgänge bei NF-2-Assoziation in 20%. Entgegen der Freiburger Daten wurde in der MZU neu aufgetretene Symptomatik nach RC in 13% und nach SFST in 5% beobachtet, sowie bei NF-2-Assoziation in 20%. Bei Betrachtung dieser Daten kann man erkennen, dass die hohe Rate nach SFST von 43% im Rahmen der MZU noch relativiert wurde und nach RC vergleichbar hohe Rückgänge registriert worden sind. Daten dazu von anderen Autoren variieren für Tinnitusrückgang nach RC zwischen 10,2% und 44,4% und nach SFST zwischen 6,25% und 10%. Auch hier sind die Freiburger Ergebnisse nicht nur im Rahmen, sondern an der Spitze der Ergebnisse.

4.2.2.4 Fazialisnervenerhalt

Hinsichtlich der Wiedererlangung der Fazialisfunktion ergab sich nach RC eine Wahrscheinlichkeit von 8% und nach SFST von 20%. Neuauftreten von einer Fazialisneuropathie geschah nach RC in 2% und nach SFST in 0%. In der MZU ergaben sich hierzu eine Rückgangswahrscheinlichkeit von 10% und 14% nach RC und SFST, sowie neu aufgetretene FNP in 6% und 2%. Mit ein paar Prozentpunkten Unterschied entsprechen die Ergebnisse verhältnismäßig den Freiburger Resultaten. Die Erholung des N.fazialis ist in

DISKUSSION - MONOZENTRISCHE ERGEBNISSE FREIBURG

jedem Fall nach SFST höher als nach RC und die Zahl der neu aufgetretenen Symptome nach SFST geringer als nach RC. Zahlen aus aktuellen Publikationen bewegen sich für Fazialiserhalt nach RC zwischen 83% - 100% und nach SFST zwischen 91,6% - 100%. Neu aufgetretene FNP wurden für RC in 3,4% berichtet und für SFST in 0% - 5% (bis 10% transient) (Aoyama et al. 2013; Litre et al. 2012; Rasmussen et al. 2012). Hier sind unsere Ergebnisse durchaus vorzeigbar mit 2% und 0%. Die signifikante Korrelation zwischen Tumervolumen und Fazialisparesegrad wurde auch von Collen et al. (2011) beobachtet und rührt höchstwahrscheinlich von den anatomischen Verhältnissen bei Ausbreitung des VS-Volumens her. Fazialisnervenerhalt wurde anhand der Kaplan-Meier-Funktion geprüft. Hierbei ergab sich nach RC ein totaler Fazialisnervenerhalt (FNE) von 96% und nach SFST von 100% ohne signifikanten Unterschied. Der 2- und 3-Jahreserhalt nach RC entsprach 97% und 94% bis über die gesamte Nachsorgezeit hinaus (> 15 Jahre). Für SFST betragen 1- und 2-Jahreserhalt über 41 Monate beobachtet 100%. Im Vergleich mit den aktuellen Publikationen befinden sich die Ergebnisse der Freiburger Daten mit 96% und 100% für RC und SFST wieder unter den besten Nervenerhaltungsergebnissen und sind zudem kongruent zu den Resultatet von (Chung et al. 2004) mit 95,6% und 100% Erhalt für RC und SFST. Die 3-Jahresraten aus der MZU betragen für RC und SFST 95% und 98% und sind somit kongruent zu den 94% und 100%.

4.2.2.5 Trigemini-nervenerhalt

Für die Freiburger Daten resultierte die Rückbildung von TNPs nach RC in 31% ein Neuauftreten in 5%. Für SFST und NF-2-VS gab es keine Änderungen im Rahmen der Therapie. In der MZU erhielten wir für die Rückbildung nach RC 35% und nach SFST 36%. Neu aufgetretene Fälle wurden nach RC in 9,5% und nach SFST in 1,7% entdeckt. Hier erkennt man für RC die Repräsentativität der Daten in der bereits kleinen Freiburger Kohorte und kann interessanterweise erkennen, dass das neutrale Ergebnis für SFST in der MZU durch die Datenmenge relativiert wurde und sogar einen Ausgleich bzgl. Rückbildungsrate zwischen RC und SFST hervorbrachte. Lediglich die Neuauftretensrate blieb nach SFST deutlich niedriger als nach RC. Die Gründe hierfür sollten zukünftig eingehender untersucht werden.

Angaben zur momentanen Datenlage beschreiben einen TNE nach RC von 79% - 87,6% (Breivik et al. 2013; Hayhurst et al. 2012) und nach SFST von 94,4% - 96,8% (Karam et al. 2013; Litre et al. 2012).

Von einer großen Kohorte mit 469 Patienten berichten Kapoor et al. (2011) für SFST über neu aufgetretene Fälle in 2,9% mit einem TNE von 97,1%. Rückbildungen von TNPs nach SFST wurden von Litre et al. (2012) in 36% beschrieben, während in 3,7% neue Fälle

auftraten. Im Vergleich mit den Freiburger Daten ist die Rückbildungsrate sowie die Rate an neu aufgetretenen TNPs deutlich höher. Vergleich man die Rückbildungsrate der MZU mit den 36% nach SFST, kann man eindeutig mit Litre et al. konkurrieren. Nach GK-RC untersuchten Yomo et al. (2012) TNPs und fanden neu aufgetretene TNPs in 4,6% mit transientem Charakter und 2,6% persistierend. Bei Yang et al. (2011) traten TNPs nach GK-RC neu in 10,3% auf. Nach GK-RC lieferten Park et al. (2011) eine Inzidenz von $\leq 2\%$ und einen Beschwerderückgang in 71%. In der Annahme, dass der Beschwerderückgang auch auf die Stärke der Intensität der TNP und nicht auf das Vorhandensein von TNPs zurückgeführt werden kann, können sich dennoch die 31% vollständige Rückbildung von TNPs in den Freiburger Auswertungen sehen lassen. Trigeminiernervenerhalt ergab für RC 96% und für SFST 100% ohne signifikante Differenz. Wenn auch hier wieder die Ergebnisse von Chung et al. (2004) daneben gestellt werden, erreichten wir mit 100% nach SFST dasselbe Ergebnis, lagen jedoch mit unserem Erhalt nach RC über den 92,5% von Chung. Die 2- und 3- Jahreserhaltsraten betragen in Freiburg für RC 97,4% und 94,3% bis > 15 Jahre KNB. Für SFST lagen die Raten bei 100% bis 41 Monate KNB. In der MZU wurden Werte für den Gesamterhalt von 91% und 96% für RC und SFST erhalten und für 3-Jahre 94% und 98%. Wiederum ein durchaus vergleichbares Ergebnis, sodass die Freiburger Daten keinen großen Abweichungen bzgl. des TNE erkennen lassen.

4.2.2.6 Vertigo und Gangunsicherheit

Für Vertigo betrug die Rückbildungswahrscheinlichkeit nach RC 19% und nach SFST 31%. Bei NF-2-Assoziation kam es weder zur Rückbildung noch zu neu aufgetretenen Beschwerden bzgl. Vertigo oder GU. Rückgänge von GU konnten in 5,5% nach RC und 43% nach SFST beobachtet werden. Während Patientenalter und Vertigo signifikant korrelierten, konnte eine dementsprechende Korrelation zwischen Alter und GU nicht gefunden werden. In der MZU betragen die Auswertungen zum Rückgang von Vertigo nach RC 26% und nach SFST 22%. Neu aufgetreten ist Vertigo nach RC in 8,8% und nach SFST in 6,3%. Diesmal ergaben die Freiburger Auswertungen bessere Resultate für die SFST mit 31%, die in der MZU etwas abgeschwächt wurde, sodass RC und SFST abermals vergleichbar sind im Ergebnis. Die Inzidenzen im Rahmen der MZU lagen bei 8,8% nach RC und 6,3% nach SFST, während im Freiburger Patientengut kein Neuauftreten von Beschwerden beobachtet worden ist. Der Rückgang von Gangunsicherheit konnte bei der MZU für 13,3% nach RC und 14,5% nach SFST gefunden werden. Die jeweiligen Inzidenzen betragen hier für RC 2,5% und für SFST 3,8% und im Freiburger Patientengut wie für Vertigo jeweils 0%. Auch für GU kann man sehen, dass sich im MZU Zusammenhang die Ergebnisse von 5,5% und 43% ausgeglichen haben und letztendlich vergleichbare 13% und 14,5% resultierten für RC und

SFST. Zum Vergleich gaben Aoyama et al. (2013) einen Schwindelrückgang nach SFST von 55% an. Die Inzidenz für Vertigosymptome wurde mit 1,3% angegeben. Mit 31% lagen die Freiburger Resultate relativ nahe am Ergebnis von Aoyama et al. Da diese Arbeitsgruppe keine Tumervolumina angegeben hat, sind keine die Tumorgröße betreffenden Schlussfolgerungen im Hinblick auf den hohen Schwindelrückgang möglich. Eine den Freiburger Daten sehr ähnliche Rückgangsqutoe von 35% für GU ließ sich bei Karam et al. (2013) wiederum für SFST finden. Neuauftreten von GU wurde hier in 2% beobachtet. Litre et al. (2012) untersuchten wie wir sowohl Vertigo und GU nach SFST. Hier wurde zwar nicht von Rückgängen, aber von Symptomverbesserungen für Vertigo in 59% und für GU in 45,6% gesprochen. Neu aufgetreten sind bei Litre nach SFST für Vertigo Symptome in 6% und für GU in 14,4%. Eine diesmal für RC berichtete Schwindelrückbildungsrate für RC von 30,8% stammt aus den Daten von Fukoka et al. (2009). Beim Vergleich mit den 19% nach RC aus den monozentrischen Daten kann man noch die 26% nach RC aus der MZU im Hinterkopf behalten, sodass man mit der größeren Kohorte letztendlich vergleichbare Ergebnisse hat. Neu aufgetretene Schwindelsymptome wurden bei Fukoka in 14,3% transient und in 3,6% persistierend nach RC beobachtet.

4.3 Grenzen der Strahlentherapie

Vor Einsatz der Strahlentherapie sind gewisse Überlegungen anzustellen. Generell für VS mit Volumina $> 3 \text{ cm}^3$ müssen die individuelle Situation und Verfassung des Patienten eingehend betrachtet und interdisziplinär eingeschätzt werden. Besteht die Gefahr einer baldigen Komprimierung des Hirnstammes oder eines Hydrozephalus, rät man in der Strahlentherapie i.d.R. zu einem zunächst entlastenden operativen Eingriff. In Ausnahmefällen kann für besonders multimorbide Patienten mit großen VS, die keiner chirurgischen Operation oder Anästhesie mehr standhalten würden, eine fraktionierte Therapie durchgeführt werden. Diese Therapie sollte stationär unter konsequenter ärztlicher Aufsicht erfolgen, da für den Patienten durch mögliche postradiogene Reaktion des Tumors eine erhöhte Gefahr für therapieverbundene Nebenwirkungen steigt.

In Fällen großer VS (Koos Stadium IV) könnte man auch dazu übergehen, eine kombinierte mikrochirurgische und radiotherapeutische Therapie zu planen. Von chirurgischer Seite würde eine grobe erste Entlastung und Volumenreduktion des VS erfolgen, sodass von anatomischer Seite die Gefahr der Hirnstamm- und Nervenkompression sowie eines Hydrozephalus möglichst minimiert würde. Dann könnte zur mikroskopischen Tumorkontrolle RC oder SFST erfolgen, sodass eine maximal Schonung der empfindlichen Hirnnerven gewährleistet werden kann und so eine mechanische Verletzung der feinen Strukturen, allen

voran des N. fazialis, vermieden wird.

4.4 Limitationen der multizentrischen Studie

Die vorliegende Studie multiinstitutionell ausgelegte und durchgeführte Studie birgt auch Kritikpunkte. Grundsätzlich handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Daten zum Teil prospektiv erhoben worden sind. Durch die retrospektive Durchführung konnte keine lückenlose rückwirkende Studienplanung gewährleistet werden. Lücken mussten somit z.B. für die Erfassung der Fazialisfunktion nach House-Brackmann oder die Erfassung der Planungsvolumina akzeptiert werden. Der Kritikpunkt der fehlenden Randomisierung begünstigt zwar den Fehler der systematischen Verzerrung (Bias), jedoch konnte durch die retrospektive Planung keine Randomisierung für zwei Therapiearten erfolgen. Darüber hinaus ist auch bei prospektiver Planung eine Randomisierung für den Patient durch den grundsätzlich signifikant unterschiedlichen Zeitaufwand (1 Tag für RC statt 3-4 Wochen für SFST) nur eingeschränkt zumutbar und auch ein Zuteilung zur Therapie generell abhängig von den Tumorumfängen. Manchmal muss eine Therapiemethode durch Konflikte psychischer oder physischer Art für den Patienten bevorzugt herangezogen werden, wenn der Patient z.B. unter klaustrophobischen Zuständen leidet und eine 30malige Prozedur im Rahmen der SFST dem Patienten nicht zugemutet werden kann.

Es sollte auch beachtet werden, dass nicht durchweg identische Bestrahlungsbedingungen herrschten, da leichte Unterschiede in Dosisapplikation und Isodosenverwendung vorlagen. Informationen dazu sind im Detail in der Behandlungsplanung nachzulesen. Für die separate Auswertung des Freiburger Patientengutes sollte nochmals betont werden, dass nach SFST deutlich kürzere Nachbeobachtungszeiten vorlagen als nach RC, sodass Vergleiche mit Signifikanzergebnissen über die Zeit immer mit dem Bewusstsein dieser unterschiedlichen Follow-up Dauer bewertet werden müssen. Diese Fehlerquelle wird in der Fachliteratur als „lead-time-bias“ bezeichnet. Confoundern (Störgrößen), wie z.B. NF-2-Assoziation, voroperierter Status und Dosis > 13 Gy sollte in dieser Studie durch getrennte Auswertungen, je nach Bedarf, begegnet werden.

Eine gewisse Recallbias durch erinnerungsverzerrte Wahrnehmung der Patienten in Bezug auf die Patientenbefragung muss hier mit bedacht werden. Selektionsbias durch die retrospektive Auswahl der Studienpopulation sollte in dieser Arbeit kein Gewicht haben, da hier das sämtliche in der Vergangenheit behandelte Patientengut in die Auswertungen mit eingegangen ist und lediglich Patienten, deren Diagnose im Nachhinein in Frage gestellt werden musste (Metastasen im Kopf-Hals-Bereich), ausgeschlossen worden sind.

DISKUSSION - LIMITATIONEN DER MULTIZENTRISCHEN STUDIE

Unter diesen Gesichtspunkten sollten die Auswertungen dieser Studie mit Achtsamkeit und Sorgfalt betrachtet und interpretiert werden. Wie von Karam et al. (2013) gefordert, sollten zukünftige Studien prospektiv geplant werden und nach Möglichkeit randomisiert werden. Strahlentherapieassoziierte Nebenwirkungen unspezifischerer Natur sollten eingehender hinterfragt und registriert werden. Außerdem mangelt es weiterhin an validen, standardisierten und v.a. sinnvollen Fragebögen zu Lebensqualitätsfragen, sowie zu Alltags- und Berufsbewältigung.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Fragestellung und Studienziele

Da es derzeit noch an Langzeitergebnissen zu LINAC-basierter RC und SFST mangelt sowie Studien mit repräsentativen Patientenkohorten rar sind, die sowohl Lokalkontrolle, als auch Hirnnerventoxizitäten und Lebensqualitätsfragen behandeln, wurde diese Studie konzipiert. Die multizentrischen Langzeitergebnisse zu LINAC-basierter RC und SFST sollen hinsichtlich Lokalkontrollrate, Hörerhalt, Nebenwirkungen und neurologischer Begleitsymptomatik verglichen werden und darüber hinaus die monozentrisch erhobenen Daten aus der Patientenbefragung bezüglich subjektiver Symptomentwicklung, Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung, präsentiert werden.

5.2 Methodik

Für die multizentrische Analyse wurden alle Rohdaten der Kliniken gesammelt, aktualisiert, neu ausgewertet und keine bereits publizierten Diagramme oder Ergebnisse aus zurückliegenden Auswertungen verwendet. Die Freiburger Langzeitergebnisse zur Radiotherapie des Vestibularisschwannoms wurden erstmals in einer Arbeit gesammelt und ausgewertet. Ergänzt wurden die retrospektiv gesammelten klinischen Daten durch eine Patientenbefragung zu Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Therapie. Diese prospektiv erhobenen Daten wurden zum Teil in die Auswertungen impliziert und zum Teil extra analysiert und präsentiert.

5.3 Ergebnisse

Die Tumorkontrolle ergab insgesamt Progress in 4%, Tumorgrößenreduktionen in 18% und Konstanz in 78%. Nach RC betrug die Tumorkontrolle für $ED \leq 13$ Gy 97%, für SFS 96% und bei NF-2-Assoziation 94%. Dabei waren 50% der Progresse assoziiert mit NF-2, voroperiert oder mit $ED > 13$ Gy behandelt worden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für RC und SFST. Nutzgehör konnte nach RC in 80%, nach SFST in 87% und bei NF-2-Assoziation in 73% erhalten werden. Dabei konnte in 0,7% nach SFST und in 2,4% nach RC nutzbares Gehör wieder hergestellt werden. Mindesthörerhalt (Grad I-III) betrug für sporadisch VS nach RC und SFST 88% und 92% und bei NF-2-Vorliegen in 74%.

Tinnitusfreie Zeit konnte nach RC für $ED \leq 13$ Gy in 89%, nach SFST in 95% und bei NF-2 in 86% erreicht werden. Tinnitusrückgang ereignete sich nach RC in 18%, nach SFST in 18%

ZUSAMMENFASSUNG - SCHLUSSFOLGERUNG

und bei NF-2 in 10%. Die Inzidenz betrug für RC 12%, SFST 7% und NF-2 14%. Der Fazialisnerv konnte in 97%, 98% und 93% für RC mit ED \leq 13 Gy, SFST und NF-2-assoziierte VS erhalten werden. Die Rückgangswahrscheinlichkeit für Fazialisneuropathien erfolgte nur für sporadische VS nach RC in 10% und SFST in 14%. Die Inzidenzen für RC, SFST und NF-2 resultierten in 6%, 2% und 4,4%. Trigemiusneuropathien gingen lediglich bei sporadischen VS zurück nach RC und SFST in 13% und 15%. Die Inzidenzen betragen 9,5%, 4,4% und 7,4% nach RC, SFST und bei NF-2. Freiheit vor Eintreten von Trigemiusneuropathien konnte in 91% nach RC, 96% nach SFST und für RC und SFST mit NF-2-Assoziation in 90% und 94% erreicht werden. Vertigo und Gangunsicherheit (GU) bildeten sich nach RC und SFST in 26%/13% und 22%/15% zurück und bei NF-2-Assoziation in 11%/0%. Die Inzidenzen betragen für RC, SFST und NF-2 9%/2,5%, 6%/4% und 14%/0%. Die ereignisfreie Zeit ohne Auftreten von Vertigo/GU wurde für RC, SFST und NF-2 in 96%/98%, 97%/96% und 92%/100% erreicht. Unter Betrachtung der LQ der Patienten ergaben sich UWs nach SFST in 15%, nach RC in 19,5% und bei NF-2-Assoziation nach RC und SFST in 25% und 27%. Ausbleiben von UWs permanenten Charakters konnte nach RC in 97%, nach SFST in 98% und bei NF-2 in 94% ermöglicht werden. Die Ergebnisse zur Berufsbewältigung nach Therapie ergaben in der Befragung eine Zuwachsrate des Berufsbewältigungsvermögens nach RC um 34 Prozentpunkte und nach SFST um 16 Prozentpunkte. Die Alltagsbewältigung konnte im Vergleich zur vor der Therapie nach RC um fast 10% und nach SFST um 23% gesteigert werden. Mit der Therapie waren laut Befragung 75% nach RC und 100% nach SFST zufrieden bis äußerst zufrieden. Die Ergebnisse für das Freiburger Patientengut wurden zusätzlich separat ausgewertet und zeigten gute bis sehr gute Raten für Lokalkontrolle und Nervenerhalt.

5.4 Schlussfolgerung

Die derzeit größte LINAC-basierte multizentrische Studie zu Langzeitergebnissen nach RC und SFST fand im Vergleich der beiden Therapiemodalitäten im Hinblick auf Lokalkontrolle, Hörerhalt und Hirnnerventoxizitäten keine statistisch signifikanten Unterschiede, die den Vorteil einer Therapieform eindeutig aufzeigen. Die Empfehlung einer fraktionierten Therapie für jüngere Patienten und maximalen Hörerhalt wäre der Empfehlung der RC für höhere Lokalkontrolle gegenübergestellt. Die subjektive Einschätzung der Lebensqualität anhand der Patientenbefragung zeigte für die Alltags- und Berufsbewältigung hohe Zuwachsraten nach Therapie im Vergleich zu vor der Therapie sowohl für RC als auch für SFST. Die erfragte Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Behandlung ergab einen zufriedenen bis äußerst zufriedenen Anteil von 85% und 100% auf lange Sicht nach RC und SFST.

Sowohl LINAC-basierte RC als auch SFST können unseren Langzeitergebnissen nach für VS-Patienten empfohlen werden unter Berücksichtigung der Einzeldosisgrenze von ≤ 13 Gy im Rahmen der RC.

5.5 Ausblick in die Zukunft

Laut Grosu und Kortmann (2010) entfernen sich die neuen Technologien des Cyberknife und Truebeams immer weiter von den Grundprinzipien der stereotaktischen Strahlentherapie. Inzwischen entsteht ein neuer Bereich der bildgeführten (image-guided) Strahlentherapie, welcher sich in rasanter Entwicklung befindet. Die stereotaktische Strahlentherapie wird in Zukunft von den großen statischen Geräten, wofür Köpfe minutiös fixiert werden müssen und die auf zusätzliche bildgebende Tomographen angewiesen sind, abkommen. Durch integrierte Bildgebung wird diese Art der Diagnostik zeitgleich den Patienten und die Lage seines Körpers auf Millimeter genau lokalisieren, fokussieren und therapieren können, sodass auch die Geräte selbst von immer gelenkigerer, dynamischerer und schlanker Natur sein müssen, um die notwendige Flexibilität gewährleisten zu können. Für die Therapie von VS sollten optimalerweise prospektiv geplante und randomisierte Studien mit möglichst großen Patientenkohorten und Langzeitergebnissen zu ihren Bestrahlungstechniken veröffentlicht werden. Nur so können weitere Dosis- und Fraktionierungspläne verbessert werden. Strahlentherapieassoziierte Nebenwirkungen unspezifischerer Natur neben Lokalkontrolle und Hörerhalt sollten zudem eingehender hinterfragt, registriert und dokumentiert werden. Weiterhin mangelt es darüber hinaus an validen, standardisierten, sinnvollen und reproduzierbaren Fragebögen zu Lebensqualitätsfragen sowie zu Alltags- und Berufsbewältigung der Patienten. Um die Versorgung der VS-Patienten ständig nach den neuesten Kenntnissen und Erkenntnissen gewährleisten zu können, ist demnach die Verzahnung von Strahlenphysik, -technik und Klinik unverzichtbar.

Zusammenfassend kann man zu den Ergebnissen sagen, dass es trotz vergleichbarer Lokalkontrollraten, vergleichbaren neurologischen Symptomentwicklungen und Affektionen der Lebensqualität nun weiterhin die verantwortungsvolle Aufgabe des Arztes bleibt, in interdisziplinärer Entscheidungsfindung mit dem Patienten die jeweils beste Therapiemethode für den Einzelnen zu eruieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

6.1 Quellenverzeichnis

- Adler, Jr. JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL (1997) The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 69:124–128.
- Altuna X, Lopez JP, Yu MA, Arandazi MJ, Harris JP, Wang-Rodriguez J, An Y, Dobrow R, Doherty JK, Ongkeko WM (2011) Potential Role of Imatinib Mesylate (Gleevec, STI-571) in the Treatment of Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology* 32:163–170.
- Ammoun S, Cunliffe CH, Allen JC, Chiriboga L, Giancotti FG, Zagzag D, Hanemann CO, Karajannis MA (2010) ErbB/HER receptor activation and preclinical efficacy of lapatinib in vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 12:834–843.
- Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, Downes MB, Bednarz G, Corn BW, Werner-Wasik M, Rosenstock J, Curran Jr WJ (2001) Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 50:1265–1278.
- Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA (2012) Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurgical Focus* 33:E14.
- Antoni NRE (1920) Ueber Rückenmarkstumoren und Neurofibrome: Studien zur pathologischen Anatomie und Embryogenese.
- Aoyama H, Onodera S, Takeichi N, Onimaru R, Terasaka S, Sawamura Y, Shirato H (2013) Symptomatic Outcomes in Relation to Tumor Expansion After Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for Vestibular Schwannomas: Single-Institutional Long-Term Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 85:329–334.
- Arnold A (2008) Die idiopathische Fazialisparese. *Schweiz Med Forum* 2008; 8 (20): 361–365 [Online im Internet:] URL: <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2008/2008-20/2008-20-152.PDF> [Stand: 16.12.2013, 15:20]
- 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* 34:265–279.
- Association I-P (2006) May. 16 pages.
- Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hafez J, Friedman AH, Adamson C (2013) Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *Journal of Neurosurgery* 1–10.
- Bari ME, Forster DM, Kemeny AA, Walton L, Hardy D, Anderson JR (2002) Malignancy in a vestibular schwannoma. Report of a case with central neurofibromatosis, treated by both stereotactic radiosurgery and surgical excision, with a review of the literature. *Br J Neurosurg* 16:284–9.
- Baser ME, Evans DGR, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A (2000) Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *British journal of cancer* 82:998.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, Joe H, Wallace AJ, Ramsden RT, Evans DGR (2002) Predictors of the Risk of Mortality in Neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 71:715–723.
- Bauer R (2005) Strahlentherapie. Nuklearmedizin Justus-Liebig-Universität Gießen Vortrag Dezember 2005 [Online im Internet:] URL: http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_nuk/PDF/Rad_V2_Strahlentherapie.pdf [Stand: 16.12.2013, 13:33]
- Baumann M, Dorr W, Petersen C, Krause M (2003) Repopulation during fractionated radiotherapy: much has been learned, even more is open. *International Journal of Radiation Biology* 465.
- Bennett M, Haynes DS (2008) Surgical Approaches and Complications in the Removal of Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery Clinics of North America* 19:331–343.
- Betti OO, Derechinsky VE (1984) Hyperselective Encephalic Irradiation with Linear Accelerator. In: Gybels PJ, Hitchcock PER, Ostertag P-DC, Rossi PGF, Siegfried PJ, Szikla PG (eds) *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 6. Springer Vienna, pp 385–390
- Boyd KP, Korf BR, Theos A (2009) Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61:1–14.
- Breivik CN, Nilsen RM, Myrseth E, Pedersen PH, Varughese J, Chaudhry AA, Lund-Johansen M (2013) Conservative Management or Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery* 1.
- Breivik CN, Varughese JK, Wentzel-Larsen T, Vassbotn F, Lund-Johansen M (2012) Conservative management of vestibular schwannoma—a prospective cohort study: treatment, symptoms, and quality of life. *Neurosurgery* 70:1072–80; discussion 1080.
- Brown CM, Ahmad ZK, Ryan AF, Doherty JK (2011) Estrogen Receptor Expression in Sporadic Vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol* 32:158–162.
- Burger PC, Scheithauer BW (2007) Tumors of the central nervous system. *American Registry of Pathology*
- Buselmaier W (2009) Organisation und Funktion eukaryotischer Gene. *Biologie für Mediziner*. Springer, pp 85–138
- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL (1948) Sarcoma in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* 1:3–29.
- Celis-Aguilar E, Lassaletta L, Torres-Martín M, Rodrigues FY, Nistal M, Castresana JS, Gavilan J, Rey JA (2012) The Molecular Biology of Vestibular Schwannomas and Its Association with Hearing Loss: A Review. *Genetics Research International* 2012:1–10.
- Chung HT, Ma R, Toyota B, Clark B, Robar J, McKenzie M (2004) Audiologic and treatment outcomes after linear accelerator-based stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:1116–21.
- Clemis JD, Ballard WJ, Baggot PJ, Lyon ST (1986) Relative frequency of inferior vestibular schwannoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112:190–194.
- Cohen L (1968) Theoretical “iso-survival” formulae for fractionated radiation therapy. *Br J Radiol* 41:522–528.
- Collen C, Ampe B, Gevaert T, Moens M, Linthout N, De Ridder M, Verellen D, D’Haens J, Storme G (2011) Single Fraction Versus Fractionated Linac-Based Stereotactic Radiotherapy for Vestibular Schwannoma: A Single-Institution Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 81:e503–e509.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Colletti V, Fiorino F (2005) Is the middle fossa approach the treatment of choice for intracanalicular vestibular schwannoma? *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 132:459–466.
- Colombo F, Benedetti AMD, Pozza FMD, Avanzo R, Marchetti C, Chiarego G, Zanardo A (1985) External Stereotactic Irradiation by Linear Accelerator. *Neurosurgery* February 1985 16:154–160.
- 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*.
- 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*Biophysics*Physics* 76:193–200.
- Cushing H (1917) Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebellopontile angle: W. B. Saunders company Philadelphia, London p. 279-287. [Online im Internet:] URL: https://openlibrary.org/books/OL6603854M/Tumors_of_the_nervus_acusticus_and_the_syndrome_of_the_cerebellopontile_angle [Stand: 16.12.2013, 13:33]
- Dale RG (1985) The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 58:515–528.
- Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannemacher M (1999) Stereotaktische einzeitbestrahlung (radiochirurgie) Methodik, indikationen, ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 175:47–56.
- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ (2005) The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 105:2640–2653.
- Diensthuber M, Lenarz T, Stover T (2006) Determination of the Clinical Growth Index in Unilateral Vestibular Schwannoma. *Skull Base* 16:31–38.
- Dikomey E (1993) The Influence of the Size of Dose on the Repair Kinetics of X-ray-Induced DNA Strand Breaks Studied in CHO Cells. In: Beck-Bornholdt H-P (ed) *Current Topics in Clinical Radiobiology of Tumors*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 67–73
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228–247.
- Elkind MM, Sutton H (1959) The Relationship between Division and X-Ray Sensitivity, Ultraviolet Sensitivity, and Photoreactivation in Yeast. *Radiation Research* 10:283–295.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 21:109–122.
- Evans D g., Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson S m., Laloo F (2010) Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics Part A* 152A:327–332.
- Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Harris R (1992) A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 84:603–618.
- Falcioni M, Fois P, Taibah A, Sanna M (2011) Facial nerve function after vestibular schwannoma surgery: Clinical article. *Journal of neurosurgery* 115:820–826.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Ferri GG, Pirodda A, Ceroni AR, Fioravanti A, Calbucci F, Modugno GC (2012) Management of growing vestibular schwannomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD (2001) Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *Journal of neurosurgery* 94:1–6.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Maitz A, Voynov G, Lunsford LD (2004) Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 60:225–230.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD (1996) Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 36:275–280.
- Fong B, Barkhoudarian G, Pezeshkian P, Parsa AT, Gopen Q, Yang I (2011) The molecular biology and novel treatments of vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery* 115:906–914.
- Fong BM, Pezeshkian P, Nagasawa DT, De Salles A, Gopen Q, Yang I (2012) Hearing preservation after LINAC radiosurgery and LINAC radiotherapy for vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience* 19:1065–1070.
- Fowler JF (2001) Biological Factors Influencing Optimum Fractionation in Radiation Therapy. *Acta Oncologica* 40:712–717.
- Fowler JF (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62:679–694.
- Frank Lohr, Frederik Wenz (2007a) Kapitel 35 - Praktische Details zur Strahlenphysik. *Strahlentherapie kompakt (Second Edition)*. Urban & Fischer, Munich, pp 299–301
- Frank Lohr, Frederik Wenz (2007b) Kapitel 36 - Biologische Grundlagen der Radioonkologie. *Strahlentherapie kompakt (Second Edition)*. Urban & Fischer, Munich, pp 303–313
- Frank Lohr, Frederik Wenz (2007c) Kapitel 38 - Anhang. *Strahlentherapie kompakt (Second Edition)*. Urban & Fischer, Munich, pp 329–352
- Friedman W (2008) Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas.
- Friedman WA, Bova FJ (1989) The University of Florida radiosurgery system. *Surgical neurology* 32:334–342.
- Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ (2006) Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery* 105:657–661.
- Friedrich RE (2013) Neurofibromatosen: ein Überblick. *Der MKG-Chirurg* 6:23–35.
- Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H (2009) Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 22:45–62.
- Gal TJ, Shinn J, Huang B (2010) Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 142:677–681.
- Gauden A, Weir P, Hawthorne G, Kaye A (2011) Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience* 18:1573–1584.
- Ginzton EL, Mallory KB, Kaplan HS (1958) Development of linear electron accelerator for medical and radiographical purposes.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- GINZTON EL, Mallory KB, Kaplan HS (1957) The Stanford medical linear accelerator. I. Design and development. *Stanford Med Bull* 15:123–140.
- Glasscock ME I (1968) History of the diagnosis and treatment of acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol* 88:578–585.
- Gomez-Brouchet A, Delisle MB, Cognard C, Bonafe A, Charlet JP, Deguine O, Fraysse B (2001) Vestibular schwannomas: correlations between magnetic resonance imaging and histopathologic appearance. *Otol Neurotol* 22:79–86.
- Van Gompel JJ, Patel J, Danner C, Zhang AN, Samy Youssef AA, van Loveren HR, Agazzi S (2013) Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007–2008 Acoustic Neuroma Association survey. *Journal of Neurosurgery* 1–5.
- Gordon Steel G (1991) The ESTRO Breur lecture cellular sensitivity to low dose-rate irradiation focuses the problem of tumour radioresistance. *Radiotherapy and Oncology* 20:71–83.
- Grosu A-L, Kneschaurek P, Schlegel W Stereotactic Radiotherapy/Radiosurgery. In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L (eds) *New Technologies in Radiation Oncology*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, pp 267–276
- Grosu AL, Feldmann HJ, Albrecht C, Kneschaurek P, Wehrmann R, Groß MW, Zimmermann FB, Molls M (1998) Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. *Strahlenther Onkol* 174:7–13.
- Grosu AL, Feldmann HJ, Stärk S, Pinsker M, Nieder C, Kneschaurek P, Lumenta C, Molls M (2001) Stereotaktische Strahlentherapie am adaptierten Linearbeschleuniger bei Patienten mit Hirnmetastasen. *Nervenarzt* 72:770–781.
- Grosu PDA-L, Kortmann R-D (2010) Strahlentherapie bei Hirntumoren. *Nervenarzt* 81:918–927.
- Hajjoff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, Tator CH, Rutka JA (2008) Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. *Clinical Otolaryngology* 33:255–259.
- Hall EJ, Brenner DJ (1993) The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 25:381–385.
- Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Wazer DE, Freeman C, Prosnitz LR (2007) *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Fifth, Plus Integrated Content Website*. Lippincott Williams & Wilkins
- Hamernik RP, Turrentine G, Roberto M, Salvi R, Henderson D (1984) Anatomical correlates of impulse noise-induced mechanical damage in the cochlea. *Hearing Research* 13:229–247.
- Han SJ, Oh MC, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT (2012) The effect of the 2003 Consensus Reporting Standards on publications describing patients with vestibular schwannoma treated with stereotactic radiosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 19:1144–1147.
- Hansen MR, Roehm PC, Chatterjee P, Green SH (2006) Constitutive neuregulin-1/ErbB signaling contributes to human vestibular schwannoma proliferation. *Glia* 53:593–600.
- Haque S, Hossain A, Quddus MA, Jahan MU (2011) Role of MRI in the evaluation of acoustic schwannoma and its comparison to histopathological findings. *Bangladesh Med Res Council Bull* 37:92–96.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K (2012) Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology*

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Harris GJ, Plotkin SR, Maccollin M, Bhat S, Urban T, Lev MH, Slattery WH (2008) Three-dimensional volumetrics for tracking vestibular schwannoma growth in neurofibromatosis type II. *Neurosurgery* 62:1314–1319; discussion 1319–1320.
- Hartmann G, Schlegel W (2006) Physikalische Grundlagen. In: Wannenmacher PDD med M, Debus PDD med J, Wenz PD med F (eds) *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg, pp 49–80
- Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, Kober B, Pastyr O, Lorenz WJ (1985) Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 11:1185–1192.
- Harun A, Agrawal Y, Tan M, Niparko JK, Francis HW (2012) Sex and Age Associations With Vestibular Schwannoma Size and Presenting Symptoms. *Otology & Neurotology* 33:1604–1610.
- Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Kuramitsu S, Yamamoto T (2013) Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery: Clinical article. *Journal of neurosurgery* 118:557–565.
- Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T (2011) Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. *J Neurosurg* 115:1078–86.
- Hayhurst C, Monsalves E, Bernstein M, Gentili F, Heydarian M, Tsao M, Schwartz M, van Prooijen M, Millar B-A, Ménard C, Kulkarni AV, Laperriere N, Zadeh G (2012) Predicting Nonauditory Adverse Radiation Effects Following Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: A Volume and Dosimetric Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 82:2041–2046.
- Henzel M, Hamm K, Sitter H, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R (2009) Comparison of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy of acoustic neurinomas according to 3-D tumor volume shrinkage and quality of life. *Strahlenther Onkol* 185:567–73.
- Herwadker A, Vokurka EA, Evans DGR, Ramsden RT, Jackson A (2005) Size and growth rate of sporadic vestibular schwannoma: predictive value of information available at presentation. *Otology & Neurotology* 26:86–92.
- Hietanen A, Era P, Sorri M, Heikkinen E (2004) Changes in hearing in 80-year-old people: a 10-year follow-up study. *Int J Audiol* 43:126–35.
- Hilding DA, House WF (1965) "Acoustic Neuroma": Comparison of traumatic and neoplastic. *Journal of Ultrastructure Research* 12:611–623.
- Hillman T, Chen DA, Arriaga MA, Quigley M (2010) Facial Nerve Function and Hearing Preservation Acoustic Tumor Surgery: Does the Approach Matter? *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 142:115–119.
- Hirsch A, Noren G (1988) Audiological findings after stereotactic radiosurgery in acoustic neurinomas. *Acta oto-laryngologica* 106:244–251.
- Hirsch A, Norén G, Anderson H (1979) Audiologic Findings after Stereotactic Radiosurgery in Nine Cases of Acoustic Neurinomas. *Acta Otolaryngol* 88:155–160.
- Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum Die Technik: Eine neue Dimension in der Strahlentherapie. [Online im Internet:] URL: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Die-Technik.112985.0.html> [Stand: 16.12.2013, 13:30]

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Hodapp N, Nanko N, Röhner F, Frommhold H (1994) Quality assurance for non-invasive patient fixation during stereotactic convergent beam irradiation. *Acta Neurochir Suppl* 62:101–4.
- Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ (2006) Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro-oncology* 8:27–37.
- Höger PH (2011) *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen ; mit 308 Tabellen*. Schattauer Verlag
- House WF (1968) Acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol* 88:576–577.
- Huang X, Caye-Thomasen P, Stangerup SE (2012) Distinct spontaneous shrinkage of a sporadic vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx*
- Huang X, Xu J, Xu M, Zhou LF, Zhang R, Lang L, Xu Q, Zhong P, Chen M, Wang Y, Zhang Z (2013) Clinical features of intracranial vestibular schwannomas. *Oncol Lett* 5:57–62.
- Hughes M, Skilbeck C, Saeed S, Bradford R (2011) Expectant Management of Vestibular Schwannoma: A Retrospective Multivariate Analysis of Tumor Growth and Outcome. *Skull Base* 21:295–302.
- International Commission on Radiation Units & Measurements (1993) Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Report 50 [Online im Internet:] URL: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50> [Stand: 13.12.2013, 15:05]
- International RadioSurgery Association (2006) Stereotactic Radiosurgery for Patients with Vestibular Schwannomas. Radiosurgery Practice Guideline Report #4: 06 [Online im Internet:] URL: <http://www.irsa.org/AN%20Guideline.pdf> [Stand: 13.12.2013, 15:10]
- Irving RM, Moffat DA, Hardy DG, Barton DE, Xuereb JH, Holland FJ, Maher ER (1997) A Molecular, Clinical and Immunohistochemical Study of Vestibular Schwannoma. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 116:426–430.
- Jacob A, Robinson LL, Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB (2007) Nerve of Origin, Tumor Size, Hearing Preservation, and Facial Nerve Outcomes in 359 Vestibular Schwannoma Resections at a Tertiary Care Academic Center. *The Laryngoscope* 117:2087–2092.
- Jean Régis, William Pellet, Christine Delsanti, Henry Dufour, Pierre Hughes Roche, Jean Marc Thomassin, Michel Zanaret, Jean Claude Peragut (2009) Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery*, 97(5), 1091-1100.
- Kagei K, Shirato H, Suzuki K, Isu T, Sawamura Y, Sakamoto T, Fukuda S, Nishioka T, Hashimoto S, Miyasaka K (1999) Small-field fractionated radiotherapy with or without stereotactic boost for vestibular schwannoma. *Radiotherapy and oncology* 50:341–347.
- Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA (2003) New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otology & neurotology* 24:642–649.
- Kaplan HS (1965) Current status of radiotherapy for neoplastic disease. *Disease-a-Month* 11:1–56.
- Kapoor S, Batra S, Carson K, Shuck J, Kharkar S, Gandhi R, Jackson J, Wemmer J, Terezakis S, Shokek O, Kleinberg L, Rigamonti D (2011) Long-term outcomes of vestibular schwannomas treated with fractionated stereotactic radiotherapy: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:647–53.
- Karam SD, Tai A, Steehler MK, Rashid A, Collins SP (2013) Frameless fractionated stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: a single-institution experience. *Front Oncol* 3:121.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Karjalainen S, Nuutinen J, Neittaanmäki H, Naukkarinen A, Asikainen R (1984) The incidence of acoustic neuroma in autopsy material. *Arch Otorhinolaryngol* 240:91–93.
- Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, Lu HH, Chiu JK, Butler EB, Gormley WB, Woo SY (2002) Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1410–21.
- Kauffmann GW, Moser EG, Sauer R (2006) *Radiologie mit StudentConsult-Zugang*: StudentConsult. Elsevier, Urban&FischerVerlag
- Kawrakow I, Fippel M, Friedrich K (1996) 3D electron dose calculation using a Voxel based Monte Carlo algorithm (VMC). *Medical Physics* 23:445–457.
- Kehwar TS, Rathore RP, Supe SJ, Gupta MK (1995) Many component model and its parameters to fractionated irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft.[et al]* 171:573.
- Khrais T, Romano G, Sanna M (2007) Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *The Journal of Laryngology & Otology*.
- Kim C H, Chung K W, Kong D S, Nam D H, Park, K., Kim, J H, Hong S H, Cho Y S, Chung W H, Lee J I (2010). Prognostic factors of hearing preservation after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(2), 214-218.
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993) *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Springer-Verlag
- Kohno M, Shinogami M, Yoneyama H, Nagata O, Sora S, Sato H (2012) Prognosis of Tinnitus After Acoustic Neuroma Surgery-Surgical Management of Postoperative Tinnitus. *World Neurosurg*
- Komatsuzaki A, Tsunoda A (2001) Nerve origin of the acoustic neuroma. *The Journal of Laryngology & Otology* 115:376–379.
- Kondziolka D (2012) Hearing after Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 117:874–5; discussion 875–6.
- Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD (2012) The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurg Focus* 33:E8.
- Koos WT, Spetzler RF, Lang J (1993) *Color atlas of microneurosurgery*. 1. Intracranial tumors. Thieme
- Kuhn F-P, Debus J, Reiser M (2011) *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag
- Labit-Bouvier C, Crebassa B, Bouvier C, Andrac-Meyer L, Magnan J, Charpin C (2000) Clinicopathologic growth factors in vestibular schwannomas: a morphological and immunohistochemical study of 69 tumours. *Acta oto-laryngologica* 120:950–954.
- Van de Langenberg R, Dohmen AJC, 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*Biophysics* 84:343–349.
- Larsson B, Lidén K, Sarby B (1974) Irradiation of small structures through the intact skull. *Acta Oncologica* 13:512–534.
- Larsson HBW, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB (1990) Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magnetic Resonance in Medicine* 16:117–131.
- Leksell L (1971) A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 137:763–765.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Leksell L (1983) Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:797–803.
- Leksell L (1951) The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chirurgica Scandinavica* 102:316.
- Li W, You L, Cooper J, Schiavon G, Pepe-Caprio A, Zhou L, Ishii R, Giovannini M, Hanemann CO, Long SB, Erdjument-Bromage H, Zhou P, Tempst P, Giacotti FG (2010) Merlin/NF2 Suppresses Tumorigenesis by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase CRL4DCAF1 in the Nucleus. *Cell* 140:477–490.
- Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK (2005) The prevalence of “ incidental” acoustic neuroma. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 131:241.
- Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D, Colin P (2012) Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: A prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiotherapy and Oncology*.
- Lohr F, Wenz F (2007) Vorwort. In: Frank Lohr, Frederik Wenz (eds) *Strahlentherapie kompakt (Second Edition)*. Urban & Fischer, Munich, p V
- Lyman JT, Phillips MH, Frankel KA, Levy RP, Fabrikant JI (1992) Radiation physics for particle beam radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 3:1–8.
- Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A (1990) Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 18:101–111.
- Di Maio S, Akagami R (2009) Prospective comparison of quality of life before and after observation, radiation, or surgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 111:855–62.
- Maniakas A, Saliba I (2012a) Conservative management versus stereotactic radiation for vestibular schwannomas: a meta-analysis of patients with more than 5 years’ follow-up. *Otol Neurotol* 33:230–8.
- Maniakas A, Saliba I (2012b) Microsurgery versus stereotactic radiation for small vestibular schwannomas: a meta-analysis of patients with more than 5 years’ follow-up. *Otol Neurotol* 33:1611–20.
- Martin TP, Senthil L, Chavda SV, Walsh R, Irving RM (2009) A protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 30:381–385.
- Matthies C, Samii M, Krebs S (1997) Management of Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Radiological Features in 202 Cases-Their Value for Diagnosis and Their Predictive Importance. *Neurosurgery* March 1997 40:469–482.
- Mautner V-F, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, Bokemeyer C, Hagel C, Friedrich RE, Panse J (2010) Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 12:14–18.
- Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ (2003) Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1390–6.
- Meijer OW, Vandertop WP, Lagerwaard FJ, Slotman BJ (2008) Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for bilateral vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neurosurgery* 62:A37–42; discussion A42–3.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Mendenhall WM, Friedman WA, Bova FJ (1994) Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for acoustic Schwannomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 28:803–810.
- Messerli SM, Prabhakar S, Tang Y, Mahmood U, Giovannini M, Weissleder R, Bronson R, Martuza R, Rabkin S, Breakefield XO (2006) Treatment of Schwannomas with an Oncolytic Recombinant Herpes Simplex Virus in Murine Models of Neurofibromatosis Type 2. *Human Gene Therapy* 17:20–30.
- Milligan BD, Pollock BE, Foote RL, Michael J. Link (2012) Long-term tumor control and cranial nerve outcomes following Gamma Knife surgery for larger-volume vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery* 116:598–604.
- Mindermann T, Schlegel I (2013) Grading of vestibular schwannomas and corresponding tumor volumes: ramifications for radiosurgery. *Acta Neurochir* 155:71–74.
- Moffat DA, Ballagh RH (1995) Rare tumours of the cerebellopontine angle. *Clinical Oncology* 7:28–41.
- Mohyuddin A, Vokurka E a., Evans D g. r., Ramsden R t., Jackson A (2003) Is clinical growth index a reliable predictor of tumour growth in vestibular schwannomas? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 28:85–90.
- Mulkens T, Parizel P, De Schepper A, van de Heyning P, Forton G, Martin J, Delaporte C (2008) Kernspintomographie des Akustikusneurinoms (Schwannoms): Eine retrospektive Studie von 89 Tumoren. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 158:362–367.
- Muracciole X, Regis J (2008) Radiosurgery and carcinogenesis risk.
- Murphy E S, Barnett G H, Vogelbaum M A, Neyman G, Stevens G H, Cohen B H, Elson P, VAssil A D, Suh J H (2011). Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery in patients with vestibular schwannomas: Clinical article. *Journal of neurosurgery*, 114(2), 432-440.
- Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M (2009) Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery* 64:654–61; discussion 661–3.
- Myrseth E, Møller P, Pedersen P-H, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M (2005) Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 56:927.
- Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M (2006) Untreated Vestibular Schwannoma: Vertigo Is A Powerful Predictor Forhealth-Related Quality of Life. *Neurosurgery* 59:67–76.
- Neuhauser HK, Brevern M von, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T (2005) Epidemiology of vestibular vertigo A neurologic survey of the general population. *Neurology* 65:898–904.
- Obersteiner H, Redlich E (1894) Ueber wesen und pathogenese der tabischen hinterstrangsdegeneration.
- Ogawa K, Kanzaki J, Ogawa S, Yamamoto M, Ikeda S, Shiobara R (1991) The growth rate of acoustic neuromas. *Acta Otolaryngol Suppl* 487:157–163.
- Osborn AG, Harnsberger HR (2006) *Head and Neck, Brain, Spine: Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy*, Int. Lippincott Williams & Wilkins

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE (2011) Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol* 103:1–17.
- Park CE, Park BJ, Lim YJ, Yeo SG (2011) Functional outcomes in retrosigmoid approach microsurgery and gamma knife stereotactic radiosurgery in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268:955–9.
- Peyre M, Goutagny S, Bah A, Bernardeschi D, Larroque B, Sterkers O, Kalamarides M (2013) Conservative Management of Bilateral Vestibular Schwannomas in Neurofibromatosis Type 2 Patients: Hearing and Tumor Growth Results. *Neurosurgery*.
- Ph.D NH, Nanko N, Röhner F, Frommhold H (1994) Quality Assurance for Non-Invasive Patient Fixation During Stereotactic Convergent Beam Irradiation. In: Lindquist APDC, Kondziolka APDD, Loeffler APDJS (eds) *Advances in Radiosurgery*. Springer Vienna, pp 101–104
- Plotkin SR, Halpin C, McKenna MJ, Loeffler JS, Batchelor TT, Barker FG (2010) Erlotinib for Progressive Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis 2 Patients. *Otology & Neurotology* 31:1135–1143.
- Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ, Barker FG (2012) Bevacizumab for Progressive Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2. *Otology & Neurotology* 33:1046–1052.
- Podgorsak EB, Olivier A, Pla M, Lefebvre P-Y, Hazel J (1988) Dynamic stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 14:115–126.
- Pollock BE, Driscoll CL, 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* 59:77–85.
- Pötter U-PD med R, Georg U-PD-IDD, Handl-Zeller U-PD med L, Kranz D med A, Selzer U-PD med E (2010) Strahlentherapie. In: Hiddemann PD med W, Bartram PD med CR (eds) *Die Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg, pp 437–468
- Powell C, Micallef C, Gonsalves A, Wharram B, Ashley S, Brada M (2011) Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): predicting the risk of hydrocephalus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1143–50.
- Preston-Martin S, Thomas DC, Wright WE, Henderson BE (1989) Noise trauma in the aetiology of acoustic neuromas in men in Los Angeles County, 1978-1985. *Br J Cancer* 59:783–786.
- Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S (2006) Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro-oncology* 8:1–11.
- Putz R (2006) *Atlas der Anatomie des Menschen* 1, 1., Elsevier, Urban & Fischer, München; Jena
- Radner H, Blümcke I, Reifenberger G, Wiestler O (2002) Die neue WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems 2000: Pathologie und Genetik. *Der Pathologe* 23:260–283.
- Ramsden RT (1995) The bloody angle: 100 years of acoustic neuroma surgery. *J R Soc Med* 88:464P–468P.
- Rasmussen R, Claesson M, Stangerup S-E, Roed H, Christensen IJ, Cayé-Thomasen P, Juhler M (2012) Fractionated Stereotactic Radiotherapy of Vestibular Schwannomas Accelerates Hearing Loss. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 83:e607–e611.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, Zanaret M, Peragut JC (2002) Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery* 97:1091–1100.
- Reifenberger G, Blümcke I, Pietsch T, Paulus W Pathology and Classification of Tumors of the Nervous System. In: Tonn J-C, Grossman SA, Rutka JT, Westphal M (eds) *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, pp 3–72
- Roberto Spiegelmann, Zvi Lidar, Jana Gofman, Dror Alezra, Moshe Hadani, Raphael Pfeffer (2009) Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery*, 94(1), 7-13.
- Roos DE, Potter AE, Brophy BP (2012) Stereotactic Radiosurgery for Acoustic Neuromas: What Happens Long Term? *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 82:1352–1355.
- Roos DE, Potter AE, Zacest AC (2011) Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiotherapy and Oncology* 101:420–424.
- Roosli C, Linthicum, Jr. FH, Cureoglu S, Merchant SN (2012) What Is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas? *Audiol Neurootol* 17:121–125.
- Rosahl S, Hamm K (2011) Das Akustikusneurinom. *Brainstorm* 1: 38-40
- Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR, Martuza RL, Superneau DW, Conneally PM, Gusella JF (1987) Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 329:246–248. [Online im Internet:] URL: http://www.hirntumorhilfe.de/fileadmin/inhalte/dokumente/Akustikusneurinom_Brainstorm_15_2011.pdf [Stand: 13.12.2013, 15:15]
- Samii M, Gerganov V, Samii A (2008a) Hearing Preservation after Complete Microsurgical Removal in Vestibular Schwannomas. In: Régis J, Roche P-H (eds) *Progress in Neurological Surgery*. KARGER, Basel, pp 136–141
- Samii M, Gerganov V, Samii A (2008b) Microsurgery management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2: indications and results. *Prog Neurol Surg* 21:169–75.
- Samii M, Matthies C (1997) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery* 40:248–60; discussion 260–2.
- Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N (2011) A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Bioelectromagnetics* 32:85–93.
- Sauer R (2009) *Strahlentherapie und Onkologie*. Elsevier, Urban&FischerVerlag
- Schlegel U (2003) *Neuroonkologie*. Georg Thieme Verlag
- Schlegel W, Pastyr O, Bortfeld T, Gademann G, Menke M, Maier-Borst W (1993) Stereotactically guided fractionated radiotherapy: technical aspects. *Radiotherapy and Oncology* 29:197–204.
- Schmidt RF, Boghani Z, Choudhry OJ, Eloy JA, Jyung RW, Liu JK (2012) Incidental vestibular schwannomas: a review of prevalence, growth rate, and management challenges. *Neurosurg Focus* 33:E4.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, Christensen HC, Feychting M, Hepworth SJ, Johansen C, Klæboe L, Lönn S, McKinney PA, Muir K, Raitanen J, Salminen T, Thomsen J, Tynes T (2005) Mobile phone use and risk of acoustic neuroma:

- results of the Interphone case-control study in five North European countries. *British Journal of Cancer* 93:842–848.
- Seegenschmiedt MH (2006) Nebenwirkungen. In: Wannemacher PDD med M, Debus PDD med J, Wenz PD med F (eds) *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg, pp 229–284
- Selesnick SH, Johnson G (1998) Radiologic surveillance of acoustic neuromas. *Am J Otol* 19:846–9.
- Shaffer BT, Cohen MS, Bigelow DC, Ruckenstein MJ (2010) Validation of a disease-specific quality-of-life instrument for acoustic neuroma. *The Laryngoscope* 120:1646–1654.
- Shiple WU TJ (1979) Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA* 241:1912–1915.
- Smirniotopoulos JG, Yue NC, Rushing EJ (1993) Cerebellopontine angle masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 13:1131–1147.
- Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP (2005) Conservative Management of Acoustic Neuroma: A Meta-Analysis and Proposed Treatment Algorithm. *The Laryngoscope* 115:450–454.
- Stangerup S-E, Caye-Thomasen P (2012) Epidemiology and Natural History of Vestibular Schwannomas. *Otolaryngologic Clinics of North America* 45:257–268.
- Stewart TJ, Liland J, Schuknecht HF (1975) Occult schwannomas of the vestibular nerve. *Arch Otolaryngol* 101:91–95.
- Stone JL (1999) Sir Charles Ballance: pioneer British neurological surgeon. *Neurosurgery* 44:610–631; discussion 631–632.
- Stonecypher MS, Chaudhury AR, Byer SJ, Carroll SL (2006) Neuregulin Growth Factors and Their ErbB Receptors Form a Potential Signaling Network for Schwannoma Tumorigenesis. *Journal of Neuropathology* 65:162–175.
- Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, Cheung SW, Parsa AT (2011) Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics. *J Neurosurg* 114:359–66.
- Sun S, Liu A (2012) Long-term follow-up studies of Gamma Knife surgery with a low margin dose for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 117 Suppl: 57–62.
- Suzuki M, Hashimoto S, Kano S, Okitsu T (2010) Prevalence of acoustic neuroma associated with each configuration of pure tone audiogram in patients with asymmetric sensorineural hearing loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 119:615.
- Szeimies RM (2010) *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*; 167 Tabellen. Georg Thieme Verlag
- Szmigielski S (2013) Cancer risks related to low-level RF/MW exposures, including cell phones. *Electromagn Biol Med*.
- Tanbouzi Hussein S, Piccirillo E, Taibah A, Paties CT, Rizzoli R, Sanna M (2011) Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: A case report and review of the literature. *The Laryngoscope* 121:923–928.
- Tos M, Stangerup S-E, Caye-Thomasen P, Tos T, Thomsen J (2004) What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 130:216.
- Treleaven J (2006) Dizziness handicap inventory (DHI). *Australian Journal of Physiotherapy* 52:67.

LITERATURVERZEICHNIS - QUELLENVERZEICHNIS

- Tripathy K, Mallik R, Mishra A, Misra D, Rout N, Nayak P, Samantray S, Rath J (2010) A Rare Malignant Triton Tumor. *Case Rep Neurol* 2:69–73.
- Tschan D-PR, Wiltink J, Best C, Bense S, Dieterich M, Beutel ME, Eckhardt-Henn A (2008) Validation of the German version of the Vertigo Symptom Scale (VSS) in patients with organic or somatoform dizziness and healthy controls. *Journal of neurology* 255:1168–1175.
- Tschan R, Wiltink J, Best C, Beutel M, Dieterich M, Eckhardt-Henn A Deutschsprachige Validierung des Vertigo Handicap Questionnaire (VHQ) anhand einer Patientenstichprobe mit vestibulärem und somatoformem Schwindel. *PPmP-Psychotherapie. Psychosomatik. Medizinische Psychologie* 60:e1–e12.
- Turner MC, Krewski D, Armstrong BK, Chetrit A, Giles GG, Hours M, McBride ML, Parent M-É, Sadetzki S, Siemiatycki J, Woodward A, Cardis E (2013) Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study: pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand. *Cancer Causes & Control*.
- Varughese JK, Breivik CN, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M (2012) Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Journal of Neurosurgery* 116:706–712.
- Volz-Sidiropoulou E, Takahama J, Gauggel S, Westhofen M (2010) Das „Dizziness Handicap Inventory“: Erste psychometrische Kennwerte einer Deutschen Version. *Laryngo-Rhino-Otologie* 89:418–423.
- Wannenmacher M, Debus J, Wenz F (2006) *Strahlentherapie*. Springer
- Weber K-J, Wenz F (2006) Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannenmacher PDD med M, Debus PDD med J, Wenz PD med F (eds) *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg, pp 11–48
- Welling DB, Packer MD, Chang L-S (2007) Molecular studies of vestibular schwannomas: a review. [Miscellaneous Article]. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* October 2007 15:341–346.
- Wigand ME, Haid T, Berg M (1989) The enlarged middle cranial fossa approach for surgery of the temporal bone and of the cerebellopontine angle. *Arch Otorhinolaryngol* 246:299–302.
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL (2009) Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 123:124–133.
- Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle M, Perry A (2007) Neuropathology for the Neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1633–1638.
- Withers, H. Rodney; Thames, Howard D. (1988) Dose Fractionation and Volume Effects in Normal Tissues and tumors: *American Journal of Clinical Oncology*. 11. Jg., Nr. 3, S. 313-329.
- Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A (2013) What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 3.
- Xenellis JE, Linthicum FH (2003) On the myth of the glial/schwann junction (Obersteiner-Redlich zone): origin of vestibular nerve schwannomas. *Otology & neurotology* 24:1.
- Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, Eschbacher J, Weisskopf P, Porter RW (2013) Malignant Transformation of a Vestibular Schwannoma After Gamma Knife Radiosurgery. *World Neurosurgery* 79:593.e1–593.e8.
- Yang HC, Kano H, Awan NR, Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Novotny J, Bhatnagar JP, Kondziolka D (2011) Gamma Knife radiosurgery for larger-volume vestibular schwannomas. Clinical article. *J Neurosurg* 114:801–7.

LITERATURVERZEICHNIS - FRAGEBOGEN UND INFORMATION

- Yener, U., Avsar, T., Akgün, E., Şeker, A., Bayri, Y., & Kılıç, T. (2012). Assessment of antiangiogenic effect of imatinib mesylate on vestibular schwannoma tumors using in vivo corneal angiogenesis assay. *Journal of Neurosurgery* 117.4 (2012): 697-704.
- Ylikoski J, Palva T, Collan Y (1978) Eighth nerve in acoustic neuromas. Special reference to superior vestibular nerve function and histopathology. *Arch Otolaryngol* 104:532–537.
- Yomo S, Carron R, Thomassin JM, Roche PH, Régis J (2012) Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 117:877–85.
- Zang KD (1982) Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 6:249–274.
- Committee on Hearing and Equilibrium (1995) Guidelines for the Evaluation of Hearing Preservation in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma): Committee on Hearing and Equilibrium. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 113:179–180.

6.2Fragebogen und Information

Fragebogen zur Strahlentherapie des Akustikusneurinoms

Vielen Dank im Voraus für das Ausfüllen des Fragebogens!

1) Waren Sie berufstätig...

| | | | |
|---|---|---|---|
| ..vor Beginn der Strahlentherapie? | ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
| Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| | | | Renter/in <input type="checkbox"/> |

2) Konnten sie ihrem Alltag und/oder Haushalt nachgehen...

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| ...vor Beginn der Strahlentherapie? | ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
| Ja <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> |
| Gerade so <input type="checkbox"/> | Gerade so <input type="checkbox"/> | Gerade so <input type="checkbox"/> | Gerade so <input type="checkbox"/> |
| Nein <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

3) Bemerkten Sie Nebenwirkungen.....

| | |
|---|---|
| ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? |
| Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| falls ja, welche: | falls ja, welche: |
| <hr/> | <hr/> |
| <hr/> | <hr/> |

4) Können/konnten Sie noch problemlos telefonieren?

| | | | |
|---|---|---|---|
|vor Beginn der Strahlentherapie? | ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
| <u>Rechtes Ohr:</u> | <u>Rechtes Ohr:</u> | <u>Rechtes Ohr:</u> | <u>Rechtes Ohr:</u> |
| Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| <u>Linkes Ohr:</u> | <u>Linkes Ohr:</u> | <u>Linkes Ohr:</u> | <u>Linkes Ohr:</u> |
| Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

5) Wie hat sich ihr Hörvermögen seit der Strahlentherapie entwickelt?

| ...6 Monate nach Strahlentherapie? | | | | Heute/ gegenwärtig? | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| <u>Rechtes Ohr:</u> | | <u>Linkes Ohr:</u> | | <u>Rechtes Ohr:</u> | | <u>Linkes Ohr:</u> | |
| besser | <input type="checkbox"/> | besser | <input type="checkbox"/> | besser | <input type="checkbox"/> | besser | <input type="checkbox"/> |
| gleich | <input type="checkbox"/> | gleich | <input type="checkbox"/> | gleich | <input type="checkbox"/> | gleich | <input type="checkbox"/> |
| schlechter | <input type="checkbox"/> | schlechter | <input type="checkbox"/> | schlechter | <input type="checkbox"/> | schlechter | <input type="checkbox"/> |

6) Bestehen/bestanden Schwindelanfälle oder Gangunsicherheit?

|vor Beginn der Strahlentherapie? | ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
|---|---|---|---|
| Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> |
| | | <u>Falls Ja:</u> | <u>Falls Ja:</u> |
| | | besser <input type="checkbox"/> | besser <input type="checkbox"/> |
| | | gleich <input type="checkbox"/> | gleich <input type="checkbox"/> |
| | | schlechter <input type="checkbox"/> | schlechter <input type="checkbox"/> |

7) Haben/hatten sie ein taubes Gefühl (Pelzigkeit) im Gesicht?

| ...vor Beginn der Strahlentherapie? | ...während der Strahlentherapie? | ...6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
|---|---|---|---|
| Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> |
| <u>Falls ja welche Seite?</u> | <u>Falls ja welche Seite?</u> | <u>Falls ja:</u> | <u>Falls ja:</u> |
| Rechts <input type="checkbox"/> | Rechts <input type="checkbox"/> | besser <input type="checkbox"/> | besser <input type="checkbox"/> |
| Links <input type="checkbox"/> | Links <input type="checkbox"/> | gleich <input type="checkbox"/> | gleich <input type="checkbox"/> |
| | | schlechter <input type="checkbox"/> | schlechter <input type="checkbox"/> |
| | | <u>Welche Seite?</u> | <u>Welche Seite?</u> |
| | | Rechts <input type="checkbox"/> | Rechts <input type="checkbox"/> |
| | | Links <input type="checkbox"/> | Links <input type="checkbox"/> |

8) Haben/hatten sie Lähmungen im Gesicht oder hängende Mundwinkel?

LITERATURVERZEICHNIS - FRAGEBOGEN UND INFORMATION

|vor Beginn der Strahlentherapie? |während der Strahlentherapie? |6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
|---|---|---|---|
| Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> |
| <u>Falls ja, welche Seite?</u> | <u>Falls ja, welche Seite?</u> | <u>Falls ja:</u> | <u>Falls ja:</u> |
| Rechts <input type="checkbox"/> | Rechts <input type="checkbox"/> | besser <input type="checkbox"/> | besser <input type="checkbox"/> |
| Links <input type="checkbox"/> | Links <input type="checkbox"/> | gleich <input type="checkbox"/> | gleich <input type="checkbox"/> |
| | | schlechter <input type="checkbox"/> | schlechter <input type="checkbox"/> |

9) Bestand bei Ihnen ein Tinnitus (pfeifendes oder summendes Ohrgeräusch)?

| ..vor Beginn der Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
|---|---|
| Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

10) Wann und wo hatten sie ihre letzte Kernspintomographie (MRT = Bild in der Röhre)?

Wann: _____ . _____ . _____ (Tag.Monat.Jahr)

Name des Arztes oder der Praxis/Klinik: _____

Wurde bei Ihnen ein Rezidiv (Vergrößerung des Nerventumors) festgestellt?

Nein Ja **11) Wurde bei Ihnen im Falle eines Rezidivs noch einmal an derselben Seite eine Operation durchgeführt?**• Nein

• Wenn ja: - Operation durch die Neurochirurgie ?

 - Operation durch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt ?

12) Wie zufrieden sind/waren sie mit der Strahlentherapie?

|während der Strahlentherapie? |6 Monate nach Strahlentherapie? | Heute/ gegenwärtig? |
|--|--|--|
| Voll und ganz zufrieden <input type="checkbox"/> | Voll und ganz zufrieden <input type="checkbox"/> | Voll und ganz zufrieden <input type="checkbox"/> |
| Zufrieden <input type="checkbox"/> | Zufrieden <input type="checkbox"/> | Zufrieden <input type="checkbox"/> |
| Weniger zufrieden <input type="checkbox"/> | Weniger zufrieden <input type="checkbox"/> | Weniger zufrieden <input type="checkbox"/> |
| Unzufrieden <input type="checkbox"/> | Unzufrieden <input type="checkbox"/> | Unzufrieden <input type="checkbox"/> |



Radiologisches Zentrum

 UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
 Klinik für Strahlenheilkunde / Medizinisches Versorgungszentrum
 Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg

Klinik für Strahlenheilkunde
Medizinisches Versorgungszentrum

Empfängeradresse

Freiburg, 9. Oktober 2014

Persönliches Schreiben an Sie

Sehr geehrte/r _____,

Sie wurden in den letzten Jahren in der Klinik für Strahlenheilkunde der Uniklinik Freiburg behandelt.

Auch wenn diese Behandlung schon längere Zeit zurückliegt, wäre es uns wichtig, Informationen zu ihrem Gesundheitszustand zu haben, da wir die Langzeitergebnisse unserer Therapie bezogen auf Akustikusneurinome (gutartige Wucherungen des Hörnerven) untersuchen möchten. Damit möchten wir zukünftigen Patienten weiterhelfen und auch gerne Ihnen die Ergebnisse dieser Untersuchung mitteilen!

Ihre Teilnahme bedeutet für Sie lediglich den Fragebogen auszufüllen und damit einverstanden zu sein, dass wir mit Ihren Antworten die Langzeitergebnisse unserer Behandlung untersuchen. Wir werden Ihre Daten weiterhin vertraulich behandeln und keine persönlichen Daten veröffentlichen!

Wir würden Sie ganz herzlich bitten, den Ihnen zugesandten Fragebogen auszufüllen und ebenfalls die beiliegende „Einverständniserklärung zur Studienteilnahme“ mit „teilnehmen“ anzukreuzen.

Fragebogen und Einverständniserklärung senden Sie dann im beiliegenden bereits frankierten Briefumschlag an uns zurück. Ihre gesamte aktive Studienteilnahme basiert auf der Beantwortung des Fragebogens. Es gibt keine zusätzlichen Nachsorgetermine oder Untersuchungen!

Sollten Sie Schwierigkeiten dabei haben, den Fragebogen auszufüllen, bitten wir um kurze Kontaktaufnahme unter der Telefon-Nr. 0761/155-1579 oder der 0176/223-52661. Wir sind Ihnen gerne behilflich und werden Sie gerne zurückrufen!

Ansonsten schon einmal vielen Dank im Voraus!

Mit freundlichen Grüßen,

Christina Engelhard (medizinische Doktorandin)
 und Dr. Nicole Wiedenmann (Ärztin in der Klinik für Strahlenheilkunde)



UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Klinik für Strahlenheilkunde /
Medizinisches Versorgungszentrum
 Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg

Radiologisches Zentrum

Klinik für Strahlenheilkunde
Medizinisches Versorgungszentrum

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

“ Langzeitergebnisse nach Radiotherapie des Akustikusneurinoms “

1. Ich bin über Ziele und Ablauf der Studie aufgeklärt worden.
2. Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Befragung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann.
3. Ich wurde über den Umgang mit personenbezogenen Daten informiert. Die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten werden beachtet. Daten werden ausschließlich in anonymisierter Form weitergegeben. Die Auflagen des Datenschutzgesetzes werden beachtet.
4. Das Informationsblatt zur Studie habe ich erhalten.
5. An der Befragung der Klinik für Strahlenheilkunde zum Akustikusneurinom möchte ich:

teilnehmen.

nicht teilnehmen aus folgenden Gründen:

nicht teilnehmen ohne Angabe von Gründen.

Name des(r) Patienten(in)

Unterschrift des(r) Patienten(in)

Ort, Datum



Department of Radiation Oncology
 University Hospital Freiburg

Robert-Koch-Straße 3
 D - 79106 Freiburg Germany

Radiologisches Zentrum

Klinik für Strahlenheilkunde
Medizinisches Versorgungszentrum

Letter of agreement

“ Long-time results after radiotherapy of the acoustic neurinoma ”

1. I got informed about ambitions and order of the study. [Ich bin über Ziele und Ablauf der Studie aufgeklärt worden.]
2. I got informed, that my participation in that study is absolutely voluntary and that my agreement can get cancelled without drawbacks everytime and without a reason. [Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Befragung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann.]
3. I got informed about the handling of personal data. The medical confidentiality and the handling of personal data will be considered. Data will exclusively handed out anonymously. Requirements of data privacy protection will be considered. [Ich wurde über den Umgang mit personenbezogenen Daten informiert. Die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten werden beachtet. Daten werden ausschließlich in anonymisierter Form weitergegeben. Die Auflagen des Datenschutzgesetzes werden beachtet.]
4. I recieved the the information form about the study. [Das Informationsblatt zur Studie habe ich erhalten.]
5. I will...

participate

not participate because of following reasons:

not participate without giving reasons...

...in the survey of the Department of Radiation Oncology of the University Hospital Freiburg.

Name of the patient

Signature of the patient

Location, Date



UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Klinik für Strahlenheilkunde /
Medizinisches Versorgungszentrum
 Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg

Radiologisches Zentrum

Klinik für Strahlenheilkunde
Medizinisches Versorgungszentrum

Informationsblatt zur Studie

Langzeitergebnisse nach Radiotherapie des Akustikusneurinoms

Ziel der Arbeit ist die Erhebung der Langzeitergebnisse nach Strahlentherapie des Akustikusneurinoms im Rahmen einer medizinischen Dissertation. Alle Patienten, die aufgrund der Diagnose „Akustikusneurinom“ im Zeitraum von 1995 bis 2010 behandelt worden sind, werden hierzu schriftlich bzw. telefonisch kontaktiert. Gegenstand der Untersuchung sind die Tumorkontrolle sowie Aspekte der Lebensqualität. Zur Erfassung der Lebensqualität werden Sie nach Berufstätigkeit und Bewältigungsfähigkeit des Alltags während der Strahlentherapie gefragt, sowie nach Verträglichkeit der Therapie. Außerdem wird nach Funktion und möglicherweise bestehenden Einschränkungen der Hörfähigkeit, des Gleichgewichtsystems und der Gebiete des N. facialis und N. trigeminus gefragt.

Für die teilnehmenden Patienten ergibt sich der Vorteil, dass sie mit ihren Auskünften zu der medizinischen Forschung beitragen und die Klinik für Strahlenheilkunde Ihnen als Ansprechpartner zur Verfügung steht.

Hierzu wird Ihnen ein Fragebogen und eine Einverständniserklärung zusammen mit einem bereits frankierten Rückumschlag zugesendet. Zusätzlich werden Sie von der medizinischen Doktorandin (Frau Engelhard) telefonisch kontaktiert.

Mit den gesammelten Informationen aktualisieren wir unsere routinemäßig erhobenen Langzeitergebnisse zur Strahlentherapie des Akustikusneurinoms.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Das Einverständnis zur Studienteilnahme kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen werden.

Die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten werden gewährleistet. Die Auflagen des Datenschutzgesetzes werden beachtet.

Sollten sich Fragen ergeben, können Sie sich gerne telefonisch unter der Telefon-Nr. 0761/155-1579 oder der 0176/223-52661 mit uns in Verbindung setzen. Wir sind Ihnen gerne behilflich und werden Sie gerne zurückrufen!

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, sich mit den Unterlagen zu befassen!

Mit freundlichen Grüßen,

Christina Engelhard (Medizinische Doktorandin) und

Dr. Nicole Wiedenmann (Ärztin in der Klinik für
 Strahlenheilkunde)

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Klinik für Strahlenheilkunde /
Medizinisches Versorgungszentrum
Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg

Department of Radiation Oncology
University Hospital Freiburg

Robert-Koch-Straße 3
D - 79106 Freiburg Germany

Information about the study

“ Long-time results after radiotherapy of the acoustic neurinoma“

Aim of this work is the collection of long-time results after radiotherapy of the acoustic neuroma. All patients that got treated in the university hospital Freiburg because of „acoustic neuroma“ between 1995 and 2010 will get contacted. We want to look at the tumor control and quality life aspects.

You would help further patients if you help us with this project by filling out the questionnaire about the treatment you got in our clinic.

Attached you will see the questionnaire and the letter of agreement, that you should send back in the already postpaid envelope.

The participation in this study is absolutely voluntary. The agreement can get cancelled without drawbacks everytime and without a reason.

The medical confidentiality and the handling of personal data will be considered.

If you should have problems with the completion of the form, please contact us by E-mail: christina.engelhard@uniklinik-freiburg.de. We are looking forward to help you or to answer your questions!

Thanking you in anticipation!

Best regards,

Christina Engelhard (medical doctoral candidate)

and

Dr. Nicole Wiedenmann (Doctor in the Department of Radiation Oncology,
University Hospital Freiburg)

QUESTIONNAIRE

Radiotherapy of the acoustic neuroma

Please fill in the form/ mark with a cross and send it back until end of july

1) Have you been employed/working...

| | | | |
|---|--|--|--|
| ..before the beginning of the radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |6 months after radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Today? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> pensioner <input type="checkbox"/> |
|---|--|--|--|

2) Have you been able to manage your everyday life and household...

| | | | |
|---|--|--|--|
| ..before the beginning of the radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> Only satisfiable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> Only satisfiable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |6 months after radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> Only satisfiable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Today? Yes <input type="checkbox"/> Only satisfiable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
|---|--|--|--|

3) Have you noticed side effects.....

| | |
|---|---|
| ...while radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If yes, what: <hr style="border: 1px solid black;"/> <hr style="border: 1px solid black;"/> |6 months after radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If yes, what: <hr style="border: 1px solid black;"/> <hr style="border: 1px solid black;"/> |
|---|---|

4) Are you able/have you been able to telephone without problems?

| | | | |
|--|---|---|---|
| ..before the beginning of the radiotherapy? <u>Right ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <u>Left ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? <u>Right ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <u>Left ear:</u> |6 months after radiotherapy? <u>Right ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <u>Left ear:</u> | Today? <u>Right ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <u>Left ear:</u> |
|--|---|---|---|

| | | | |
|--|--|--|--|
| <u>Left ear:</u> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | |

5) How developed your sense of hearing since radiotherapy?

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| ...6 months after radiotherapy? | | | | Today? | | | |
| <u>Right ear:</u> | | <u>Left ear:</u> | | <u>Right ear:</u> | | <u>Left ear:</u> | |
| better | <input type="checkbox"/> | better | <input type="checkbox"/> | better | <input type="checkbox"/> | better | <input type="checkbox"/> |
| equal | <input type="checkbox"/> | equal | <input type="checkbox"/> | equal | <input type="checkbox"/> | equal | <input type="checkbox"/> |
| worse | <input type="checkbox"/> | worse | <input type="checkbox"/> | worse | <input type="checkbox"/> | worse | <input type="checkbox"/> |

6) Do you have or did you have problems with keeping your balance or walking (insecurity)?

| | | | |
|---|--|--|--|
| ..before the beginning of the radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | ...6 months after radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | Today? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> |
| | | <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> | <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> |

7) Do you have or did you have a numb feeling in parts of your face?

| | | | |
|---|--|---|---|
| ..before the beginning of the radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | ...6 months after radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> | Today? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> |
| <u>If yes, then which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> | <u>If yes, then which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> | <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> | <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> |
| | | <u>Which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> | <u>Which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> |

- 8)** Do you have/ did you have palsies of muscles in your face like hanging corners of the mouth?

| | | | |
|---|--|---|---|
| ..before the beginning of the radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> <u>If yes, then which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> | ...while radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> <u>If yes, then which side?</u> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> |6 months after radiotherapy? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> | Today? No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> <u>If yes:</u> Better <input type="checkbox"/> Equal <input type="checkbox"/> Worse <input type="checkbox"/> |
|---|--|---|---|

- 9)** Have you suffered a tinnitus (whistling or humming sound in the ear)?

| | |
|---|--|
| ..before the beginning of the radiotherapy? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | Today? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
|---|--|

- 10)** When and where have you made your last cernspintomotgraphy (MRT)?

When: _____ . _____ . _____ (Day.Month.Year)

Name of the doctor or the clinic: _____

Have you suffered a recurrence or did they find a significant growth of the acoustic neuroma?

No Yes

- 11)** How pleased are you/ have you been with the radiotherapy?

| | | |
|--|--|--|
| ...while radiotherapy? Totally pleased <input type="checkbox"/> Pleased <input type="checkbox"/> Less pleased <input type="checkbox"/> Displeased <input type="checkbox"/> |6 months after radiotherapy? Totally pleased <input type="checkbox"/> Pleased <input type="checkbox"/> Less pleased <input type="checkbox"/> Displeased <input type="checkbox"/> | Today? Totally pleased <input type="checkbox"/> Pleased <input type="checkbox"/> Less pleased <input type="checkbox"/> Displeased <input type="checkbox"/> |
|--|--|--|



UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Klinik für Strahlenheilkunde / Medizinisches Versorgungszentrum
Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg

Department of Radiation Oncology
University Hospital Freiburg

Robert-Koch-Straße 3
D - 79106 Freiburg Germany

Address

Freiburg, 2011-06-24

Personal letter:

Dear _____,

You've gotten treated in the Clinic of Radiotherapy of the University Hospital Freiburg in 2003.

Although the treatment was some time ago, it would be important for us to get informations about the state of your health at the moment, because we will examine the long-time results of the radiotherapy of acoustic neuromas. With these informations we want to help future patients and are also willing to send you the results of our study if you are interested in it.

Your participation would only include the completion of the enclosed form/questionnaire concerning the treatment and treatment conditions while radiotherapy of the acoustic neuroma and your acceptance, that we will be allowed to use your answers for the examination of the long-time results in this clinic. We will treat your personal informations as strictly confidential and NOT publish personal data!

We would cordially ask for your completion of the enclosed form and attaching your signature on the enclosed consent form, marking „I will participate“ with a cross.

It would be great if you would send us the questionnaire and the consent form back! In general we would have added a postpaid envelope, but it's not possible for the clinic to do that for Great Britain. So it would be really nice if you could send the form back anyway!

Your whole participation is based on the completion of the questionnaire. There is NO additional examination or forms that you will get sent!

If you should have problems with the completion of the form, please contact us by E-mail: christina.engelhard@uniklinik-freiburg.de. We are looking forward to help you or to answer your questions!

Thanking you in anticipation!

Best regards,

Christina Engelhard (medical doctoral candidate) and

Dr. Nicole Wiedenmann (Doctor in the Department of Radiation Oncology,
University Hospital Freiburg)

6.3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| BERA | brainstem evoked response potentials |
| Cm | Zentimeter |
| cm ³ | Kubikzentimeter |
| C | cystisch |
| CCT | kranielle Computertomographie |
| CGI | Clinical Growth Index |
| Co-60 | Cobalt 60 |
| CT | Computertomographie |
| CBTRUS | Central Brain Tumor Registry of the United States |
| dB | Dezibel |
| E | evaluabel |
| ED | Einzeldosis |
| FNE | Fazialisnervenerhalt |
| FNP | Fazialisneuropathie |
| GD | Gesamtdosis |
| GK | Gamma-Knife |
| Gy | Gray |
| GR | Gardner-Robertson-Einteilung |
| HZ | Hertz |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Strahlentherapie |
| J | Jahre |
| JHMR | jährliche Hörminderungsrate |
| k.A. | keine Angabe |
| KMS | Kaplan-Meier-Schätzer |
| KMF | Kaplan-Meier-Funktion |
| KNB | klinischen Nachbeobachtungszeit (in Monaten) |
| kHz | Kilohertz |
| LACCSP | Los Angeles County Cancer Surveillance Program |
| LINAC | Linearbeschleuniger |
| max. | maximal |
| Med. | Median |

| | |
|----------------|--|
| MF | middle fossa approach |
| min. | minimal |
| mm | Millimeter |
| MW | Mittelwert |
| MZU | Multizentrische Untersuchung |
| N. | Nervus |
| NF-2 | Neurofibromatose Typ 2 |
| mean | Mittelwert |
| MeV | Megaelektronenvolt |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PNS | Peripheres Nervensystem |
| RC | Radiochirurgie |
| RLK | radiologische Lokalkontrolle (in Monaten) |
| S | solid |
| Se | serviceable |
| SEER | The Surveillance Epidemiology and End Results database |
| SFS | Stereotaktisch Fraktionierte Strahlentherapie |
| SO | subokzipital (retrosigmoidal) |
| T ₁ | T-1 gewichtete Sequenz |
| TNE | Trigeminusnervenerhalt |
| TNP | Trigeminusneuropathie |
| UCSF | University of California, San Francisco |
| VEMPs | Vestibulär-evozierte myogene Potentiale |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

6.4 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1-1: Symptome nach Häufigkeit nach Samii et Matthies und Huang et al. | 21 |
| Tabelle 1-2: Allgemeine Strahlenfolgen in akut und chronisch unterteilt aufgelistet nach Organ, Gewebe und Symptomatik (nach Frank Lohr und Frederik Wenz 2007; Seegenschmiedt 2006)..... | 37 |
| Tabelle 1-3: Die Tabelle zeigt spezielle Toleranzdosen für Gewebetypen, die radiogener Strahlung ausgesetzt sind (Emami et al. 1991; Lohr und Wenz 2007)..... | 41 |
| Tabelle 2-1: VS-Charakteristika vor Therapie | 62 |
| Tabelle 2-2: Zentrumspezifisch unterteilte Eigenschaften der VS vor Therapie | 77 |
| Tabelle 2-3: Eigenschaftsverteilung nach sporadische VS (RC, SFST) und NF-2-Vorliegen | 79 |
| Tabelle 2-4: Eigenschaftstabelle für weitere Symptome, Kennzeichen und Graduierungen für RC, SFST und NF-2..... | 81 |
| Tabelle 2-5: Gesamt- und Einzeldosis in Gy verteilt auf die behandelten VS..... | 92 |
| Tabelle 2-6: Übersicht über verwendete Fraktionen und Isodosen | 93 |
| Tabelle 2-7: Prävalenz von Nutzgehör, Gardner-Robertson- und AAO-HNS-Klassifikation vor RC oder SFST | 98 |
| Tabelle 2-8: Koos-Klassifikation | 101 |
| Tabelle 2-9: Erweiterte Koos-Klassifikation durch Mindenberg et al. (MKOOS)..... | 102 |
| Tabelle 2-10: Einteilung aller VS nach maximalem Tumordurchmesser | 105 |
| Tabelle 2-11: Tumorumfänge in acht Grade | 105 |
| Tabelle 2-12: Koos-Klassifikation und erweiterte Koos-Klassifikation nach M-KOOS für RC | 106 |
| Tabelle 2-13: Einteilung nach maximalem Durchmesser für VS vor RC | 106 |
| Tabelle 2-14: Einteilung Koos- und modifizierte Koos-Klassifikation (M-Koos) für SFST..... | 107 |
| Tabelle 2-15: Tumormasse in 5 Graden nach Durchmesser | 107 |
| Tabelle 2-16: Klassifikation der Fazialispareesen (auch Spasmus) modifiziert nach House-Brackmann und A. Arnold (Artikel Schweiz Med Forum. S. 102 Tabelle 2.16) | 108 |
| Tabelle 2-17: modifiziert nach Kanzaki et al. 2003 | 108 |
| Tabelle 2-18: Modifizierte Einteilung für Vertigo und Gangunsicherheit (GU) | 109 |
| Tabelle 2-19: Grading für unerwünschte Wirkungen (UW) nach Dauer und Schwere (nach Kanzaki et al. 2003) | 109 |
| Tabelle 2-20: Hörgrade nach AAO-HNS vor RT | 113 |
| Tabelle 2-21: Gardner-Robertson-Grad vor RT | 113 |
| Tabelle 2-22: Nutzgehörvorliegen vor RT | 114 |
| Tabelle 2-23: Lagetypen der VS..... | 116 |
| Tabelle 2-24: Tumorumfängeinteilung in 4 Grade nach PTV | 116 |
| Tabelle 2-25: Tumorumfängeinteilung in 8 Grade nach PTV | 116 |
| Tabelle 2-26: Größeneinteilung nach maximalem Durchmesser | 117 |
| Tabelle 2-27: Modifizierte Einteilung nach Koos | 117 |
| Tabelle 2-28: Einteilung nach Koos..... | 117 |
| Tabelle 2-29: Mediane und Mittelwerte für alle VS | 118 |
| Tabelle 2-30: Mediane und Mittelwerte für sporadische VS für RC | 118 |
| Tabelle 2-31: Mediane und Mittelwerte für sporadische VS für SFST | 118 |
| Tabelle 2-32: Mediane und Mittelwerte für NF-2-assoziierte VS..... | 119 |
| Tabelle 2-33: Tinnitusprävalenz vor RT | 119 |
| Tabelle 2-34: Prävalenz Fazialisparese vor RT | 120 |
| Tabelle 2-35: Fazialispareesen vor RT nach House-Brackmann..... | 120 |
| Tabelle 2-36: Prävalenz der Trigeminopathien vor RT | 121 |
| Tabelle 2-37: Prävalenz Gangunsicherheit vor RT | 121 |
| Tabelle 2-38: Gangunsicherheit vor RT | 121 |
| Tabelle 2-39: Vertigo vor RT | 122 |
| Tabelle 2-40: Vertigo grade vor RT | 122 |
| Tabelle 2-41: Häufigkeiten der ED in Gy im Rahmen der RC für die drei Zentren | 123 |
| Tabelle 2-42: Häufigkeiten der GD in Gy im Rahmen der SFST in den drei Zentren | 123 |
| Tabelle 2-43: Häufigkeiten der ED in Gy im Rahmen der SFST in den drei Zentren | 123 |
| Tabelle 2-44: ED in Gy und Anzahl der Fraktionen für SFST | 124 |
| Tabelle 2-45: Prozentuale Verteilung der Verabreichung verschiedener Einzeldosen..... | 124 |
| Tabelle 2-46: Häufigkeiten der Fraktionierungen im Rahmen der SFST in den drei Zentren..... | 124 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Tabelle 2-47: Überblick über angewendete GD und ED für RC und SFST in allen drei Zentren | 125 |
| Tabelle 2-48: Photonen in der drei Zentren..... | 125 |
| Tabelle 2-49: Verteilung der ED in \leq und $>$ 13 Gy für die drei Zentren..... | 126 |
| Tabelle 3-1: Tabellarischer Überblick nach Therapiezentren aufgeteilt..... | 128 |
| Tabelle 3-2: Tabellarischer Überblick mit und ohne NF-2-Trennung | 130 |
| Tabelle 3-3: Häufigkeitsstatistik für alle VS unterteilt in RC, SFST und NF-2-assoziierte VS | 134 |
| Tabelle 3-4: Überblick über das Tumorverhalten für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS für RC und SFST..... | 135 |
| Tabelle 3-5: Charakteristika progredienter VS | 136 |
| Tabelle 3-6: Prognose nach RC | 137 |
| Tabelle 3-7: Prognose nach SFST | 138 |
| Tabelle 3-8: Prognose für NF-2-assoziierte VS | 138 |
| Tabelle 3-9: Charakteristika regredienter VS | 146 |
| Tabelle 3-10: Prävalenz von Nutzgehör (GR I+II) unter den regredienten VS | 147 |
| Tabelle 3-11: Regresse nach RC | 147 |
| Tabelle 3-12: Regresse nach SFST | 148 |
| Tabelle 3-13: Regresse bei NF-2-Assoziation..... | 148 |
| Tabelle 3-14: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach Gardner-Robertson..... | 152 |
| Tabelle 3-15: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach AAO-HNS | 152 |
| Tabelle 3-16: Prävalenz von Nutzgehör (Klasse I+II nach GR) getrennt für sporadische und NF-2-assoziierte VS..... | 153 |
| Tabelle 3-17: Nutzgehörerhalt und Wiederherstellung von Nutzgehör für RC und SFST | 159 |
| Tabelle 3-18: Ertaubungen nach RC und SFST | 169 |
| Tabelle 3-19: Tinnitusprävalenz vor und nach RC und SFST getrennt für sporadische und NF-2-assoziierte VS..... | 172 |
| Tabelle 3-20: Verhalten des Tinnitus nach Therapie für RC und SFST..... | 173 |
| Tabelle 3-21: Prävalenz Fazialisneuropathie vor und nach Therapie..... | 181 |
| Tabelle 3-22: Prävalenz House-Brackmann Grad vor und nach Therapie | 182 |
| Tabelle 3-23: Intergraduelle Wechsel zwischen den Graden nach House-Brackman..... | 183 |
| Tabelle 3-24: Prävalenz von Trigeminopathien vor und nach RT | 192 |
| Tabelle 3-25: Prävalenzen und Entwicklung von Trigeminusneuropathien nach RC, SFST und bei NF-2..... | 193 |
| Tabelle 3-26: Prävalenz TNPs vor RT und vollständig zurückgebildete TNPs nach RT (ohne NF-2, da keine Rückbildung) | 194 |
| Tabelle 3-27: Vertigo vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS | 197 |
| Tabelle 3-28: Vertigograde vor und nach RC und SFST für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS | 199 |
| Tabelle 3-29: Entwicklung des Vertigos für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS..... | 201 |
| Tabelle 3-30: Gangunsicherheit vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS | 204 |
| Tabelle 3-31: Gangunsicherheitsgrade vor und nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS..... | 207 |
| Tabelle 3-32: Entwicklung der Gangunsicherheit nach RC, SFST und für NF-2-Vorliegen | 207 |
| Tabelle 3-33: Unterteilung nach Beständigkeit der Symptome für sporadische VS (links) und NF-2-assoziierte VS (rechts)..... | 212 |
| Tabelle 3-34: UW nach RC und SFST für sporadische VS (links) und NF-2-assoziierte VS (rechts) 214 | |
| Tabelle 3-35: Inzidenz von UWs in den Risikogruppen im Rahmen der RC und SFST | 221 |
| Tabelle 3-36: UWs nach RT in Abhängigkeit von Progressen, Regressen und Tumorgroße | 223 |
| Tabelle 3-37: Eigenschaften der Freiburger VS-Patienten und vorliegende Signifikanzen in der linken Spalte mit * gekennzeichnet | 225 |
| Tabelle 3-38: Mittelwerte für Häufigkeiten für RC und SFST | 226 |
| Tabelle 3-39: Häufigkeiten allgemein für RC und SFST getrennt..... | 228 |
| Tabelle 3-40: Häufigkeiten progredienter VS | 230 |
| Tabelle 3-41: Häufigkeiten progredienter VS für RC und SFST | 231 |
| Tabelle 3-42: Häufigkeiten der Regresse unter den VS..... | 238 |
| Tabelle 3-43: Häufigkeiten für die größtenregredienten VS getrennt für RC und SFST..... | 238 |
| Tabelle 3-44: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach Gardner-Robertson..... | 244 |
| Tabelle 3-45: Einteilung des prä- und posttherapeutischen Gehörs nach AAO-HNS | 244 |
| Tabelle 3-46: Risikoorgan Innenohr ipsilateral nach RC..... | 250 |
| Tabelle 3-47: Risikoorgan Innenohr ipsilateral nach SFST..... | 251 |
| Tabelle 3-48: Hörerhalt und maximale Dosis auf die ipsilaterale Cochlea..... | 251 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Tabelle 3-49: Einteilung der Fazialispareesen vor und nach Therapie für RC, SFST und NF-2 | 258 |
| Tabelle 3-50: Parameter der Fragebogenkohorte für RC | 272 |
| Tabelle 3-51: Parameter der Fragebogenkohorte für SFST | 272 |
| Tabelle 3-52: Eigenschaften der VS in der befragten Patientengruppe..... | 273 |
| Tabelle 3-53: Überblick über Berufsbewältigung der befragten Patienten vor, während und 6 Monate nach RT | 293 |
| Tabelle 3-54: Überblick über Berufsbewältigung der befragten Patienten zum Zeitpunkt der Befragung | 293 |
| Tabelle 3-55: Berichtete Nebenwirkungen der befragten Patienten nach Therapie | 294 |
| Tabelle 3-56: Übersicht über Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Behandlung für den Zeitraum der Behandlung | 296 |
| Tabelle 3-57: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie 6 Monate später | 298 |
| Tabelle 4-1: Tabellarische Darstellung der Multizentrischen Ergebnisse nach RC und SFST | 301 |
| Tabelle 4-2: Publikationsüberblick zu SFST Part I | 306 |
| Tabelle 4-3: Publikationsüberblick zu SFST Part II | 307 |
| Tabelle 4-4: Publikationsüberblick für RC Part I (& Vergleichsstudien zu RC und MC oder KM ; NB = nicht berichtet) | 308 |
| Tabelle 4-5: Publikationsüberblick für RC Part II (& Vergleichsstudien zu RC und MC oder KM; NB = nicht berichtet) | 312 |
| Tabelle 4-6: Grobe Angabe der Intervalle, in denen sich die Ergebnisse für RC aus aktuellen Publikationen bewegen..... | 316 |
| Tabelle 4-7: Grobe Angabe der Intervalle, in denen sich die Ergebnisse für SFST aus aktuellen Publikationen bewegen..... | 316 |
| Tabelle 4-8: Übersicht über die multizentrischen Ergebnisse inklusive NF-2-Daten für RC und SFST | 361 |
| Tabelle 4-9: Übersicht der RC und SFST vergleichenden Studien (Teil 1) | 364 |
| Tabelle 4-10: Übersicht der RC und SFST vergleichenden Studien (Teil 2) | 365 |
| Tabelle 4-11: Wiederholte Darstellung der tabellarischen Zusammenfassung der multizentrischen Daten neben der isolierten Auflistung der Freiburger Ergebnisse | 372 |
| Tabelle 4-12: VS-Anzahl nach Zentren und Zahl der NF-2-assoziierten VS in Klammern | 373 |
| Tabelle 4-13: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Verleich von RC und SFST.... | 373 |
| Tabelle 4-14: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multizentrischen Auswertungen und der Ergebnisse der Auswertung des Freiburger Patientengutes | 377 |

6.5 Diagrammverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Diagramm 1-1: Publikationen in Pubmed von 1947 – 2013 (Daten aus Pubmed-Datenbank)..... | 6 |
| Diagramm 2-1: Hörgrad aller VS-Patienten nach Gardner-Robertson vor Therapie | 97 |
| Diagramm 2-2: Hörgrade nach Gardner-Robertson vor Therapie in den Gruppen RC und SFST mit prozentualer Häufigkeiten auf alle VS bezogen | 99 |
| Diagramm 2-3: Hörgrade nach Gardner-Robertson vor Therapie in den Gruppen RC und SFST | 100 |
| Diagramm 2-4: Logarithmierte Darstellung der Tumorumfängen für RC und SFST. | 101 |
| Diagramm 2-5: Tumorumfanggrade für RC und SFST..... | 102 |
| Diagramm 2-6: Tumorumfänge in vier Grade | 103 |
| Diagramm 2-7: Anteil der VS nach Lage intra-, extra oder intra- und extrameatal | 103 |
| Diagramm 2-8: Positive Korrelation von Tumorumfang und maximalem Tumordurchmesser bei RC und SFST..... | 104 |
| Diagramm 2-9: Korrelationsgrafik zu PTV und maximalem Durchmesser für RC, SFST, NF-2..... | 104 |
| Diagramm 2-10: Lage der VS für RC | 105 |
| Diagramm 2-11: Lage der VS für SFST | 106 |
| Diagramm 2-12: Vorliegen der Hörgrade nach Gardner-Robertson vor RT | 114 |
| Diagramm 2-13: Boxplot der VS-Umfänge logarithmiert für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS | 115 |
| Diagramm 3-1: Radiologische Nachbeobachtungszeit in Monaten | 131 |
| Diagramm 3-2: Klinische Nachbeobachtungszeit in Monaten..... | 131 |
| Diagramm 3-3: Tumorverhalten im Laufe der Zeit nach RT unterteilt nach RC, SFST und NF-2 gemäß Größenkonstanz, -regression- und -progression..... | 132 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Diagramm 3-4: Logarithmierte Häufigkeitsverteilung von Tumolvolumina im Verhältnis zu Tumordurchmesser für regrediente VS, progrediente VS und konstant gebliebene VS nach Therapie | 133 |
| Diagramm 3-5: Diagramm zum Überblick über das Tumorverhalten für sporadische VS und NF-2-assozierte VS für RC und SFST | 135 |
| Diagramm 3-6: Diagramm zur Fallverarbeitung im Rahmen der Kaplan-Meier Funktion zur Tumorkontrolle nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation..... | 139 |
| Diagramm 3-7: KM-Funktion zur Lokalkontrolle sporadischer VS RC (schwarz), SFST (grau) | 140 |
| Diagramm 3-8: KM-Funktion zur Lokalkontrolle NF-2-assoziierter VS nach RC (schwarz), SFST (grau) | 141 |
| Diagramm 3-9: Tumorkontrolle für sporadische VS nach RC, SFST und NF-2-assozierte VS nach RC und SFST sowie für sporadisch VS nach RC mit ED \leq 13 Gy | 141 |
| Diagramm 3-10: KM-Funktion zur Lokalkontrolle für radiochirurgisch behandelte VS mit ED $>$ 13 Gy (schwarz) und ED $<$ 13 Gy (grau) | 142 |
| Diagramm 3-11: Tumorkontrolle für NF-2-assozierte VS und sporadische VS nach RC und SFST in Abhängigkeit von Rezidivtherapie und Primärtherapie..... | 142 |
| Diagramm 3-12: KM-Funktion zu radiochirurgisch behandelten VS i. R. einer Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)..... | 143 |
| Diagramm 3-13: KM-Funktion zu fraktioniert therapierten VS i.R. einer Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)..... | 144 |
| Diagramm 3-14: KM-Funktion zu NF-2-assozierten VS nach Rezidivtherapie (schwarz) oder Primärtherapie (grau)..... | 145 |
| Diagramm 3-15: Lokalkontrolle für sporadische RC-therapierte (schwarz), SFST-therapierte (hellgrau) und NF-2-assozierte VS (dunkelgrau) | 146 |
| Diagramm 3-16: Prozentualer Anteil an Tumorgößenreduktionen für sporadische und NF-2-assozierte VS nach RC und SFST | 149 |
| Diagramm 3-17: Hazardfunktion für das Risiko einer Regression bei sporadischen VS nach RC (schwarz) und nach SFST (grau) | 150 |
| Diagramm 3-18: Hazard Funktion für Regressionen nach RT NF-2-assoziierter VS nach RC (schwarz) und SFST (grau) | 151 |
| Diagramm 3-19: Nutzgehörerhalt nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assozierte VS - Anteil der Patienten die vor Therapie Nutzgehör besaßen | 154 |
| Diagramm 3-20: GR Grad vor RT | 155 |
| Diagramm 3-21: Nutzgehörverlust nach RC, SFST und für NF-2-assozierte VS sowie nach ED \leq 13 Gy | 155 |
| Diagramm 3-22: GR Grade nach RT..... | 156 |
| Diagramm 3-23: Anteil der Patienten mit prätherapeutischem Gehör Klasse 3-5 nach GR, die nach RC oder SFST Nutzgehör wiedererlangten | 157 |
| Diagramm 3-24: Nutzgehörerhalt nach Therapie..... | 158 |
| Diagramm 3-25: Nutzgehörerhalt nach RC (schwarz), SFST (dunkelgrau) und bei Vorliegen von NF-2 (hellgrau)..... | 159 |
| Diagramm 3-26: Nutzgehörerhalt für sporadische VS nach RC und SFST und NF-2-assozierte VS nach RC und SFST sowie unter Verwendung von ED \leq 13 Gy bei sporadischen VS | 160 |
| Diagramm 3-27: Nutzgehörerhalt nach Alter $<$ 65 Jahre und \geq 65 Jahre für sporadische VS nach RC und SFST und NF-2-assozierte VS | 161 |
| Diagramm 3-28: Nutzgehörerhalt für Patienten \geq 65 Jahre für sporadisch VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2 (dunkelgrau)..... | 162 |
| Diagramm 3-29: Hörerhalt für Patienten $<$ 65 Jahre für sporadisch VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2 (dunkelgrau) | 163 |
| Diagramm 3-30: Hazard-Funktion für Patienten \geq 65 Jahre nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2 (dunkelgrau)..... | 164 |
| Diagramm 3-31: Hazard-Funktion für Patienten \leq 65 Jahre nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2 (dunkelgrau)..... | 165 |
| Diagramm 3-32: KMF für prätherapeutisches Gehör Grad I nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)..... | 166 |
| Diagramm 3-33: Hazard-Funktion für prätherapeutisches Gehör Grad I nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau) | 167 |
| Diagramm 3-34: Hazard-Funktion für prätherapeutisches Gehör Grad II-V nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau) | 168 |
| Diagramm 3-35: Mindesthörerhalt im Sinne von „nicht ertaubt“ für RC, SFST und NF-2..... | 170 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Diagramm 3-36: Hörerhalt im Sinne von verhinderter Ertaubung nach RC (schwarz), SFST (dunkelgrau) und bei NF-2 (hellgrau) | 171 |
| Diagramm 3-37: Tinnitusprävalenz vor RT. Die Balkengröße zeigt auch das Größenverhältnis zwischen der RC-und der SFST-Gruppe..... | 172 |
| Diagramm 3-38: Tinnitusprävalenz nach RT. Die Balkengröße zeigt auch das Größenverhältnis zwischen der RC-und der SFST-Gruppe..... | 173 |
| Diagramm 3-39: Ereignisfreie Zeit bis zum Tinnituseintritt nach RC, SFST und für NF-2..... | 175 |
| Diagramm 3-40: Tinnitus-freies Überleben nach Kaplan-Meier für sporadische VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2-assoziierte VS (dunkelgrau)..... | 175 |
| Diagramm 3-41: Vollständiger Tinnitusrückgang posttherapeutische für sporadische VS nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation | 176 |
| Diagramm 3-42: Hazard-Funktion zum Tinnitusrückgang für sporadische VS nach RC (schwarze Kurve), SFST (hellgrau Kurve) und für NF-2-Assoziation (dunkelgraue Kurve) .. | 177 |
| Diagramm 3-43: Tinnitusneuauftreten nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation in Abhängigkeit von der Altersgruppe | 178 |
| Diagramm 3-44: Hazard-Funktion zu Tinnitusrisiko für < 65-Jährige nach RC (schwarze Kurve), SFST (hellgraue Kurve) oder bei NF-2-Assoziation (dunkelgraue Kurve) | 178 |
| Diagramm 3-45: Ereignisfreie Zeit bis zum Eintreten von Tinnitus nach RC mit ED \leq 13 Gy (schwarz) und > 13 Gy (grau) | 179 |
| Diagramm 3-46: Hazard-Funktion zur Tinnitusfreien Zeit bis zum Eintritt von Tinnitus für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der ED \leq 13 Gy (graue Kurve) und ED > 13 Gy (schwarze Kurve)..... | 180 |
| Diagramm 3-47: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST | 184 |
| Diagramm 3-48: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS nach RC (schwarz) und SFST (grau)..... | 185 |
| Diagramm 3-49: Hazardfunktion für den Fazialisnervenerhalt der sporadischen VS nach RC (schwarz) und nach SFST (grau) | 186 |
| Diagramm 3-50: Fazialisnervenerhalt für NF-2-assoziierte VS nach RC (schwarz) und SFST (grau) | 187 |
| Diagramm 3-51: Fazialisnervenerhalt für sporadische und NF-2-assoziierte VS in Abhängigkeit von ED \leq 13 Gy oder > 13 Gy | 189 |
| Diagramm 3-52: Fazialisnervenerhalt für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der Alterszugehörigkeit < 65 Jahre (graue Kurve) oder \geq 65 Jahre (schwarze Kurve) | 190 |
| Diagramm 3-53: Hazardfunktion für den Fazialisnervenerhalt sporadischer VS nach RC in Abhängigkeit von der Alterszugehörigkeit < 65 Jahre (graue Kurve) oder \geq 65 Jahre (schwarze Kurve)..... | 191 |
| Diagramm 3-54: Trigemiusnervenerhalt für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST | 194 |
| Diagramm 3-55: Trigemiusnerhalt nach Therapie separat für ED > / \leq 13 Gy..... | 195 |
| Diagramm 3-56: Vertigograd vor und nach RC und SFST..... | 196 |
| Diagramm 3-57: Vertigorückgang nach Therapie für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST..... | 198 |
| Diagramm 3-58: Vertigoinzidenz nach Therapie für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS nach RC und SFST..... | 198 |
| Diagramm 3-59: Vertigograd vor RT | 200 |
| Diagramm 3-60: Vertigograd nach RT | 200 |
| Diagramm 3-61: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS | 201 |
| Diagramm 3-62: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für RC (schwarz), SFST (hellgrau) und NF-2 (dunkelgrau)..... | 202 |
| Diagramm 3-63: Abwesenheit von neu aufgetretenem Vertigo für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von den ED \leq 13 Gy und > 13 Gy..... | 203 |
| Diagramm 3-64: Hazard-Funktion für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von Vertigoerkrankung nach Verbrechung von ED \leq 13 Gy (graue Kurve) und ED > 13 Gy (schwarze Kurve). | 203 |
| Diagramm 3-65: Prozentualer Anteil des Rückganges von prätherapeutisch vorliegender Gangunsicherheit (GU) nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation (kein Rückgang) | 205 |
| Diagramm 3-66: Inzidenz von Gangunsicherheit (GU) bei prätherapeutischer Beschwerdefreiheit nach RC, SFST und bei NF-2-Assoziation (kein Neuauftreten)..... | 205 |
| Diagramm 3-67: Gangunsicherheit vor RT..... | 206 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Diagramm 3-68: Gangunsicherheit nach RT | 206 |
| Diagramm 3-69: Abwesenheit von neu aufgetretener GU für RC, SFST und NF-2-Assoziation..... | 208 |
| Diagramm 3-70: Abwesenheit von neu aufgetretener GU für RC (schwarze Kurve), SFST (hellgraue Kurve) und NF-2 (dunkelgraue Kurve) | 209 |
| Diagramm 3-71: Hazard-Funktion für Freiheit von Gangunsicherheit für sporadische VS nach RC in Abhängigkeit von der ED ≤ 13 Gy und ED > 13 Gy | 210 |
| Diagramm 3-72: Prävalenz von UW für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach RT | 211 |
| Diagramm 3-73: Inzidenz von UWs Grad A und B für sporadische und NF-2-assoziierte VS nach Therapie..... | 212 |
| Diagramm 3-74: Pareto-Darstellung mit Gerade für die kumulativen Prozente für UW nach Schweregrad bzgl. Dauerhaftigkeit für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS | 213 |
| Diagramm 3-75: Pareto-Darstellung mit Gerade für die kumulativen Prozente für UW nach Schweregrad für RC, SFST und NF-2-assoziierte VS | 215 |
| Diagramm 3-76: Das Ausbleiben permanenter UW (Grad B) für sporadische VS und NF-2-assoziierte VS | 216 |
| Diagramm 3-77: Ereignisfreie Zeit nach KM bis zum Eintreten von permanenten UWs Grad B nach RC, SFST und bei NF-2-Vorliegen | 216 |
| Diagramm 3-78: Hazardfunktion zum Risiko des Eintrittes einer permanenten UW Grad B nach RC, SFST oder bei NF-2-Assoziation..... | 217 |
| Diagramm 3-79: Ausbleiben permanenter UWs nach Rezidivtherapie und Primärtherapie..... | 218 |
| Diagramm 3-80: Freiheit von permanenten UWs Grad B für primär therapierte VS nach RC (schwarz), SFST (hellgrau) und für NF-2-Assoziation (dunkelgrau) | 218 |
| Diagramm 3-81: Hazard-Funktion für das Risiko des Eintretens permanenter UWs Grad B nach Rezidivtherapie für RC (schwarz), SFST (hellgrau) und bei NF-2-Vorliegen (dunkelgrau)..... | 219 |
| Diagramm 3-82: Verteilung der UWs nach RC in Abhängigkeit von der ED, der Altersgruppe und NF-2-Assoziation | 220 |
| Diagramm 3-83: Verteilung der UWs nach SFST in Abhängigkeit von der ED, der Altersgruppe und der NF-2-Assoziation | 220 |
| Diagramm 3-84: UW nach Grad 0, A und B in Abhängigkeit der Altersfraktionen ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre | 222 |
| Diagramm 3-85: Assoziation zwischen Vertigoprävalenz vor RT und UWs nach RC in Abhängigkeit von der Alterssparte..... | 224 |
| Diagramm 3-86: Größenverhalten der sporadischen VS nach RC und SFST und getrennt das Verhalten der NF-2-assoziierten VS nach Therapie..... | 227 |
| Diagramm 3-87: Übersicht über Tumorverhalten im Gesamtpatientengut nach RC und SFST | 227 |
| Diagramm 3-88: Altersverteilung für Patienten der RC- und der SFST-Gruppe..... | 229 |
| Diagramm 3-89: Korrelation zwischen PTV und VS-Durchmesser bei RC und SFST für Primär- und Rezidivtherapie und NF-2-assoziierte VS..... | 230 |
| Diagramm 3-90: Progressionsfreies Überleben für sporadische VS nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue Linie)..... | 232 |
| Diagramm 3-91: Progressionsfreies Überleben für NF-2-assoziierte VS nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue kurze Linie)..... | 233 |
| Diagramm 3-92: Kaplan-Meier-Kurven für RC (schwarz) und SFST (grau) in Abhängigkeit von der Tumorgöße nach Koos | 234 |
| Diagramm 3-93: Darstellung der Tumorkontrolle nach RC und SFST..... | 235 |
| Diagramm 3-94: Progressfreies Überleben für Patienten mit prätherapeutisch GradIV-Gehör nach Gardner-Robertson für RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie) | 236 |
| Diagramm 3-95: Regression des Tumolvolumens in der Kaplan-Meier-Funktion nach SFST (graue Linie) und RC (schwarze Linie) | 239 |
| Diagramm 3-96: Tumorgößenverkleinerungen nach RC und SFST für sporadische und NF-2-assoziierte VS..... | 240 |
| Diagramm 3-97: Hazard-Funktion für Risiko auf Tumorgößenreduktion nach SFST (graue Linie) und RC (schwarze Linie) | 241 |
| Diagramm 3-98: Hörgrade vor RT | 242 |
| Diagramm 3-99: Hörgrade nach RT | 243 |
| Diagramm 3-100: Nutzgehörerhalt nach RC (schwarz) und SFST (grau) | 245 |
| Diagramm 3-101: Nutzgehörerhalt für RC in Abhängigkeit von Tumolvolumen. Grad I (schwarz), Grad II-IV (grau)..... | 246 |
| Diagramm 3-102: KM-Kurve für AAO-HNS-Grad C vor RT. Mindesthörerhalt nach RC (schwarze Linie) und nach SFST (graue Linie) | 247 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Diagramm 3-103: Mindesthörerhalt nach RC und SFST in Abhängigkeit von Koos Grad I-IV | 248 |
| Diagramm 3-104: Für Volumengrad 1 Mindesthörerhalt nach RC (schwarz) und nach SFST (grau) | 249 |
| Diagramm 3-105: Mindesthörerhalt nach RC für die Volumengrade I-IV | 250 |
| Diagramm 3-106: Tinnitusprävalenz vor RC und SFST | 252 |
| Diagramm 3-107: Tinnitusgrade vor RT | 252 |
| Diagramm 3-108: Tinnitusprävalenz nach RC und SFST | 253 |
| Diagramm 3-109: Tinnitusgrad nach RT | 253 |
| Diagramm 3-110: Tinnitusprävalenz vor und nach RC und SFST | 254 |
| Diagramm 3-111: Tinnitusrückgang nach RC und SFST | 254 |
| Diagramm 3-112: Ereignisfreie Zeit bis Tinnitusrückgang | 255 |
| Diagramm 3-113: Hazardmodell für Tinnitusrückgang nach RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie) | 256 |
| Diagramm 3-114: Prävalenz der Fazialisparese vor und nach Therapie | 257 |
| Diagramm 3-115: Fazialisnervenerhalt nach RC und SFST | 258 |
| Diagramm 3-116: Fazialisnervenerhalt nach RC und SFST | 259 |
| Diagramm 3-117: Hazard-Funktion für Fazialisnervenerhalt nach RC (schwarze Linie) und SFST (graue Linie) | 260 |
| Diagramm 3-118: Prävalenz der Trigeminusneuropathie vor und nach Therapie für RC, SFST und NF-2 | 261 |
| Diagramm 3-119: Trigeminusnervenerhalt nach RC und SFST | 262 |
| Diagramm 3-120: Trigeminusnervenerhalt nach RC und SFST | 262 |
| Diagramm 3-121: Hazardfunktion zu Trigeminusnervenerhalt nach RC und SFST | 263 |
| Diagramm 3-122: Vertigoprävalenz vor RC und SFST | 264 |
| Diagramm 3-123: Vertigograde vor RC und SFST | 264 |
| Diagramm 3-124: Vertigoprävalenz nach RC und SFST | 265 |
| Diagramm 3-125: Vertigograde nach RC und SFST | 265 |
| Diagramm 3-126: Vertigoprävalenz vor und nach RC, SFST und bei NF-2 | 266 |
| Diagramm 3-127: Vertigoprävalenz vor und nach Therapie | 267 |
| Diagramm 3-128: GU-Grad vor RC und SFST | 267 |
| Diagramm 3-129: GU-Grad nach RC und SFST | 268 |
| Diagramm 3-130: Graduierung der UWs nach RT in Persistenz | 269 |
| Diagramm 3-131: Graduierung der UWs nach RT nach der Schwere | 270 |
| Diagramm 3-132: UW-Prävalenz nach Dauerhaftigkeit für RC und SFST | 270 |
| Diagramm 3-133: Tumorverhalten der Patienten in der befragten Population nach RT | 271 |
| Diagramm 3-134: Prävalenz des Nutzgehörs im Rahmen der Befragung | 274 |
| Diagramm 3-135: Gehörentwicklung im befragten Patientengut 6 Monate nach RT | 274 |
| Diagramm 3-136: Gehörentwicklung im befragten Patientengut aktuell zum Zeitpunkt der Befragung | 275 |
| Diagramm 3-137: Tinnitusprävalenz unter den befragten Patienten vor und nach RT | 276 |
| Diagramm 3-138: Prävalenz der Fazialisparese vor RC und SFST | 277 |
| Diagramm 3-139: Prävalenz der Fazialisparese 6 Monate nach RC und SFST | 277 |
| Diagramm 3-140: Prävalenz der Fazialisparenen zum Zeitpunkt der Befragung nach RC und SFST | 278 |
| Diagramm 3-141: Rückgang der prätherapeutisch diagnostizierten Fazialisneuropathien nach Therapie | 279 |
| Diagramm 3-142: Entwicklung der Fazialisparenen 6 Monate nach RC und SFST | 280 |
| Diagramm 3-143: Entwicklung der Fazialisparenen zum Zeitpunkt der Befragung | 280 |
| Diagramm 3-144: Prävalenz der Trigeminusneuropathie im befragten Patientengut vor Therapie, 6 Monate nach Therapie und zum Zeitpunkt der Befragung | 281 |
| Diagramm 3-145: Entwicklung der Trigeminoseuropathie 6 Monate nach RT im befragten Patientengut | 282 |
| Diagramm 3-146: Entwicklung der Trigeminopathie zum letzten Zeitpunkt der Befragung nach RT | 282 |
| Diagramm 3-147: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit vor RT im befragten Patientengut | 283 |
| Diagramm 3-148: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit 6 Monate nach RT im befragten Patientengut | 284 |
| Diagramm 3-149: Prävalenz von Vertigo und Gangunsicherheit zum letzten Zeitpunkt der Befragung nach RT im befragten Patientengut | 284 |
| Diagramm 3-150: Entwicklung von Vertigo und GU 6 Monate nach RC und SFST | 285 |
| Diagramm 3-151: Entwicklung von Vertigo und GU nach RC und SFST zum Zeitpunkt der Befragung | 286 |
| Diagramm 3-152: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten vor RC und SFST | 287 |
| Diagramm 3-153: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten während SFST | 288 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Diagramm 3-154: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten 6 Monate nach RC und SFST. | 288 |
| Diagramm 3-155: Alltagsbewältigung durch die befragten Patienten nach RC und SFST zum letzten Befragungszeitpunkt | 289 |
| Diagramm 3-156: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten vor RC und SFST | 290 |
| Diagramm 3-157: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten während des Zeitraumes der SFST | 290 |
| Diagramm 3-158: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten 6 Monate nach RC und SFST. | 291 |
| Diagramm 3-159: Berufsbewältigung durch die befragten Patienten nach RC und SFST zum Zeitpunkt der Befragung | 292 |
| Diagramm 3-160: Auftreten von UW während der Durchführung der RC oder SFST bei den befragten Patienten | 294 |
| Diagramm 3-161: UWs 6 Monate nach Therapie im befragten Patientengut | 295 |
| Diagramm 3-162: Von den befragten Patienten berichtete unerwünschte Wirkungen 6 Monate nach RC und SFST | 296 |
| Diagramm 3-163: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Behandlung für den Zeitraum der Behandlung | 297 |
| Diagramm 3-164: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie 6 Monate später | 298 |
| Diagramm 3-165: Zufriedenheit der befragten Patienten mit der Therapie zum Zeitpunkt der Befragung | 299 |

6.6 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1-2: Darstellung des Cerebrums (Gehirn) mit den Hirnnerven: I Nn. olfactorii, II N. opticus, III N. oculomotorius, IV N. trochlearis, V N. trigeminus, VI N. abducens, VII N. facialis, VIII N. vestibulocochlearis, IX N. glossopharyngeus, X N. Vagus, XI N. accessorius, XII N. hypoglossus (Putz 2006 Abb. 45) | 13 |
| Abbildung 1-3: Hirnstamm mit der farbigen Darstellung des Nervus vestibulocochlearis (VIII) mit Ursprung aus dem Kleinhirnbrückenwinkel (Kleinhirn abgeschnitten), Verlauf durch den inneren Gehörgang (Meatus acusticus internus) und Aufzweigung in den cochlearen Anteil zur Hörschnecke und vestibulärem Anteil zum Gleichgewichtsorgan (Putz 2006 Abb. 478) | 14 |
| Abbildung 1-4: Der Tumor (T) entstammt von den Schwann-Zellen, die das Axon zylindrisch umgeben. Im Wachstum komprimiert der Tumor exzentrisch das Axon. (Wippold et al. 2007 S. 1634 Abb. 1) | 15 |
| Abbildung 1-5: Rechtsseitiges Akustikusneurinom (in der MRT-Bildgebung links) mit Pfeil markiert im Kleinhirnbrückenwinkel intra- und extrameatal lokalisiert (Neuroradiologie des Universitätsklinikums Freiburg) | 24 |
| Abbildung 1-6: Entscheidungsbaum modifiz. nach (Kondziolka 2012) beginnend mit einer Erstdiagnose (ED) eines VS ohne klinische Symptomatik | 26 |
| Abbildung 1-7: Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen (modifiziert nach den Therapierichtlinien der IRSA 2006 (Association 2006)) | 26 |
| Abbildung 1-8: Überblick über die von 2004-2009 behandelten Patienten (Prozent) durch Chirurgie (Punkt), Strahlentherapie (Quadrat) und W&S (Pyramide). Die Auswertungen gründen auf Patientengut aus dem US National Cancer Institute's SEER Program aus den Jahren 2004-2009 (Babu et al. 2013). | 27 |
| Abbildung 1-9: Clinac 2100 (http://www.varian.com/media/oncology/products/clinac/images/Clinac_D-Series_DBX_Illus.jpg) | 36 |
| Abbildung 1-10: Therapeutische Breite - Kurve: D2-D1 (aus Hiddemann Band 1: Pötter et al. 2010 Abb. 22.5) | 39 |
| Abbildung 1-11: Dosis-Volumen-Histogramm von einem VS-Patienten an der Klinik für Strahlenheilkunde in Freiburg. Ganz rechts kann man die drei Kurven mit der höchsten Strahlenapplikation erkennen, die Dosisverteilung auf GTV (Kurve ganz rechts), das PTV (mittlere Kurve rechts) und das rechte Innenohr (die 3. Kurve von rechts) bei SFST eines VS rechts bezeichnen. | 40 |
| Abbildung 1-12: modifiz. nach ICRU 50 - definiert sind das bestrahlte Volumen (IV), das behandelte Volumen (TV), das Planungszielvolumen (PTV), das klinische Zielvolumen (CTV) und das makroskopisch sichtbare Tumorzvolumen (GTV) | 45 |
| Abbildung 1-13: Isodosen-Regionen: GTV – CTV - PTV | 46 |

LITERATURVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1-14: Micro-Multileafkollimatoren der Klinik für Strahlenheilkunde der Universitätsklinik Freiburg; in der Mitte kann man die 1-mm-dünnen Leafs sehen | 47 |
| Abbildung 1-15: Fraktionierungsmöglichkeiten: konventionelle Fraktionierung mit max. 2Gy/d 5x/Wo; Hyperfraktionierung mit mehreren Fraktionen/d 5x/Wo; Akzelerierung mit höheren Einzeldosen 2x/d; Hypofraktionierung ED > 2 Gy 1x/d, akzelerierte Hyperfraktionierung kann mit Boost-Gaben einhergehen (aus Kuhn et al. 2011 (Abb. 5.8)) | 49 |
| Abbildung 1-16: Das Linear-quadratisches Modell stellt das zelluläre Überleben als Dosisfunktion dar (Sauer 2009; Abbildung aus Weber und Wenz 2006) | 51 |
| Abbildung 1-17: Berechnungsformel zur Veränderung von Fraktionierungskonzepten (D= Gesamtdosis d= Einzeldosis) | 51 |
| Abbildung 1-18: Schädel eines Akustikusneurinompatienten mit bereits eingezeichneten Risikostrukturen: Augapfel rechts und links (türkis und rosa), N. opticus recht und links (lila und orange), Chiasma opticum (grün), Hirnstamm (fleischfarben); ipsilaterale Cochlea und Vestibularorgan auf der Abbildung rechts mittig neben dem Hirnstamm wurden ebenfalls markiert (Bild aus 3D-Datensatz der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg) | 52 |
| Abbildung 1-19: CT-Datensatz nach Planung eines rechtsseitigen VS (im Bild links) mit fertig definiertem PTV (lila), GTV (rot), Sicherheitssäumen und Risikostrukturen. Die Farbe der markierten Strukturen sind aus der Liste oben links in der Abbildung ersichtlich (Planungssoftware der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Freiburg) | 53 |
| Abbildung 1-20: 3D-Bestrahlungsplanung in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Freiburg . | 54 |
| Abbildung 2-1: Stereotaxie-Rahmen | 85 |
| Abbildung 2-2: SFST-Maske Freiburg (nach Nanko et al.) | 86 |
| Abbildung 2-3: Maskenfertigung Nanko-Maske für fraktionierte Strahlentherapiesitzungen | 87 |
| Abbildung 2-4: Varian, Rapid-Arc, Freiburg | 88 |
| Abbildung 2-5: Gerät Elekta Synergy, Freiburg..... | 89 |
| Abbildung 2-6: Behandlungsplanung Varian Linac 21-100® (Varian, Californien); Standort Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg..... | 90 |
| Abbildung 2-7: Simulator in Freiburg..... | 91 |
| Abbildung 2-8: Set von Rundlochkollimatoren der Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinik Freiburg..... | 92 |

7 DANKSAGUNG

Mein außerordentlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Betreuung und die Ermöglichung der Bundesland übergreifenden Datenbeschaffung.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs von der RadioOnkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg für die kollegiale Zusammenarbeit an dem multizentrischen Projekt und ihrer ständigen Hilfsbereitschaft bei aufkommenden Fragen und Problemen. Ebenso danke ich Frau Dr. med. Christine Kopp von der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar für die kollegiale Hilfe im Rahmen der Datenbeschaffung an der technischen Universität München. Außerdem danke ich Frau Dr. med. Nicole Wiedenmann für die Unterstützung beim Einstieg in Datenbeschaffung und Patientenbefragung.

Desweiteren möchte ich Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Gerta Rücker vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Freiburg für den Rückhalt in statistischen Fragen danken.

Schließlich danke ich von Herzem meiner Familie und meinen Freunden, die mir Motivation waren und dadurch zu meiner Dissertation beitrugen.

8 LEBENS LAUF

| | |
|--------------------------------|---|
| Name | Christina Sophie Engelhard |
| Geburtsdatum/-ort: | 24.10.1985 in Erlangen |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Akademische Ausbildung | |
| Schule und Studium | |
| 11/2012 – 10/2013 | Promotionssemester zur endgültigen Datenerhebung und Fertigstellung der Dissertation |
| 10/2005 – 10/2012 | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Studium der Humanmedizin mit Abschluss Staatsexamen (79%) |
| 09/2011- 07/2012 | Praktisches Jahr am Städtischen Klinikum Karlsruhe mit Wahlfach Neurologie |
| 09/2009 – 04/2010 | „Universidad de Murcia“, Spanien: Studium der Humanmedizin |
| 1996 – 2005 | Marie-Therese-Gymnasium Erlangen: Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife (Note:1,7) |
| Forschung und Dissertation | |
| 04/2011 – 10/2013 | Dissertation an der Klinik für Strahlenheilkunde der Universität Freiburg bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu: „Multizentrischer Vergleich der Langzeitergebnisse LINAC-basierter Radiochirurgie und Stereotaktisch fraktionierter Strahlentherapie des Vestibularisschwannoms mit Fokus auf Lebensqualität, Hörerhalt und Lokalkontrolle an den Universitätskliniken Freiburg - München - Heidelberg“ |
| 05/2010 – 02/2011 | Forschungsprojekt im Labor für molekulare Neurochirurgie in der Sektion für Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie des Universitätsklinikums Freiburg (Publikation s.u.) |
| 07/2004 – 09/2004 | experimentelle Facharbeit am Institut für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene über „Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Salmonellen“ (15/15 Punkten) |

Publikationen

2013/2014

Combs S.E., Engelhard C., Kopp C. et al. ; Multicentric Evaluation of Long-Term Outcome after Highly Advanced Single-Dose or Fractionated Radiotherapy in Patients with Vestibular Schwannomas – Metaanalysis of the Pooled Results from 3 Large German Centers; Vortrag 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Berlin, 9.-12.05.2013

02/2010

Engelhard C., Hackl C., Papazoglou A. et al.; Axonal pathfinding in the developing nigrostriatal projection system, in: Regenerative Medizin, Nr.2 (2010), S. 88
http://www.zuckschwerdtverlag.de/uploads/tx_oezsvzeitschrift/pdfs/RM_2010-02.pdf

Mitgliedschaften und Stipendien

seit 09/2010

Mitglied der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.

06/2011

Stipendiatin der Deutschen Röntgengesellschaft e.V.

09/2009 – 04/2010

Sokrates/Erasmus-Stipendium der Europäischen Union

Zum Antrag auf Zulassung zur Promotion

Zum Dr. _____

(med. / med.dent.)

(Name) (Vorname)

Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

3. Die Ordnung der Albert-Ludwigs-Universität zur Sicherung der Redlichkeit in der Wissenschaft habe ich zur Kenntnis genommen und akzeptiert

4. Die Dissertation oder Teile davon habe ich

(Zutreffendes bitte ankreuzen)

bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder

Qualifikationsleistung vorgelegt.

wie folgt an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt:

Titel der andernorts vorgelegten Arbeit:

Name der betreffenden Hochschule:

Jahr der Vorlage der Arbeit:

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:

5. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

6. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität

**Verpflichtung auf das Datengeheimnis
gemäß § 6 Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg (LDSG BW)**

Herr / Frau

Anschrift

wurde heute wie folgt auf das Datengeheimnis gemäß § 6 LDSG BW verpflichtet:

Die mir im Rahmen meiner Doktorarbeit am

Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

zur Kenntnis gelangenden personenbezogenen Daten (Patientendaten, Mitarbeiterdaten und sonstige) werde ich nicht mit Bezug auf die Identität der Personen verarbeiten oder nutzen.

Ich wurde darüber informiert, dass die unbefugte Verarbeitung, Nutzung oder sonstige Verwendung von personenbezogenen Daten nach den Bestimmungen des Datenschutzrechts verboten ist. Eine befugte Verarbeitung oder Nutzung von personenbezogenen Daten aus dem Gewahrsam des Klinikums ist nur gegeben, wenn eine schriftliche Genehmigung des Klinikums erteilt wurde. Bei meiner Tätigkeit am Klinikum werde ich die Bestimmungen des LDSG BW und der Ärztlichen Schweigepflicht nach § 203 Strafgesetzbuch strikt einhalten.

Diese Verpflichtung besteht auch nach Beendigung meiner Doktorarbeit fort.

Mir ist bekannt, dass Verstöße gegen das Datenschutzrecht und die Ärztliche Schweigepflicht strafrechtlich verfolgt werden können.

Eine Kopie dieser Verpflichtungserklärung habe ich erhalten.

Freiburg, den

.....

Unterschrift Doktorand/in Unterschrift Doktorvater/mutter