

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle

Volumenänderungen von Vestibularisschwannomen nach stereotaktischer Radiochirurgie unter Verwendung von Cyberknife

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Betina Maria Schütz
aus Ratibor (Polen)

promoviert am 27. September 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2021

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Ruge für die Ermöglichung, an dem Promotionsprojekt zu arbeiten, sowie Dr. Rueß für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums mit voller Kraft unterstützt und auf meinem Weg zum Beruf begleitet hat.

Nicht zuletzt möchte ich meinen guten Freunden für ihre Ermutigungen und Zusprüche während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation danken.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Radiochirurgie	9
2.1.1 Historie und Prinzip der stereotaktischen Radiochirurgie	9
2.1.2 Stereotaktische Bestrahlungsformen	10
2.2 Vestibularisschwannome	11
2.2.1 Epidemiologie und Definition	11
2.2.2 Symptome	12
2.2.3 Diagnostik	12
2.2.4 Therapie	13
2.3 Radiochirurgie von Vestibularisschwannomen	13
2.3.1 Ergebnisse Tumorkontrolle	13
2.3.2 Ergebnisse der Symptomkontrolle	13
2.3.3 Postradiogene Tumorveränderungen	14
3. MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 Material	15
3.1.1 Prä- und postradiogene Bildgebungen und Behandlungsplanung	15
3.1.2 Erhebung der klinischen Parameter	15
3.2 Methoden	16
3.2.1 Volumetrie	16
3.2.2 Definition der Tumorveränderung	16
3.2.3 Erhebung des klinischen Verlaufs post CK-Behandlung	17
3.2.4 Statistische Auswertung und Methoden	17
4. ERGEBNISSE	18
4.1 Patientenkollektiv	18
4.2 Strahlungsspezifische Parameter	19
4.3 Veränderungen des Tumolvolumens	19

4.4	Entwicklung des TVE	20
4.5	Risikofaktoren für TVE	21
4.6	Bewertung von klinischen Ereignissen und Symptomverlauf	22
5.	DISKUSSION	24
5.1	Häufigkeit und Definition von TVE	24
5.2	Unterscheidung zwischen TVE und Tumorprogression	25
5.3	Einfluss von TVE auf den klinischen Verlauf post SRS	27
6.	LIMITATIONEN DER STUDIE	29
7.	FAZIT	30
8.	LITERATURVERZEICHNIS	31
9.	ANHANG	34
9.1	Abbildungsverzeichnis	34
9.2	Tabellenverzeichnis	34

Abkürzungsverzeichnis

CK	CyberKnife
CT	Computertomographie
GKRS	GammaKnife radiosurgery
LINAC	Linear Accelerator
MRT	Magnetresonanztomographie
NF	Neurofibromatose
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SRS	stereotaktische Radiochirurgie
TVE	transient tumor expansion
VS	Vestibularisschwannom

1. Zusammenfassung

Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) ist eine Behandlungsoption für Vestibularis-schwannome (VS) und wird in der Literatur mit hohen Tumorkontrollraten bei niedrigem prozeduralem Risiko beschrieben. Dabei wird als typische Reaktion auf die SRS eine vorübergehende strahlungsinduzierte Tumorschwellung (transient volume expansion, TVE) über einen begrenzten Zeitraum beobachtet. Änderungen des Tumolvolumens und die damit verbundenem Tumorkontroll- und Hörerhaltungsraten nach radiochirurgischer Behandlung von VS unter Verwendung des CyberKnife (CK) sind bisher kaum beschrieben worden.

In der vorliegenden Arbeit haben wir die volumetrischen Tumorveränderungen nach SRS erfasst und die klinischen Auswirkungen einer TVE analysiert, um mögliche Risikofaktoren aufzuzeigen. Im Rahmen einer retrospektiven Studie identifizierten wir 63 Patienten mit unilateralen VS (medianes Tumolvolumen 1,1 ml, Bereich 0,1-8,6), die mit einer einzeitigen SRS unter Verwendung des CK behandelt wurden. Das mittlere Follow-up betrug 35 Monate (Bereich 24-62). Die Inzidenz von TVE betrug 19,1 %.

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Ausgangsvolumen des Tumors, Maximaldosis, Coverage und Konformitätsindex und TVE. TVE konnte nicht als Risikofaktor für Hörverlust ($p=0,75$) und Symptomverschlechterung ($p=0,42$) festgestellt werden. Tumorkontrolle und Regression sind die häufigsten Reaktionen nach einer CK-Behandlung von VS. Die TVE ist kein Zeichen für Behandlungsversagen und erfordert weitere radiologische und klinische Nachbeobachtungszeiten der Patienten.

2. Einleitung

Vestibularischwannome (VS) wachsen im inneren Hörkanal und dehnen sich bis zum Kleinhirn-Brücken-Winkel aus. Sie repräsentieren 8 % aller intrakraniellen Tumoren mit einer Inzidenz von ca. 19 VS pro Million^{1,2}. Die Wahl der geeigneten Behandlungsoptionen (chirurgische Resektion-fractionierte Radiotherapie, Radiochirurgie) wird kontrovers diskutiert und hängt von individuellen Faktoren wie Alter, Tumorgröße, neurologischen Defiziten und dem allgemeinen Gesundheitszustand ab. Allgemein ist die Tumorentfernung das Ziel der chirurgischen Behandlung und die langfristige Tumorkontrolle das Ziel der Radiochirurgie bzw. Radiotherapie. Zudem spielt in der Behandlung der Erhalt der Hirnnervenfunktionen, des funktionellen Gehörs und der Lebensqualität für den Patienten eine große Rolle. In vielen Fällen ist nach Erstdiagnose eines VS zunächst die Beobachtung („wait and scan“) eine Strategie.

Inzwischen hat sich die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als erfolgreiche Behandlungsoption herausgestellt. Sie erreicht Tumorkontrollraten von 93 %-99 %³ und wird insbesondere für kleine und wachsende VS empfohlen. In den letzten 50 Jahren wurden verschiedene Bestrahlungssysteme wie Gammknive (GKRS) und modifizierte Linearbeschleuniger (LINAC) für die SRS entwickelt. Eine der jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der SRS ist das CyberKnife® (CK)⁴. Im Gegensatz zu GKRS und dem LINAC ist eine invasive Rahmenfixierung des Patientenkopfes nicht mehr erforderlich. Vergleichbare Studien zwischen CK und GKRS zeigten hinsichtlich der Tumorkontrolle und der Erhaltung des Gehörs⁵ ähnliche Ergebnisse.

Postradiogene Veränderungen nach SRS

Die Transient Volume Expansion (TVE) ist eine vorübergehende strahlungsinduzierte Tumorschwellung über einen begrenzten Zeitraum und wird häufig nach SRS beschrieben^{6,7}. Die TVE ist allerdings nicht klar definiert. Bei einigen Autoren wird eine TVE ab einer Größenzunahme von mehr als 10 %⁸, bei anderen Autoren erst bei einer Größenzunahme von mehr als 20 % nach SRS⁹ definiert. Mindermann et al. sehen hier zusätzlich einen zeitlichen Aspekt. So definieren die Autoren die TVE als eine Größenzunahme von mehr als 20 % innerhalb der ersten 24 Monate¹⁰. Bisher sind alle Serien, die dieses Phänomen analysierten, GKRS-Serien. Das Ziel dieser Studie ist es zu klären, ob sich dieses Phänomen bei CK ähnlich darstellt. Zusätzlich sollen die klinischen Auswirkungen einer TVE analysiert und mögliche Risikofaktoren identifiziert werden.

2.1 Radiochirurgie

2.1.1 Historie und Prinzip der stereotaktischen Radiochirurgie

Die Stereotaxie als Teil der Neurochirurgie wurde erstmals von den Neurochirurgen Sir Victor Horsley und Robert Clarke im Jahr 1908 beschrieben (Horsley et al., The structure and functions of the cerebellum examined by a new method). Nach Befestigung eines stereotaktischen

Apparats auf den Kopf eines Versuchstiers konnte in ein kartesisches Koordinatensystem etabliert werden. Anatomische Zielstrukturen konnten dem Koordinatensystem zugeordnet werden. Mithilfe von verschiedenen Winkeln am Stereotaxierahmen war es möglich, Zielpunkte mit einem Instrument von außen zu erreichen. Nach zahlreichen Weiterentwicklungen wurde der Stereotaxierahmen 1947 zum ersten Mal am Menschen angewendet ¹¹.

Heute dienen stereotaktische Techniken unterschiedlichen Maßnahmen der funktionellen (tiefe Hirnstimulation) und onkologischen (Biopsien, Punktionen, interstitielle Brachytherapie) Neurochirurgie.

2.1.2 Stereotaktische Bestrahlungsformen

Bei der stereotaktischen Brachytherapie werden radioaktive Quellen in Form von „Seeds“ (Samenkörper) direkt in das Tumorgewebe implantiert (Metastasen, Gliome < 4 cm). Das Kernprinzip ist die Applikation einer hohen und für den Tumor letalen Strahlendosis, wobei die Dosis in einem Zeitraum von Wochen bis hin zu Monaten kontinuierlich abgegeben wird (geringe initiale Dosisrate von cGy/min bei 50 Gy Oberflächendosis nach Implantation von 125 Jod-Seeds)¹².

Perkutane Verfahren stellen die zweite Art der stereotaktischen Behandlungstechniken dar. Die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie wird am Kopf sowie am Körper durchgeführt und verfolgt das Ziel einer präzisen, in mehreren Teildosen fraktionierten Bestrahlung. Im Gegensatz dazu wird bei der stereotaktischen Radiochirurgie einzeitig eine hochdosierte gebündelte Strahlung auf ein Zielvolumen perkutan appliziert. Leksell beschrieb 1951 erstmals diese Technik und führte den Begriff „radiosurgery“ ein¹³.

Radiochirurgische Bestrahlungstechniken

Gammaknife

Beim Gammaknife werden Y-Strahlen aus 201 einzelnen Kobalt-Quellen durch einen Helm gebündelt und stereotaktisch präzise auf einen Punkt des im Rahmen fixierten Patientenkopfes gerichtet. Neueste Weiterentwicklungen des Gammaknifes verzichten auf die invasive Fixierung des Kopfes.

LINAC-Radiochirurgie

Unter Verwendung einer Ringfixierung des Schädels werden mithilfe eines modifizierten Linearbeschleunigers stereotaktisch zerebrale pathologische Strukturen mit einer hohen Einzeldosis bestrahlt.

Cyberknife

Das Cyberknife ist die jüngste Weiterentwicklung der Radiochirurgie und wurde durch John Adler an der Stanford University⁴ entwickelt. Es ist eine Kombination aus einem Linearbeschleuniger mit einem 6-Achsen-Industrieroboter mit zwei Röntgenanlagen und einer Planungs- und Steuerungssoftware und bildet ein hochpräzises bildgeführtes Bestrahlungsgerät für den ganzen Körperbereich. Auf die invasive Ringfixierung kann verzichtet werden.

Auf dem Roboterarm ist ein Strahlerkopf montiert, der unter der Vielzahl von Raumwinkeln eine beliebige Einstrahlungsrichtung zum Tumor ermöglicht, wodurch konformale Tumorbestrahlungen mit steileren Dosisgradienten als z. B. bei der LINAC-Radiochirurgie erzielt werden können.

Die integrierte Röntgenanlage dient der Lokalisierung der knöchernen Strukturen während der Bestrahlung und gleicht diese mit zuvor aus CT-Datensätzen digital rekonstruierten Röntgenbildern ab. Dadurch wird eine Lagerungskorrektur während der Bestrahlung ermöglicht und eine hohe Präzision in allen Körperregionen erzielt.

Für die Planung werden im Vorfeld hochauflösende CT-, MRT-, ggf. PET- Untersuchungen miteinander fusioniert, wodurch der Tumor und weitere Risikostrukturen exakt konturiert werden können. Die Dosisverteilung im Zielvolumen wird bei der Dosisplanung durch Anzahl, Richtung und Intensität der einzelnen Strahlungsfelder bestimmt. Auf diese Weise soll ein Kompromiss aus maximaler Bestrahlungsdosis im Zielvolumen und minimaler Bestrahlungsdosis im Bereich der Risikostrukturen erreicht werden.

2.2 Vestibularisschwannome

2.2.1 Epidemiologie und Definition

Vestibularisschwannome repräsentieren 80 % aller Kleinhirnbrückentumoren und 6 % aller intrakraniellen Tumoren¹⁴. Es handelt sich um gutartige neuroektodermale Tumoren, die aus den peripheren Schwann-Zellen des N. vestibulocochlearis entstehen. Selten ist auch der N. cochlearis Ursprung eines VS¹⁵.

Ein VS tritt meist unilateral auf, zeigt einen Bezug zum Meatus acusticus internus¹⁶ und breitet sich nach fortschreitendem Wachstum nach extrameatal aus. Die Inzidenzraten in den letzten Jahren haben durch die verbesserten und vermehrt verfügbaren diagnostischen Verfahren (kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie) deutlich zugenommen. Im Zuge dieser Entwicklung werden häufiger auch noch sehr kleine, oft asymptomatische VS diagnostiziert¹⁷. VS können zwar in jedem Alter auftreten, ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Inzidenz aber stetig zu¹⁷. Ein geschlechtsspezifisches vermehrtes Auftreten von VS wird in der Literatur kontrovers diskutiert^{18,19}.

Eine häufige Verwendung für die Klassifikation von VS anhand der Größe und Lokalisation in der Literatur ist die Einteilung nach Koos²⁰.

Koos Grad	Beschreibung
I	intrameataler Tumor
II	minimale Tumorausdehnung in den Kleinhirnbrückenwinkel, < 2 cm
III	der Tumor nimmt den Kleinhirnbrückenwinkel ein, verdrängt aber nicht den Hirnstamm, < 3 cm
IV	großer Tumor mit Hirnverdrängung, > 3 cm

Tabelle 1: Eine der häufigsten verwendeten Gradierungen von VS ist die KOOS-Klassifikation.

2.2.2 Symptome

Patienten mit einem VS leiden am häufigsten an einer einseitigen Hörminderung (95 % der Patienten), was in einigen Fällen auch zum plötzlichen totalen Hörverlust führen kann. Zusätzlich entwickelt sich häufig ein einseitiges, hochfrequentes und meist kontinuierliches Ohrgeräusch (Tinnitus) und Gangunsicherheit. Drehschwindel kommt relativ selten vor, da das kontralaterale Gleichgewichtsorgan diese Fehlfunktion kompensieren kann. Als weitere Symptome können Dys- und Hypästhesien sowie neuralgische Schmerzen im Gesicht oder Gesichtslähmung mit Geschmacksstörung (Funktionsstörungen des N. trigeminus und N. facialis) auftreten¹⁹.

2.2.3 Diagnostik

Zu Beginn steht die ausführliche Anamnese mit Berücksichtigung neurootologischer Symptome (Hörsturz, Hörminderung). Anknüpfend folgt die klinische Untersuchung, zu der die klassische Spiegeluntersuchung, die Ohrmikroskopie, der Stimmgabeltest nach Weber und Rinne und die Schwindeldiagnostik mit Nystagmusprüfung mittels Kaliometrie und Drehstuhlpendelung zählen.

Ergänzend sind technische Untersuchungsverfahren notwendig. Dazu zählen die Ton- und die Sprachaudiometrie mit Tinnitusbestimmung bei Hörminderung mit Erstellung eines Tonaudiogramms. Die Bestimmung der Reizweiterleitung des Hörnervs durch die frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP) ermöglicht es, zwischencocheären und retrococheären Hörstörungen zu differenzieren.

Bei den bildgebenden diagnostischen Verfahren ist die Magnetresonanztomographie (MRT) Goldstandard mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 %²¹. Die MRT sollte eine hochauflösende T2-Sequenz beinhalten, um das neurovaskuläre Bündel inklusive seiner Lagebeziehung zum Tumor darzustellen. Die Computertomographie (CT) dient zusätzlich der Beurteilung der knöchernen Strukturen.

2.2.4 Therapie

Bei der oben beschriebenen Radiochirurgie oder stereotaktischen Radiotherapie soll durch eine genaue Zielpunktführung und einer hohen Dosisabgabe unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes eine langfristige Tumorkontrolle mit Wachstumsstillstand erzielt werden.

Chirurgische Ansätze

Die mikrochirurgische Tumorentfernung ist abhängig von der neurologischen Störung, dem Hörvermögen, der Tumorgöße und dem Wachstumsverhalten, dem Patientenalter sowie dem Wunsch des Patienten und seiner klinischen Verfassung. Bei intrameatal gelegenen oder low-grade extrameatalen Tumoren bis zu einer Größe von 20 mm ist ein transtemporaler Zugang möglich (Sando et al., The anatomical interrelationship of the cochlea nerve fibers). Bei Patienten mit zerstörter Hörfunktion kann ein translabyrinthaler Zugang erfolgen, bei Tumoren mit großen extrameatalen Anteil wird der retrosigmoide Zugang bevorzugt.

Wait and Scan

Eine weitere Behandlungsstrategie ist „Wait and Scan“, wobei das Wachstumsverhalten in klinischen und radiologischen Verlaufskontrollen zunächst halbjährlich und dann jährlich beobachtet wird.

2.3 Radiochirurgie von Vestibularisschwannomen

2.3.1 Ergebnisse Tumorkontrolle

Es existieren zahlreiche retrospektive Kohortestudien zur Tumorkontrolle nach SRS²². In den modernen SRS-Serien mit GammaKnife, aber auch LINAC und Cyberknife, wurden Tumorraddosen zwischen 12 und 14 Gy verwendet. Dadurch konnten 5-Jahres-Tumorkontrollraten von 93-99 % erreicht werden²³.

2.3.2 Ergebnisse der Symptomkontrolle

In aktuellen retrospektiven SRS-Serien wurden Hörerhaltungsraten von 41-79 %, Fazialisfunktionserhaltungsraten von 95-100 % und Trigemuserhaltungsraten von 79-99 % erzielt. Zahlreiche Autoren haben festgestellt, dass der wichtigste Prädiktor für den funktionellen Hörerhalt die Qualität des Gehörs zum Zeitpunkt der SRS ist²². In einer der größten Serien mit 354 Patienten lag die Wahrscheinlichkeit, das Gehör zu erhalten, bei 89 % nach einem Jahr, 80 % nach zwei Jahren und 55 % nach fünf Jahren²³.

Die mittlere Cochlea-Dosis gilt als prognostischer Faktor für den funktionellen Hörerhalt. Hierbei liegt der Schwellenwert bei 4 Gy²². Allerdings postulieren auch einige Autoren, dass die Cochlea-Dosis wahrscheinlich nur eine von vielen Variablen sei, die mit dem Hörerhalt assoziiert sind²³.

2.3.3 Postradiogene Tumorveränderungen

Zahlreiche Studien berichten von einer vorübergehenden Vergrößerung von VS innerhalb der ersten drei Jahre nach Radiochirurgie. Die Ursache dieses Phänomens ist unklar, da nicht alle Patienten hiervon betroffen sind und je nach Studie die Inzidenz mit bis zu 30 % angegeben wird. Diese postradiogenen Tumorveränderungen werden in der Literatur auch als „transient volume expansion“ (TVE)^{8,10} oder auch als „Pseudoprogression“²⁴ bezeichnet und gelten nicht als Hinweis auf ein Therapieversagen. Allgemein wird eine klinische und radiologische Beobachtung mit MRT-Scans empfohlen²².

Eine GammaKnife-Serie (n=100) von Nagano et al. gibt für das Auftreten einer TVE eine Rate von 74 % an. Dabei wird das TVE mit einer Größenzunahme nach den ersten drei Monaten, einem Maximum nach sechs Monaten und schließlich einer Größenabnahme nach 12-18 Monaten beschrieben. Zusätzlich ist TVE mit einer Dichteminderung im MRT assoziiert. Dies erleichtert im Einzelfall die Abgrenzung zur Tumorprogression⁸.

Bei einer anderen retrospektiven Studie von Kim et al. mit einer kleineren Patientenpopulation (n=60) wird TVE 6-12 Monate nach SRS (GK) mit 47 % beschrieben⁹ und eine radiologische und klinische Tumorkontrollrate wird zu 88 % und 100 % erreicht. Hier scheint die TVE mit einer Verschlechterung des Hörvermögens korreliert zu sein⁹.

Eine weitere Studie definiert Tumorprogression als eine Volumenzunahme von mehr als 20 % 24 Monate nach SRS. Bei einer Population von 235 Patienten wird bei 7 % ein klinisch relevantes Tumorwachstum mit der Notwendigkeit einer mikrochirurgischen Weiterbehandlung oder einer erneuten SRS festgestellt. TVE wird 6-18 Monate nach SRS beobachtet¹⁰.

Zusammenfassend wird von den Autoren ein Follow-up von mindestens zwei Jahren gefordert, um die TVE bzw. Pseudoprogression von einem echtem Tumorwachstum zu unterscheiden und somit den richtigen Zeitpunkt für chirurgische oder radiochirurgische Folgebehandlung zu definieren¹⁰.

3. Material und Methoden

3.1 Material

In einer retrospektiven Studie untersuchten wir Patienten mit einem unilateralen VS, die eine einzeitige CK-Behandlung im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 in unserer Einrichtung erhalten haben. Einschlusskriterien war eine Schichtdicke der MRT-Nachuntersuchung von weniger als 5 mm, mindestens zwei MRT im Follow-up und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten.

Berücksichtigt wurden Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Tumorlokalisation (intra-/extrameatal), vorhandene Symptome wie ein bestehendes funktionelles Gehör, Tinnitus, Hypakusis, Anakusis, Schwindel, Gangstörung, Gleichgewichtsstörung, Fazialis- oder Trigemiusdysfunktionen, und Bestrahlungsparameter wie Bestrahlungsdosis, Isodose, Coverage und Maximaldosis. Volumenveränderungen des Tumors sowie Symptomveränderungen der Patienten wurden während der radiologischen und klinischen Recall-Untersuchungen in einer Tabelle erfasst und statistisch ausgewertet.

3.1.1 Prä- und postradiogene Bildgebungen und Behandlungsplanung

Die Behandlungsplanung für die Radiochirurgie unter Verwendung des Cyberknifes wurde mit der Software Multiplan V4.5 (Multiplan, Inc., New York, USA) durchgeführt. Grundlage für die Behandlungsplanung bildete ein hochaufgelöstes CT (Toshiba, 16-Zeiler). Des Weiteren wurde ein standardisiertes MRT-Protokoll aus vier MRT-Modalitäten verwendet: je zwei T1-gewichtete kontrastverstärkte Sequenzen mit 2 mm (T1TSE) und 1,2 mm (T1FFE3D) Schichtdicke und je zwei T2-gewichtete Sequenzen mit 2 mm (T2TSE) bzw. 1 mm (T2DRIVE3D) Schichtdicke. Für die MRT wurde ein 3-Tesla-MRT-Scanner (Philips, Hamburg, Deutschland) verwendet.

Der Tumor und seine kritischen Strukturen wurden von einem radiochirurgisch erfahrenen Neurochirurgen eingezeichnet (konturiert). Der Bestrahlungsplan wurde anschließend in einem interdisziplinären Team evaluiert, bestehend aus einem Strahlentherapeuten, radiochirurgisch erfahrenen Neurochirurgen und einem Medizinphysikexperten.

3.1.2 Erhebung der klinischen Parameter

Zu Beginn der Studie wurden die Akten der 106 Patienten retrospektiv analysiert und Daten tabellarisch zusammengefasst. Persönliche, tumorbezogene, radiologische und klinische Parameter wurden erfasst und mit Daten der Verlaufskontrollen verglichen. Einschlusskriterien für unsere Studien waren zuvor unbehandelte VS, Cyberknife® SRS in einer Fraktion zwischen 2013 und 2016 und mindestens 24 Monate Follow-Up-Untersuchungen. Insgesamt konnten 63 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Bild 1).

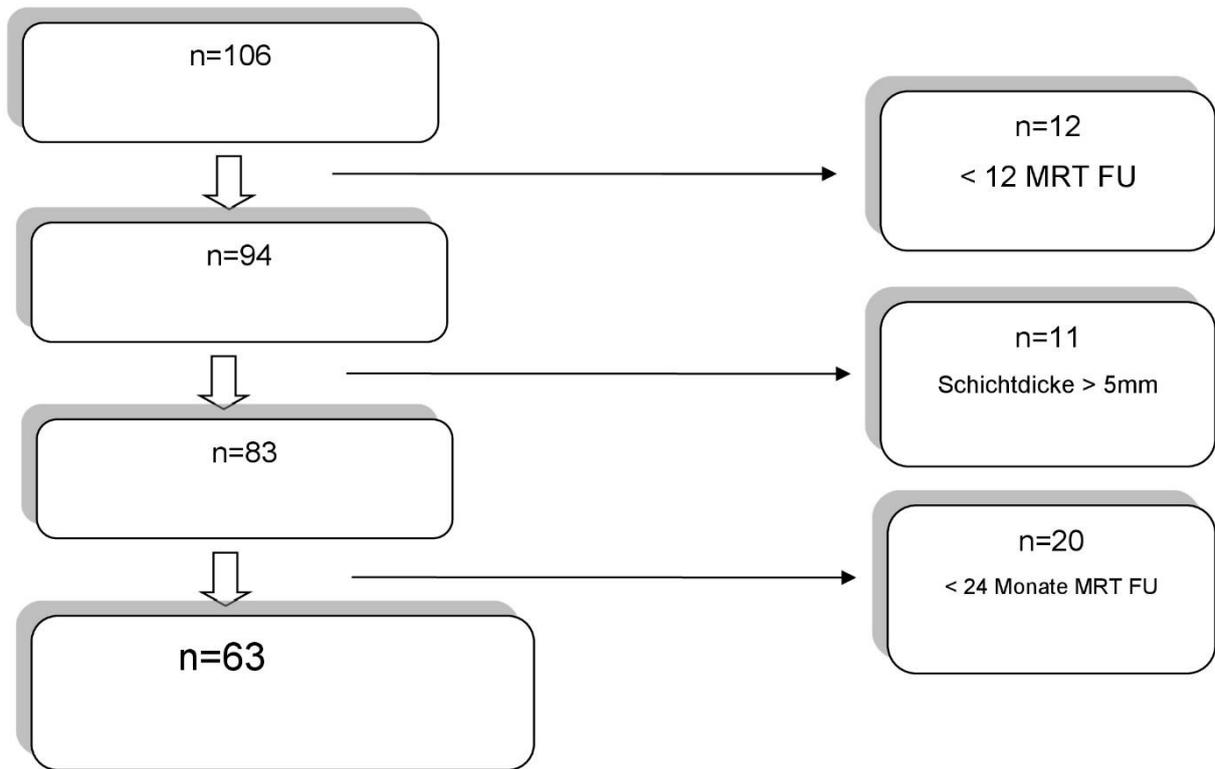


Abbildung 1: n, Anzahl der Patienten; FU, Follow-up

3.2 Methoden

3.2.1 Volumetrie

Um das VS-Volumen zu bestimmen, wurde in der kontrastmittelgestützten T1-Sequenz der Tumorrandschicht für Schicht konturiert. Hieraus konnten mithilfe des Open-Source-OsiriX®-PAC-Softwaresystems die Volumina berechnet werden. Die Volumetrien und Tumorkonturierungen wurden von einem Untersucher durchgeführt und von einem weiteren Untersucher bewertet und ggf. angepasst.

3.2.2 Definition der Tumorveränderung

Für jeden Patienten wurden die während der FU erhaltenen VS-Volumina mit dem Tumorumfang zum Zeitpunkt der SRS verglichen. Hierbei wurde das Ausgangsvolumen auf jeweils 100 % bzw. 0 normiert (Basiswert). Die Volumenveränderungen wurden als Prozentwert in ΔV (%) angegeben. Insgesamt wurden vier Veränderungen des Tumorumfangs definiert. Eine Zunahme des ΔV (%) von bis zu 10 % des ursprünglichen Volumens (Basiswert) oder eine Abnahme um mindestens 10 % gegenüber dem Basiswert wurde als stabil bzw. regressiv bezeichnet. Ein Anstieg von ΔV (%) um mehr als 10 % des Basiswerts, gefolgt von einer Rückbildung innerhalb der ersten 24 Monate auf das ursprüngliche Volumen oder geringer, wurde als TVE klassifiziert¹⁰. Ein atypisches Wachstum lag vor, wenn sich ein Rückgang des Volumens über einen Zeitverlauf von mehr als 24 Monate darstellte oder ein biphasischer Verlauf

vorlag. Als kontinuierliches Wachstum wurden alle anhaltenden Volumenzunahmen von über 10 % nach 24 Monaten bis zum letzten vorliegenden MRT bezeichnet.

3.2.3 Erhebung des klinischen Verlaufs post CK-Behandlung

Neben dem radiologischen Follow-UP, wurden klinische Symptome in regelmäßigen Intervallen aufgenommen und dokumentiert. Dabei wurden Veränderungen im Zeitverlauf nach der CK-Behandlung erfasst und statistisch ausgewertet.

3.2.4 Statistische Auswertung und Methoden

Für die statistische Analyse verwendeten wir SPSS, Version 25, und GraphPad Prism 7.0. Um den Unterschied zwischen dem Ausgangsvolumen und den einzelnen Volumen der Messreihe zu bestimmen, erfolgte ein T-Test für gepaarte Stichproben. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer TVE wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Einfluss verschiedener Variablen auf die Entwicklung einer TVE (Risikofaktoren) wurde mithilfe einer univariaten Cox-Regressionsanalyse für die kontinuierlichen Variablen ermittelt. Hierbei wurden folgende Variablen getestet: Alter, Ausgangsvolumen des Tumors, Maximaldosis, Coverage, Konformitätsindex. Des Weiteren wurde der Einfluss des TVE auf den Verlust des funktionellen Gehörs ermittelt. Bei allen statistischen Auswertungen wurde ein P-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den 63 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 25 männlich und 38 weiblich. Das mediane Durchschnittsalter betrug 57 Jahre (Bereich 20-81 Jahre). Das mediane radiologische Follow-up (FU-) Intervall lag bei 35 Monaten (24-62). Die Symptome vor der CK-Behandlung waren: Hypakusis mit erhaltenem funktionellem Gehör 47,6 % (n = 30), Hypakusis mit Verlust des funktionellen Gehörs 44,4 % (n = 28), Schwindel bei 33,3 % (n = 21), Gleichgewichtsstörungen bei 15,9 % (n = 10), Fazialisaffektion bei 7,9 % (n = 5) und Trigeminius-Dysfunktion bei 3,2 % (n = 2) (Tabelle 2). Das mittlere Tumolvolumen betrug 1,1 ml im Bereich von 0,1 bis 8,6. Es gab 11 Patienten, die sich vor der SRS bereits einer neurochirurgischen Resektion unterzogen hatten.

	N	median	minimum	Maximum
Patientenmerkmale				
Anzahl der Patienten	63			
Männlich/weiblich	25/38			
Alter (Jahre)		57	20	81
Rezidivierendes VS	11 (17,4 %)			
Vorbehandlung S/RS				
Tumorlokalisation				
intrameatal	8 (12,7 %)			
extrameatal	5 (7,9 %)			
Intra-und extrameatal	44 (69,8 %)			
Rechts/links	29 (46 %) /34 (54 %)			
Tumolvolumen (cm ³)		1,1	0,1	8,6
Median FU (Monate)		35	24	62
Initiale Symptome				
Tinnitus, Hörsturz	22 (34,9 %)			
Funktionell/nicht funktionell				

	30 (47,6 %)/28 (44,4 %)
Hypakusis	43 (68,3 %)
Anakusis	7 (11,1 %)
Schwindel	21 (33,3 %)
Gleichgewichtsstörung	10 (15,9 %)
Dysfunktion N. facialis	5 (7,9 %)
Dysfunktion N. trigeminus	2 (3,2 %)

Tabelle 2: Patienten- und Tumoreigenschaften von 63 Patienten mit VS nach CK-Behandlung.

4.2 Strahlungsspezifische Parameter

Die mediane Randdosis betrug 13 Gy (Bereich 12-13) bei einem mittleren Isodoselevel von 80 % (Bereich 65-80). Die mediane Maximaldosis betrug 16,1 Gy (Bereich 15-18,5) und die mediane Abdeckung betrug 99,6 (Bereich 84,7-100). Der mediane nCI-Wert (Konformitätsindex) betrug 1,19 (Bereich 1,08-1,44).

Bestrahlungsparameter	median	minimum	Maximum
Marginal Dosis (Gy)	13	12	13
Isodose (%)	80	65	80
Coverage (%)	99,6	84,7	100
nCI	1,19	1,08	1,44
Maximaldosis	16,1	15	18,5

Tabelle 3: Bestrahlungsparameter bei CK-Behandlung der 63 Patienten mit unilateralen VS

4.3 Veränderungen des Tumorumfanges

Die Tumorgöße ändert sich nach SRS auf verschiedene Arten: 71,3 % aller Tumoren waren stabil oder zurückgebildet ohne eine vorübergehende Größenzunahme. Bei 19,1 % der Patienten wurde eine vorübergehende Tumorausdehnung beobachtet und bei 6,4 % setzte sich das Tumorstadium fort. Eine atypische Reaktion nach CK-Behandlung wurde bei 3,2 % betrachtet (Bild 2). Insgesamt ergab sich bis zum letzten Follow-up für alle Patienten eine absolute Tumorkontrolle von 93 %.

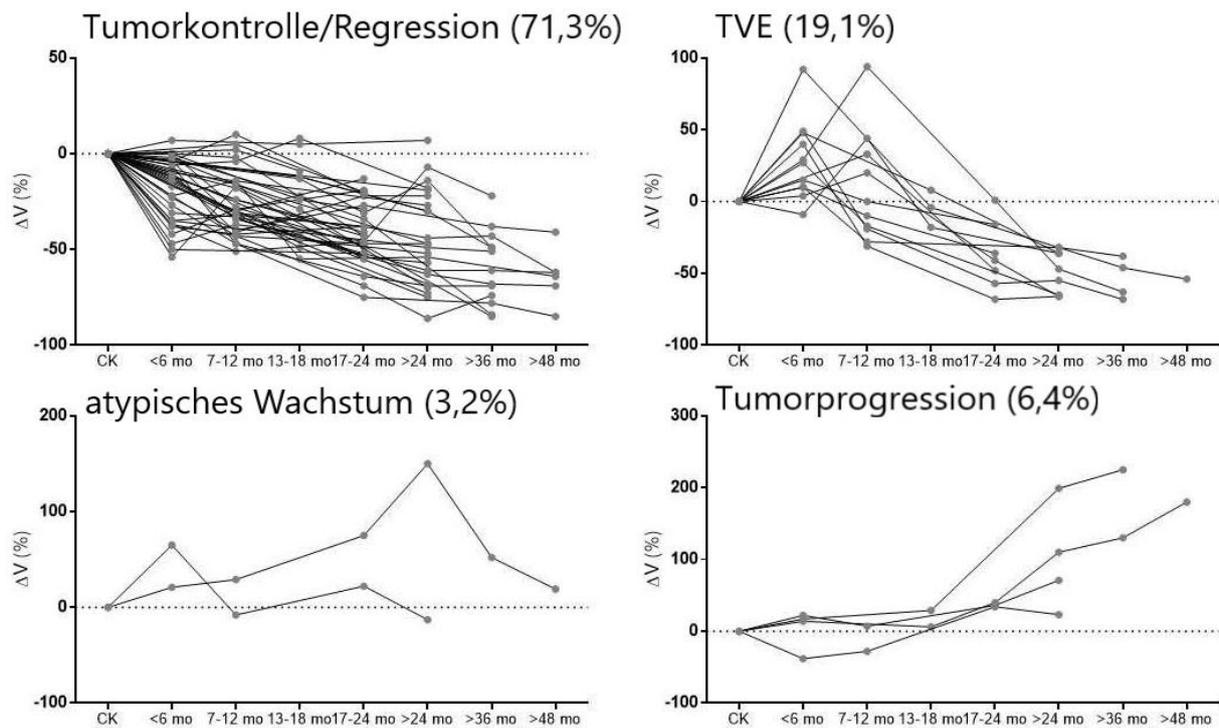


Abbildung 2: Formen der Volumenveränderung ΔV (%) von VS* nach CK**-Behandlung während MRT FU*** (Monate).
*Vestibularisschwannom, ** Cyberknife, *** Follow-up

Die mittlere Volumenänderung ΔV (%) betrug im ersten Intervall (< 6 Monate) $-2,2 \pm 33,3$ (Bereich -54-95), im letzten Intervall (>48 Monate) -29 ± 78 (Bereich -85 –180) (Bild 3.).

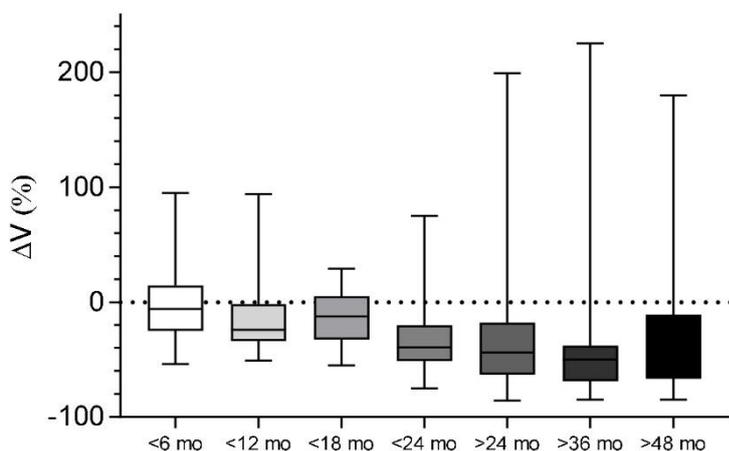


Abbildung 3: Mittlere Volumenveränderung von VS nach CK-Behandlung

4.4 Entwicklung des TVE

Bild 4. zeigt den gesamten TVE-freien Verlauf in der Serie. Die statistische Analyse belegt nach Kaplan-Meier, dass die Wahrscheinlichkeit, kein TVE zu bekommen, innerhalb der ersten 24 Monate 77,8 % beträgt, bzw. die Häufigkeit für eine TVE somit bei 22,2 % liegt.

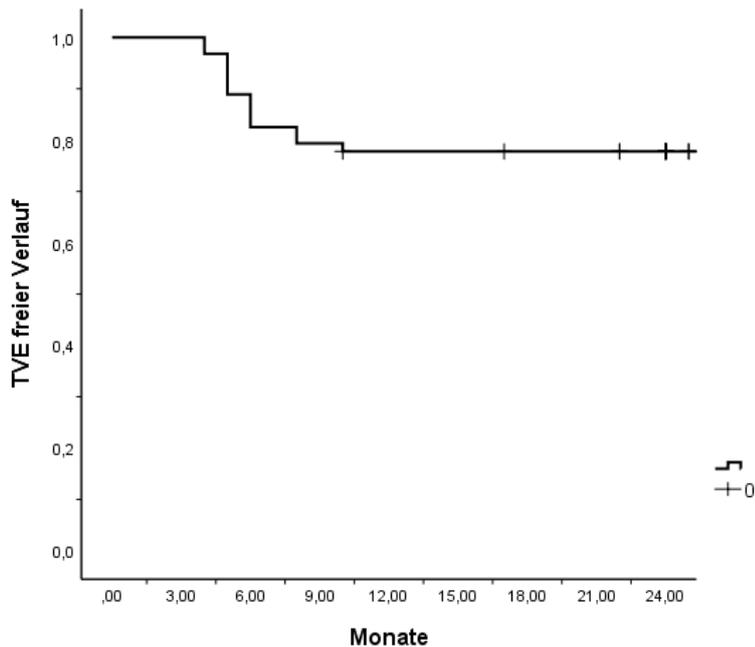


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve.

4.5 Risikofaktoren für TVE

Um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von TVE besser darzustellen, haben wir die in Tabelle 3 aufgeführten Variablen mit dem Auftreten von TVE innerhalb der ersten 24 Monate mittels einer univariaten Cox-Regressionsanalyse für kontinuierliche Variablen untersucht. Die Tumorantwort TVE wurde als abhängige Variable für die univariate logistische Regressionsanalyse verwendet, um Prädiktoren für TVE zu identifizieren. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den getesteten Variablen und dem Auftreten der TVE festgestellt werden (Tabelle 4).

		Univariate			
Variable		P-Wert	Exp (B)	Koefizienziintervall 95%	
Alter		0,227	0,978	0,943	1,014
Dosis		0,563	21,795	0,001	749147,009
max. Dosis		0,688	0,85	0,384	1,879
Ausgangsvolumen		0,795	0,948	0,634	1,418
Coverage		0,103	0,719	0,484	1,069

Tabelle 4: Cox-Regressionsanalyse; Univariate Analyse für Prädiktoren der TVE.

4.6 Bewertung von klinischen Ereignissen und Symptomverlauf

In unserer Serie kam es zu einer Veränderung der Symptome während klinischer FUs nach SRS (Bild 5). Dabei verbesserte sich der Tinnitus bei vier Patienten, die Gleichgewichtsstörung/Gangstörung bei sechs Patienten, der Schwindel bei 10 Patienten und Hypakusis bei zwei Patienten. Die mittlere Zeit zur Verbesserung der Symptome wurde nach fünf Monaten (Bereich 4-37) beobachtet.

Eine Verschlechterung der klinischen Symptome trat im Mittel nach fünf Monaten (Bereich 3-47) auf. Bei vier Patienten wurde ein verstärkter Tinnitus, bei sieben Patienten ein stärkerer Schwindel, bei fünf Patienten eine Verschlechterung der Gleichgewichtsstörung/Gangstörung und bei 14 Patienten eine Verschlechterung von Hypakusis festgestellt. Änderungen der Funktionalität des Nervus facialis und des Nervus trigeminus wurden nicht registriert (Bild 6).

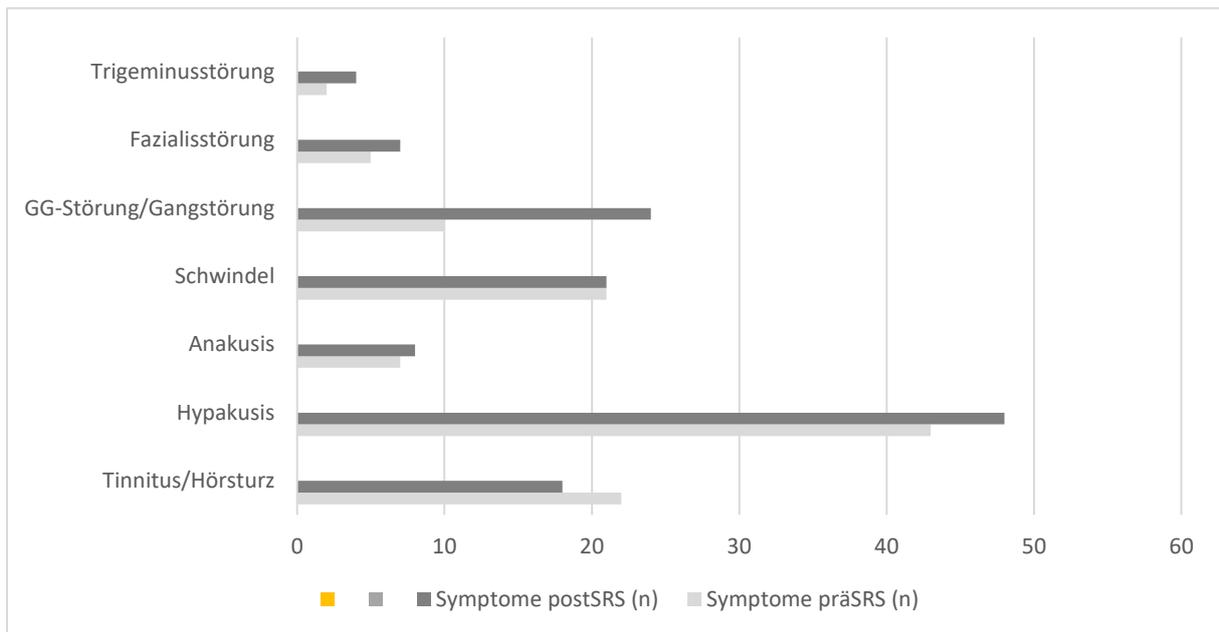


Abbildung 5: Änderung der klinischen Symptome vor und nach der CK-Behandlung von VS.

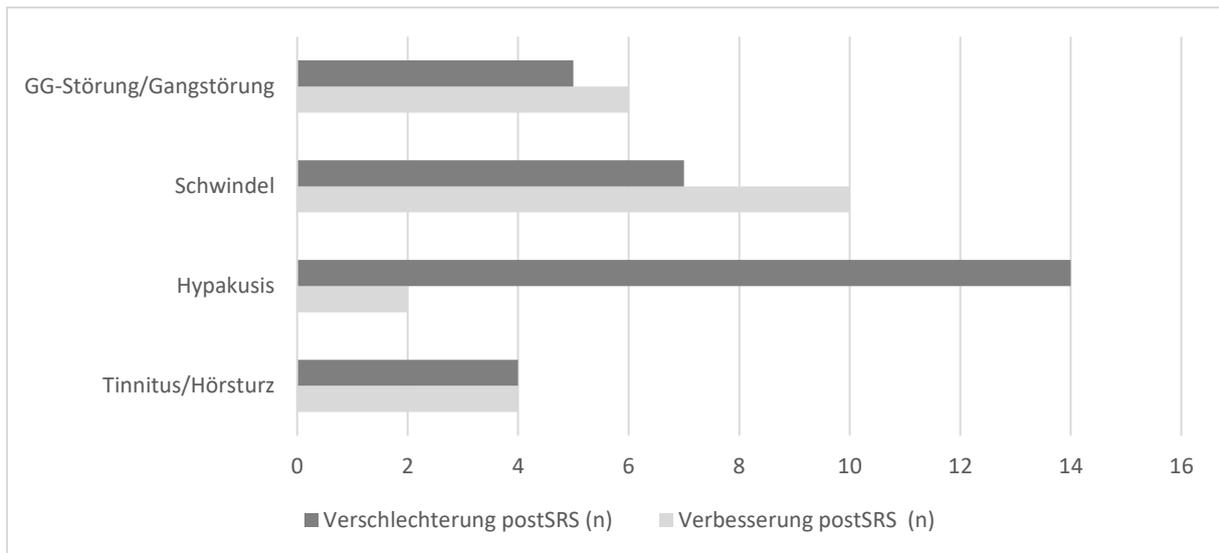


Abbildung 6: Verschlechterung/Verbesserung der klinischen Symptome vor und nach derCK-Behandlung von VS.

5. Diskussion

5.1 Häufigkeit und Definition von TVE

Die Inzidenz von TVE in der Literatur reicht von 17 %⁶ bis zu 74 %⁸. In unserer Serie unterliegen 19 % der unilateralen VS einer TVE nach CK-Behandlung. Wir untersuchten mehrere Gammaknife- oder LINAC-basierte Serien, die diese Tumorreaktion mit unterschiedlichen temporären Tumorschwellungsraten beschreiben (Tabelle 5).

Jahr	Patienten n	Autor	SRS System	Mittlere Follow Up (Monate)	Inzidenz von TVE
2000	78	Nakamura et al, Sendai	GK	34	41 %
2005	78	Van Eck et al	GK	22	25 %
2005	111	Wowra et al, Munich	GK	>7 Jahre	38 %
2006	346	Hasegawa et al, Komaki	GK	-	17 %
2008	100	Nagano et al, Ichihara	GK	65	74 %
2012	37	Van de Langenberg, Maastricht	LINAC	22	54 %
2013	126	Yu et al, Hong Kong	GK	60	45 %
2013	60	Kim et al, Seoul	GK	62	47 %
2014	235	Mindermann et al, Zürich	GK	62	
2019	118	Breshears et al	GK	49	44 %

Tabelle 5: Auflistung der untersuchten Gammaknife- und LINAC-basierten Serien mit Angaben zum Erscheinungsjahr, Anzahl der Patienten n, Autor, mittleren FU in Monaten und Inzidenz von TVE.

Eine Ursache dafür stellen die verschiedenen Definitionen dieses Phänomens dar. Dadurch ist die Unterscheidung zwischen TVE oder Tumorprogression erschwert. Einige Autoren definieren ein Wachstum von mehr als 20 % innerhalb der ersten 18 bis 24 Monate als TVE und 3-4 Jahre nach der SRS als Tumorprogression¹⁰. Demgegenüber wird von anderen Autoren ein Tumorwachstum von mehr als 10 % bereits als TVE gewertet^{8,25}.

Ein anderer Grund für unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur ist die Varianz der Patientenpopulation (Bereich 60-346). Große Patientenpopulationen können eher zu einer größeren

Anzahl von TVE führen als eine kleinere. Damit kann auch die Wahrscheinlichkeit ansteigen, statistische Zusammenhänge zu erkennen.

Des Weiteren lassen sich Unterschiede auf differente Beobachtungszeiträume und Messmethoden zurückführen. In älteren Studien wurden die Tumorumfänge mit 2D-Methoden^{6,26,27} gemessen. Allerdings sind 2D-Messungen ungeeignet, um kleine Volumenänderungen zu erkennen. Eine Studie von Nagano et al. konnte zeigen, dass 3D-Messungen den 2D-Messungen in diesem Zusammenhang überlegen sind⁸.

Das Auftreten von TVE wird in der Literatur mit verschiedenen Faktoren in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Patientenalter, Geschlecht, Tumorlokalisation (rechts/links), chirurgische Vorbehandlungen, Tumorumfang, Marginaldosis, Konformitätsindex (CI) und Dosis. In einer Studie von Nagano et al. war eine hohe Dosis der größte Risikofaktor für das Auftreten einer TVE (> 3,5 Gy/min)⁸. Demgegenüber konnte dies in unserer Arbeit nicht bestätigt werden.

Jahr	N		SRS System	mittlere FU (Monate)	TVE Inzidenz
2000 - 2013	1289	10 Serien	GK (96 %)	46 (34-84)	17%-74 %
2018	63	unsere Serie, Köln	CK	35	19 %

Tabelle 6: Zusammenfassung der untersuchten Studien (Tabelle 2) in der Literatur im Vergleich zu unserer Serie.

5.2 Unterscheidung zwischen TVE und Tumorprogression

Die TVE wird mit einer Volumenzunahme von fast 50 % des ursprünglichen Volumens nach 6-9 Monaten beobachtet⁸. Die Volumenrückbildung ereignet sich nach Mindermann et al. innerhalb der ersten 24 Monate nach SRS. Die Autoren empfehlen daher ein Follow-up-Intervall von mindestens zwei Jahren nach SRS¹⁰.

Breshears et al. beschreiben in einer retrospektiven monozentrischen Studie eine vorübergehende Tumorvergrößerung von 44 % nach Gamma-Knife-Radiochirurgie, wobei 90 % der VS das Spitzenvolumen innerhalb der ersten 3,5 Jahre nach Behandlung erreichen. Mit zunehmender Nachbeobachtung beginnen viele Tumoren wieder zu schrumpfen, 45 % nach vier Jahren, 77 % nach sechs Jahren²⁴. Es wird demnach empfohlen, eine Tumorvergrößerung innerhalb der ersten 3,5 Jahre nicht als Progression zu bewerten und eine längere Nachbeobachtungszeit vorzuziehen, unter Berücksichtigung des klinischen Zustands der Patienten. Typischerweise werden Tumorveränderungen nach SRS als „stabil/abnehmend“, „transiente Erweiterung“ oder „anhaltendes Wachstum“ klassifiziert²⁴. Unsere Ergebnisse zeigen überwiegend einen Rückgang des Tumorumfanges innerhalb der ersten 24 Monate nach CK-Behandlung. Tumore mit einem „atypischem Wachstum“ (Ergebnisse, Bild 2) zeigen auch nach 36-48

Monaten immer noch einen Volumenrückgang auf das Ausgangsvolumen. Eine Schlußfolgerung aus der vorliegenden Studie ist daher, bei einem stabilen klinischen Status des Patienten ein längeres Follow-up-Intervall von 36 Monaten oder mehr anzustreben, um unnötig verfrühte chirurgische oder radiochirurgische Eingriffe zu vermeiden. Dies entspricht den Schlußfolgerungen von Breshears et al.

Es ist bekannt, dass durch die Bestrahlung biologische Veränderungen in den Tumoren induziert werden. Mehrere Autoren vermuteten, dass die Vergrößerung des Tumors nach GKRS auf strahleninduzierte Tumornekrosen²⁸ oder chronische intratumorale Blutungen als Folge einer verzögerten Bestrahlung²⁹ zurückzuführen sind. Bei einer Studiengruppe aus sechs Patienten mit VS wurden die Tumoren bei vier Patienten subtotal (> oder 80 %) und bei zwei Patienten teilweise (<80 %) entfernt. Zu den operativen Indikationen zählten Kleinhirnataxie sowie Symptome, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck verbunden waren. Dabei betrug das mediane Intervall zwischen Radiochirurgie und Chirurgie 28 Monate (Bereich 4-74 Mon.). In drei Patienten fanden sich histologisch intratumorale Blutungen, Makrophagen, Myxoiddegeneration oder Nekrosen. Diese Veränderungen werden als strahlenbedingte bezeichnet. Demnach wird vorgeschlagen, die natürliche Regression des TVE im Laufe der Zeit zu beachten und sich bei chirurgischen Ansätzen auf die subtotale Entfernung zur funktionellen Erhaltung zu beschränken²⁹.

Da die TVE durch einen lokal raumfordernden Effekt Symptome auslösen und den Zustand des Patienten nachhaltig verschlechtern kann, wird empfohlen, große VS (Koos Grad IV) operativ zu entfernen³⁰. Das Auftreten einer TVE nach SRS, insbesondere für große VS, vorherzusagen zu können könnte die Behandlungsplanung und auch das postinterventionelle Management deutlich verbessern³¹.

Eine Studie von Langenhuizen et al. zielte darauf ab, TVE nach GKRS mit Textur-Features aus MRT-Scans vorherzusagen um optimale Behandlungsstrategien individuell auszuwählen. In dieser Studie wurde in einem Datensatz von 99 Patienten bei 38 Patienten ein TVE festgestellt. Die Korrelationen der patienten- und behandlungsbezogenen Merkmale mit TVE wurden anhand statistischer Tests untersucht und konnten nicht bestätigt werden. Aus den Behandlungsscans wurden die folgenden MRT-Bildmerkmale extrahiert: Statistiken erster Ordnung, Minkowski-Funktionalitäten (MFs) und dreidimensionale Graustufen-Ko-Vorkommensmatrizen (GLCMs.). Mithilfe von Unterstützungsvektormaschinen wurde mit einem Satz von vier GLCM-Funktionen eine Empfindlichkeit von 0,82 und Spezifität von 0,69 erreicht. Dies zeigt einen prognostischen Wert für TVE an. Bei Tumorvolumina > 6 cm³ ergab sich eine Sensitivität von 0,77 und eine Spezifität von 0,89. Diese Erkenntnisse zeigen deutlich, dass die MRT-Tumortextur Informationen für die Vorhersage von TVE liefern kann. Ein Einfluss des Tumorvolumens ist daher auch zu unterstellen. Da in der vorliegenden Arbeit überwiegend Tumore

geringer Größe (Median 1.1 ml) untersucht wurden kann es sein, dass der Einfluss des Tumorumfangs unterschätzt wurde. Unabhängig vom Tumorumfang bietet aber die Analyse der MRT-Textur eine Grundlage für eine personalisierte VS-Behandlungsstrategie, um die Behandlungsergebnisse, insbesondere bei Patienten mit großen VS, bei denen das Phänomen TVE am relevantesten ist, zu verbessern³¹.

5.3 Einfluss von TVE auf den klinischen Verlauf post SRS

Die SRS von VS soll eine hohe Tumorkontrollrate und eine möglichst geringe Rate an Nebenwirkungen erreichen⁹. Eine häufige Nebenwirkung ist die progrediente Verschlechterung des funktionellen Gehörs. Neben der Strahlenwirkung werden weitere Ursachen (Alter, Tumorgöße etc.) als Einflussfaktoren angegeben. In der Literatur wird eine Hörerhaltungsrate nach SRS mit 50 %-75 % angegeben⁹. Es wurden je nach Studie unterschiedliche prognostische Faktoren für den Hörerhalt identifiziert, z. B. TVE, Patientenalter, Hörstatus zu Beginn der Behandlung, Strahlendosis der Cochlea, Tumorraddosis sowie Maximaldosis³²⁻³⁴. Einige Autoren sehen in der TVE den Hauptprediktor für die Hörverschlechterung^{5,8,9}, andere wiederum nicht²⁵.

Bei der Interpretation dieser kontroversen Ergebnisse sollten mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Ein Hauptaspekt ist dabei die unterschiedliche Definition von TVE in den zitierten Studien.

Autoren haben in einer volumetrischen Studie des vestibulären Schwannoms die Genauigkeit und Zuverlässigkeit mehrerer verwendeter Annäherungsmethoden bewertet. Darüber hinaus haben sie die minimale Volumendifferenz ermittelt, die gemessen werden muss, damit sie auf einen tatsächlichen Unterschied und nicht auf einen Wiederholungsfehler zurückzuführen ist. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass eine Volumendifferenz die tatsächliche Veränderung und keinen Messfehler darstellt, sollte bei manuellen flächenhaften Messungen von VS das größere Volumen das kleinere um mindestens 13-15 % übersteigen^{35,36}. Messmodalitäten, die das Tumorwachstum in mehreren Ebenen berücksichtigen, sollten bevorzugt werden. Flächenbasierte Messungen können für kleinere Volumenunterschiede zuverlässiger sein als durchmesserbasierte Messungen³⁵. Basierend auf der eben beschriebenen Annahme, könnten Ergebnisse hinsichtlich der Inzidenz oder Hörfunktion bei einer Definition für TVE unter 13-15 % Volumendifferenz zum Ausgangswert zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Nagano et al.⁸ definierten TVE als eine Zunahme des Tumorumfangs um 30 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert und Kim et al. beschrieben TVE als eine Volumenvergrößerung um 20 % oder mehr⁹. Beide Studien zeigen, dass die TVE signifikant mit einer Verschlechterung des Hörvermögens nach SRS bei VS korreliert. In einer Studie von Van Eck et al. wurde demgegenüber ein Schwellenwert von $\geq 10\%$ für die TVE-Definition festgelegt. TVE trat in 25 % der Fälle auf und war nicht mit einer Verschlechterung des Hörvermögens korreliert²⁵.

Ein weiterer Aspekt, der zu kontroversen Ergebnissen führt, ist die unterschiedliche Patientenpopulation der verschiedenen Studien. So beschreiben Wowra et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hörverschlechterung und TVE^{5,27}. Sie haben aber im Gegensatz zu den meisten anderen Studien auch Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 (NF-2) in ihre Studie miteingeschlossen. NF-2-bedingte VSs unterscheiden sich aber histologisch und auch hinsichtlich ihrer klinischen Verläufe deutlich von sporadischen Tumoren³⁷. Außerdem haben Patienten mit NF-2 in der Regel ein schlechteres Behandlungsergebnis nach der Strahlentherapie als Patienten mit solitären Tumoren³⁷. Daher können die Ergebnisse von Patienten mit sporadischen VSs nicht auf Patienten mit NF-2 angewendet werden und umgekehrt.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien sind die Tumorgröße und die Tumorlokalisation. Größere VS können einen Effekt auf den Nucleus cochlearis im Hirnstamm oder den Nervus cochlearis haben. Zusätzlich muss die Wirkung der Strahlung auf die umgebenden Tumorstrukturen, einschließlich der Cochlea selbst berücksichtigt werden. Bei kleinen intrakanalikulären VSs (IC-VSs) ist die Strahlung auf benachbarte kritische Strukturen gering und die Wahrscheinlichkeit für einen Hörverlust nach SRS geringer⁹.

6. Limitationen der Studie

Aufgrund der retrospektiven Analyse unserer Studie sind die FUs und die damit verbundene Erfassung der klinischen Symptome der Patienten durch Aktenkunde begrenzt. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit wurde die Datenerfassung durch die fehlende Compliance oder aufgrund einer eingeschränkten Mobilität älterer Patienten, die Nachkontrollen im überweisenden Krankenhaus anzutreten, geringer. Auch die ungenaue und eine teilweise fehlende Erfassung der Symptome post SRS können die Ergebnisse unserer Studie einschränken.

7. Fazit

Volumenregression ist die Hauptreaktion nach SRS mit CyberKnife. Die Inzidenz der vorübergehenden Volumenexpansion entspricht der gegenwärtigen Literatur und wird in der hier untersuchten Kohorte nicht durch Tumorzellen und/oder der maximalen Strahlendosis beeinflusst. Ein atypisches Wachstum ist selten und erfordert eine längere Beobachtung.

Weitere Studien, wie z. B. MRT-Textur-Analysen und Deep-Learning-Programme können helfen, die biologischen Mechanismen zu verstehen und mögliche Prädiktoren für das Phänomen der TVE zu erkennen.

8. Literaturverzeichnis

1. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery* 2010; **67**(5): 1335-40; discussion 40.
2. Matsuo T, Okunaga T, Kamada K, Izumo T, Hayashi N, Nagata I. Long-term follow-up results of linear accelerator-based radiosurgery for vestibular schwannoma using serial three-dimensional spoiled gradient-echo MRI. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2015; **22**(2): 320-5.
3. Tsai JT, Lin JW, Lin CM, et al. Clinical evaluation of CyberKnife in the treatment of vestibular schwannomas. *BioMed research international* 2013; **2013**: 297093.
4. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery* 1997; **69**(1-4 Pt 2): 124-8.
5. Wowra B, Muacevic A, Fürweger C, Schichor C, Tonn JC. Therapeutic profile of single-fraction radiosurgery of vestibular schwannoma: unrelated malignancy predicts tumor control. *Neuro-oncology* 2012; **14**(7): 902-9.
6. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Goto K. Evaluation of tumor expansion after stereotactic radiosurgery in patients harboring vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 2006; **58**(6): 1119-28; discussion -28.
7. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, Konishi M, Tanaka C, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Progress in neurological surgery* 2009; **22**: 45-62.
8. Nagano O, Higuchi Y, Serizawa T, et al. Transient expansion of vestibular schwannoma following stereotactic radiosurgery. *Journal of neurosurgery* 2008; **109**(5): 811-6.
9. Kim YH, Kim DG, Han JH, et al. Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013; **85**(1): 61-7.
10. Mindermann T, Schlegel I. How to distinguish tumor growth from transient expansion of vestibular schwannomas following Gamma Knife radiosurgery. *Acta neurochirurgica* 2014; **156**(6): 1121-3.
11. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science (New York, NY)* 1947; **106**(2754): 349-50.
12. Ruge MI, Suchorska B, Maarouf M, et al. Stereotactic 125iodine brachytherapy for the treatment of singular brain metastases: closing a gap? *Neurosurgery* 2011; **68**(5): 1209-18; discussion 18-9.
13. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta chirurgica Scandinavica* 1951; **102**(4): 316-9.
14. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2005; **131**(3): 241-4.
15. Jacob A, Robinson LL, Jr., Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *The Laryngoscope* 2007; **117**(12): 2087-92.

16. Valavanis A. [Computerized tomography and nuclear magnetic resonance tomography and digital subtraction angiography of the petrous bone and the surrounding area]. *Archives of oto-rhino-laryngology Supplement = Archiv fur Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde Supplement* 1989; **1**: 41-70.
17. Gal TJ, Shinn J, Huang B. Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010; **142**(5): 677-81.
18. Kasantikul V, Brown WJ. Estrogen receptors in acoustic neurilemmomas. *Surgical neurology* 1981; **15**(2): 105-9.
19. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery* 1997; **40**(1): 1-9; discussion -10.
20. Braunstein S, Ma L. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas. *Cancer management and research* 2018; **10**: 3733-40.
21. Hofmann E, Choné L. [Imaging of acoustic neuroma (vestibular schwannoma). Breakthrough or dilemma?]. *Hno* 2011; **59**(1): 9-15.
22. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-oncology* 2020; **22**(1): 31-45.
23. Rueß D, Pöhlmann L, Hellerbach A, et al. Acoustic Neuroma Treated with Stereotactic Radiosurgery: Follow-up of 335 Patients. *World neurosurgery* 2018; **116**: e194-e202.
24. Breshears JD, Chang J, Molinaro AM, et al. Temporal Dynamics of Pseudoprogression After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas-A Retrospective Volumetric Study. *Neurosurgery* 2019; **84**(1): 123-31.
25. van Eck AT, Horstmann GA. Increased preservation of functional hearing after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 2005; **102 Suppl**: 204-6.
26. Nakamura H, Jokura H, Takahashi K, Boku N, Akabane A, Yoshimoto T. Serial follow-up MR imaging after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *AJNR American journal of neuroradiology* 2000; **21**(8): 1540-6.
27. Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempfen A, Hempel JM, Müller-Schunk S, Tonn JC. Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. *Journal of neurosurgery* 2005; **102 Suppl**: 114-8.
28. Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 2000; **92**(5): 745-59.
29. Iwai Y, Yamanaka K, Yamagata K, Yasui T. Surgery after radiosurgery for acoustic neuromas: surgical strategy and histological findings. *Neurosurgery* 2007; **60**(2 Suppl 1): ONS75-82; discussion ONS.
30. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-oncology* 2019; **22**(1): 31-45.
31. Langenhuizen P, Sebregts SHP, Zinger S, Leenstra S, Verheul JB, de With PHN. Prediction of transient tumor enlargement using MRI tumor texture after radiosurgery on vestibular schwannoma. *Medical physics* 2020; **47**(4): 1692-701.

32. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. *Journal of neurosurgery* 2007; **107**(4): 733-9.
33. Régis J, Tamura M, Delsanti C, Roche PH, Pellet W, Thomassin JM. Hearing preservation in patients with unilateral vestibular schwannoma after gamma knife surgery. *Progress in neurological surgery* 2008; **21**: 142-51.
34. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *Journal of neurosurgery* 2009; **111**(4): 863-73.
35. Varughese JK, Wentzel-Larsen T, Vassbotn F, Moen G, Lund-Johansen M. Analysis of vestibular schwannoma size in multiple dimensions: a comparative cohort study of different measurement techniques. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2010; **35**(2): 97-103.
36. Vokurka EA, Herwadkar A, Thacker NA, Ramsden RT, Jackson A. Using Bayesian tissue classification to improve the accuracy of vestibular schwannoma volume and growth measurement. *AJNR American journal of neuroradiology* 2002; **23**(3): 459-67.
37. Bassim MK, Berliner KI, Fisher LM, Brackmann DE, Friedman RA. Radiation therapy for the treatment of vestibular schwannoma: a critical evaluation of the state of the literature. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2010; **31**(4): 567-73.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	n, Anzahl der Patienten; FU, Follow-up	16
Abbildung 2:	Formen der Volumenveränderung ΔV (%) von VS* nach CK**- Behandlung während MRT FU*** (Monate).....	20
Abbildung 3:	Mittlere Volumenveränderung von VS nach CK-Behandlung.....	20
Abbildung 4:	Kaplan-Meier-Kurve.	21
Abbildung 5:	Änderung der klinischen Symptome vor und nach der CK-Behandlung von VS.	22
Abbildung 6:	Verschlechterung/Verbesserung der klinischen Symptome vor und nach derCK-Behandlung von VS.	23

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Eine der häufigsten verwendeten Gradierungen von VS ist die KOOS- Klassifikation.....	12
Tabelle 2:	Patienten- und Tumoreigenschaften von 63 Patienten mit VS nach CK- Behandlung.....	19
Tabelle 3:	Bestrahlungsparameter bei CK-Behandlung der 63 Patienten mit unilateralen VS	19
Tabelle 4:	Cox-Regressionsanalyse; Univariate Analyse für Prädiktoren der TVE.....	21
Tabelle 5:	Auflistung der untersuchten Gammaknife- und LINAC-basierten Serien mit Angaben zum Erscheinungsjahr, Anzahl der Patienten n, Autor, mittleren FU in Monaten und Inzidenz von TVE.....	24
Tabelle 6:	Zusammenfassung der untersuchten Studien (Tabelle 2) in der Literatur im Vergleich zu unserer Serie.....	25