

**Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Radioonkologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

**Stereotaktische, fraktionierte Strahlentherapie
bei Patienten mit Optikusscheidenmeningeomen
und Keilbeinmeningeomen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Stefan Manuel Dörr

aus

Reutlingen

-2009-

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

**„Im normalen Leben wird es einem oft gar nicht bewußt,
dass der Mensch überhaupt unendlich mehr empfängt, als er gibt,
und dass Dankbarkeit das Leben erst reich macht.**

**Man überschätzt recht leicht das eigene Wirken und Tun
in seiner Wichtigkeit gegenüber dem,
was man durch andere geworden ist.“**

Dietrich Bonhoeffer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	<i>Einteilung und Klassifikation der Hirntumore</i>	8
1.2	<i>Häufigkeit von Hirntumoren</i>	9
1.3	<i>Meningeome</i>	10
1.3.1	Definition	10
1.3.2	Epidemiologie	10
1.3.3	Lokalisation und Klinik	11
1.3.4	Diagnostik	12
1.3.5	Histologie	13
1.3.6	Therapieoptionen	15
1.4	<i>Optikuscheidenmeningeome (OSM)</i>	17
1.4.1	Einteilung	17
1.4.2	Epidemiologie	18
1.4.3	Klinik	18
1.4.4	Diagnostik	20
1.4.5	Histologie	22
1.4.6	Therapieoptionen beim OSM	23
1.5	<i>Ziel dieser Arbeit</i>	28
2	Material und Methoden	30
2.1	<i>Identifikation der Studienpopulation</i>	30
2.2	<i>Diagnosegruppen</i>	30
2.3	<i>Variablen und Endpunkte der Studie</i>	32
2.3.1	Symptome und Symptombdauer	32
2.3.2	Operativer Status und Histologie	33
2.3.3	Patientenstatus vor Radiotherapie	33
2.3.4	Strahlentherapie	38
2.3.5	Patientenstatus nach Radiotherapie	40
2.4	<i>Begleiterkrankungen</i>	42
2.5	<i>Datenerhebungsbogen</i>	42
2.6	<i>Auswertung und Darstellung der Daten</i>	44
3	Ergebnisse	45
3.1	<i>Umfang der Studienpopulation und der Diagnosegruppen</i>	45
3.1.1	Studienpopulation	45
3.1.2	Diagnosegruppen	46
3.2	<i>Symptomatik</i>	47
3.2.1	Alter bei Erstdiagnose	47
3.2.2	Anamnestiche Symptombdauer	49
3.2.3	Zur Erstdiagnose führende Symptomatik	51

3.3	<i>Status vor Strahlentherapie</i>	52
3.3.1	Radiologische Bildgebung und Tumorausdehnung	52
3.3.2	Operativer Status und Histologie	58
3.3.3	Augenärztlicher Status	61
3.3.4	Status der Hypophysenfunktion	77
3.4	<i>Strahlentherapeutische Behandlung</i>	78
3.4.1	Zeitraum, Dauer und Indikation	78
3.4.2	Felder	79
3.4.3	Zielvolumenkonzept und Dosisverteilung	80
3.4.4	Steroid-Notwendigkeit	84
3.4.5	Nebenwirkungen	85
3.5	<i>Status nach Strahlentherapie</i>	86
3.5.1	Nachbeobachtungszeit	86
3.5.2	Klinische Nachsorgeuntersuchung	88
3.5.3	Bildgebung	91
3.5.4	Augenärztliche Untersuchung	93
3.5.5	Kontrolle der Hypophysenfunktion und Hyperprolaktinämie	106
3.6	<i>Lebensstatus</i>	108
3.7	<i>Nebenerkrankungen</i>	108
4	Diskussion	109
4.1	<i>Zusammensetzung der Patientenpopulation</i>	109
4.2	<i>Symptome und Symptombdauer</i>	111
4.3	<i>Tumorvolumen und Tumorfläche</i>	113
4.4	<i>Augenärztlicher Befund</i>	114
4.5	<i>Therapieoptionen beim OSM</i>	120
4.5.1	Geschichtliche Entwicklung	120
4.5.2	Therapiekonzept unserer Studie	126
4.6	<i>Bewertung der Endpunkte</i>	128
4.6.1	Endpunkt radiologische Tumorkontrolle	128
4.6.2	Endpunkt Sehfunktion	138
4.7	<i>Therapieassoziierte Nebenwirkungen</i>	158
4.7.1	Akute Toxizität und Steroidnotwendigkeit	158
4.7.2	Radiogene Spätreaktionen	160
4.7.3	Hypophysenfunktion und Hyperprolaktinämie	162
4.7.4	Andere Erkrankungen und Lebensstatus	163
4.8	<i>Schlussfolgerung</i>	164
5	Zusammenfassung	165

6	Appendices	167
6.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	167
6.2	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	167
6.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	171
7	Literaturverzeichnis	174
8	Danksagung	183
9	Lebenslauf	184

1 Einleitung

Meningeome sind gutartige Tumore, die sich von der Dura, der Hirnhaut, ableiten. Sie tauchen deshalb überall dort auf, wo man eine Hirnhaut findet. So auch am Nervus opticus. Diese erstmals 1816 von dem Italiener SCARPA (78) in der Literatur erwähnte Entität, bezeichnet man als **Optikusscheidenmeningeom (OSM)** oder **Meningeom des Nervus opticus**.

1.1 Einteilung und Klassifikation der Hirntumore

Prinzipiell werden **primäre Hirntumore**, d. h. vom Hirngewebe ausgehende Tumore (z. B. das Astrozytom), von **sekundären Hirntumoren**, den Hirnmetastasen (z. B. eines Bronchialkarzinoms oder eines Melanoms), unterschieden. Traditionell werden auch Tumoren, die von den Hirnhäuten ausgehen, die **Meningeome**, zu den Hirntumoren gezählt. (14)

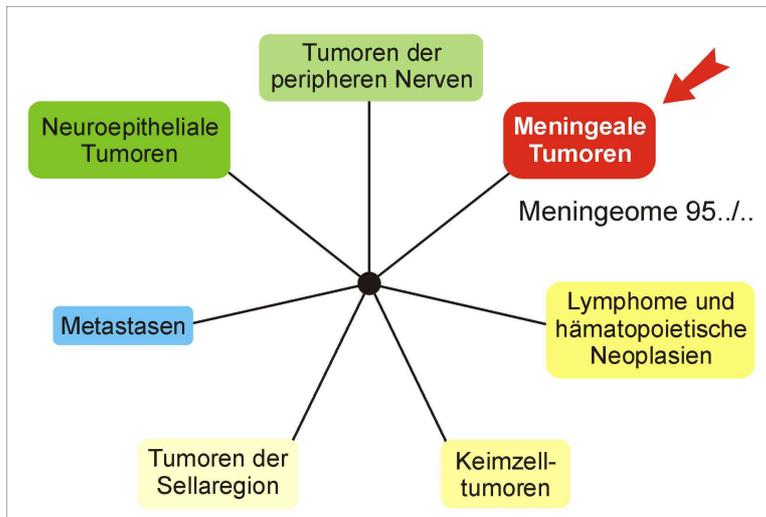
Die WHO hat Hirntumore in einem eigenen Klassifikationssystem aufgeschlüsselt. Die Abbildung 1.1 zeigt die neue **WHO-Klassifikation** für Hirntumore aus dem Jahr 2000 (nach KLEIHUES und CAVENEE). Jede Tumorentität erhält dabei eine vierstellige Nummer, wobei durch eine nachgestellte Ziffer (0 bis 3) das biologische Verhalten kodiert wird. Diese Einteilung ersetzt die alte Zuordnung von WHO-Graden zu bestimmten Tumorentitäten. Die Tabelle 1.1 zeigt eine genauere Aufschlüsselung der Meningeome und deren zugehörige Dignität. Diese, der größeren Bekanntheit halber, auch in WHO-Graden.

Tabelle 1.1 Meningeale Tumore 9530 (Auswahl)

Nummer	Tumor	Nummer	Tumor
9530/0	Meningeom (mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, Grad I)	9538/1	M., klarzellig oder choroid
9531/0	M., meningeothelial (Grad I)	9539/1	M., atypisch (Grad II)
9532/0	M., fibrös (Grad I)	9538/3	M., papillär oder rhabdoid
9533/0	M., psammomatös (Grad I)	9530/3	M., anaplastisch (Grad III)
9534/0	M., angiomatös		

0 - benigne, 1 - niedrigmaligne, 2 - in situ-Läsion, 3 - maligne

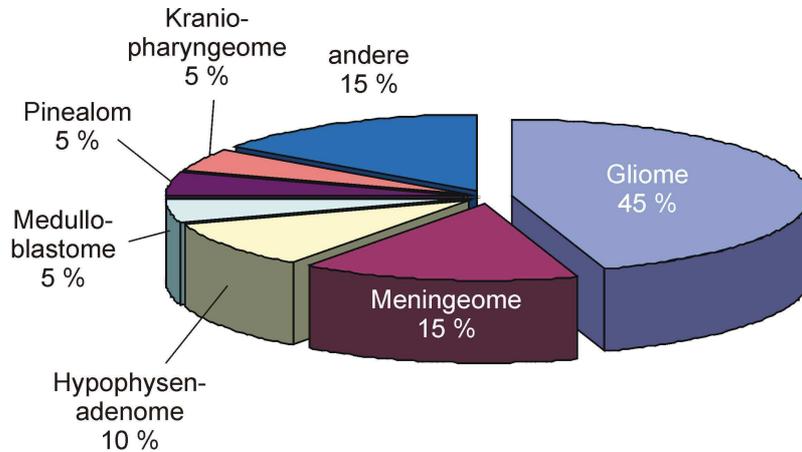
Abbildung 1.1 Neue WHO-Klassifikation der Hirntumore (n. KLEIHUES und CAVENEE, 2000)



1.2 Häufigkeit von Hirntumoren

Mit einer jährlichen Inzidenz bei Erwachsenen von 4,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, gehören Tumore des Nervensystems zu den selteneren Tumorerkrankungen. (14)

Die Gliome (v. a. Astrozytome und das Glioblastoma multiforme), machen mit 45 % den größten Anteil der primären Hirntumore bei Erwachsenen aus. Es folgen die Meningeome (15 %), die Hypophysenadenome (10 %) mit dem Prolaktinom als dem häufigsten Vertreter, das Medulloblastom und die Pinealome (5 %), das Kraniopharyngeom (5 %) und andere seltener Tumoren wie Tumore des Plexus choroideus, Hämangioblastome und Keimzelltumoren (vgl. Abbildung 1.2). Einige der Hirntumore zeigen in ihrem Auftreten einen charakteristischen Bezug zum Lebensalter: z. B. Medulloblastome gehäuft bei Kindern und das Glioblastoma multiforme häufiger bei Erwachsenen. (14)

Abbildung 1.2 Häufigkeit von Hirntumoren (14)

1.3 Meningeome

1.3.1 Definition

Der Begriff des **Meningeoms** leitet sich vom Wort *meninx* = Hirnhaut ab und wurde von einem der Pioniere der amerikanischen Neurochirurgie, Harvey CUSHING, geprägt. (27)

1.3.2 Epidemiologie

Der Altersgipfel für die Erkrankung liegt zwischen dem 50. und dem 59. Lebensjahr. Frauen erkranken etwa 2- bis 3-mal häufiger als Männer, was auf das hormonabhängige Wachstum der Meningeome zurückgeführt wird.

(4, 20, 57, 58)

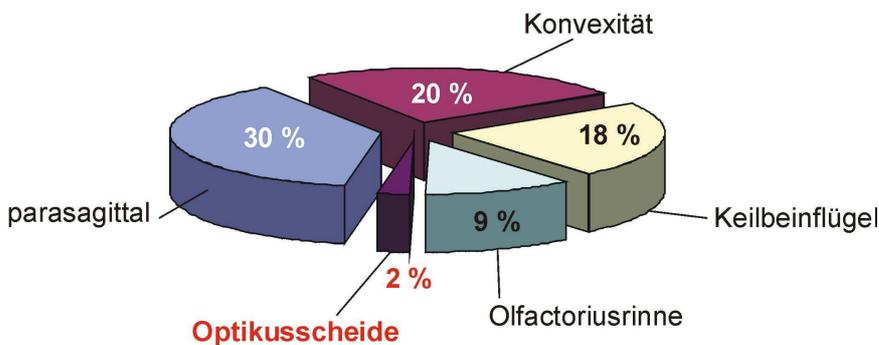
Bei 5-8 % der Patienten können auch multiple Meningeome vorkommen. Häufig beim Morbus RECKLINGHAUSEN (NF Typ II) und bei Mutationen am Chromosom 22. Auch die Strahlenexposition des Kopfes kann zum Auftreten von multiplen rezidivfreudigen und histologisch höhergradigen Meningeomen führen. (12)

1.3.3 Lokalisation und Klinik

Lokalisation

Meningeome findet man am häufigsten parasagittal (30 %) an der Falx cerebri, an der Konvexität (20 %), am Keilbeinflügel (18 %) und am Sulcus olfactorius (9 %), vgl. Abbildung 1.3. Desweiteren können Meningeome am Tentorium, der Sellaregion und am kranio-zervikalen Übergang zu finden sein. (56) Optikuscheidenmeningeome gehören mit einer Häufigkeit von 1-2 % zu den selteneren Meningeomen, vgl. Kapitel 1.4. (53)

Abbildung 1.3 Bevorzugte Meningeomlokalisierungen



Symptomatik

Meningeome können eine **klinische Symptomatik** hervorrufen, wenn sie während ihres Wachstums von außen auf gesundes Hirngewebe drücken oder Hirnnerven und Gefäße umwachsen und komprimieren. Abhängig von der Lage und Größe, sowie der Reaktion des umgebenden Hirngewebes (z. B. Ischämie, Ödembildung), kann die hervorgerufene Symptomatik recht unterschiedlich sein. Während manche Meningeome asymptomatisch sind, und daher zufällig bei einer kranialen Bildgebung oder postmortal diagnostiziert werden, können andere zu Kopfschmerzen, Krampfanfällen, sensomotorischen Ausfallerscheinungen wie Paresen, Aphasien und Ausfällen von Hirnnerven führen (vgl. Tabelle 1.2). (14, 56)

Tabelle 1.2 Typische Klinik bei Meningeomen (14, 56, 40)

Lokalisation	Typische Symptome
Allgemeine Symptome	Übelkeit und Erbrechen; Kopfschmerzen; epileptische Anfälle (60 % der Meningeompatienten); obstruktiver Hydrozephalus; TIA
Parasagittal	Kontralaterale beinbetonte Parese
Frontallappen	Persönlichkeitsveränderung (z. B. Kritikminderung, Distanzlosigkeit, Witzelsucht); Apathie; Gangaparaxie; Urininkontinenz
Olfaktoriusrinne	Hyp-/Anosmie; Foster-Kennedy-Syndrom (= ipsilaterale Optikusatrophie bei kontralateralem Papillenödem)
Keilbeinflügel und Sinus cavernosus	Störung der Hirnnerven III, IV, V ₁ und VI (Fissura-orbitalis-superior-Syndrom) mit Doppelbildern, Visusstörung, Sensibilitätsstörungen im Gesicht; epileptische Anfälle; ipsilateraler Exophthalmus; Panhypopituitarismus
Sehnerv	Exophthalmus; Papillenschwellung; Sehstörungen und Gesichtsfeldausfälle bis zur völligen Erblindung; relativer afferenter Pupillendefekt; optoziliare Shuntgefäße

1.3.4 Diagnostik

Die beiden **Schnittbildverfahren CT und MRT** stellen heute die Mittel der Wahl zur Diagnosestellung eines Meningeoms dar. Die Zusammenschau von Ausdehnung, Lagebeziehung und Verhalten bei Kontrastmittelgabe lässt eine Beurteilung der Dignität zu (vgl. Tabelle 1.3). (56)

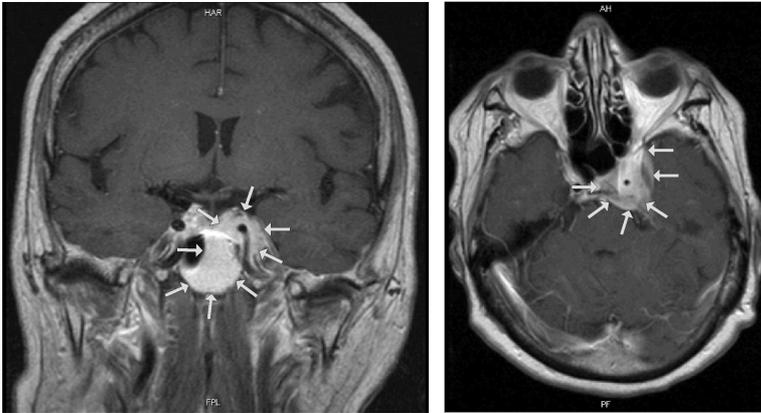
Tabelle 1.3 Radiologische Zeichen benignen und malignen Wachstums (56)

Benignes Wachstum	Malignes Wachstum
<ul style="list-style-type: none"> • runde Konfiguration • gute Abgrenzbarkeit • Verkalkungen • fehlende Nekrosezonen • homogene Kontrastmittelanreicherung 	<ul style="list-style-type: none"> • unregelmäßige und unscharfe Begrenzung • inhomogene Kontrastmittelanreicherung. Allerdings können auch zystische Meningeome eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung zeigen. • Gewebeausläufer, als Ausdruck venöser Abflüsse

Die invasive und für den Patienten belastende **Angiographie** ist in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten. Sie findet nur noch dann Anwendung, wenn das Meningeom auf Grund seiner Lokalisation einen Bezug zu Arterien, Venen oder venösen Sinus vermuten lässt oder wenn eine präoperative Embolisation, zur Verringerung des intraoperativen Blutverlustes, angestrebt wird. (56)

Abbildung 1.4 Keilbeinflügelmeningeom in der MRT

(Abbildungen aus der Radiologischen Klinik Tübingen)



Keilbeinflügelmeningeom links im Bereich des Proc. clinoideus ant. und der Sella mit Ummauerung der A. carotis interna bzw. A. cerebri media und Einwachsen in den Sinus cavernosus.
(MRT T₁-Wichtung: links coronar, rechts transversal)

Besonders bei Rezidivmeningeomen im Bereich der Schädelbasis kann es selbst mit der MRT schwierig sein, zwischen Rezidiv und Narbengewebe zu unterscheiden. Eventuell können hier spezielle Untersuchungen wie **Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)** zum Nachweis von meningeomtypischen Oberflächenrezeptoren oder **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** mit radioaktiv markiertem Methionin durchgeführt werden. (17, 16, 39)

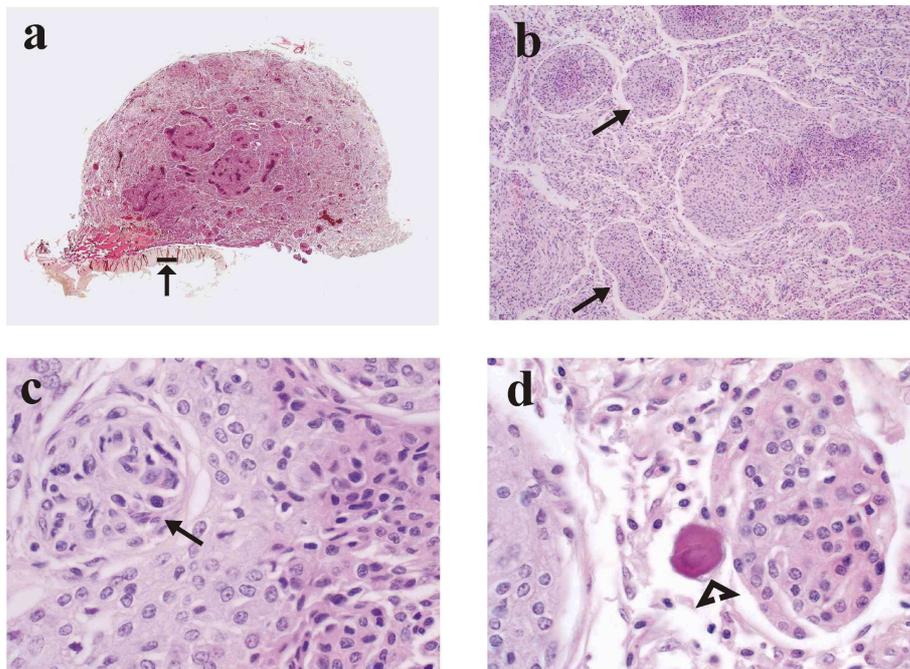
1.3.5 Histologie

Meningeome sind langsam und verdrängend wachsende, meist gutartige Tumore, die von den Deckzellen der harten Hirnhaut ausgehen. Durch die Anwesenheit von Östrogen-, Progesteron und Somatostatinrezeptoren auf ihrer Oberfläche, ist das Wachstum von Meningeomen hormonabhängig. So kann es v. a. in der Schwangerschaft zu einem Wachstumsschub kommen. (15)

Der Verlust des tumorsuppressor-in-lung-cancer-1-Genes (TSLC-1) und von Progesteronrezeptoren, sowie die gesteigerte Expression der Cyclooxygenase 2 und der Ornithindecaboxylase scheint mit einem erhöhten Tumorgrad einherzugehen. (40)

Makroskopisch derb und von prall-elastischer Konsistenz, zeigen sie in der Mikroskopie eine typische Wirbelbildung aus monomorphen Zellen, gelegentlich mit Verkalkungen, den sogenannten **Psammomkörperchen**. Die häufigsten histologischen Formen sind das **meningotheliomatöse** (Reihen polygonaler Zellen mit trennenden, gefäßreichen Bindegewebssträngen), das **transitionelle** (konzentrische Wirbelformationen aus spindelförmigen Zellen) und das **fibroplastische** Meningeom. (15)

Abbildung 1.5 Histologie des Meningeoms



Histologie eines Meningeoms (HE-Färbung)

a - Lupenvergrößerung

b - 20-fache Vergrößerung

c/d - 100-fache Vergrößerung

↑ Dura mater

↖ typische Wirbelbildung

▲ Verkalkung (Psammomkörperchen)

Abbildungen aus dem online verfügbaren Histopathologie-Kurs der Universität Basel zur Verfügung gestellt von Fr. Dr. K. Glatz-Krieger

1.3.6 Therapieoptionen

Wait-and-see

Kleine, klinisch asymptomatische Meningeome ohne Zeichen einer Umgebungsreaktion, können in Absprache mit dem Patienten zunächst nur kontrolliert werden. (56)

Operation

Ein klinisch symptomatisches Meningeom sollte primär entfernt werden. Insbesondere bei jungen Patienten kann eine prophylaktische Entfernung im asymptomatischen Stadium angezeigt sein. Bei älteren Patienten mit nicht unerheblichen internistischen Begleiterkrankungen ist das Operationsrisiko sorgfältig mit dem erwarteten Spontanverlauf der Erkrankung abzuwägen. (56)

Bei der **Operation** wird der Tumor nach Unterbrechung der tumorversorgenden Gefäße im Ansatzbereich mittels bipolarer Koagulation oder Ultraschallzertrümmerer in mikrochirurgischer Technik vom umliegenden gesunden Hirngewebe gelöst.

Bei der Operationsplanung und der intraoperativen Orientierung hilft die **Neuronavigation**. Mit dem **Mikrodoppler** können vom Menigeom umwachsene Blutgefäße aufgespürt und geschont werden. Bei engem Kontakt des Meningeoms zu Nerven der hinteren Schädelgrube oder zum Sehnerv, kann ein **elektrophysiologisches Monitoring** helfen, möglichst schonend zu operieren. Bei Dura oder Schädellücken muss eine Deckung mit körpereigenen (z. B. Fascia lata, Tabula interna) oder künstlichen (z. B. Duragen, Palacos) Materialien erfolgen. (55, 57, 58, 59)

Die **Radikalität der Operation** wurde 1957 von SIMPSON in 5 Grade eingeteilt (vgl. Kasten rechts) und in engen Zusammenhang mit der Rezidivhäufigkeit gebracht. (85)

Eine Grad I Resektion bringt zwar das geringste Rezidivrisiko, kann aber meist nur bei Konvexitätsmeningeomen erreicht werden. Im Allgemeinen erfolgt die Resektion bei Meningeomen der Schädelbasis nach Grad II. (56)

Einteilung der Radikalität nach SIMPSON, 1957

Grad I: Meningeomextripation mit Resektion der Ansatzstelle

Grad II: Meningeomextripation mit Koagulation der Ansatzstelle

Grad III: makroskopisch komplette Entfernung ohne Resektion und ohne Koagulation der Ansatzstelle

Grad IV: subtotale Entfernung

Grad V: Anlage einer Entlastungsdrainage

1.4 Optikusscheidenmeningeome (OSM)

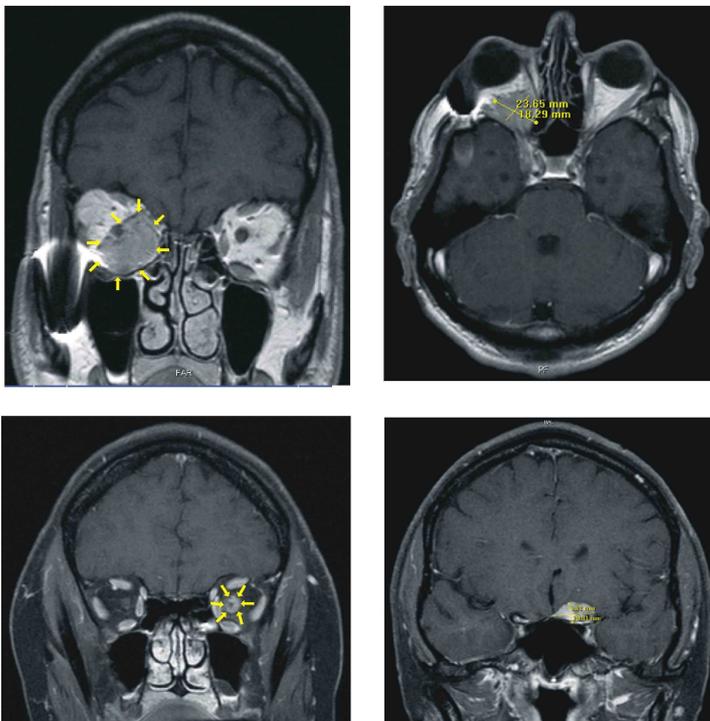
1.4.1 Einteilung

Primäre OSM entstehen entlang des Nervus opticus vom Augapfel bis zum prächiasmalen Abschnitt. Sie können unilateral, bilateral oder multifokal vorkommen, wobei die beiden letztgenannten Untergruppen am häufigsten bei Patienten mit NF Typ II gefunden werden. 92 % der primären OSM liegen intraorbital und 8 % intrakanalikulär. Auf den Canalis opticus begrenzte OSM sind häufiger bilateral (38 %), als die OSM an anderen Stellen (5 %). (9, 29, 61, 89)

Primäre OSM machen etwa ein Drittel aller primären Sehnerventumoren und 5 bis 10 % aller orbitalen Tumore aus. (29, 46, 61, 77)

Abbildung 1.6 Primäres und sekundäres OSM in der MRT

Abbildungen aus der Radiologischen Klinik Tübingen



Primäres (oben) und sekundäres (unten)
Optikusscheidenmeningeom in der Kernspintomographie
(oben T2-Wichtung, unten T1-Wichtung)

Sekundäre OSM entstehen an anderen Abschnitten der Schädelbasis (z. B. Sinus cavernosus, Sella turcica, Clinoid, Keilbeinflügel) und wachsen von dort auf den Nervus opticus über. Die überwiegende Mehrheit (90 %) von OSM sind sekundär. (61, 62)

1.4.2 Epidemiologie

Das OSM stellt nach dem Optikusgliom den zweithäufigsten Sehnerventumor dar. Wie andere Meningeomarten tritt es bei Frauen häufiger auf. (61, 53)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 40,8 Jahren, schwankt zwischen 36,1 Jahren bei Männern und 42,5 Jahren bei Frauen und liegt damit deutlich niedriger als bei Meningeomen anderer Lokalisation. Fälle mit bilateralem Befall treten durchschnittlich in jüngeren Lebensjahren (12,8 Jahre) auf. (29) Der jüngste jemals publizierte Patient mit OSM war ein 2 Jahre altes Kind. (47)

1.4.3 Klinik

Die gewöhnlich mit einem OSM einhergehenden **Befunde** sind ipsilaterale Visusminderung, afferenter Pupillendefekt, Störungen der Farbwahrnehmung, Gesichtsfeldeinschränkung, Proptosis, Motilitätsstörungen, Schmerzen und Unterlidödem. (101) Die Patienten berichten über einen allmählichen oder schnellen Verlust der Sehkraft, über Diplopie und Obskurationen. (22, 29, 84)

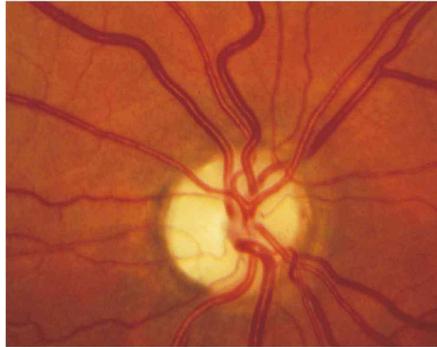
Bei der **Untersuchung** des Augenhintergrundes können sich ein Papillenödem, eine Papillenatrophie, ein begleitendes Makulaödem oder Aderhautfalten zeigen. Mit zunehmender Visusminderung nimmt das Papillenödem meist ab und lässt eine blasse, atrophe Papille zurück. Bei Läsionen im Bereich des Apex oder des Canalis opticus kann ein vorhergehendes Papillenödem auch fehlen. (48)

Der am häufigsten gefundene **Gesichtsfelddefekt** ist die konzentrische Einengung (peripheral constriction), vgl. Abbildung 4.8. (53)

Abbildung 1.7 Papillenödem und Papillenatrophie



Papillenödem



Papillenatrophie

Abbildungen zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. H. Wilhelm, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Obwohl charakteristisch, lassen sich **optoziliare Shuntgefäße** nur bei etwa einem Drittel der Patienten darstellen. (30, 96, 99) Sie entstehen, wenn sich der durch den Tumor gestörte Abfluss in der Vena centralis retinae über die Dilatation präexistenter retino-choroidaler Shuntvenen einen Abfluss in die Choroidea und die Vortexvenen verschafft.

Abbildung 1.8 optoziliare Shuntgefäße



optoziliare Shuntgefäße

Abbildung zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. H. Wilhelm, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Ein schleichender, schmerzloser Visusverlust, eine Papillenatrophie und optoziliare Shuntgefäße können als die **klassische Trias** beim OSM betrachtet werden. (53)

1.4.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung des OSM fußt im wesentlichen auf der radiologischen Bildgebung. In einer Studie an zwei Zentren wurden an 88 Patienten bestimmte radiologische Wachstumsmuster nachgewiesen: (77)

- **Tubulär**, entlang der Nervenscheide.
- **Globulär**, durch exophytisches Wachstum um die Nervenscheide.
- **Fusifformes**, also spindelförmiges Wachstum.
- **Fokales**, exophytisches Wachstum.

Sonographie

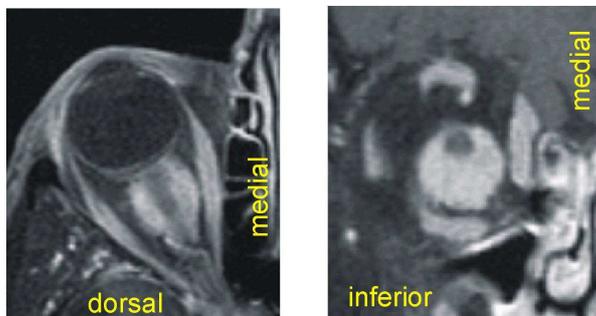
Seit Etablierung der CT und der MRT, spielt die Sonographie nur noch eine untergeordnete Rolle. Dennoch stellt sie ein unschädliches und leicht verfügbares Diagnostikum dar. Der Tumor zeigt sich im Ultraschall typischerweise als Verbreiterung des Nervenscheiden-Signals, bei mittlerer bis hoher Binnenreflexität. (21)

Computertomographie (CT)

Ein OSM zeigt in dünnen CT-Schnitten eine homogene Kontrastmittelanreicherung. Auf axialen Schnitten präsentiert sich der Nervus opticus häufig hypodens, umgeben von einer hyperdensen, verbreiterten Nervenscheide. Im axialen Bild hat dies den Begriff „**tram track(ing)**“ („Straßenbahngleis“) geprägt. Auf coronaren Schnitten fühlt man sich eher an ein „**Doughnut**“ erinnert. Lineare Verkalkungen können in der kontrastmittelfreien CT einen ähnlichen Eindruck erzeugen. (53, 61, 95, 97)

Abbildung 1.9 Radiologische Merkmale von OSM

Abbildungen aus der Radiologischen Klinik Tübingen
Primäres OSM rechts im MRT



“tram-tracking”
auf axialen Schnitten

“Doughnut”-Struktur
auf coronaren Schnitten

Der Nervus opticus kann in seiner Dicke normal erscheinen oder einen im Vergleich zur Gegenseite dünneren Durchmesser besitzen. Dies ist ein hilfreicher Differenzierungspunkt: Ein an sich verbreiteter Nerv wird häufiger beim Optikusgliom gesehen. (95)

Kernspintomographie

Die MRT ist das Verfahren der Wahl, auch wenn Verkalkungen weniger sensitiv erfasst werden. So stellen sich OSM auf T₁-gewichteten Bildern isointens oder leicht hypointens im Vergleich zum Gehirn und Nervus opticus dar. Auf T₂-gewichteten Bildern erscheinen sie hyperintens, können aber auch hypointens sein (vgl. Abbildung 1.9 und 1.10). (53, 95)

Abbildung 1.10 Darstellung eines primären OSM in der MRT

Abbildungen aus der Radiologischen Klinik Tübingen



Differentialdiagnose

Nicht in allen Fällen ist es möglich ein OSM eindeutig von anderen Erkrankungen des Sehnerven und der Orbita abzugrenzen. Dabei sollte differentialdiagnostisch an das Optikusgliom des Kindes- und Erwachsenenalters, an die Sarkoidose, die WEGENER'sche Granulomatose, die demyelinisierende Optikusneuritis oder die Perineuritis, orbitale Entzündungen, das Schwannom, ein Lymphom, das Hämangioperizytom oder an Metastasen gedacht werden. (95)

Differentialdiagnosen

- Neoplasien: Optikusgliom, Schwannom, Hämangioperizytom
- Neoplastische Infiltration: Lymphom, Metastasen
- Entzündliche Infiltration: Sarkoidose, WEGENER'sche Granulomatose
- Entzündliche Erkrankungen des N. opticus: demyelinisierende Optikusneuritis, Perineuritis

Die Diagnose eines OSM kann auf Grundlage der klassischen Klinik und des radiologischen Erscheinungsbildes gestellt werden. (9, 95)

Biopsie

Eine Biopsie sollte vor einer endgültigen Therapie bei älteren Patienten mit rapidem Visusverlust oder Patienten mit spindelförmiger Vergrößerung des Sehnerven in Betracht gezogen werden. (24)

Um die empfindliche piale Gefäßversorgung durch die Biopsie nicht zu beeinträchtigen, erfolgt nur in den wenigsten Fällen eine bioptisch-histologische Sicherung. Dies führt zu einer geringen Fehldiagnoserate in einigen Studien.

1.4.5 Histologie

OSM zeigen ähnliche histologische Merkmale wie andere Meningeome. Die überwiegende Zahl kann dem **transitionellen** Typ, dem **meningotheliomatösen** Typ oder einer Mischung aus beiden zugeordnet werden. Psammomkörperchen sind beim transitionellen Typ häufiger. Daneben

können Mitosen, ein gestörte Zellarchitektur, Kalzifikationen oder das MIB₁-Protein nachgewiesen werden. (29, 77)

Da primäre OSM so selten sind, unterstützen einige Autoren die Theorie von einem anderen Ursprungsort des Tumors. Sie postulieren u. a. ektope orbitale Arachnoidalzellen, andere orbitale Nervenscheiden oder orbitale Mesenchymzellen. (13, 28, 83, 91)

Obwohl die meisten OSM gutartig sind, so wird doch gelegentlich, besonders bei Patienten im Alter von 20 Jahren oder jünger, ein aggressives Wachstum gesehen. (2) Phasen mit schnellem Wachstum treten auf Grund der Hormonabhängigkeit besonders während der Schwangerschaft auf. (67, 96, 101)

1.4.6 Therapieoptionen beim OSM

Der unerfreulichste **klinische Verlauf**, der bei einem OSM erwartet werden kann, bedeutet ipsilaterale Blindheit, schwere, eine Enukleation oder Exenteration erfordernde Proptosis oder ein Überwachsen auf benachbarte Hirnstrukturen bzw. den kontralateralen Nervus opticus. (95)

„The loss of vision in patients with OSM is only a matter of time.“ (79)

Eine verlässliche Aussage über das Wachstum eines OSM zu machen, ist praktisch unmöglich. Während die meisten Studien einen durch ein langsames, progredientes Tumorwachstum ausgelösten Visusverlust beschreiben, gibt es auch einige Patienten, die über Jahre einen stabilen Befund zeigen, und solche, die „aggressive“ Phasen mit rapidem Visusverlust mit und ohne Tumorwachstum entwickeln. (32) Gelegentlich treten auch spontane Verbesserungen der Sehfunktion auf. (95)

Auch Tumore mit jahrelangem, stabilem Verlauf können unter Abwesenheit radiologischer Vergrößerung einen plötzlichen Visusabfall zeigen. (32)

Wie bei Meningeomen anderer Lokalisation, so stehen auch beim OSM die kontrollierten klinischen Kontrollen, die Operation und die Strahlentherapie als Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Wait-and-see

Da OSM eine Mortalitätsrate von praktisch 0 % besitzen (30), scheint die kontrollierte klinische Beobachtung ein vernünftiger Vorschlag. Insbesondere bei einer langsamen Verschlechterung mit Beteiligung der Orbita, kann ein abwartendes Verhalten angezeigt sein. (2, 47, 102, 103) In bis zu 85 % der Fälle ist das Abwarten aber von progressivem Visusschwund begleitet. (9, 30, 96) Allerdings können 15 % der Patienten bis zu 10 Jahre einen stabilen Befund zeigen. (9)

„Observation remains a viable way to manage nonprogressive meningiomas with stable visual acuity.“ (24)

Operation

Begründet durch die Schwierigkeit des Zugangsweges und die Gefahr der postoperativen Erblindung, wurde die Chirurgie bei der Behandlung des OSM durch die Bestrahlung weitgehend abgelöst. (95)

Jedoch hat die Chirurgie ihren Platz bei der Biopsie atypischer Läsionen und bei der kompletten Tumorextraktion in Fällen, bei denen es notwendig ist und die Sehkraft nicht erhalten werden kann. (95)

Die Operation ist verbunden mit dem Risiko der postoperativen Erblindung (auch bei subtotaler Resektion) (96), einer hohen Rate an Lokalrezidiven (30, 54, 62) und der diffusen orbitalen Ausbreitung entlang des Operations- oder Biopsieweges. (2, 46, 96)

So ermittelte DUTTON (30) bei Patienten mit primärem OSM, die nur operiert wurden, eine postoperative Erblindungsrate von 94 %. Die Rezidivrate liegt bei 10-15 %. (2, 35, 47, 102)

WLADI und Kollegen beobachteten zwei sorgfältig ausgewählte Patienten, bei denen es nach der Operation (Biopsie + Fensterung) zu einer Besserung des Visus (von 0,1 auf 0,8 bzw. nulla lux auf 0,1) und Rückgang des Papillenödems kam. Der Visus blieb über 6 bzw. 2 Jahre stabil. Beide Patienten hatten vor bzw. nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten und sie wurden erst operiert, als alle anderen Therapieoptionen erschöpft waren. (100)

Ein kleines, sorgfältig ausgewähltes Kollektiv von Patienten kann unter bestimmten Umständen von einer chirurgischen Optikusdekompression profitieren. (95)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen ROSER und TATAGIBA. Sie sehen die Operation v. a. in Fällen mit rapidem präoperativem Visusverlust als Therapie der Wahl. In allen anderen Fällen könne die Strahlentherapie mit einer geringeren Morbidität die Sehfunktion für einen längeren Zeitraum erhalten. (75)

Besonders jüngere Patienten mit vermeintlich aggressiver wachsenden OSM können von einer chirurgischen Exzision profitieren. (103)

Bestrahlung

Für Patienten mit primärem OSM scheint die Bestrahlung im Moment die beste Methode zu sein, um über lange Sicht den Visus erhalten zu können. Bei diabetischen Patienten wird die strahlentherapeutische Behandlung von OSM im Moment noch zurückhaltend gesehen, da man (theoretisch) eine Verschlechterung der vaskulären Situation erwartet. (96)

Die Strahlentherapie wird heute als die angemessene Therapie eines OSM bei nicht-diabetischen Patienten mit fortschreitendem Visusverlust angesehen. (3, 5, 7, 9, 50, 53, 60, 65, 66, 72, 77, 88, 94, 96)

Um die klinische Aktivität des Meningeoms nach der Bestrahlung bestimmen zu können, postulieren ANDREWS et al. die Möglichkeit einer ¹¹¹Inocretid-**SPECT** (s. o.). Dies erlaube eine sensitive und quantitative Beurteilung der Ansprechrate und es erlaube Therapieversager (erhöhte Tracer-Aufnahme mit Visusminderung) von therapiebezogenen Komplikationen (verminderte Tracer-Aufnahme mit Visusminderung) zu differenzieren. (3)

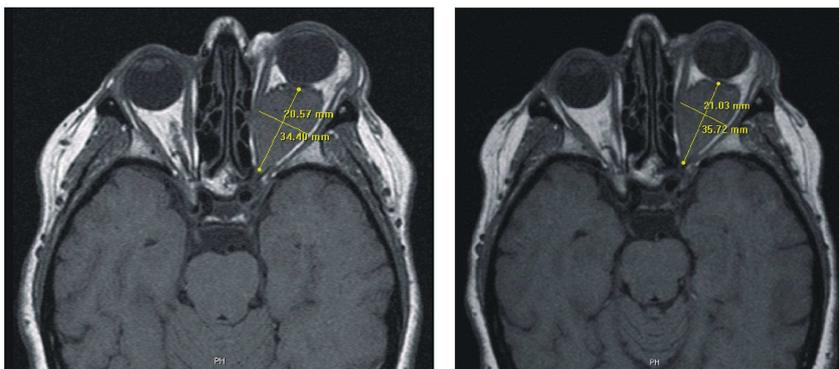
Die meisten **Nebenwirkungen** der Strahlentherapie treten nur vorübergehend und selbstlimitierend auf. Zu den akuten Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Erbrechen, fokale Alopezie, Ödeme, Schmerzen und Erytheme. Andere Nebenwirkungen, die wesentlich seltener und zeitlich verzögert auftreten betreffen das Auge (Strahlenretinopathie mit Glaskörperhämorrhagie als Komplikation, Katarakt, Optikusneuropathie, trockenes Auge), die Hirnnervenfunktion und die Hypophysenfunktion. Daneben kann es zum Hörverlust und zur Induktion neuer Tumoren kommen. (1, 23, 60)

Neue **Bestrahlungstechniken** (z. B. dreidimensionale stereotaktische Konformationsbestrahlung), die es erlauben mit größerer Präzision höhere Isodosenlevel auf kleinere Zielvolumina zu applizieren, zeigen geringere Nebenwirkungsraten. (3, 72, 90, 94)

Durch die Verwendung von mehreren Einstrahlwinkeln kann die Konformität des Bestrahlungsgebietes erhöht und gesundes Hirngewebe geschont werden. Grundlage der Bestrahlungsplanung bilden in der Regel repräsentative (meist digitalisierte) CT-Schnitte. (53)

Abbildung 1.11 Primäres OSM vor und nach Radiatio

Abbildungen aus der Radiologischen Klinik Tübingen



Primäres Optikuscheidenmeningeom vor (links) und nach (rechts) der Strahlentherapie. Zwischen den Aufnahmen liegen 37 Monate.
MRT T₁-Wichtung

Übersichtsarbeit von TURBIN et al. (96)

TURBIN et al. haben im Jahr 2001 eine 59 Patienten umfassende Studie zum Vergleich verschiedener Behandlungsstrategien beim OSM vorgelegt. Die Patienten waren dabei in vier Behandlungsgruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: nur Beobachtung (13 Patienten)
- Gruppe 2: nur Operation (12 Patienten)
- Gruppe 3: nur Bestrahlung (18 Patienten)
- Gruppe 4: Operation und Bestrahlung (16 Patienten)

Zu Beginn war die Sehschärfe in allen vier Behandlungsgruppen im Mittel gleich ($p = 0,186$). Nach einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 150,2 Monaten (51-516 Monate) zeigten alle Behandlungsgruppen mit Ausnahme der Gruppe 3 (nur Bestrahlung) einen statistisch signifikanten Visusverlust. Die Gruppe 3 zeigte einen Trend zur Verschlechterung, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Insgesamt gab es 21 Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Progress (vgl. Tabelle 1.4).

Tabelle 1.4 Ergebnisse von TURBIN et al. (96)

Gruppe	1	2	3	4
Behandlung	Beobachtung	Operation	Bestrahlung	Operation + Bestrahlung
Anzahl Patienten	13	12	18	16
Visus vor Beginn	Statistisch gleicher Visus in allen 4 Gruppen.			
Nachbeobachtungszeit	150,2 Monate (51-516 Monate)			
Visus nach Ablauf der Beobachtungszeit	Signifikanter Visusverlust		Kein signifikanter Visusverlust, allerdings Tendenz zur Verschlechterung	Signifikanter Visusverlust.
Radiologische Progression	4 (30,8 %)	7 (58,3 %)	2 (11,1 %)	8 (50,0 %)

1.5 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit sollen an einem 118 Patienten (121 behandelte Augen) umfassenden Kollektiv die Ergebnisse einer stereotaktischen, fraktionierten Radiotherapie bei OSM und Keilbeinmeningeomen anhand den primären Endpunkten Sehfunktion (gemessen an Hand des Visus und des Gesichtsfeldbefundes) und radiologische Tumorkontrolle dargestellt werden. Dabei soll besonders auf das Verhältnis von Endergebnis zu aufgetretenen Nebenwirkungen eingegangen werden.

Bei mangelhaftem Ansprechen der Therapie soll nach Ursachenfaktoren gesucht werden.

Anschließend soll ein Vergleich unserer Ergebnisse mit einer älteren, in der Behandlung vergleichbaren Studie aus Tübingen von Gerd BECKER et al. aus dem Jahr 2002 (gleiche Patientengruppe), und mit neueren internationalen Studien mit strahlentherapeutischem Behandlungskonzept, sowie mit anderen Therapiemöglichkeiten, besonders der Operation, erfolgen.

2 Material und Methoden

2.1 Identifikation der Studienpopulation

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Grundlage dieser Studie bilden Patienten, die sich zwischen dem 08.07.1993 und dem 09.03.2005 in strahlentherapeutischer Behandlung in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen befunden haben. Einschlusskriterium war die Diagnose eines Meningeoms der Schädelbasis bzw. eines primären oder sekundären OSM und die Durchführung einer (primären) Radiotherapie auf Grund dieser Diagnosen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit parietalen oder occipitalen Kalottenmeningeomen.

Identifikation der Studienpopulation

Die Identifikation der Patienten erfolgte mit Hilfe der elektronischen Arztbriefschreibung der radioonkologischen Klinik. Mit einer Suchfunktion wurden sämtliche elektronisch archivierten Arztbriefe gezielt nach den Stichwörtern „Meningeom“, „Meningiom“, „Optikus“ und „Opticus“ durchsucht. Die Arztbriefe der auf diese Weise identifizierten Patienten wurden in Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen.

2.2 Diagnosegruppen

Die auf die oben beschriebene Weise ermittelten Patienten wurden dann einer der drei folgenden **Diagnosegruppen** (vgl. Abbildung 2.1) zugeordnet:

- primäres Optikusscheidenmeningeom,
- sekundäres Optikusscheidenmeningeom und
- Keilbeinflügelmeningeom.

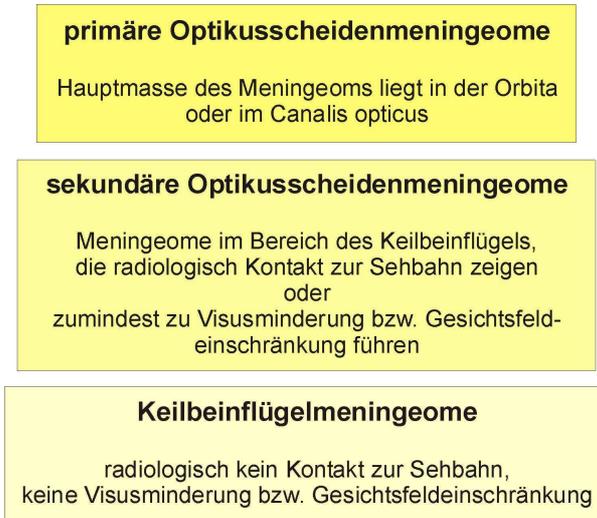
In den meisten Fällen basierte die Diagnosestellung auf klinischen Kriterien und dem charakteristischen Erscheinungsbild in der CT bzw. MRT, wobei als zuordnendes Kriterium der letzte schriftliche radiologische Befund vor Beginn der Strahlentherapie entscheidend war. In diesen schriftlichen Befunden wurde speziell nach Begriffen wie „Orbita“, „Orbitatrichter“, „prächiasmal“, „Chiasma“ und „Clivus“ bzw. „Sinus cavernosus“ gesucht, und anhand dieser Begriffe die Ausdehnung des Meningeoms klassifiziert. In wenigen Fällen war die Diagnose histologisch gesichert worden.

Als **primäre Optikusscheidenmeningeome** wurden alle Meningeome eingeordnet, deren Hauptmasse sich in der Orbita, im Orbitatrichter oder im Canalis opticus befanden.

Als **sekundäre Optikusscheidenmeningeome** wurden Meningeome klassifiziert, deren Hauptmasse im Bereich des Keilbeinflügels, des Clinoids oder des Sinus cavernosus lagen und intraorbitale Tumoranteile zeigten. Radiologisch war ein Kontakt zur Sehbahn (zum prächiasmalen Abschnitt des Nervus opticus oder zum Chiasma) nachweisbar oder sie gingen mit Visusminderung oder Gesichtsfeldeinschränkung einher.

Als einfache **Keilbeinflügelmeningeome** wurden Meningeome ohne radiologisch nachgewiesenen Kontakt zur Sehbahn und ohne Visusminderung oder Gesichtsfeldeinschränkung eingeordnet. Doppelbilder, bspw. durch Beeinträchtigung der okulomotorischen Nerven (v. a. des Nervus abducens) waren dabei möglich und führten nicht zu einer Änderung der Diagnosegruppe.

Abbildung 2.1 Diagnosegruppen



2.3 Variablen und Endpunkte der Studie

2.3.1 Symptome und Symptombdauer

Aus den Krankenakten der Radioonkologischen Klinik wurden die zur Diagnose führenden **Symptome** sowie die **anamnestische Symptombdauer** (d. h. die Zeitspanne über die Symptome bestanden bis zur endgültigen Diagnosestellung) in Monaten entnommen. Daneben haben wir noch die Zeitspanne (in Monaten), die von der Erstdiagnose bis zum Beginn der Strahlentherapie verstrichen ist, erfasst.

Der **Zeitpunkt der Erstdiagnose** wurde dabei durch die erste Bildgebung, bei der sich der entsprechende Befund zeigte, markiert. War dabei kein genaues Datum, sondern nur der Monat zu erheben, so wurde als Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erste des Monats gesetzt.

2.3.2 Operativer Status und Histologie

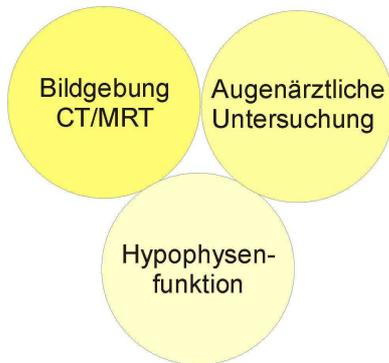
Viele, der in den Achtziger und Neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts diagnostizierten Patienten, wurden entsprechend den damaligen Therapiestandards primär einer **Operation** zugeführt. Das Ausmaß der Operationen erstreckte sich von der einfachen Biopsie über die Teilresektion, die Totalresektion evtl. mit Optikusdissektion bis zur vollständigen Enukleation. Einige Patienten wurden mehrfach operiert. Die Gruppierung in die Kategorien „Biopsie“, „Teilentfernung“, „Totalentfernung“, „Totalentfernung mit Optikusdissektion“, und „Enukleation“ wurde anhand der Operationsprotokolle getroffen.

Diese Patienten wurden dann entweder additiv nach erfolgter Resektion oder im Rezidivfall bestrahlt. Da aus den Unterlagen diese Trennung häufig nicht abgeleitet werden konnte, galten als Rezidivfall alle Krankheitsverläufe, bei denen sich zwischen der letzten Operation und dem Beginn der Bestrahlung mehr als sechs Monate befanden.

Als weitere Parameter unserer Erhebung wurde neben dem operativen Status der Patienten die histologische Diagnose erfasst. Grundlage waren die Briefe der entsprechenden neurochirurgischen Kliniken oder die histopathologischen Begutachtungen. Die Histologie wurde entsprechend den WHO-Kriterien klassifiziert.

2.3.3 Patientenstatus vor Radiotherapie

Der Status eines Patienten vor der Strahlentherapie setzte sich aus drei Modulen zusammen (vgl. Abbildung 2.2):

Abbildung 2.2 Erfassung des Patientenstatus vor Radiotherapie

Bildgebung

Entscheidend war hier die letzte Bildgebung vor Beginn der Strahlentherapie. Die Bildgebung in Form einer CT oder MRT diente einerseits zur Einteilung in die Diagnosegruppen (s. o.), andererseits haben wir versucht, unter der vereinfachenden Annahme einer ovalen bzw. ellipsoiden Tumorkonfiguration, eine **Tumorfläche** bzw. ein **Tumorvolumen** anzugeben. Quellen dazu waren die in wenigen Fällen vorhandenen Größenangaben der schriftlichen Befunde. Wo diese nicht vorhanden waren, wurde die Tumorausdehnung anhand der für die Bestrahlungsplanung relevanten CT- bzw. MRT-Schnitte vermessen. Gewählt wurden dabei die beiden größten, senkrecht zueinander stehenden Durchmesser.

Die Berechnung der Tumorfläche bzw. des Tumorvolumens erfolgte nach der Formel für das Oval ($A = 0,25 \cdot \pi \cdot d_1 \cdot d_2$) bei Vorhandensein von zwei Größenangaben bzw. mit der Formel für das Ellipsoid ($V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$) bei Vorliegen von drei Größenangaben.

Augenärztliche Untersuchung.

Die augenärztlichen Untersuchungen erfolgten überwiegend in der Universitäts-Augenklinik Tübingen und nur zum Teil bei niedergelassenen Kollegen. Die Auswertung erfolgte an Hand der dort vorhandenen schriftlichen und

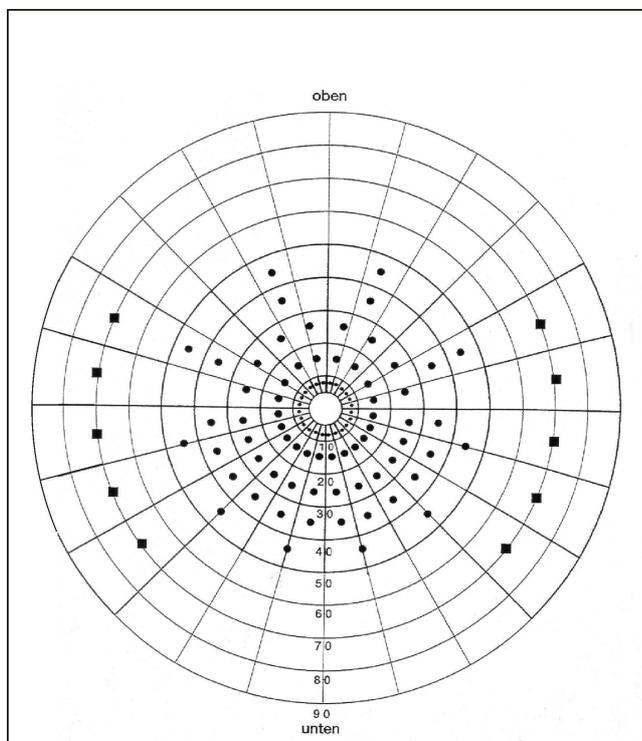
elektronischen Patientenakten. Grundlage der Stuserhebung war die letzte augenärztliche Untersuchung vor Beginn der Strahlentherapie. Nur wenn dies in Ausnahmefällen nicht möglich war, wurde die erste verfügbare augenärztliche Untersuchung – auch nach Beginn der Strahlentherapie – berücksichtigt.

Folgende Faktoren gingen in die Stuserhebung ein:

- **Visus** am betroffenen und gesunden Auge, gegliedert in die gebräuchlichen Visusstufen nach DIN bzw. EN ISO (1,0/ 0,8/ 0,63/ 0,5 /0,4/ 0,32/ 0,25/ 0,2/ 0,16/ 0,125/ 0,1/ 0,08...). Hier nicht vorkommende Visusangaben (wie z. B. 0,9 oder 0,7) wurden in die nächst höhere Visusstufe aufgerundet (also 1,0 bzw. 0,8).
- Vorhandensein bzw. Fehlen eines **relativen afferenten Pupillendefektes** (RAPD) am betroffenen und gesunden Auge, ohne Berücksichtigung eventueller Abstufungen in log-Schritten.
- Die **Motilität** wurden eingeteilt in „Störungen der Motilität in eine Richtung“ und „Störungen der Motilität in mehr als eine Richtung“ bzw. „Fehlen einer Motilitätsstörung“.
- Die **Gesichtsfelder** unserer Patienten wurden mit sehr unterschiedlichen Geräten bestimmt: dem GOLDMANN Handperimeter, dem Tübinger Automatischen Perimeter (TAP) 2000, neueren TAP-Geräten und dem Octopus 1000. Auf Grund der unterschiedlichen Geräte ist es möglich, dass es beim Wechsel, beispielsweise von einem statischen auf ein kinetisches Verfahren, zu einer vermeintlichen Besserung des Gesichtsfeldes kommt. Das GOLDMANN-Perimeter zählt zu den kinetischen Perimetern, das TAP 2000 funktioniert statisch und das neue Octopus 1000 kann beide Verfahren ausführen.
Die Präsentation des Stimulus erfolgt bei den Automatik-Perimetern schwellennah-überschwellig, was bedeutet dass die Prüfmarke mit einer Leuchtdichte angeboten wird, die etwas größer ist, als die normalerweise

an diesem Ort zu erwartende Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE). Wird die Prüfmarke erkannt, ist die Untersuchung bereits nach dieser einmaligen Präsentation beendet. Anderenfalls erfolgt eine Kontrolle dieses Netzhautortes mit maximaler Leuchtdichte. Vorteile dieser Untersuchungstechnik sind eine hohe Ortsauflösung durch ein dichtes Prüfraster (meist ca. 200 Prüforte) und eine geringe Patientenbelastung durch eine kurze Untersuchungsdauer. Allerdings werden beginnende d. h. geringe Absenkungen der LUE übersehen.

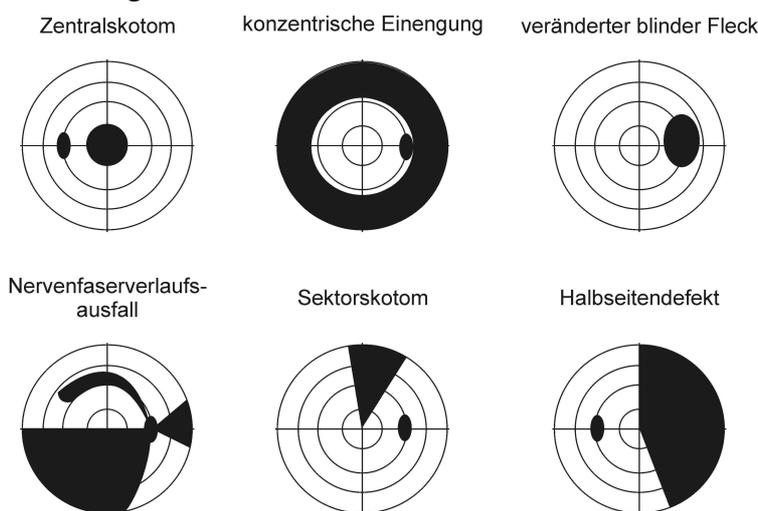
Abbildung 2.3 Modifiziertes ESTERMAN-Gitter



Die handperimetrisch erstellten Gesichtsfelder wurden mit Hilfe eines ESTERMAN-Gitters in Zahlenwerte (Prozentangaben) umgewandelt. Bei den automatisch erstellten Gesichtsfeldern erfolgte die Umrechnung in eine Prozentangabe an Hand der absoluten Defekte (zählten voll) und der relativen Defekte (zählten halb) bezogen auf die Anzahl der Testorte (meist 191 oder 192).

Die Gesichtsfeldbefunde wurden entsprechend den Leitlinien für Perimetrie in der Augenklinik Tübingen in Zentralskotom, konzentrischer Ausfall, veränderter blinder Fleck, BJERRUM-Skotom, Sektorskotom und Halbseitendefekt klassifiziert (vgl. Abbildung 2.4).

Abbildung 2.4 Skotom-Klassifikation



- **Beurteilung der Papille:** Die erhobenen Befunde wurden eingeteilt in „vitale, randscharfe Papille“, „leichtes Ödem“, „schweres Ödem“, „partielle Atrophie“ und „totale Atrophie“.
- Das Vorhandensein bzw. Fehlen **spezifischer Fundusveränderungen**, wie Aderhautfalten oder Shuntgefäße, wurde erfasst.

Gleichzeitig wurden ophthalmologisch relevante **Nebendiagnosen**, die ebenfalls zu einer Visusminderung führen könnten, wie z. B. eine diabetische Retinopathie oder eine Makulopathie, dokumentiert. Insbesondere das Wissen um eine vor der Radiatio bestehende diabetische Retinopathie ist von großer Bedeutung, da eine radiogene Retinopathie, die bis zu 20 Jahren nach einer Radiatio auftreten kann, nahezu identisch ist mit den Veränderungen der diabetischen Retinopathie.

Untersuchung der Hypophysenfunktion.

Vor Beginn der Radiotherapie wurde bei den Patienten die Funktion des Hypophysenvorderlappens an Hand der Laborparameter FSH, LH, TSH und ACTH untersucht, da die Hypophyse fast immer im Zielgebiet der Bestrahlung liegt. Eine Störung der Funktion des Hypophysenvorderlappens gliederten wir in die Schweregrade „keine Störung der Hypophysenfunktion“, „Störung einer Achse“ z. B. nur TSH (= partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) und „Störung von zwei oder mehr Achsen“ z. B. TSH und ACTH (= komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz).

Ebenfalls wurde das Vorliegen einer (funktionellen) Hyperprolaktinämie erfasst.

2.3.4 Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie war die Verschlechterung der Sehfunktion (Visus und/oder Gesichtsfeld) mit oder ohne radiologisch nachgewiesenem Tumorwachstum.

Die Daten zur **strahlentherapeutischen Behandlung** wurden den Bestrahlungskarten, den Bestrahlungsplanungsunterlagen und den physikalischen Datenkontrollblättern entnommen. Erfasst wurden dabei die Dauer der Therapie (in Tagen), die Fraktionierung (in Tage/Woche), die Gesamtdosis (in Gray, Gy), und das Zielvolumenkonzept. Das gross-tumor-volume (GTV) war dabei definiert als die sichtbare Tumormasse auf dem Planungs-CT-Schnitt. Eine Vergrößerung des GTV um 5 mm ergab das planning-target-volume (PTV). War in den Bestrahlungsunterlagen das Zielvolumenkonzept nicht differenziert oder eindeutig gekennzeichnet, so galt: Das Zielvolumen 2. Ordnung wurde durch das GTV (gross tumor volume) zuzüglich eines Sicherheitssaumes von 10 mm definiert. Dabei waren in der Regel das PTV (planning target volume) und das CTV (clinical target volume) identisch. Das Zielvolumen 1. Ordnung (Boostvolumen) wurde dagegen durch das GTV zuzüglich eines Sicherheitssaumes von nur 5 mm definiert.

Tabelle 2.1 Strahlentherapeutische Zielvolumina

Zielvolumen	Beschreibung
GTV	= gross tumor volume (Tumorvolumen) Das GTV beschreibt das mit diagnostischen Mitteln nachweisbare Tumorgewebe (einschließlich sichtbarer Metastasen).
CTV	= clinical target volume (klinisches Zielvolumen) Es beschreibt ein zusammenhängendes Volumen in dem ein bestimmtes radioonkologisches Ziel erreicht werden soll. Meist größer als GTV.
PTV	= planning target volume (Planungszielvolumen, PZV) Das PTV besteht aus dem klinischen Zielvolumen (CTV) und einem zusätzlichen Sicherheitssaum von meist 5-10 mm. Dadurch werden Veränderungen durch Lagerungsungenauigkeiten, räumliche Verlagerung des Tumors durch Atmung, Peristaltik und Füllungszustand benachbarter Organe berücksichtigt.

Auch die Notwendigkeit des Einsatzes von **Steroiden** und deren Dosierung in Prednisolonäquivalenten (mg/d) wurde erfasst. Dabei entsprechen 5 mg Prednisolon 25 mg Hydrocortison bzw. 1 mg Dexamethason.

Die während der Strahlentherapie auftretenden **akuten radiogenen Nebenwirkungen** und Beschwerden der Patienten wurden dokumentiert. Die wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen, wie Alopezie, Erythem und Kopfschmerzen, wurden entsprechend den **CTCAE-Kriterien** (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 12/2003) klassifiziert. Bei seltenen Nebenwirkungen erfolgte eine einfache Auflistung.

Tabelle 2.2 Common Terminology Criteria for Adverse Events, Vers. 3.0 (2003)

CTC für Erythem

CTC-Grad	Text
0	Kein Erythem
1	Leichtes Erythem
2	Mittelgradiges Erythem
3	Blutungsneigung
4	Nekrosen
5	Tod

CTC für Alopezie

CTC-Grad	Text
0	Keine Alopezie
1	Geringfügiger Haarverlust
2	Deutlicher bzw. völliger Haarverlust

CTC für Schmerzen

CTC-Grad	Text
0	Kein Schmerz
1	Geringe, kurzfristige Schmerzen
2	Mäßig bis starke, aber nur vorübergehende Schmerzen
3	Hartnäckig anhaltende, ausgeprägte Schmerzen

2.3.5 Patientenstatus nach Radiotherapie

Der Status nach der Strahlentherapie und damit das Outcome der Patienten wurde an Hand von vier Modulen bewertet. Für jedes der vier Module wurde eine separate Nachbeobachtungszeit (in Monaten) registriert. Die **Nachbeobachtungszeit** wurde beginnend mit dem Ende der Strahlentherapie berechnet.

Abbildung 2.5 Erfassung des Patientenstatus nach Radiotherapie

Die Nachsorgeuntersuchungen (klinisch, ophthalmologisch und radiologisch) erfolgten im ersten Jahr alle drei Monate. Im zweiten Jahr nach Radiotherapie viertel- bis halbjährlich und ab dem zweiten Jahr nur noch halbjährlich. Ab dem

fünften Jahr nach Radiatio war eine jährliche Kontrolle vorgesehen. Endokrinologische Kontrollen erfolgten halbjährlich, ab dem fünften Jahr ebenfalls jährlich.

Klinische Nachsorgeuntersuchungen.

Die klinischen Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in der Klinik für Radioonkologie am Universitätsklinikum Tübingen. Dabei wurden radiogene Spätreaktionen wie Alopezie, Kopfschmerzen, neuralgische Beschwerden, Müdigkeit und Abgeschlagenheit erfasst. Für den Endvergleich wurde die letzte, aktuellste Nachsorgeuntersuchung zu Grunde gelegt.

Bildgebung

Die radiologische Kontrolle des Tumorstatus wurde nach dem oben beschriebenen Schema durchgeführt. Für unsere Studie war zur Tumorkontrolle die letzte und damit aktuellste Bildgebung entscheidend. Ausschlag gebend war hierbei die vom Radiologen beschriebene Befundkonstanz („...im wesentlichen keine Änderung zum Vorbefund...“), die Befundprogression oder Befundregression. Bei Progression wurde das Datum dieser Bildgebung notiert, die Beobachtung damit beendet.

Augenärztliche Kontrollen

Es erfolgten regelmäßige augenärztliche Kontrollen nach dem oben angegebenen Schema, bei denen dieselben Parameter wie bei der Erstuntersuchung vor Strahlentherapie erfasst wurden (s. o.). Zur Bewertung des Ergebnisses wurde die letzte, aktuellste Untersuchung herangezogen.

Als richtige Veränderung des Visus wurde nur ein Unterschied von mehr als zwei Visusstufen gewertet. Beim Gesichtsfeld wurde entsprechend eine Differenz von mehr als 15 % als Veränderung gewertet.

Kontrolle der Hypophysenfunktion

In regelmäßigen Abständen (s. o.) wurde die Funktion des Hypophysenvorderlappens kontrolliert, wobei wir die Veränderungen der Funktion dokumentierten. Ebenfalls wurde überprüft, ob es nach der Strahlentherapie zu einer funktionellen Hyperprolaktinämie gekommen ist. Wie bei der Voruntersuchung wurden die Kontrollen in der Endokrिनologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen und in Einzelfällen bei niedergelassenen Kollegen durchgeführt.

2.4 Begleiterkrankungen

Darüber hinaus haben wir verschiedene Begleiterkrankungen der Patienten dokumentiert, die beim Durchsehen der Akten auffallend häufig auftraten. Dazu zählten:

- Adipositas
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Dys-/Hyperlipoproteinämie
- Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkt
- Schlaganfall
- primäre Schilddrüsenfunktionsstörungen, Struma
- Asthma bronchiale und COPD

2.5 Datenerhebungsbogen

Zur Vervollständigung der aus den Unterlagen der Augenklinik bzw. Klinik für Radioonkologie Tübingen erhobenen Daten erfolgte zunächst eine Datenerhebung mittels eines Serienbriefes (vgl. Abbildung 2.6) an die in den Arztbriefen genannten Allgemeinmediziner. In diesen Datenerhebungsbögen sollte der Lebendstatus und die eventuelle Todesursache erfasst, sowie Kopien der fehlenden Befunde angefordert werden.

In Fällen, in denen eine Rückantwort ausblieb, wurde versucht die fehlenden Befunde durch ein telefonisches Gespräch mit den niedergelassenen Kollegen zu komplettieren.

Abbildung 2.6 Datenerhebungsbogen

An
 Universitätsklinik Tübingen – Klinik für Radioonkologie
 Fax-Nr.: 07071-29.....
 Oberarzt PD Dr. Claßen

Antwortbogen

Anrede
Patientenname, Vorname

Der/die Patient/in ist in der Zwischenzeit verstorben: Ja Nein

Ergaben sich bei der Todesursache hinweise auf radiogene Spätreaktionen?

Ja Nein

Wenn Ja, welche?

Bitte folgende Befundkopien beilegen:

- letztes CT oder MRT der Schädelbasis
- letzte augenärztliche Untersuchung
- letzte Kontrolle der Hypophysenfunktion

Sonstiges: _____

Leidet der/die Patient/in an einer oder mehreren der folgenden Krankheiten?

- Adipositas
- art. Hypertonie
- Dyslipoproteinämie
- Diabetes mellitus
- Struma/primäre Schilddrüsenfunktionsstörung

2.6 Auswertung und Darstellung der Daten

Die Darstellung der Daten beschränkte sich in der Regel auf eine bloße deskriptive Form. In einzelnen Fällen, in denen beim Vergleich von zwei Stichproben eine Signifikanzprüfung sinnvoll erschien, erfolgte diese mittels eines zweiseitigen t-Tests.

Bei der Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven stellten die stabilen bzw. verbesserten Verläufe die zensierten Ereignisse dar. Die unzensierten Ereignisse wurden durch verschlechterte Verläufe verkörpert. Eine Signifikanzprüfung erfolgte hier mittels des Log-Rang-Testes.

3 Ergebnisse

3.1 Umfang der Studienpopulation und der Diagnosegruppen

3.1.1 Studienpopulation

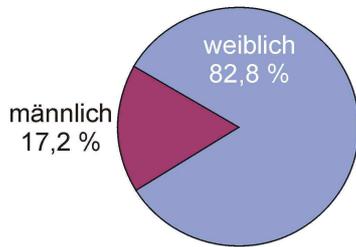
Von insgesamt 137 eruierten Patienten konnten 19 nicht in die Studie aufgenommen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Davon wurden 10 Patienten zwar konsiliarisch in der Radioonkologischen Klinik vorgestellt, später erfolgte aber in 6 Fällen bis zum Abschluss der Datenerhebung am 30.06.2006 keine und in 4 Fällen eine heimatnahe Bestrahlung.

Bei 5 Patienten führte die Diagnose eines Kalottenmeningeoms zum Ausschluss. Bei 2 Patienten wurde histologisch der Verdacht auf ein Lymphom bzw. einen chronisch entzündlichen Prozess geäußert. Sie wurden deshalb ebenfalls ausgeschlossen. Ausserdem wurden zwei Patienten aus der ehemaligen Studie von BECKER et al. ausgeschlossen, weil sie aus unbekanntem Gründen seit der Datenerhebung 2002 nicht weiter nachgesorgt wurden. Insgesamt gehörten 38 Patienten der Studienpopulation von BECKER et al. an, die bereits im Jahr 2002 publiziert wurden.

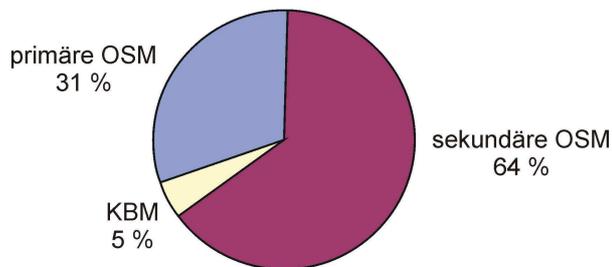
Die endgültige **Studienpopulation** bestand damit aus 118 Patienten bzw. aus 122 Fällen (Augen), da bei 5 Patienten beide Augen erkrankt waren. Aber nur bei vier Patienten wurden auch beide Augen strahlentherapeutisch behandelt und nur bei diesen vier haben wir beide Augen als einzelne Fälle erfasst.

Von dieser Patientengruppe waren 101 Fälle (= 82,8 %) weiblich und 21 (= 17,2 %) männlich (vgl. Abbildung 3.1). Das entspricht einem Verhältnis von männlich zu weiblich von 1 zu 4,8.

Abbildung 3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation (in Prozent)

3.1.2 Diagnosegruppen

Von den 122 Fällen konnten wir der Diagnosegruppe primäres OSM 38 Fälle (31,1 %) zuordnen, 78 Fälle (63,9 %) der Gruppe sekundäres OSM und 6 Fälle (4,9 %) der Gruppe KBM (vgl. Abbildung 3.2). Die geschlechtsspezifische Verteilung der Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.1. Bei allen OSM zeigte sich eine weibliche Prädominanz.

Abbildung 3.2 Häufigkeit der Diagnosegruppen**Tabelle 3.1 Geschlechtsspezifische Häufigkeit der Diagnosegruppen**

	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM	Summe (Zeile)
Weiblich	33 (32,7 %)	64 (63,3 %)	4 (4,0 %)	101 (100 %)
Männlich	5 (23,8 %)	14 (66,7 %)	2 (9,5 %)	21 (100 %)
m:f	1 : 6,6	1 : 4,6	1 : 2	
Summe(Spalte)	38	78	6	122

Fünf Patienten, davon vier weiblich (80 %) und einer männlich (20 %), hatten ein **beidseitiges OSM**. Von diesen fünf Patienten hatten drei ein primäres OSM (60 %) und zwei ein sekundäres OSM (40 %).

3.2 Symptomatik

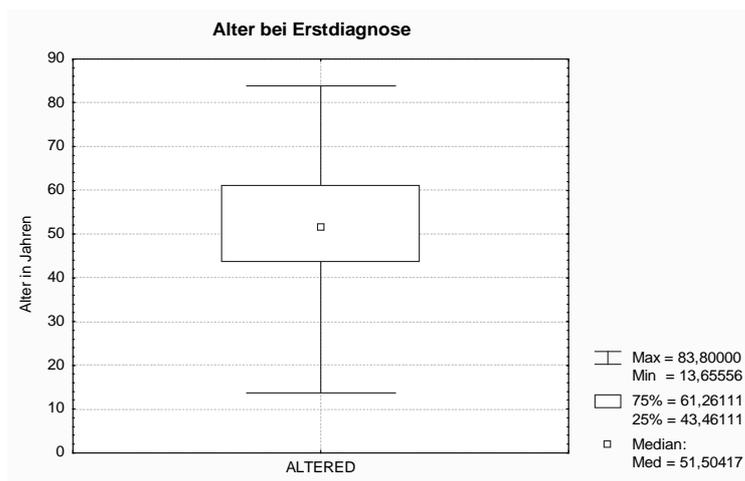
3.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median 51,5 Jahre. Der jüngste Patient (Minimum) war 13,6 Jahre, der älteste (Maximum) 83,8 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 51,7 Jahre und lag bei Männern und Frauen annähernd gleich (vgl. Tabelle 3.2, Abbildung 3.3).

Tabelle 3.2 Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)

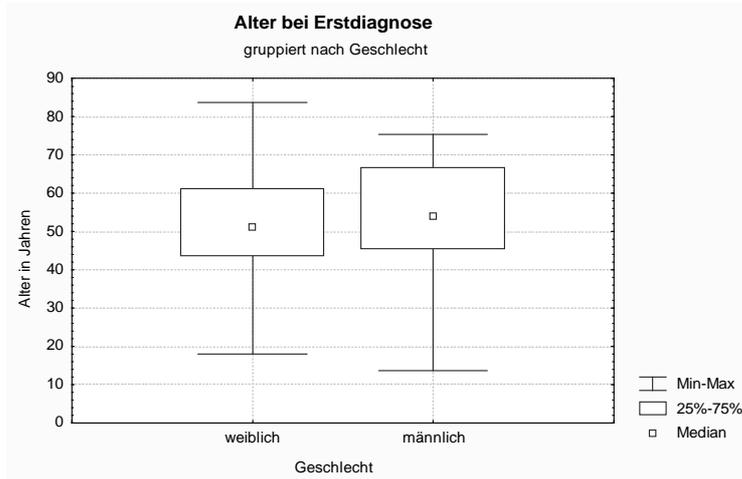
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	51,7	51,5	13,7	83,8
Frauen	51,7	51,3	18,0	83,8
Männer	51,8	54,0	13,7	75,4

Abbildung 3.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose (Gesamtpopulation)



Frauen erkrankten im Median 2,7 Jahre früher als Männer, keine Signifikanz ($p = 0,99$), vgl. Abbildung 3.4.

Abbildung 3.4 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Geschlecht



Patienten mit primärem OSM waren durchschnittlich 8,5 und median 11,5 Jahre jünger als Patienten mit sekundärem OSM und KBM. Patienten mit sekundären OSM waren im Durchschnitt und Median am ältesten (vgl. Tabelle 3.3 und Abbildung 3.5). Die Patienten mit beidseitigem Meningeom waren im Durchschnitt 46,6 Jahre alt, vergleichbar mit Patienten mit einem primären OSM (vgl. Tabelle 3.3 und Abbildung 3.6).

Tabelle 3.3 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Diagnose (in Jahren)

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Primäre OSM	46,1	44,7	13,7	66,9
Sekundäre OSM	54,7	56,2	24,1	83,8
KBM	49,3	47,4	36,1	68,6
Beidseitige OSM	46,6	44,0	32,0	65,0

Abbildung 3.5 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Diagnose

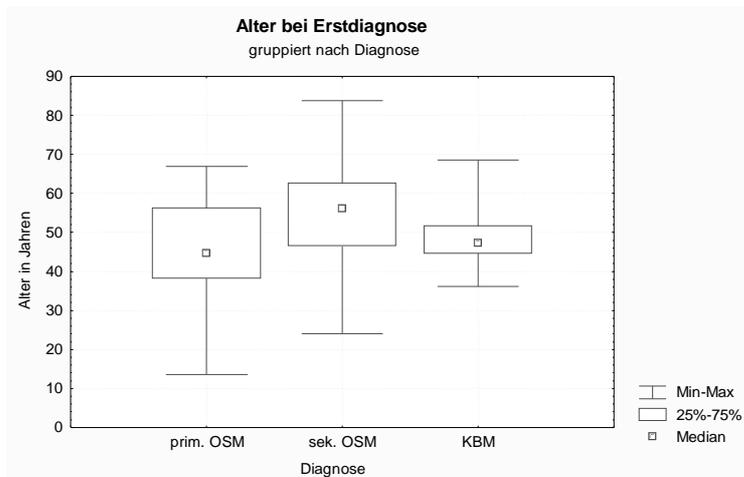
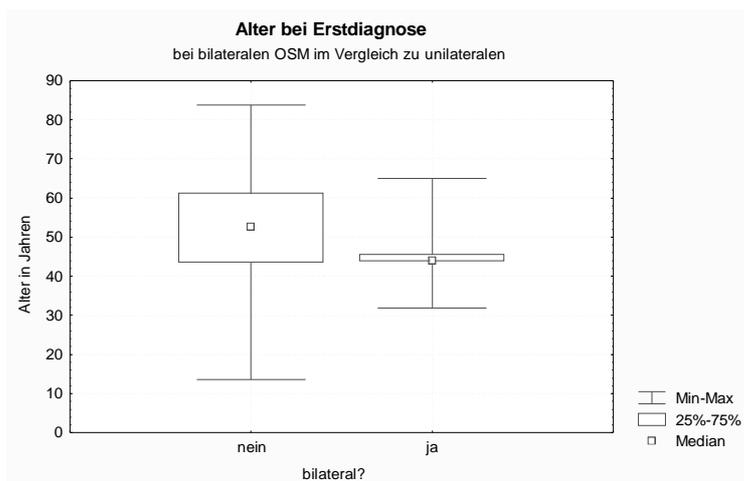


Abbildung 3.6 Alter bei Erstdiagnose bei bilateralen OSM

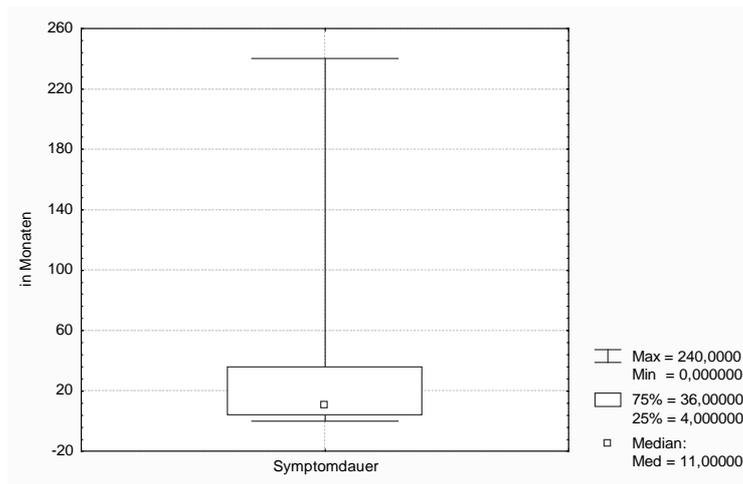


3.2.2 Anamnestische Symptombdauer

In 100 Fällen war die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung aus den in den Unterlagen vorhandenen Anamnesen erhebbbar war. Der Mittelwert betrug 25,8 Monate (95 %-KI: 17,1-34,4 Monate), der Median 11,0 Monate. Im Extremfall (Maximum) litten zwei Patienten 240 Monate unter ihrer Krankheit, bis die Diagnose gestellt wurde (vgl. Abbildung 3.7).

Bei vier Patienten wurde die Diagnose zufällig im Rahmen der Abklärung vermeintlich anderer Erkrankungen (zweimalig Tinnitus, eine Synkope und ein schwindelbedingter Sturz) gestellt (Minimum = Null Monate).

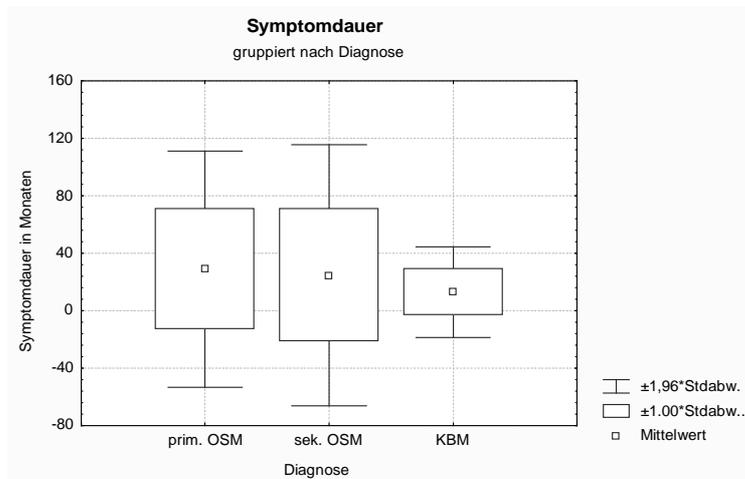
Abbildung 3.7 Verteilung der anamnestischen Symptombdauer



Bei primären OSM war die anamnestische Symptombdauer am längsten und nahm über die sekundären OSM zu den KBM ab (vgl. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.8). Statistisch gab es zwischen den Diagnosegruppen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 3.4 Anamnestische Symptombdauer, gruppiert nach Diagnose

	Primäre OSM	Sekundäre OSM	KBM
Median	12 Monate	6 Monate	2 Monate
Min/Max	0-216 Monate	0-240 Monate	1-36 Monate
Mittelwert	29,1 Monate	24,9 Monate	12,9 Monate
Standardabweichung	41,9 Monate	46,5 Monate	16,2 Monate

Abbildung 3.8 Anamnestische Symptomdauer, gruppiert nach Diagnose

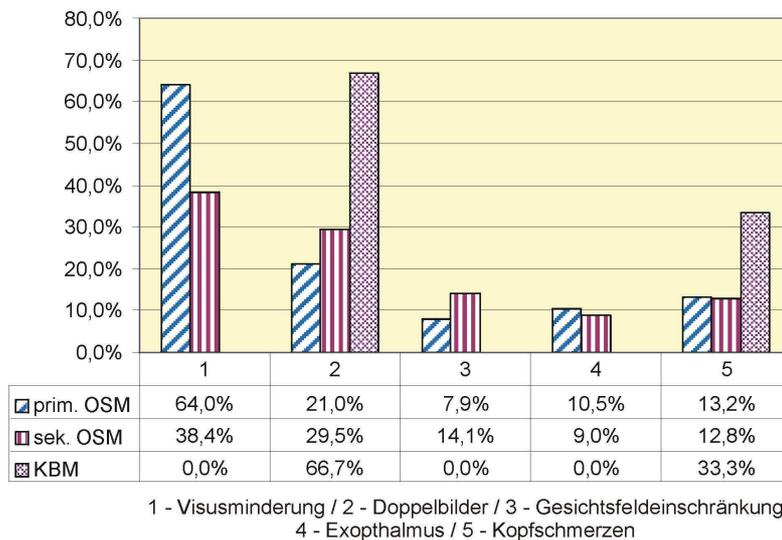
3.2.3 Zur Erstdiagnose führende Symptomatik

Die bei der Erstvorstellung am häufigsten beklagten **Symptome** waren Visusminderung (56 Fälle, 55,4 %), Doppelbilder (35 Fälle, 34,6 %), Gesichtsfeldeinschränkung (14 Fälle, 13,9 %), Exophthalmus (11 Fälle, 10,9 %) und Kopfschmerzen (17 Fälle, 16,8 %). Mehrfachnennungen waren dabei möglich. In 21 Fällen waren die beklagten Symptome nicht ausreichend dokumentiert (vgl. Tabelle 3.5 und Abbildung 3.9).

Tabelle 3.5 Symptommhäufigkeit in bestimmten Diagnosegruppen

	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM	Gesamt
Visusminderung	26 64 %	30 38 %	0	56
Doppelbilder	8 21 %	23 30 %	4 67 %	35
Gesichtsfeld- einschränkung	3 7,9 %	11 14 %	0	14
Exophthalmus	4 11 %	7 9,0 %	0	11
Kopfschmerzen	5 13 %	10 13 %	2 33 %	17
Missing Data	5	15	1	21

Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Diagnosegruppe, vgl. Tabelle 3.1

Abbildung 3.9 Symptommhäufigkeit in bestimmten Diagnosegruppen

Selten und nur in Einzelfällen wurde über Schwindel (6 Fälle), Ptosis (6 Fälle), Übelkeit (4 Fälle), Missempfindungen und Kribbelparästhesien bis hin zu Schmerzen in der betroffenen Gesichtshälfte (9 Fälle), Trigeminusneuralgie (1 Fall), Müdigkeit (2 Fälle) oder Druck- und Fremdkörpergefühl im betroffenen Auge (4 Fälle) geklagt.

3.3 Status vor Strahlentherapie

3.3.1 Radiologische Bildgebung und Tumorausdehnung

Bildgebung

Die radiologische **Bildgebung** erfolgte in 14 Fällen (11,5 %) mittels CT und in 104 Fällen (85,2 %) mittels MRT. In 4 Fällen (3,3 %) war das bildgebende Verfahren vor Therapie nicht eindeutig dokumentiert.

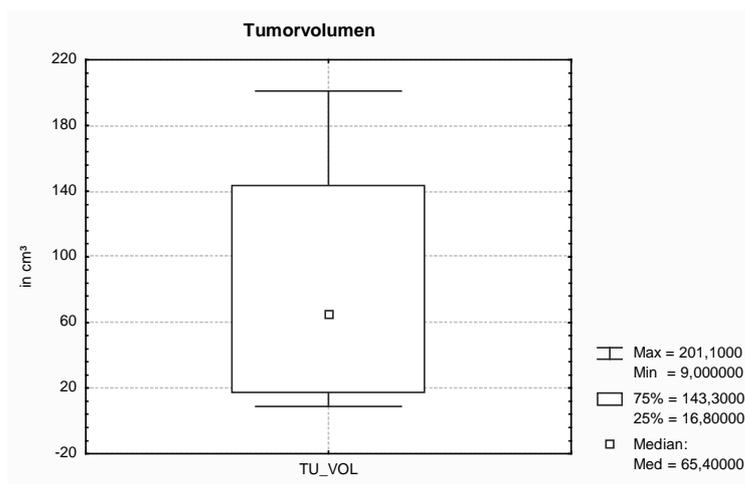
In 17 Fällen (44,7 %) lagen die primären OSM links, in 21 Fällen (55,3 %) rechts. Bei den sekundären OSM ergab sich ein Seitenverhältnis von 36 (46,2 %) links zu 42 (53,8 %) rechts und bei den Keilbeinmeningeomen 4 links (66,7 %) zu 2 rechts (33,3 %), keine Signifikanz.

Tabelle 3.6 Lokalisation, gruppiert nach Diagnose

	Primäre OSM	Sekundäre OSM	KBM
Links	44,7 %	46,2 %	66,7 %
Rechts	55,3 %	53,8 %	33,3 %
p-Wert	0,36	0,31	0,27

Tumorzvolumen

In 7 Fällen (5,7 %) war auf Grundlage von drei Größenangaben in den schriftlichen radiologischen Befunden die Berechnung eines **Tumorzvolumens** nach der Formel für das Rotationsellipsoid möglich. Der Mittelwert betrug $85,7 \text{ cm}^3$ (Stabw.: $69,3 \text{ cm}^3$), der Median $65,4 \text{ cm}^3$ (95 %-KI: $\pm 64,1 \text{ cm}^3$).

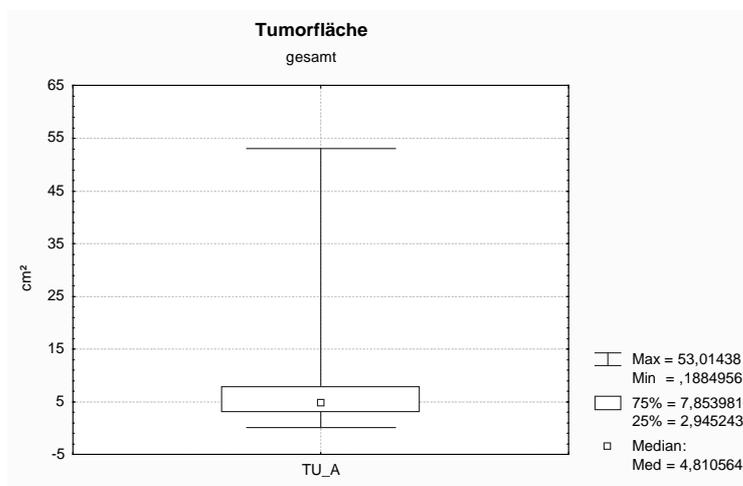
Abbildung 3.10 Tumorzvolumen

Tumorfläche

Eine **Tumorfläche** konnte in 16 Fällen (13,1 %) anhand von zwei Größenangaben in den radiologischen Befunden berechnet werden. Der Mittelwert bei dieser Berechnung betrug $5,9 \text{ cm}^2$ (Stabw.: $4,3 \text{ cm}^2$), der Median $4,7 \text{ cm}^2$ (95 %-KI: $\pm 2,3 \text{ cm}^2$). Die kleinste Tumorfläche maß $0,19 \text{ cm}^2$, die größte $16,6 \text{ cm}^2$.

Bei 74 Fällen haben wir die Tumorgröße anhand des für die Bestrahlungsplanung relevanten CT- bzw. MRT-Schnittes vermessen und daraus die Tumorfläche berechnet. Diese Angaben lieferten eine durchschnittliche Tumorfläche von $6,8 \text{ cm}^2$ (Stabw.: $7,4 \text{ cm}^2$), im Median $4,9 \text{ cm}^2$ (95 %-KI: $\pm 1,7 \text{ cm}^2$). Die Tumorfläche betrug zwischen $0,79 \text{ cm}^2$ (Minimum) und $53,0 \text{ cm}^2$ (Maximum), vgl. Abbildung 3.12.

Abbildung 3.11 Tumorfläche, gesamt

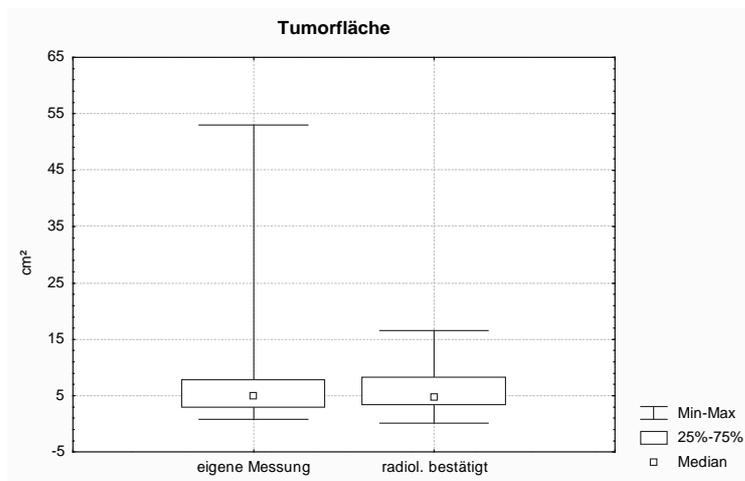


Betrachtet man die Ergebnisse aus der eigenen Messung und aus den radiologischen Befunden gemeinsam, so erhält man eine Tumorfläche zwischen $0,19 \text{ cm}^2$ (Minimum) und $53,0 \text{ cm}^2$ (Maximum), sowie eine durchschnittliche Tumorfläche von $6,7 \text{ cm}^2$ (Stabw.: $6,9 \text{ cm}^2$), im Median $4,8 \text{ cm}^2$ (95 %-KI: $\pm 1,5 \text{ cm}^2$). Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 3.7 und Abbildung 3.11 und 3.12.

Tabelle 3.7 Tumorfläche (in cm^2)

	N	Mittelwert	Stabw.	Median	95 %-KI
Radiologisch bestätigt	16	5,9	4,3	4,7	3,6-8,2
Nicht radiologisch bestätigt	74	6,8	7,4	4,9	5,1-8,5
Alle	90	6,7	6,9	4,8	5,2-8,1

Abbildung 3.12 Tumorfläche



Symptombdauer und Tumorfläche

Anhand der Daten lässt sich auch der Zusammenhang von Tumorgröße (Tumorfläche) und der anamnestischen Symptombdauer darstellen. Dazu wurde willkürlich eine gruppierende Symptombdauer von drei, sechs bzw. zwölf Monaten gewählt. Das Ergebnis zeigt Tabelle 3.8 und Abbildung 4.4.

Tabelle 3.8 Symptombdauer und Tumorfläche

Symptombdauer (Monate)	≤ 3	> 3	≤ 6	> 6	≤ 12	> 12
Fälle (Anzahl)	18	53	32	39	44	27
TumorgroÙe (mittlere Tumorfläche in cm ²)	7,1	6,5	8,6	5,0	7,6	5,0
Differenz der TumorgroÙe zwischen beiden Gruppen (cm ²)	0,6		3,6		2,6	
p-Wert (zweiseitiger t-Test)	0,77		0,04		0,15	

Die Tabelle 3.8 zeigt, dass Tumore, deren Symptombdauer ein halbes Jahr und weniger betragt, signifikant groÙer sind, als Tumore, die erst nach Ablauf von einem halben Jahr diagnostiziert werden. Fur alle anderen gebildeten Vergleichsgruppen (3 Monate, 12 Monate) ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Tumorausdehnung

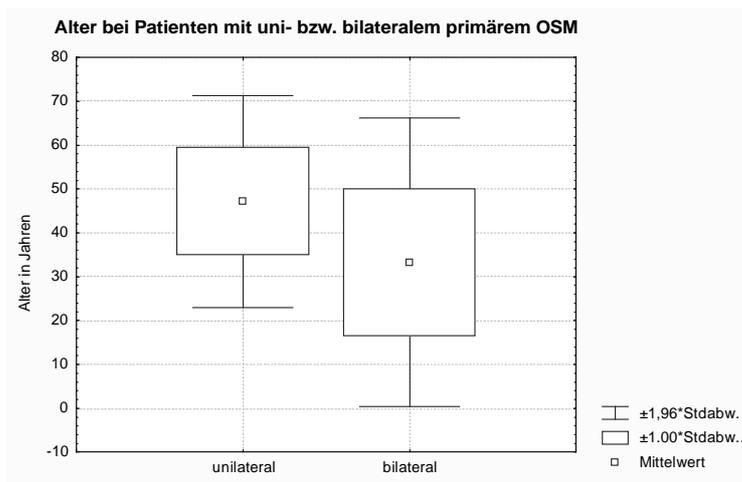
Zwei (5,2 %) der primären OSM waren lediglich auf die Orbita begrenzt. In 34 Fällen (89,5 %) waren die Meningeome bereits in den Canalis opticus eingewachsen. Bis zum prächiasmalen Abschnitt reichten die Meningeome in 19 Fällen (50,0 %) und in 12 Fällen (31,6 %) waren sie auf die Clinoidfortsätze des Keilbeins und das Chiasma übergewachsen (vgl. Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9 Tumorausdehnung bei primären OSM

Ipsilateral		Kontralateral	
Orbita	38 (100 %)	Orbita	1 (2,6 %)
Canalis opticus	34 (89,5 %)	Canalis opticus	1 (2,6 %)
Prächiasm. Abschnitt	19 (50,0 %)	Prächiasm. Abschnitt	1 (2,6 %)
Clinoidfortsätze	8 (21,1 %)	Clinoidfortsätze	2 (5,3 %)
Chiasma	4 (10,5 %)	Chiasma	1 (2,6 %)

Bedauerlicherweise gab es 3 Fälle (7,9 %), in denen das OSM bereits auf Keilbeinstrukturen und Strukturen des Nervus opticus der kontralateralen Seite übergewachsen war. Diese Patienten waren zwar durchschnittlich jünger (33,3 Jahre versus 47,1 Jahre), allerdings ohne Signifikanz ($p = 0,08$).

Abbildung 3.13 Alter bei Patienten mit uni- bzw. bilateralem, primärem OSM

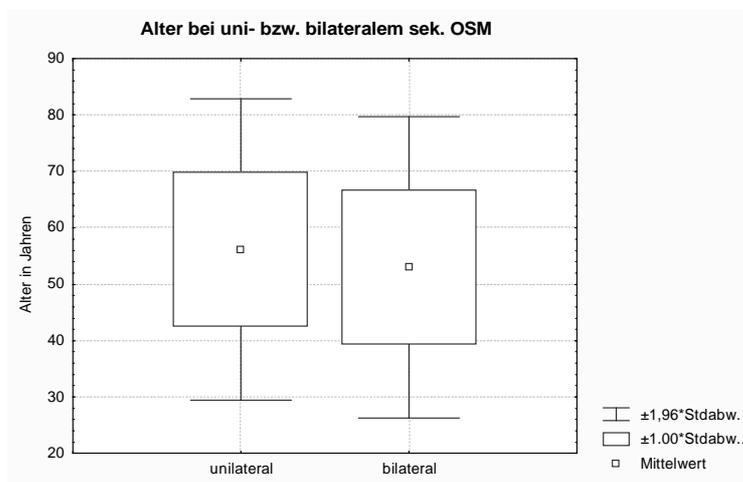


Die sekundären OSM dehnten sich hauptsächlich über die Clinoidfortsätze des Keilbeinflügels (74,4 %) auf prächiasmale und chiasmale Strukturen des Nervus opticus aus. Einige waren allerdings aus dem Schädelinneren in den Canalis opticus (33,3 %) und die Orbita (16,7 %) eingewachsen (vgl. Tabelle 3.10). 17 Fälle (21,8 %) der sekundären OSM hatten bereits Strukturen der kontralateralen Seite erreicht. Der Altersunterschied zu den streng einseitigen war allerdings gering (53,0 Jahre versus 56,2 Jahre), ohne statistische Signifikanz ($p = 0,39$).

Tabelle 3.10 Tumorausdehnung bei sekundären OSM

Ipsilateral		Kontralateral	
Orbita	13 (16,7 %)	Orbita	0
Canalis opticus	26 (33,3 %)	Canalis opticus	1 (1,3 %)
Prächiasm. Abschnitt	58 (74,4 %)	Prächiasm. Abschnitt	3 (3,8 %)
Clinoidfortsätze	75 (96,2 %)	Clinoidfortsätze	17 (21,8 %)
Chiasma	25 (32,1 %)	Chiasma	5 (6,4 %)

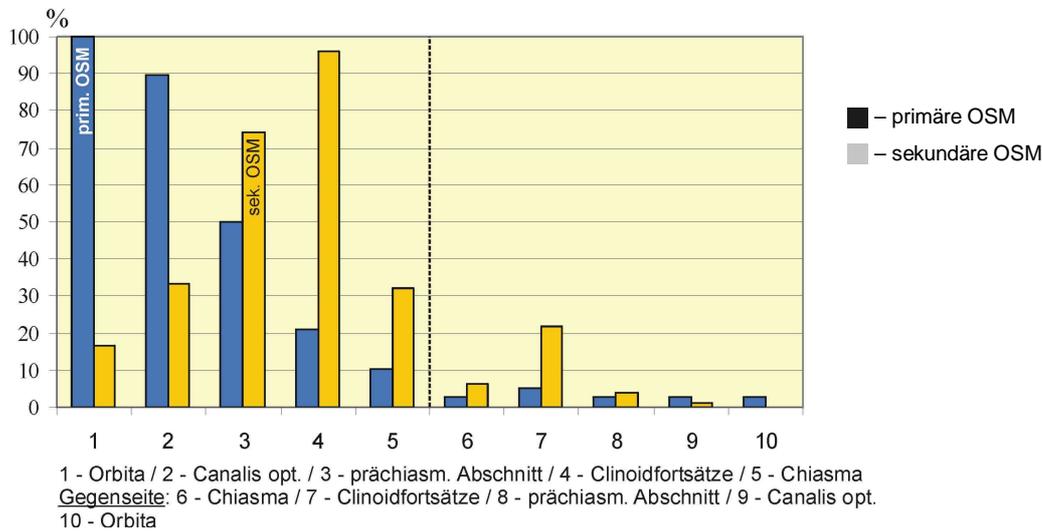
Abbildung 3.14 Alter bei uni- bzw. bilateralem sek. OSM



Die **Keilbeinmeningeome** waren durch Zuweisung zur Diagnosegruppe auf das Keilbein begrenzt und zeigten keinen Kontakt zum Nervus opticus. Auf eine detaillierte Beschreibung der Ausdehnung wurde deshalb verzichtet. Die

Abbildung 3.15 fasst die Tumorausdehnung bei primären und sekundären OSM noch einmal zusammen.

Abbildung 3.15 Tumorausdehnung bei primären und sekundären OSM



3.3.2 Operativer Status und Histologie

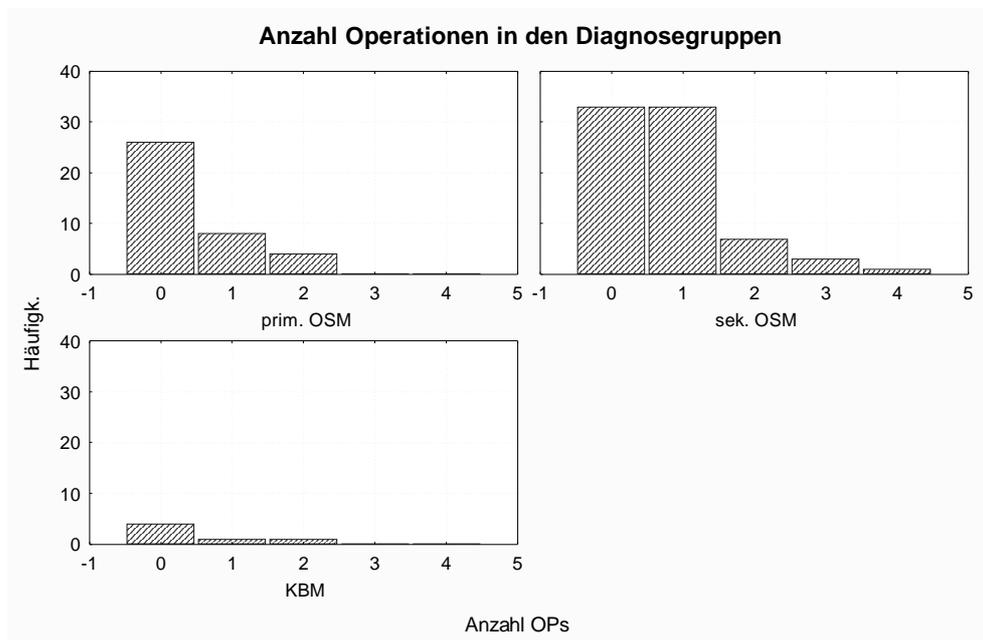
Operativer Status

Von unseren 122 Fällen wurde etwa die Hälfte, nämlich 63 (51,6 %), überhaupt nicht operiert, 42 (34,4 %) wurden einmal operiert, 12 (9,8 %) zweimal. In 3 Fällen (2,5 %) wurde dreimal und in einem Fall (0,8 %) wurde viermal operiert. In einem Fall lagen keine Daten bezüglich Voroperationen vor. Die Aufteilung der Operationen auf die drei Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.11.

Tabelle 3.11 Operationshäufigkeit, gruppiert nach Diagnose

Diagnosegruppe	Keine OP	1 OP	2 OPs	3 OPs	4 OPs
Primäres OSM	26 68,4 %	8 21,0 %	4 10,5 %	0	0
Sekundäres OSM	33 42,3 %	33 42,3 %	7 9,0 %	3 3,8 %	1 1,3 %
KBM	4 66,7 %	1 16,7 %	1 16,7 %	0	0
Summe	63	42	12	3	1

Abbildung 3.16 Anzahl Operationen, gruppiert nach Diagnose



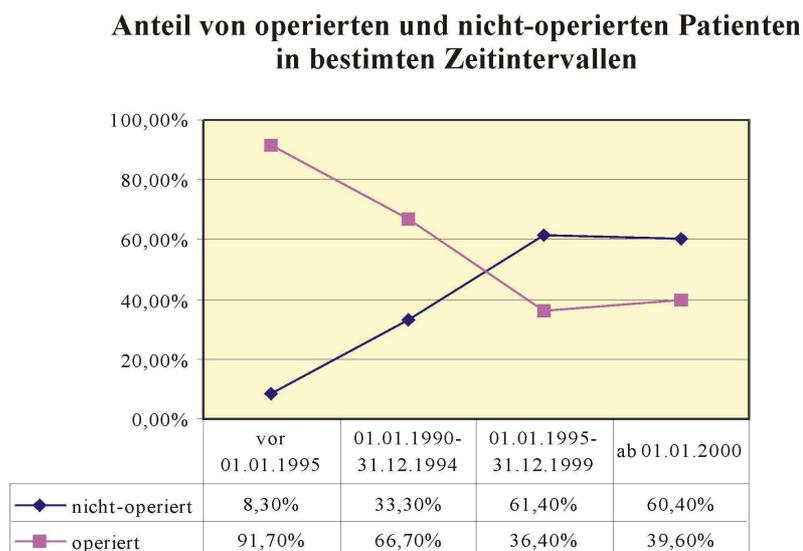
Beachtenswert erscheint auch die Frage, ob Patienten in früheren Jahren häufiger primär operiert wurden als heute. Die Tabelle 3.12 zeigt eine Übersicht und setzt an Hand des Datums der Erstdiagnose drei willkürliche 5-Jahres-Intervalle: 1990, 1995 und 2000.

Tabelle 3.12 Datum der Erstdiagnose und Anzahl an Operationen

Datum der Erstdiagnose	vor 01.01.1990	01.01.1990 bis 31.12.1994	01.01.1995 bis 31.12.1999	ab 01.01.2000
Gesamtzahl an Fällen im Zeitraum	12	18	44	48
...davon nicht operiert.	1 8,3 %	6 33,3 %	27 61,4 %	29 60,4 %
...davon mind. einmal operiert	11 91,7 %	12 66,7 %	16 36,4 %	19 39,6 %
Missing Data	0	0	1 2,3 %	0

Wie Tabelle 3.12 und Abbildung 3.17 zeigt, wurde vor 1995 ein Großteil der Patienten primär operiert. Dieser Anteil sank bis zum Jahr 2000 linear ab. Das Verhältnis von operierten zu nicht-operierten Patienten hat sich bis zum Jahr 2000 auf ein Verhältnis von ca. 2 zu 3 eingependelt.

Abbildung 3.17 Anteil operierter und nicht-operierter Patienten in bestimmten Zeitintervallen



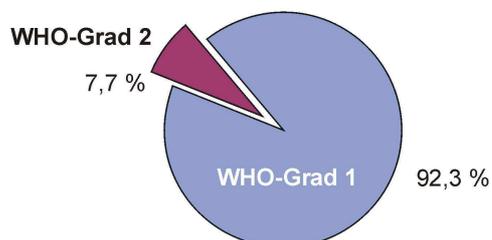
Histologie

In insgesamt 52 Fällen (42,2 %) lagen histologische Befunde vor. Davon konnten 48 Fälle (92,3 %) dem WHO-Grad 1 und 4 Fälle (7,7 %) dem WHO-Grad 2 zugeordnet werden. Die Verteilung auf die einzelnen Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.13. Bei 70 Fällen (57,4 %) lagen keine histologische Befunde vor.

Tabelle 3.13 Histologische Befunde, gruppiert nach Diagnose

Diagnose	Anzahl Histologien	...davon WHO-Grad 1	...davon WHO-Grad 2
Primäre OSM	12 (31,6 %)	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
Sekundäre OSM	39 (50 %)	36 (92,3 %)	3 (7,7 %)
KBM	1 (16,7 %)	1 (100 %)	0
Summe	52	48	4

Abbildung 3.18 Histologische Befunde



3.3.3 Augenärztlicher Status

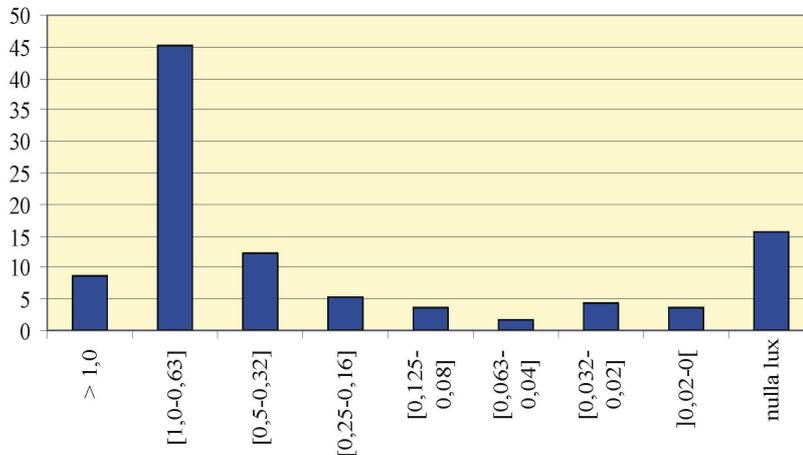
Visus

Die entsprechend den in Kapitel 2.3.3 genannten Visusstufen gegliederte Sehschärfe, ergab für die jeweils **erkrankte Seite** folgendes Ergebnis: 10 Patienten (8,7 %) erreichten einen Visus besser als 1,0. Der Großteil mit 45,2 % (52 Fälle) zeigte einen Visus zwischen 1,0 und 0,63. 18 Augen (15,7 %) waren vor der Strahlentherapie erblindet. In 7 Fällen lag keine augenärztliche Untersuchung vor Strahlentherapie vor (vgl. Tabelle 3.14 und Abbildung 3.19).

Tabelle 3.14 Visus vor RT, ipsilateral

Sehschärfe	Anzahl	Sehschärfe	Anzahl
> 1,0	10 (8,7 %)	0,063-0,04	2 (1,7 %)
1,0-0,63	52 (45,2 %)	0,032-0,02	5 (4,3 %)
0,5-0,32	14 (12,2 %)]0,02-0[4 (3,5 %)
0,25-0,16	6 (5,2 %)	Nulla lux	18 (15,7 %)
0,125-0,08	4 (3,5 %)	Summe	115 (100 %) missing 7

Abbildung 3.19 Visus vor RT, ipsilateral
(Häufigkeit in Prozent)

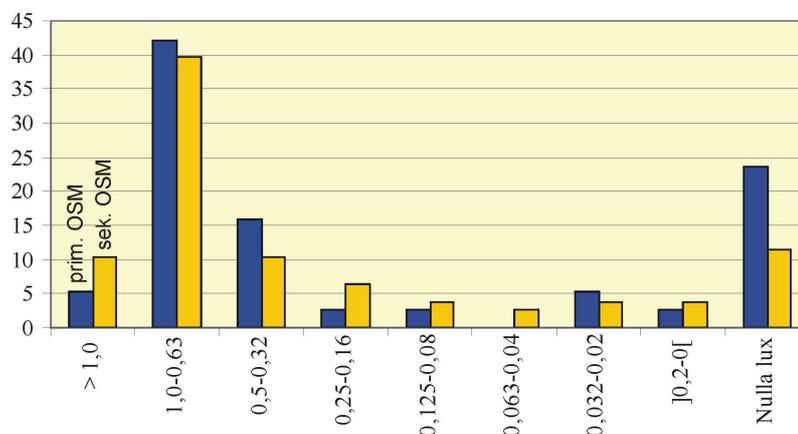


Die Tabelle 3.15 und die Abbildung 3.20 schlüsselt den Parameter „Visus“ auf die beiden Diagnosegruppen primäres bzw. sekundäres OSM auf. In der Diagnosegruppe „Keilbeinmeningeom“ durfte keine Visusminderung vorkommen.

Tabelle 3.15 Visus vor RT, ipsilateral, gruppiert nach Diagnose

	Primäres OSM	Sekundäres OSM
> 1,0	2 (5,3 %)	8 (10,3 %)
1,0-0,63	16 (42,1 %)	31 (39,7 %)
0,5-0,32	6 (15,8 %)	8 (10,3 %)
0,25-0,16	1 (2,6 %)	5 (6,4 %)
0,125-0,08	1 (2,6 %)	3 (3,8 %)
0,063-0,04	0	2 (2,6 %)
0,032-0,02	2 (5,3 %)	3 (3,8 %)
]0,02-0[1 (2,6 %)	3 (3,8 %)
Nulla lux	9 (23,7 %)	9 (11,5)
Missing	0	6 (7,7 %)
Summe	38 (100 %)	78 (100 %)

Abbildung 3.20 Visus ipsilateral vor RT, gruppiert nach Diagnose
(Häufigkeit in Prozent)



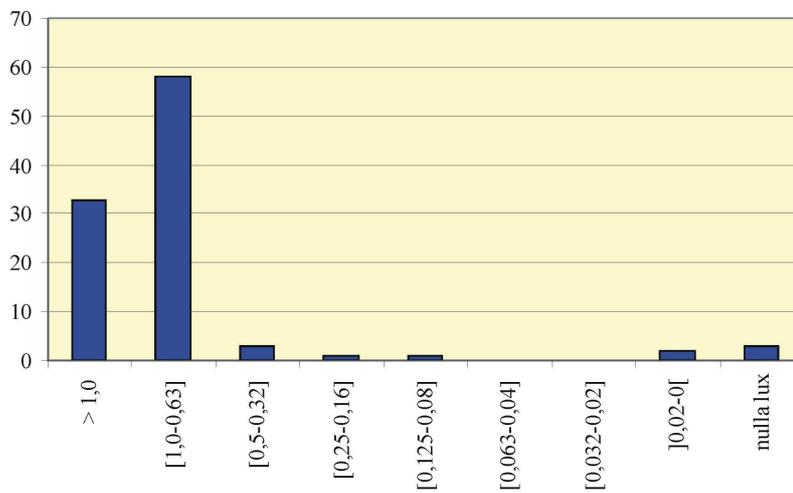
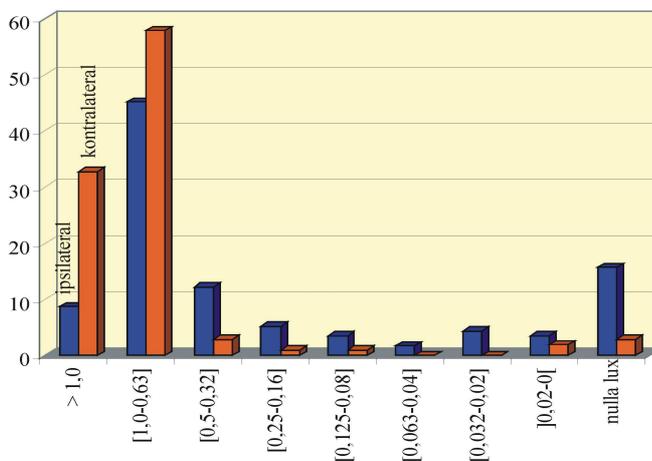
Auf der **gesunden Seite** ergab die Auswertung der Sehschärfe folgendes Ergebnis: 35 Augen erreichten einen Visus besser als 1,0. Eine Anzahl von 62 Augen (57,9 %) hatten einen Visus zwischen 1,0 und 0,63. Eine Sehschärfe zwischen 0,5 und 0,32 hatten 3 Augen (17,8 %). Bei 3 Patienten (2,8 %) waren auch die zur Primärerkrankung kontralateralen Augen bereits erblindet: In 2 Fällen durch ein von der Gegenseite übergewachsenes primäres OSM, in einem Fall durch eine Ablatio. Die beiden OSM galten aber nicht als eigenständige Fälle, weil sie später nicht in den Bestrahlungsplan einbezogen wurden.

In 15 Fällen war auf Grund fehlender Unterlagen keine Angabe des Visus möglich. Es ist anzumerken, dass Patienten mit bilateralem OSM hier als fehlend auftauchen, wenn beide Tumore als Zielvolumen in den Bestrahlungsplan einbezogen wurden. In diesem Fall haben wir beide Augen als getrennte Fälle betrachtet und es fehlt dann natürlich jeweils ein kontralaterales Auge bei diesem Patienten.

Eine genaue Aufschlüsselung zeigt Tabelle 3.16 und Abbildung 3.21.

Tabelle 3.16 Visus vor RT, kontralateral

Sehschärfe	Anzahl	Sehschärfe	Anzahl
> 1,0	35 (32,7 %)	0,063-0,04	0
1,0-0,63	62 (57,9 %)	0,032-0,02	0
0,5-0,32	3 (2,8 %)	< 0,02	2 (1,9 %)
0,25-0,16	1 (0,9 %)	Nulla lux	3 (2,8 %)
0,125-0,08	1 (0,9 %)	Summe	107 (100 %) missing 15

Abbildung 3.21 Visus vor RT, kontralateral
(Häufigkeit in Prozent)Abbildung 3.22 Visus vor RT, Vergleich ipsi- und kontralateral
(Häufigkeit in Prozent)

Die Tabelle 3.17 zeigt den Zusammenhang zwischen subjektiv beklagter Visusminderung und dem objektiv gefundenen Visus, getrennt für die Diagnosegruppen primäres und sekundäres OSM. Keilbeinmeningeome hatten per definitionem keine Visuseinschränkung und sind deshalb nicht aufgeführt.

Tabelle 3.17 Subjektive und objektive Visusminderung

Diagnose	Subjektiv Visusminderung beklagt	Objektiver Visus					
		> 1,0	1,0-0,63	0,5-0,32	0,25-0,16	0,125-0,08	≤ 0,063
Primäres OSM	26	2	11	4	1	2	7
Sekundäres OSM	28	0	9	4	4	2	9

Patienten mit subjektiv beklagter Visusminderung hatten zum großen Teil noch einen Visus zwischen 0,63 und 1,0. Ein anderer größerer Teil hatte dagegen einen Visus von weniger als 0,063. Dies zeigt, dass der Patient die Sehverschlechterung manchmal früher empfindet, als der Augenarzt sie messen kann.

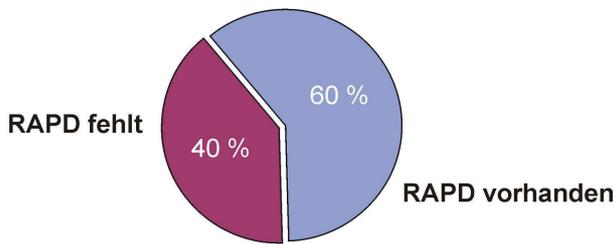
Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)

114 Augen (93,4 %) wurden auf das Vorliegen eines RAPD untersucht. Dabei konnte in 69 Fällen (60,5 %) auf den erkrankten Augen ein RAPD festgestellt werden; in 45 Fällen (39,5 %) fehlte er. Nicht untersucht bzw. nicht dokumentiert wurde er in 8 Fällen (7,0 %). Die Aufschlüsselung auf die drei Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.18 und Abbildung 3.23.

Tabelle 3.18 RAPD-Häufigkeit, gruppiert nach Diagnose

Diagnose	RAPD vorhanden	RAPD fehlt	Missing
Primäres OSM	30 (78,9 %)	8 (21,1 %)	0
Sekundäre OSM	38 (48,7 %)	34 (43,6 %)	6 (7,7 %)
Keilbeinmeningeom	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)	2 (33,3 %)
Summe	69	45	8

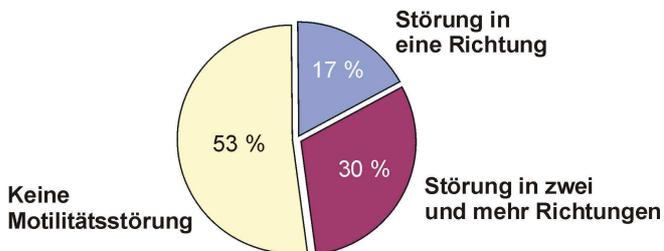
Abbildung 3.23 RAPD-Häufigkeit



Motilitätsstörung

Die Funktionstüchtigkeit der Motilität wurde auf der **erkrankten Seite** bei 111 Augen untersucht und dokumentiert. Dabei war in 53 Fällen (47,7 %) die Motilität auf der erkrankten Seite eingeschränkt. Davon wiederum bei 19 (35,8 %) in eine Richtung und bei 34 (64,2 %) in zwei oder mehr Richtungen. Fast genauso viele, nämlich 58 Augen (52,3 %), hatten keine Motilitätseinschränkung. 11 Fälle (9,0 %) waren nicht dokumentiert.

Abbildung 3.24 Motilität ipsilateral



Die Motilität am kontralateralen, **gesunden Auge** war in allen 106 dokumentierten Fällen (86,9 %) nicht eingeschränkt. 16 Fälle (13,1 %) waren nicht dokumentiert.

Die Tabelle 3.19 zeigt die Aufschlüsselung der Motilitätseinschränkung auf die Diagnosegruppen. So gingen sekundäre OSM häufiger mit Motilitätsstörungen einher ($p = 0,37$) als primäre.

Tabelle 3.19 Motilitätseinschränkung, gruppiert nach Diagnose

Diagnose	Keine Einschränkung	Einschränkung in eine Richtung	Einschränkung in zwei oder mehr Richtungen	Missing
Primäres OSM	22 57,9 %	4 10,5 %	10 26,3 %	2 5,3 %
Sekundäres OSM	36 46,1 %	12 15,4 %	23 29,5 %	7 9,0 %
Keilbein-meningeom	0	3 50,0 %	1 16,7 %	2 33,3 %

Intraokularer Druck (intraocular pressure, IOP)

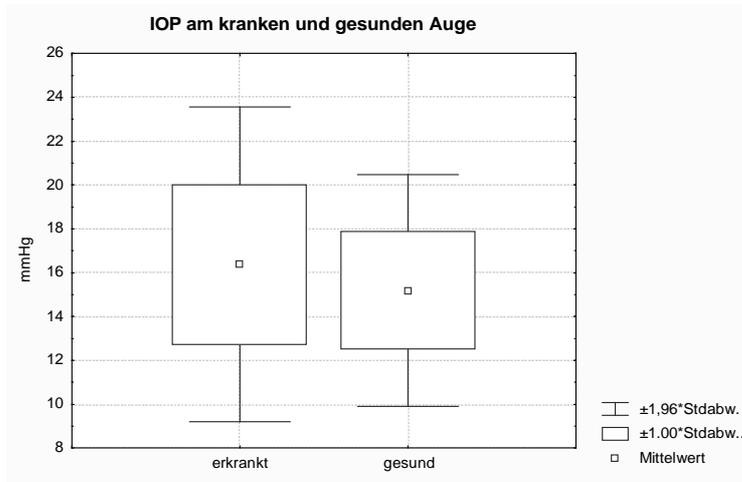
Der Mittelwert des IOP am **erkrankten Auge** lag in 66 dokumentierten Fällen (54,1 %) bei durchschnittlich 16,4 mmHg (Stabw.: 3,7 mmHg), der Median lag bei 16 mmHg (95 %-KI: $\pm 0,11$ mmHg, Minimum: 10 mmHg, Maximum: 30 mmHg). Bei sekundären OSM lag der IOP signifikant niedriger als bei primären OSM ($p = 0,035$), vgl. Tabelle 3.20.

Tabelle 3.20 IOP bei primären und sekundären OSM (in mmHg)

	Median	Min / Max	Mittelwert	Standardabweichung
Primäre OSM	16,5	10,0 / 30,0	17,7	4,5
Sekundäre OSM	16,0	10,0 / 24,0	15,7	3,0

Am **gesunden Auge** lag der IOP gering aber signifikant niedriger ($p = 0,035$), mit einem Mittelwert von 15,2 mmHg (Stabw.: 2,7 mmHg). Der Median lag ebenfalls bei 16 mmHg (95 %-KI: $\pm 0,08$ mmHg, Minimum: 10 mmHg, Maximum: 21 mmHg), vgl. Abbildung 3.25.

Abbildung 3.25 IOP am erkrankten und gesunden Auge



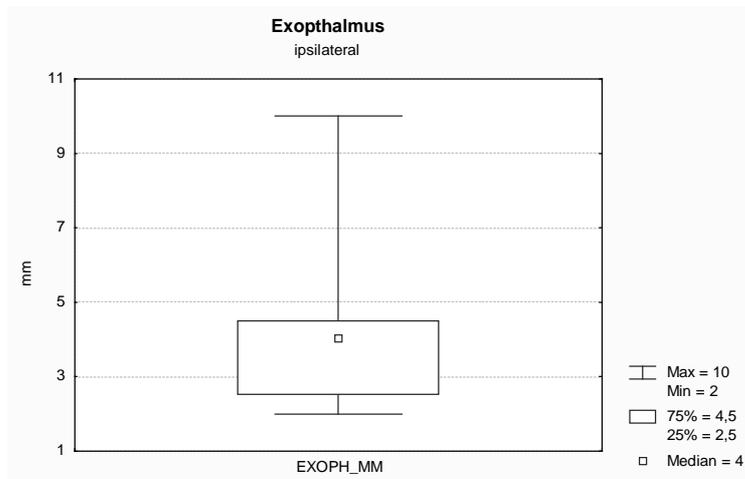
Exophthalmus

In 27 Fällen (22,1 %) wurde ein Exophthalmus festgestellt, der in 23 Fällen durch genaue Millimeterangaben untermauert wurde. Der Mittelwert betrug +3,9 mm (95 %-KI: $\pm 0,15$ mm, Stabw.: 1,9 mm), der Median +4 mm (Minimum: 2 mm, Maximum: 10 mm) im Vergleich zur gesunden Gegenseite, vgl. Tabelle 3.21.

Tabelle 3.21 Exophthalmus im Vergleich zur Gegenseite

Exophthalmus	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM
Nein	24 (63,2 %)	53 (67,9 %)	3 (50,0 %)
Ja	14 (36,8 %)	12 (15,4 %)	1 (16,7 %)
Missing	0	13 (16,7 %)	2 (33,3 %)

Abbildung 3.26 Exophthalmus im Vergleich zur Gegenseite



Papillenbefunde

Die Funduskopie ergab in 111 dokumentierten Fällen auf der **erkrankten Seite** folgendes Ergebnis: In 34 Fällen (30,6 %) zeigte sich eine physiologische, vitale, randscharfe Papille. Ein leichtes Papillenödem trat in 5 Fällen (4,5 %), ein schweres in 17 Fällen (15,3 %) auf. Bei 31 Augen (27,9 %) war bereits eine partielle Atrophie eingetreten und bei 24 Augen (21,6 %) war die Papille bereits vollständig atroph. Die Verteilung der Papillenbefunde auf die Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.22. Die vitale Papille war beim sekundären OSM ($p = 0,04$), das schwere Papillenödem beim primären OSM ($p = 0,01$) signifikant häufiger.

Tabelle 3.22 Papillenbefunde ipsilateral, gruppiert nach Diagnose

Papillenbefund	Primäres OSM	Sekundäres OSM	Summe
Vital, randschaft	3 (7,9 %)	30 (38,5 %)	33
Leichtes Ödem	2 (5,3 %)	3 (3,8 %)	5
Schweres Ödem	15 (39,5 %)	2 (2,6 %)	17
Partielle Atrophie	8 (21,0 %)	22 (28,2 %)	30
Totale Atrophie	10 (26,3 %)	13 (16,7 %)	23
Missing	0	8 (10,3 %)	108

Auf der **kontralateralen Seite** zeigten 91 Augen (74,6 %) eine vitale, randscharfe Papille. In drei Fällen (2,5 %) trat ein leichtes Ödem auf. Eine partielle Atrophie wiesen 8 Augen (6,6 %), eine totale Atrophie 1 Auge (0,8 %) auf.

Gesichtsfeldbefunde

Bei der Erstellung der Gesichtsfeldbefunde kamen unterschiedliche **Geräte** zum Einsatz. Automatische Perimeter mit ähnlicher Funktion wie die Tübinger Automatik-Perimeter (TAP), schwellennah überschwelliger Stimulus mit dichtem Raster von knapp 200 Testorten, wurden zusammengefasst. Die Tabelle 3.23 zeigt die Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 3.23 Häufigkeit von Geräten bei der Perimetrie

Geräte-Typ	Erkranktes Auge	Kontralaterales Auge
Tübinger Handperimeter	13 (10,7 %)	9 (7,4 %)
Automatik-Perimeter (schwellennah-überschwellig, dichtes Raster, 191 bis 192 Testorte)	79 (64,7 %)	91 (74,6 %)
81-Punkte-Übersichtstest	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Summe	93 (76,2 %)	101 (82,8 %)
Missing	29 (23,8 %)	21 (17,2 %)

Insgesamt wurden 93 **erkrankte Augen** (76,2 %) perimetrisch untersucht. Bei insgesamt 6 Augen (4,9 %) war keine Perimetrie dokumentiert, bei 23 Augen (18,8 %) konnte sie auf Grund eines zu schlechten Visus nicht durchgeführt werden.

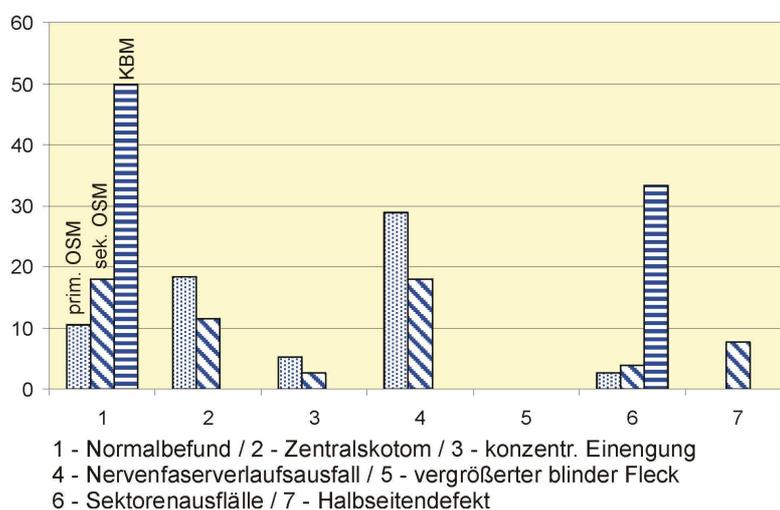
Anschließend erfolgte die **Klassifizierung** der Gesichtsfeldbefunde entsprechend der in Tübingen üblichen Einteilung. 15 Gesichtsfelder (16,1 %) konnten nicht eindeutig klassifiziert werden, weil die Antwort- und Fixationskontrolle zu schlecht war. In diese Gruppe zählten außerdem Fälle, in denen zwar im Arztbrief von einer Gesichtsfeldeinschränkung gesprochen wurde, aber kein Perimetriebogen zur genauen Auswertung vorlag.

Wie Tabelle 3.24 und Abbildung 3.27 zeigen dominieren hier Skotome, die eher für die Optikusneuritis oder das Glaukom (Nervenfaserverlaufsausfall) typisch sind. Der als klassisch beschriebene vertikal hemianope Ausfall ist dagegen nur spärlich vertreten.

Tabelle 3.24 Klassifizierung der Gesichtsfeldbefunde ipsilateral

Befund	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM	Summe
Normalbefund	4 (10,5 %)	14 (17,9 %)	3 (50 %)	21
Zentralskotom	7 (18,4 %)	9 (11,5 %)	0	16
Konzentrische Einschränkung	2 (5,3 %)	2 (2,6 %)	0	4
Nervenfaserverlaufsausfall	11 (28,9 %)	14 (17,9 %)	0	25
Vergrößerter blinder Fleck	0	0	0	0
Sektorenausfälle	1 (2,6 %)	3 (3,8 %)	2 (33,3 %)	6
Halbseitendefekt	0	6 (7,7 %)	0	6
Nicht durchführbar	8 (21,1 %)	15 (19,2 %)	0	23
Nicht klassifiziert	4 (10,52 %)	11 (14,1 %)	0	15
Missing	1 (2,6 %)	4 (5,1 %)	1 (16,7 %)	6
Summe	38	78	6	122

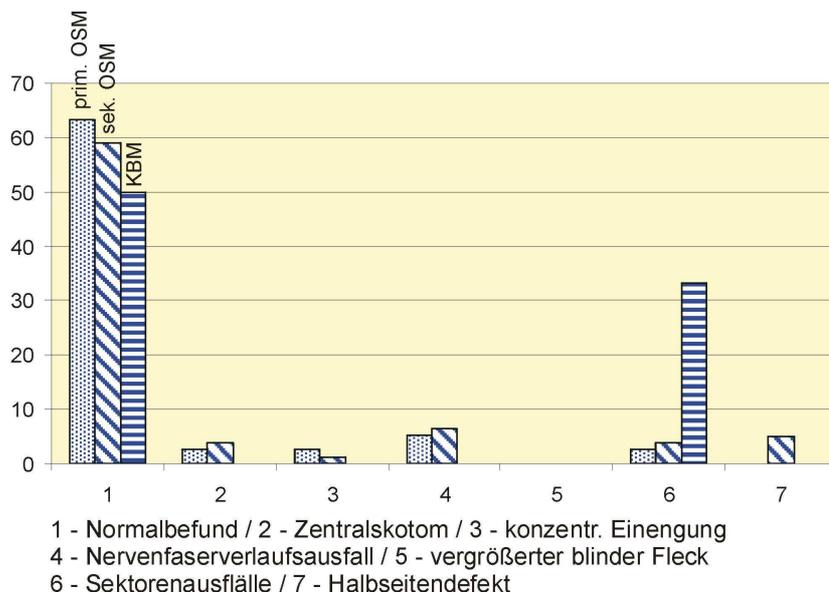
Abbildung 3.27 Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor RT, ipsilateral
(Häufigkeit in Prozent)



Auf der **kontralateralen bzw. gesunden Seite** wurden 101 Augen (82,2 %) untersucht. 6 Augen konnten auf Grund einer zu geringen Sehschärfe nicht untersucht werden. In 14 Fällen hatte keine Perimetrie vorgelegen. Die genaue Aufschlüsselung zeigt Tabelle 3.25 und Abbildung 3.28.

Tabelle 3.25 Klassifizierung der Gesichtsfeldbefunde kontralateral

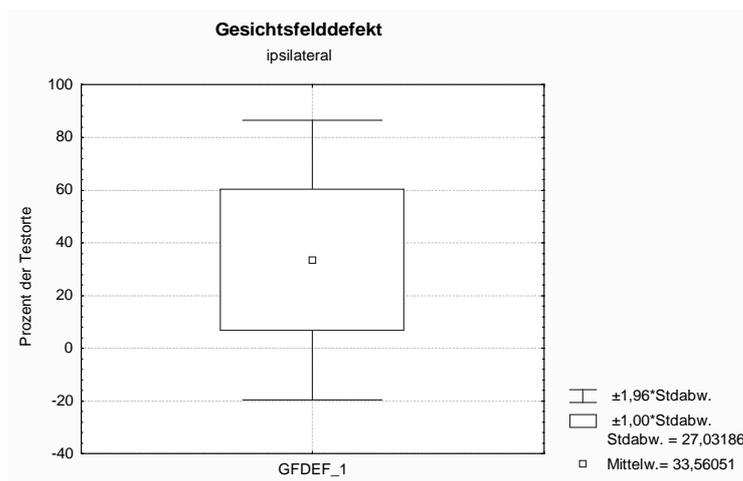
Befund	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM	Summe
Normalbefund	24 (63,2 %)	46 (59,0 %)	3 (50,0%)	73
Zentralskotom	1 (2,6 %)	3 (3,8 %)	0	4
Konzentrische Einschränkung	1 (2,6 %)	1 (1,3 %)	0	2
Nervenfaserverlaufsausfall	2 (5,3 %)	5 (6,4 %)	0	7
Vergrößerter blinder Fleck	0	0	0	0
Sektorenausfälle	1 (2,6 %)	3 (3,8 %)	2 (33,3 %)	6
Halbseitendefekt	0	4 (5,1 %)	0	4
Nicht durchführbar	1 (2,6 %)	5 (6,4 %)	0	6
Nicht klassifiziert	3 (7,9 %)	3 (3,8 %)	0	6
Missing	5 (13,2 %)	8 (10,3 %)	1 (16,7 %)	14
Summe	38 (100 %)	78 (100 %)	6 (100 %)	122

Abbildung 3.28 Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor RT, kontralateral
(Häufigkeit in Prozent)

Das **Ausmaß des Gesichtsfelddefektes** schwankte in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 3.26. Die Abbildung 3.29 zeigt den durchschnittlichen Gesichtsfelddefekt für alle angewandten Verfahren.

Tabelle 3.26 Ausmaß der Gesichtsfelddefekte ipsilateral (in Prozent der Testorte)

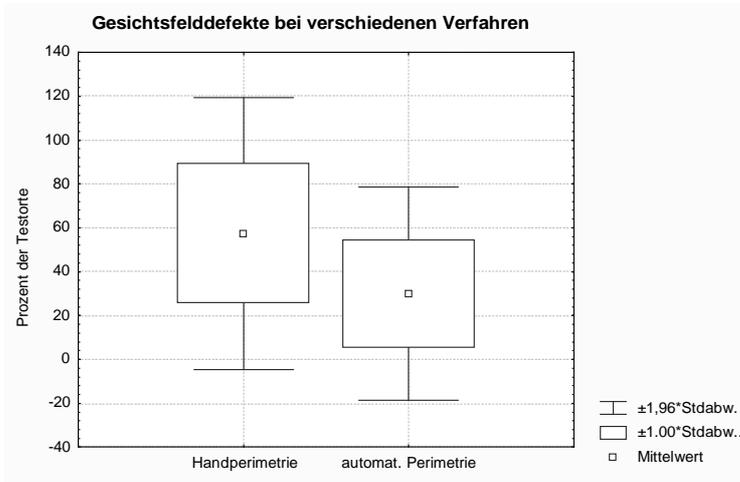
Methode	Anzahl	Mittelwert 95 %-KI	Median Min/ Max
Handperimetrie	11	57,4 36,1-78,6	54,7 0/ 93,8
Automatik-Perimeter (schwellennah-überschwellig, dichtes Raster, 191-192 Testorte)	78	30,0 24,4-35,6	21,9 1,3/ 89,0
81 Punkte-Übersichtstest	1	50,6	
Alle Verfahren	90	33,6 27,9-39,2	30,3 0/ 93,8

Abbildung 3.29 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes ipsilateral – alle Verfahren

Gesichtsfelddefekte, die mittels Handperimetrie ermittelt wurden, waren durchschnittlich größer, als die in der statischen Rasterperimetrie nachgewiesenen ($p = 0,001$). Dies liegt sicher einerseits an der ungenaueren Auswertung mit dem ESTERMAN-Gitter (nur 64 Referenzpunkte), und andererseits daran, dass Patienten mit schlechtem Visus und größeren Gesichtsfelddefekten in der Rasterperimetrie nicht mehr zu untersuchen sind.

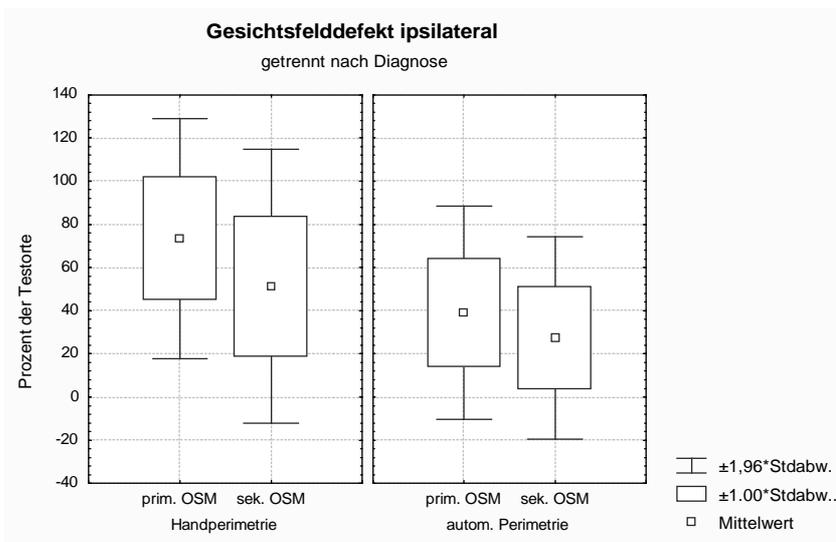
Die Abbildung 3.30 vergleicht das Ausmaß des Gesichtsfelddefektes in Abhängigkeit vom verwendeten Verfahren.

Abbildung 3.30 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes bei verschiedenen Verfahren, ipsilateral



Die Abbildung 3.31 zeigt jeweils nach Diagnosegruppen getrennt das Ausmaß des Gesichtsfelddefektes, wie es sich unter Verwendung automatischer Perimetrieverfahren bzw. unter Verwendung der Handperimetrie zeigt. In beiden Fällen ist das Ausmaß des Defektes beim primären OSM größer als beim sekundären. Der Unterschied ist für $p = 0,05$ signifikant.

Abbildung 3.31 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes ipsilateral, gruppiert nach Diagnose und Verfahren

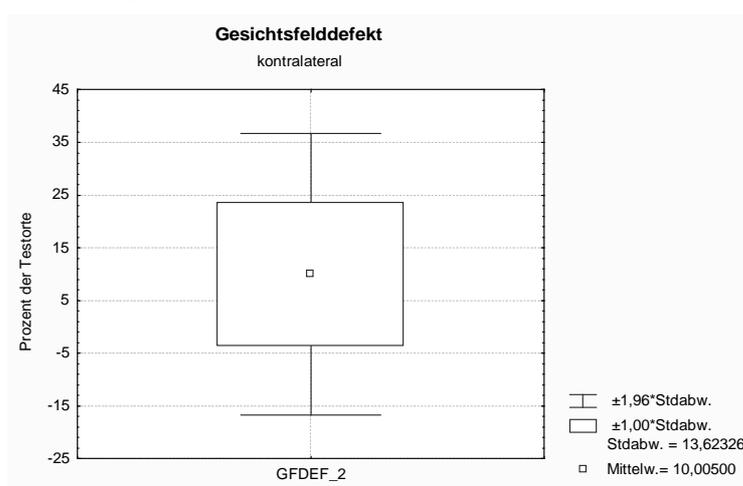


Auf der **kontralateralen** bzw. gesunden Seite ergab sich bezüglich des Ausmaßes des Gesichtsfelddefektes folgendes Ergebnis, vgl. Tabelle 3.27.

Tabelle 3.27 Ausmaß der Gesichtsfelddefekte kontralateral (in Prozent der Testorte)

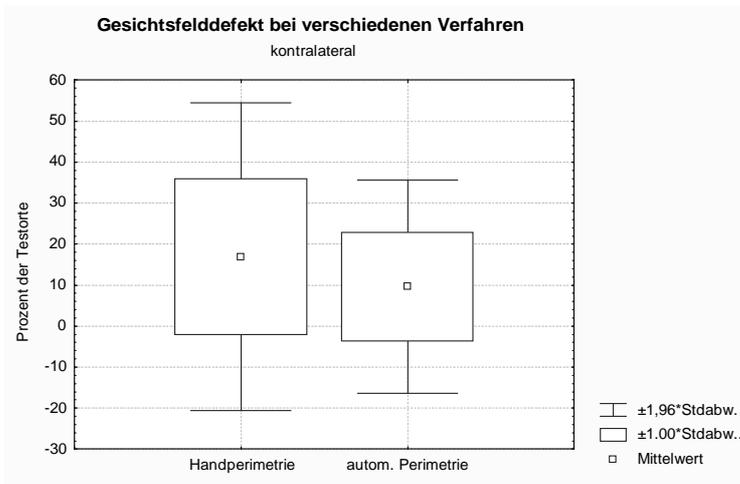
Methode	Anzahl	Mittelwert 95 %-KI	Median Min/Max
Handperimetrie	6	16,9 -3,1-37,0	14,1 0,0/ 42,2
Automatik-Perimeter (schwennennah-überschwellig, dichtes Raster, 191-192 Testorte)	87	9,6 6,8-12,4	4,7 0/ 74,3
81 Punkte-Übersichtstest	1	3,1	

Abbildung 3.32 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes kontralateral – alle Verfahren



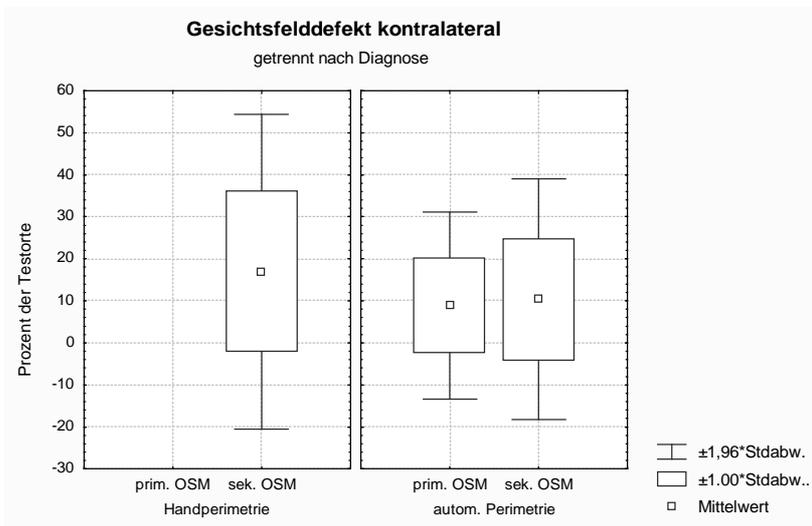
Auch hier zeigen sich (geringe) Unterschiede in Abhängigkeit vom angewandten Verfahren. Der mit automatischen Verfahren gemessenen Defekte sind durchschnittlich kleiner, als die mittels Handperimetrie bestimmten. Der Unterschied ist hier aber nicht signifikant ($p = 0,2$).

Abbildung 3.33 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes bei verschiedenen Verfahren, kontralateral



In den Diagnosegruppen gab es bezüglich der Größe des kontralateralen Gesichtsfelddefektes keinen signifikanten Unterschied (vgl. Abbildung 3.34)

Abbildung 3.34 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes kontralateral, gruppiert nach Diagnose und Verfahren



Sonstige Veränderungen

Sieben von 113 dokumentierten Fällen (6,2 %) zeigten eine Bindehautschwellung (Chemosis). Die als so charakteristisch beschriebenen Shuntgefäße wiesen 10 betroffene Augen auf (8,2 %), die kontralaterale Seite zeigte überhaupt keine. Aderhautfalten konnten immerhin in 6 Fällen (4,9 %) gefunden werden (vgl. Tabelle 3.28).

Tabelle 3.28 Netzhautveränderungen

	Erkranktes Auge	Kontralaterales Auge
Normalbefund	97 (97,5 %)	88 (72,1 %)
Drusen	4 (3,3 %)	3 (2,5 %)
AMD	2 (1,6 %)	2 (1,8 %)
Diabet. Retinopathie	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Ablatio	0	1 (0,8 %)
Missing	18 (14,8 %)	27 (22,1 %)

3.3.4 Status der Hypophysenfunktion

Vor der strahlentherapeutischen Behandlung wurde in 89 Fällen (73,0 %) die Funktion der Hypophyse untersucht. In 33 Fällen (27,0 %) lag keine Untersuchung vor.

Von den 89 Untersuchten zeigten 67 (75,3 %) keine Störung der Hypophysenfunktion, bei 13 (14,6 %) lag eine partielle, und bei 9 (10,1 %) eine komplette Störung der Hypophysenfunktion vor. Die Tabelle 3.29 zeigt die Aufteilung auf die Diagnosegruppen.

Tabelle 3.29 Häufigkeit von Hypophysenfunktionsstörungen, gruppiert nach Diagnose

Funktionsstörung der Hypophyse	Primäres OSM	Sekundäres OSM	Keilbeinmeningeom	Summe
Keine	22 (57,9 %)	42 (53,8 %)	3 (50,0 %)	67
Partiell	3 (7,9 %)	10 (12,8 %)	0	13
Komplett	2 (5,3 %)	7 (9,0 %)	0	9
Missing	11 (28,9 %)	19 (24,4 %)	3 (50,0 %)	33

Durch Reizung des Hypophysenstieles kann leicht eine funktionelle **Hyperprolaktinämie** entstehen. Von den 89 endokrinologisch Untersuchten, wiesen 11 Patienten (12,4 %) vor der Radiatio eine Hyperprolaktinämie auf. Zwei davon hatten ein primäres und neun ein sekundäres OSM. Ursache für die Hyperprolaktinämie könnte die Irritation des Hypophysenstieles durch das Tumorwachstum oder durch eine Operation sein. Tatsächlich wurden 7 dieser 11 Patienten (63,6 %) mindestens einmal operiert.

Umgekehrt entwickelten von allen 58 operierten Patienten nur 12 (20,7 %) eine Hypophysenfunktionsstörung, 28 (48,3 %) dagegen nicht. Die restlichen 18 Fälle (31,0 %) waren endokrinologisch nicht dokumentiert.

3.4 Strahlentherapeutische Behandlung

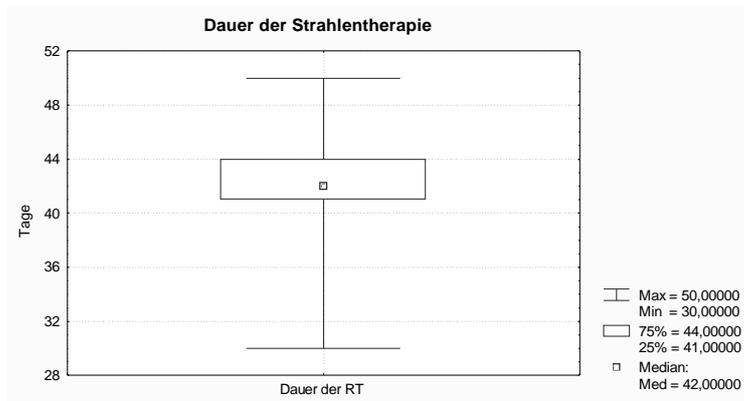
3.4.1 Zeitraum, Dauer und Indikation

Die strahlentherapeutischen Behandlungen wurden zwischen dem 08.07.1993 und dem 09.03.2005 durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer betrug 42,5 Tage (95 %-KI: 41,9-43,1 Tage, $\pm 0,6$), der Median lag bei 42 Tagen (Minimum: 30 Tage, Maximum: 50 Tage), vgl. Abbildung 3.35. Die Fraktionierung lag durchgängig bei 5 Sitzungen pro Woche. In 2 Fällen konnten keine genauen Daten erhoben werden.

Im Durchschnitt dauerte es 37,2 Monate (95 %-KI: 28,2-46,2 Monate) bis ein Patient nach der Erstdiagnose seinen ersten Bestrahlungstermin hatte. Die kürzeste Zeitdauer (Minimum) betrug 1,9 Monate und die längste (Maximum) 206,8 Monate (Median: 11,3 Monate).

Bei primären OSM (33 Monate) war die Zeitdauer im Mittel kürzer als bei sekundären OSM und KBM (41 Monate), ohne Signifikanz.

Abbildung 3.35 Dauer der Strahlentherapie



Von unseren 122 Patienten wurden 71 (58,2 %) primär bestrahlt. 42 Patienten (34,4 %) wurden im Rahmen eines Rezidivs nach einer oder mehreren Operationen bestrahlt und in zwei Fällen (1,6 %) war es nach vorausgegangener Strahlentherapie zur Progression gekommen, so dass nun eine erneute Radiatio erfolgte. In drei Fällen (4,1 %) erfolgte die Radiatio adjuvant, d. h. unmittelbar nach Operation bei inkompletter Tumorentfernung. In zwei Fällen (1,6 %) war keine Aussage möglich.

3.4.2 Felder

Das Zielvolumen zweiter Ordnung wurde am häufigsten mit fünf (49,2 %) und vier Feldern (24,6 %) bestrahlt. Im Zielvolumen erster Ordnung (Boost) kamen am häufigsten fünf Felder (45,9 %) zum Einsatz. Eine genaue Auflistung zeigt Tabelle 3.30. In drei Fällen (2,5 %) konnten keine genauen Angaben gemacht werden.

Tabelle 3.30 Häufigkeit der Bestrahlungsfelder in den Zielvolumina

Felder	2	3	4	5	6	Missing
Zielvolumen 2. Ordnung	5 (4,1 %)	9 (7,4 %)	30 (24,6 %)	60 (49,2 %)	15 (12,3 %)	3 (2,5 %)
Zielvolumen 1. Ordnung (Boost)	0	9 (7,4 %)	19 (15,6 %)	56 (45,9 %)	16 (13,1 %)	

3.4.3 Zielvolumenkonzept und Dosisverteilung

Die applizierte Summendosis lag bei 120 validierten Fällen zwischen 50,4 und 54 Gy (Median: 54 Gy, Mittelwert: 53,7 Gy, 95 %-KI: $\pm 0,15$ Gy). Das am häufigsten angewandte Zielvolumenkonzept (81,1 %) sah 50,4 Gy im Zielvolumen zweiter Ordnung und zusätzlich durch einen Boost von 3,6 Gy im Zielvolumen erster Ordnung eine Dosisaufsättigung auf 54 Gy vor. Davon gab es abweichende Konzeptionen, die in Tabelle 3.31 dargestellt sind. In zwei Fällen konnten die Bestrahlungsunterlagen nicht eingesehen werden.

In einem Fall musste die Bestrahlung bei 50,4 Gy (somit ohne Boost) abgebrochen werden, weil die Patientin auf Grund arthritischer Beschwerden im Hüftbereich nicht zu lagern war.

Tabelle 3.31 Verwendete Zielvolumenkonzepte

Summendosis	Dosis im Zielvolumen 2. Ordnung	Boostdosis im Zielvolumen 1. Ordnung	Häufigkeit
54,0 Gy	50,4 Gy	3,6 Gy	99 (81,1 %)
54,0 Gy	48,6 Gy	5,4 Gy	1 (0,8 %)
54,0 Gy	54,0 Gy	0	8 (6,6 %)
53,4 Gy	53,4 Gy	0	2 (1,6 %)
53,0 Gy	53,0 Gy	0	1 (0,8 %)
52,8 Gy	49,2 Gy	3,6 Gy	1 (0,8 %)
50,4 Gy	50,4 Gy	0	8 (6,6 %)
		Summe	120 (98,3 %)
		Missing	2 (1,6 %)

Die Dosisverteilung auf die drei Volumina CTV (clinical target volume), PTV (planning target volume) und GTV (gross tumor volume) im Zielvolumen zweiter und erster Ordnung zeigen die Tabellen 3.32 und 3.33. Da die Zielvolumina in den einzelnen Bestrahlungsprotokollen recht inkonsistent bezeichnet waren,

konnte nicht bei jedem Fall eine Angabe zum CTV, PTV und GTV gemacht werden. (vgl. Abbildungen 3.36 bis 3.39).

Tabelle 3.32 Dosisverteilung im Zielvolumen zweiter Ordnung
(in Prozent der Zieldosis)

	CTV		PTV		GTV	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Median	90,7	104,2	90,1	104,2	96,4	103,6
Min/ Max	35,3/98,9	100,2/119,4	35,3/98,9	100,2/119,4	40,0/103,2	100,1/118,2
Mittelwert	87,5	104,6	87,2	104,6	94,3	103,8
95 %-KI	85,7-89,2	104,0-105,2	85,5-89,0	104,0-105,2	92,8-95,9	103,3-104,4
Anzahl	98		99		98	

Abbildung 3.36 Dosisminima im Zielvolumen zweiter Ordnung

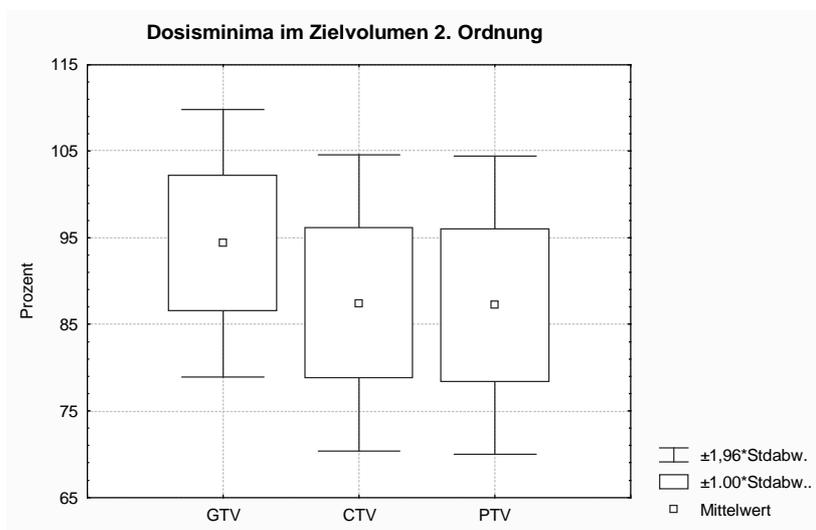
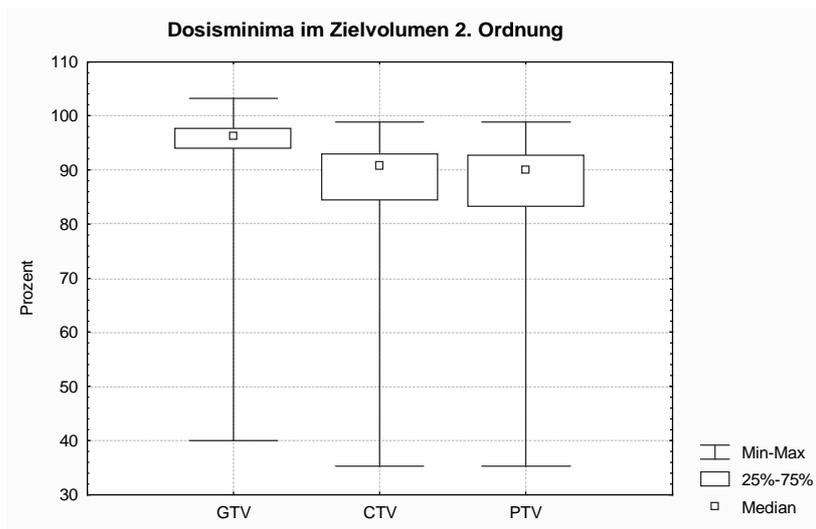


Abbildung 3.37 Dosismaxima im Zielvolumen zweiter Ordnung

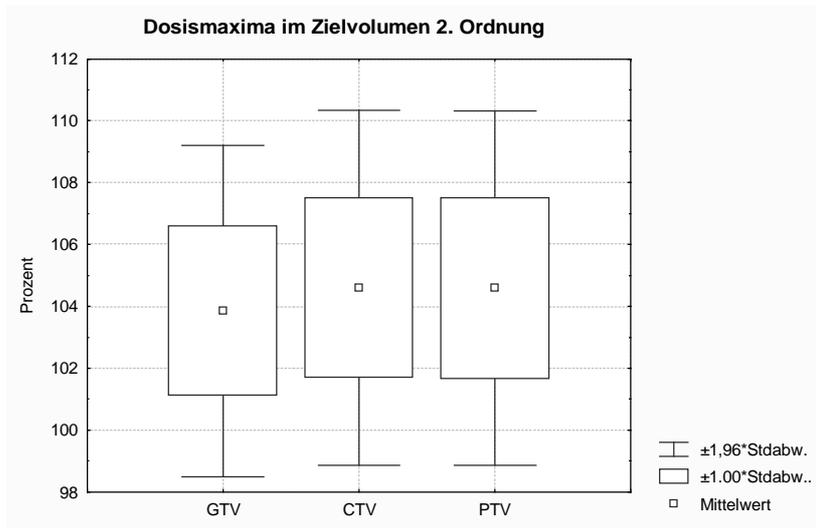
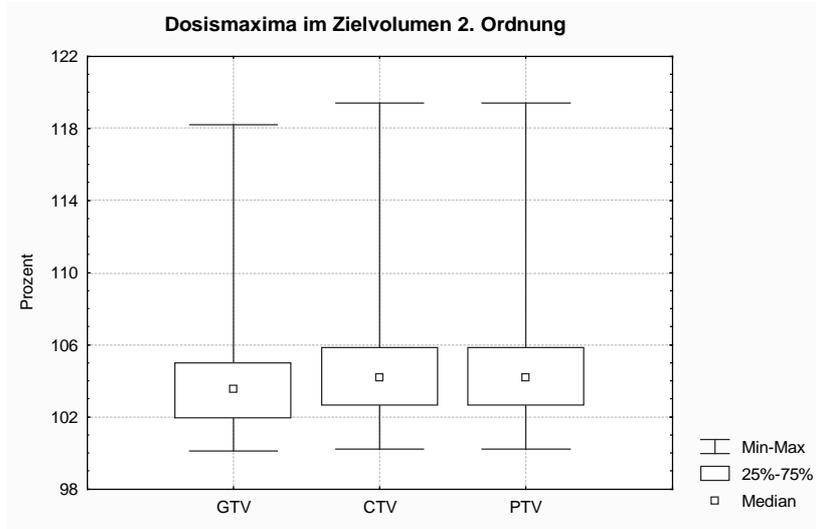


Tabelle 3.33 Dosisverteilung der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung (in Prozent der Zieldosis)

	CTV		PTV		GTV	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Median	91,8	102,6	91,6	102,7	92,8	102,7
Min/ Max	8,1/98,4	100,2/109,5	5,1/96,0	100,2-109,5	45,0/99,8	100/109,4
Mittelwert	83,8	102,9	82,9	103,0	90,1	103,0
95 %-KI	79,9-87,8	102,5-103,3	79,0-86,9	102,6-103,4	88,2-92,1	102,6-103,4
Anzahl Messwerte	88		93		92	

Abbildung 3.38 Dosisminima der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung

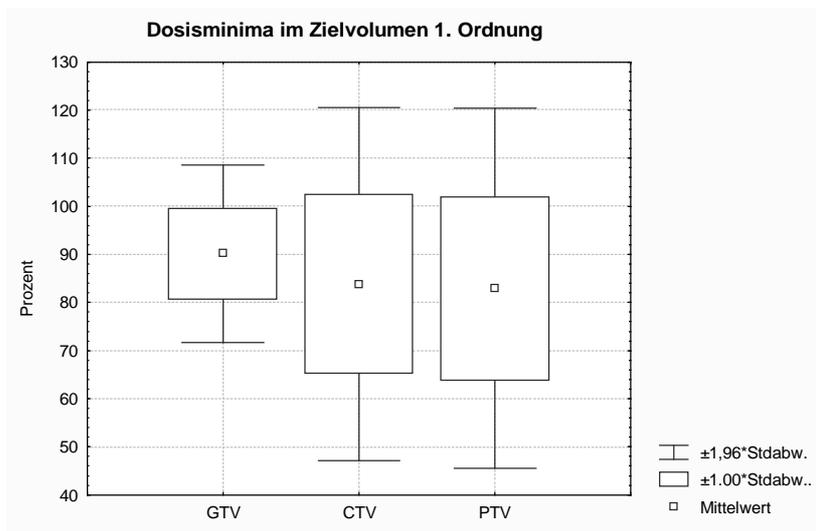
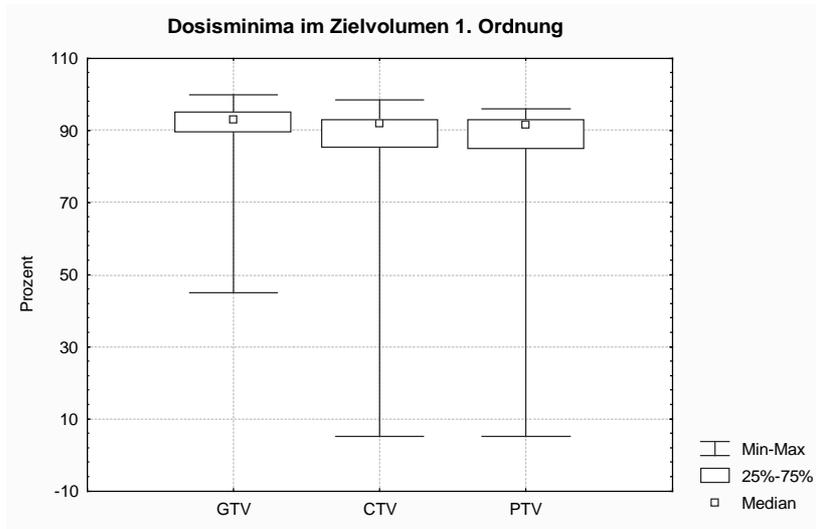
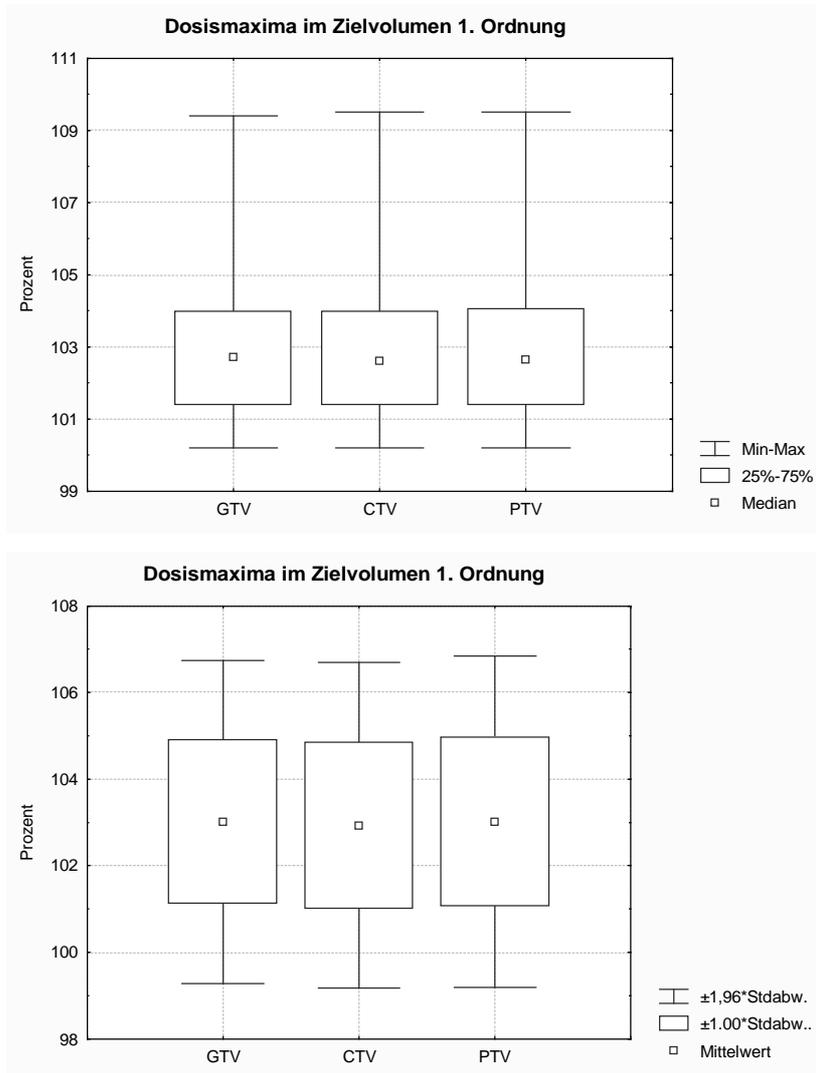


Abbildung 3.39 Dosismaxima der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung



3.4.4 Notwendigkeit einer Steroidmedikation

Während der Strahlentherapie war in 55 Fällen (45,1 %) der Einsatz von Steroiden mit einer medianen Dosis von 25 mg/d Prednisolonäquivalent (Minimum: 5 mg/d, Maximum: 75 mg/d) bzw. einer durchschnittlichen Dosis von 25,75 mg/d (95 %-KI: 20,9-30,6 mg/d) notwendig. Davon hatten 18 Fälle (18/55 = 32,7 %) bereits vor der Strahlentherapie auf Grund einer Hypophyseninsuffizienz eine Kortisonmedikation erhalten.

63 Fälle (51,6 %) bedurften keiner Steroidmedikation. In 4 Fällen (3,3 %) war die Dokumentation nicht erschöpfend. So lässt sich auch nur über 18 Fälle (32,7 %) berichten, bei denen das Absetzen der Kortisonmedikation festgehalten war.

Tabelle 3.34 Steroidmedikation

	Keine Steroide	Steroide bereits vor RT	Steroide unter RT	Durchschnittliche Dosis* 95 %-KI	Missing
Primäres OSM	22 (57,9 %)	4 (10,5 %)	12 (31,6 %)	20 mg/d 12,6-26,7	0
Sekundäres OSM	39 (50,0 %)	14 (17,9 %)	23 (29,5 %)	29,5 mg/d 23,1-35,8	2 (2,6 %)
KBM	2 (33,3 %)	0	2 (33,3 %)	6,25 mg/d -9,3-22,1	2 (33,3 %)
Summe	63 (51,6 %)	18 (14,8 %)	37 (30,2 %)	25,75 mg/d 20,9-30,6	4 (3,3 %)

* in Prednisolonäquivalenten

3.4.5 Nebenwirkungen

Akute radiogene Nebenwirkungen

Die häufigsten unter der Radiatio aufgetretenen Nebenwirkungen waren: Alopezie, Erythem und Kopfschmerzen. 24 Fälle (19,7 %) zeigten eine vollständige, 45 Fälle eine teilweise (36,9 %) Alopezie des Bestrahlungsgebietes. Ein leichtes Erythem trat in 37 Fällen (30,3 %), ein schweres in 2 Fällen (1,6 %) auf. Leichte Kopfschmerzen hatten 31 Patienten (25,4 %), schwere 3 (2,5 %), vgl. Tabelle 3.35.

Tabelle 3.35 Akute radiogene Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Anzahl
Alopezie	69 (56,6 %)
Erythem	39 (32,0 %)
Kopfschmerzen	34 (27,9 %)
Schwindel	13 (10,7 %)
Übelkeit	11 (9,0 %)

Das Auftreten von Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen können als Zeichen erhöhten Hirndrucks gewertet werden. Möchte man diese Symptome mit Parametern aus der Therapie in Verbindung bringen, so ist es am ehesten das bestrahlte Volumen, das hiermit korreliert. Als Surrogatparameter könnte das Tumolvolumen dienen. Es zeigte sich diesbezüglich aber kein signifikanter Zusammenhang. Die Patienten mit diesen Nebenwirkungen hatten sogar kleinere Tumore (4,7 cm² versus 6,8 cm²).

In zwei Fällen entstand, einmal 1,7 und einmal 3,1 Monate nach Abschluss der Radiatio, ein **Hydrocephalus occlusus**, der die Anlage eines Ventrikelshunts notwendig machte.

3.5 Status nach Strahlentherapie

3.5.1 Nachbeobachtungszeit

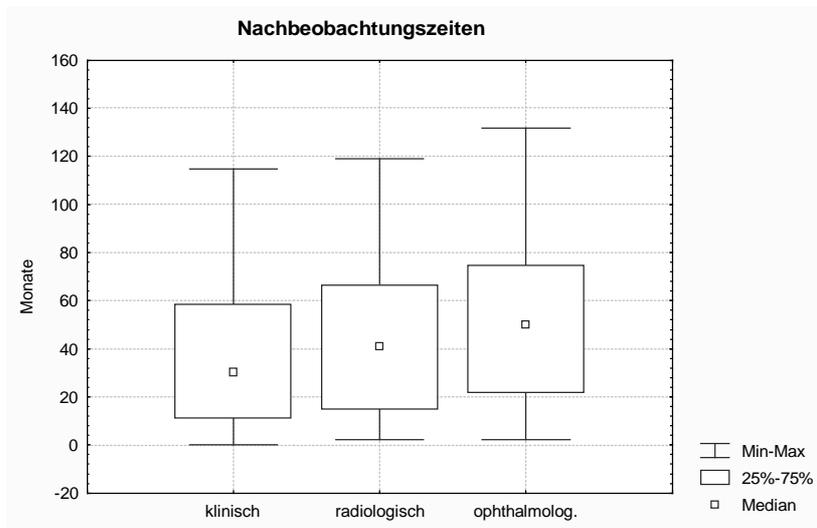
Die Nachbeobachtungszeit wurde für die klinische Nachsorge, die Bildgebung und die augenärztliche Untersuchung getrennt erfasst.

Sie betrug für die klinisch-strahlentherapeutische Nachsorge im Median 31,1 Monate, für die radiologische Bildgebung im Median 40,9 Monate und für die augenärztliche Untersuchung 50,1 Monate im Median (vgl. Tabelle 3.36).

Tabelle 3.36 Nachbeobachtungszeiten – Überblick (in Monaten)

	Anzahl	Mittelwert 95 %-KI	Median Minimum/Maximum
Klinische Nachsorge	118	38,0 32,4-43,4	31,1 0,03/ 114,8
Bildgebung	112	42,5 36,7-48,3	40,9 2,3/ 118,9
Augenärztl. Untersuchung	102	53,7 46,6-60,8	50,1 2,2/ 131,7

Abbildung 3.40 Nachbeobachtungszeiten

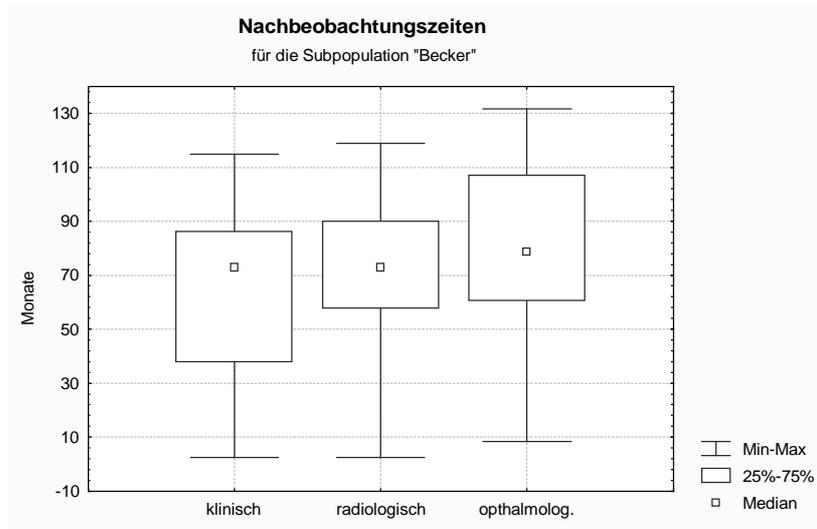


Betrachtet man die 38 Patienten, die bereits in der **Studie von BECKER et al.** (9) ausgewertet wurden, ergeben sich die in Tabelle 3.37 dargestellten Nachbeobachtungszeiten: Im Median 72,7 Monate für die klinische Nachsorge, 72,8 Monate im Median für die Bildgebung und 78,7 Monate im Median für die augenärztliche Untersuchung.

Tabelle 3.37 Nachbeobachtungszeiten – Subpopulation BECKER et al.

	Anzahl	Mittelwert 95 %-KI	Median Minimum/Maximum
Klinische Nachsorge	38	61,5 51,4-71,6	72,7 2,5/ 114,8
Bildgebung	36	68,8 58,8-78,8	72,8 2,5/ 118,9
Augenärztl. Untersuchung	38	79,8 69,0-90,6	78,7 8,3/ 131,7

Abbildung 3.41 Nachbeobachtungszeiten - Subpopulation BECKER et al.



Setzt man den Abschluss der Datenerhebung am 30.06.2006 als Stichtag, so müsste sich eine **theoretische Nachbeobachtungsdauer** für alle Patienten von 65,6 Monaten im Median (Minimum: 15,7 Monate, Maximum: 154,5 Monate) bzw. 71,3 Monaten im Mittelwert ergeben (95 %-KI: 64,9-77,8 Monate). Für die Subpopulation „Becker et al.“ (9) ergeben sich 107,9 Monate im Median (Minimum: 81,1 Monate, Maximum: 146,1 Monate) bzw. 107,2 Monate im Durchschnitt (95 %-KI: 102,5-111,9 Monate).

3.5.2 Klinische Nachsorgeuntersuchung

Die bei den Kontrolluntersuchungen am häufigsten beklagten Beschwerden waren Alopezie, Schmerzen im Bestrahlungsbereich (inkl. Kopfschmerzen), Leistungsminderung bzw. Abgeschlagenheit und Sensibilitätsstörungen (Hyp- und Hyperästhesie) im Trigeminus-Versorgungsgebiet V_1 und V_2 . Die Trigeminusneuralgie zählte zur Gruppe „Schmerzen“ und trat dort dreimal auf. Die Tabelle 3.38 listet die Beschwerden und deren Häufigkeit bei der letzten verfügbaren Kontrolluntersuchung auf.

Ein KARNOFSKY-Index war nicht durchgängig erfasst, sondern nur in 16 Fällen (13,1 %). Sechsmal lag er bei 100, achtmal bei 90 und zweimal bei 80.

Tabelle 3.38 Beklagte Beschwerden bei der Kontrolluntersuchung

	Ja	Nein	Aktuarielle Häufigkeit * 95 %-KI	Missing
Alopezie	9 (7,4 %)	108 (88,5 %)	6,7 % ±0,44	5 (4,1 %)
Schmerzen (inkl. Kopfschmerzen und Trigemineuralgie)	27 (22,1 %)	90 (73,8 %)	13,3 % ±0,68	5 (4,1 %)
Leistungsminderung/ Abgeschlagenheit	12 (9,8 %)	105 (86,1 %)	8,8 % ±0,58	5 (4,1 %)
Sensibilitätsstörungen	8 (6,6 %)	109 (89,3 %)	2,2 % ±0,28	5 (4,1 %)

* bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten, vgl. Kaplan-Meier-Kurven

Abbildung 3.42 Auftreten von Alopezie als Kaplan-Meier-Plot

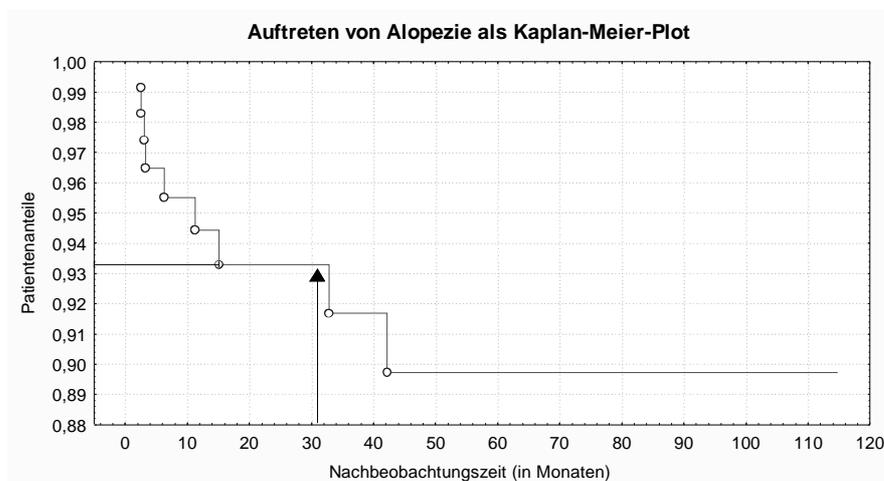


Abbildung 3.43 Auftreten von Schmerzen als Kaplan-Meier-Plot

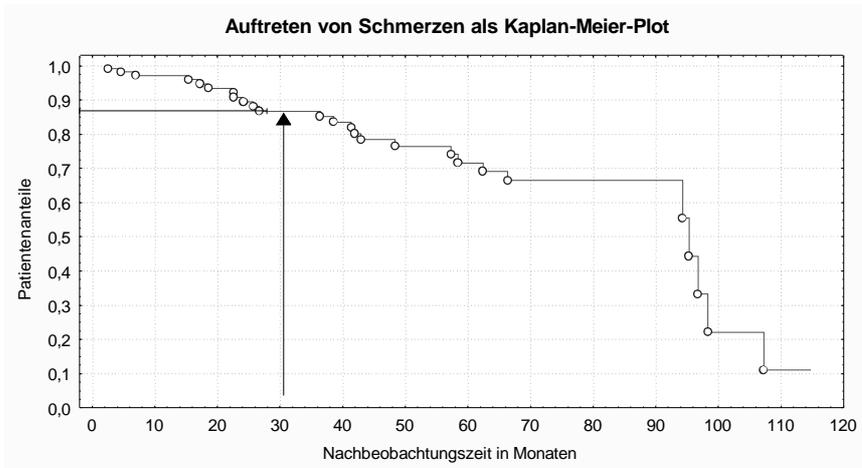


Abbildung 3.44 Auftreten von Leistungsminderung als Kaplan-Meier-Plot

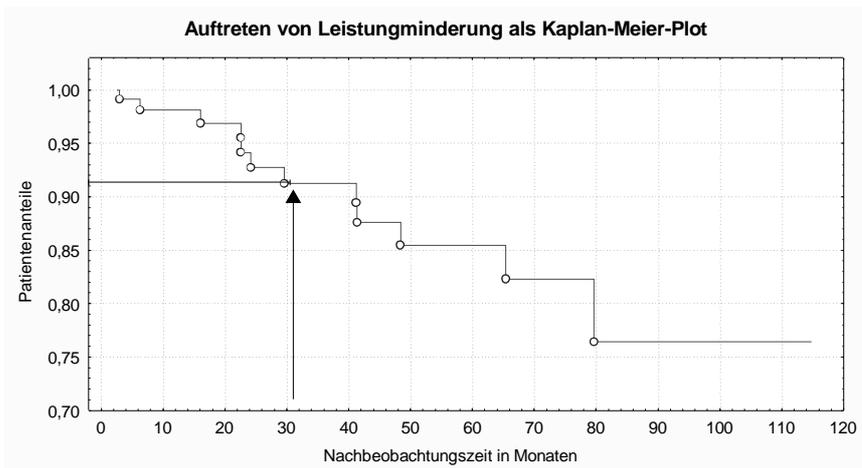
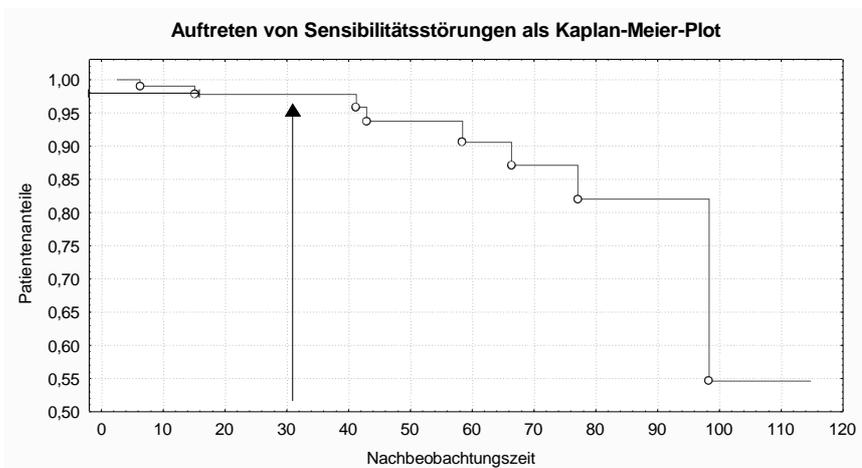


Abbildung 3.45 Auftreten von Sensibilitätsstörungen als Kaplan-Meier-Plot

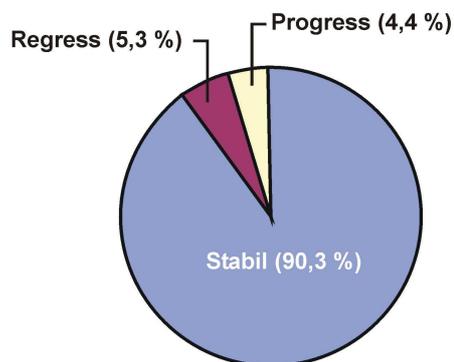


3.5.3 Bildgebung

Eine kontrollierende Bildgebung erfolgte in 114 Fällen (93,4 %) und zwar überwiegend als MRT (107 Fälle, 93,9 %) und in 7 Fällen (6,1 %) als CT. In 8 Fällen (6,6 %) war keine weitere Bildgebung erfolgt bzw. nicht bei uns dokumentiert worden.

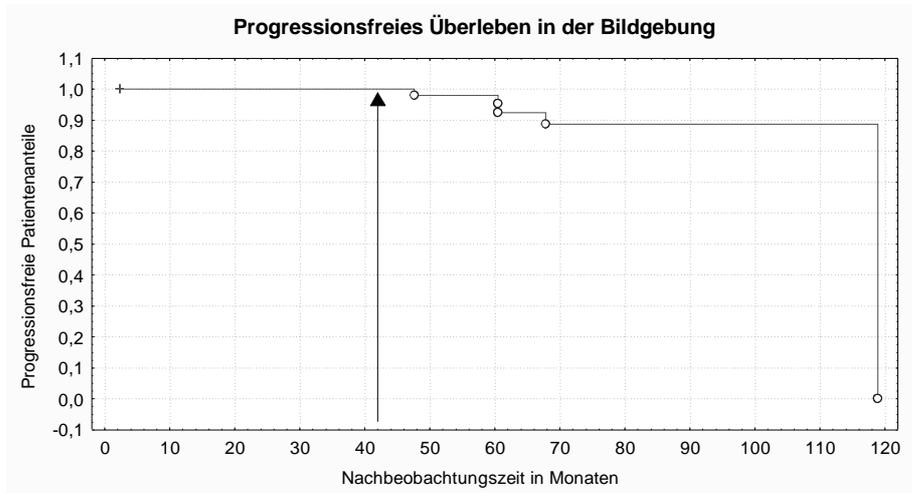
Von den 114 Untersuchten zeigten 103 Fälle (90,3 %) bei Abschluss der Datenerhebung einen stabilen Befund. In 6 Fällen (5,3 %) war sogar eine geringe Regression des Befundes gesehen worden. Fünf Fälle (= 4 Patienten, da einer beidseitig betroffen, 4,4 %) verschlechterten sich, vgl. Abbildung 3.46. Einer der Patienten wurde im Progress operiert. Hierbei zeigte sich histologisch ein chronisch entzündlicher Prozess, kein Meningeom.

Abbildung 3.46 Tumorstatus in der Bildgebung – Gesamtpopulation



Wie der Kaplan-Meier-Plot zeigt, trat der erste Progressionsfall erst nach der medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 41 Monaten auf, nämlich nach 47,6 Monaten. Der Anteil an Progressionsfällen in den ersten knapp 4 Jahren beträgt also 0 %. Die Kaplan-Meier-Kurve fällt zum Ende auf Null Prozent ab, weil der letzte Progressionsfall gleichzeitig der am längsten beobachtete Fall war, vgl. Abbildung 3.47.

Abbildung 3.47 Progressionsfreies Überleben als Kaplan-Meier-Plot



Bei den 38 Patienten der Studie von BECKER et al. zeigten 34 Fälle (89,5 %) einen stabilen Befund und zwei Befunde (5,3 %) verschlechterten sich. Zwei Patienten (5,3 %) waren nicht ausreichend dokumentiert, so dass keine Aussage möglich war.

Abbildung 3.48 Tumorstatus in der Bildgebung – Subpopulation BECKER et al.

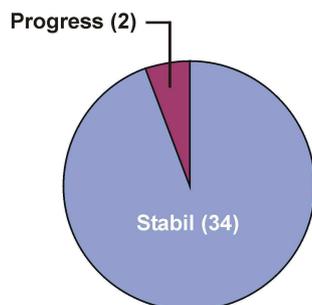
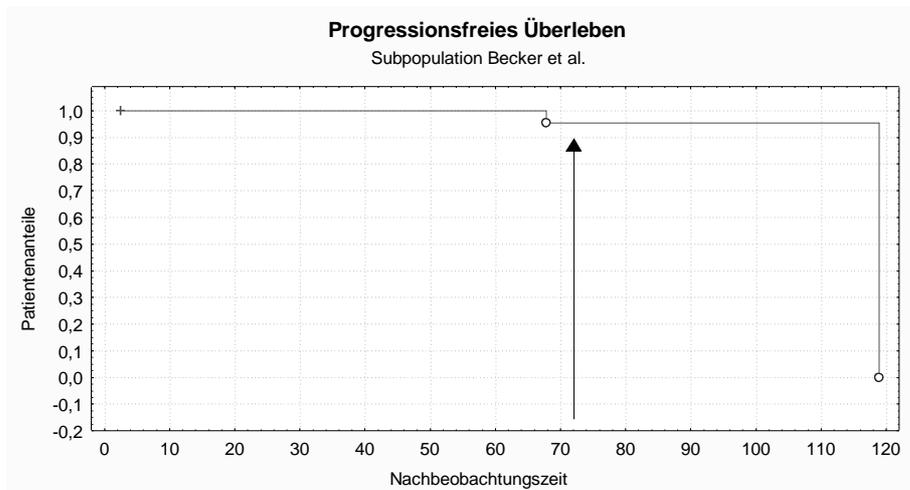


Abbildung 3.49 Progressionsfreies Überleben in der Subpopulation Becker et al.



Der erste der beiden Progressionsfälle tritt hier noch vor der medianen Nachbeobachtungszeit von rund 73 Monaten auf und macht einen Anteil von 4,5 % aus (95 %-KI: $\pm 1,4$).

3.5.4 Augenärztliche Untersuchung

Visusentwicklung ipsilateral

Die Kontrolle des Visus auf dem erkrankten Auge wurde in 102 Fällen (83,6 %) durchgeführt. Allerdings war nur in 99 Fällen (97,1 %) eine Aussage zum Verlauf möglich, weil in 3 Fällen (2,9 %) entweder die Vor- oder Nachuntersuchung fehlte. Von diesen 99 Untersuchten blieb der Visus bei 75 (75,8 %) stabil. Bei 16 Augen (16,2 %) verbesserte sich der Visus und bei 8 Augen (8,1 %) verschlechterte er sich.

Von den acht Augen mit Visusverschlechterung können fünf Fälle als „nicht tumor-bedingt“ zugeordnet werden. Unter anderem waren hier Katarakte (2 Fälle), altersbedingte Netzhautveränderungen (2 Fälle) und eine schwere Sicca-Symptomatik (1 Fall) für die Visusverschlechterung verantwortlich (vgl. Kapitel 4, Diskussion).

Abbildung 3.50 Visus nach RT, ipsilateral

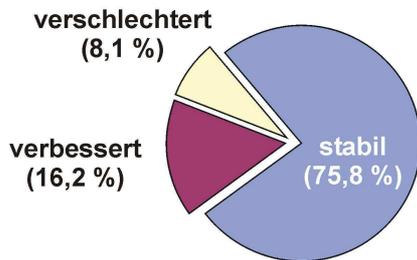
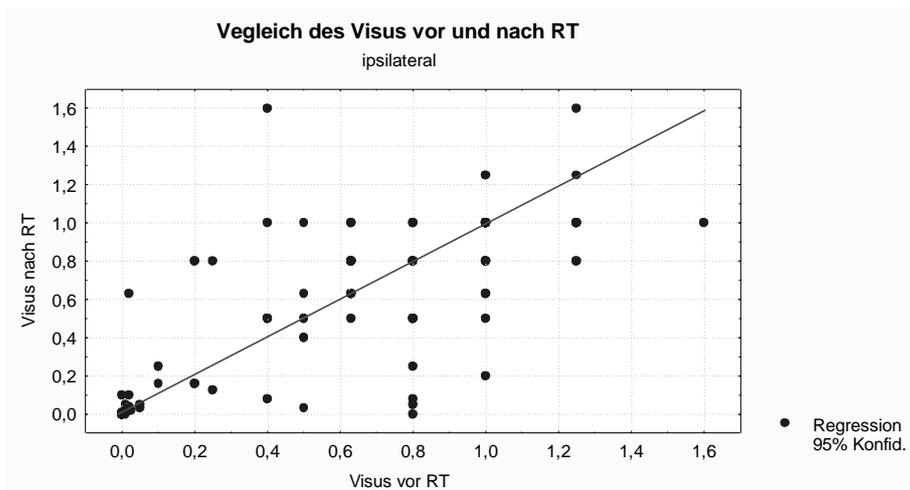


Tabelle 3.39 Visus vor und nach RT, ipsilateral

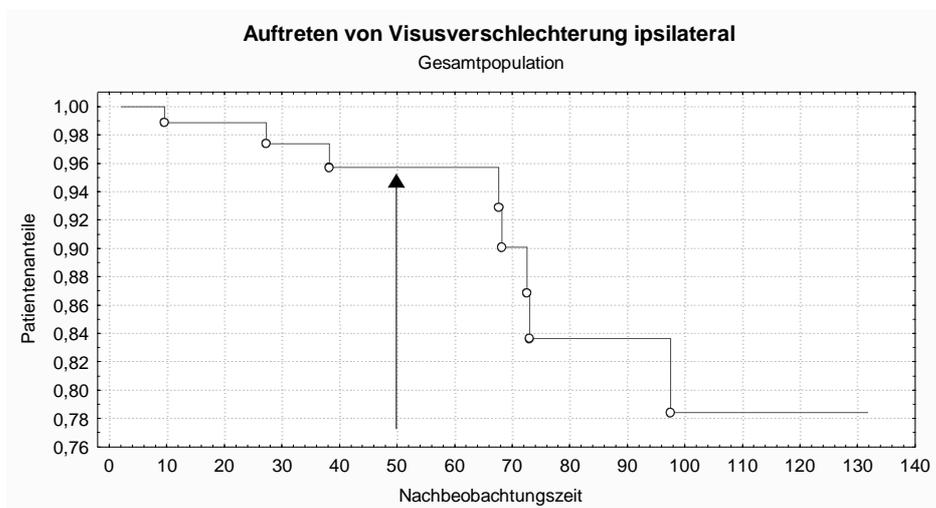
Visus	Vor RT	Nach RT	Differenz
> 1,0	10 (8,7 %)	5 (4,9 %)	-3,8 %
1,0-0,63	52 (45,2 %)	48 (47,0 %)	+1,8 %
0,5-0,32	14 (12,2 %)	14 (13,7 %)	+1,5 %
0,25-0,16	6 (5,2 %)	8 (7,8 %)	+2,6 %
0,125-0,08	4 (3,5 %)	5 (4,9 %)	+1,4 %
0,063-0,04	2 (1,7 %)	5 (4,9 %)	+3,2 %
0,032-0,02	5 (4,3 %)	4 (3,9 %)	-0,4 %
< 0,02	4 (3,5 %)	1 (1,0 %)	-2,5 %
Nulla lux	18 (15,7 %)	12 (11,8 %)	-3,9 %
Missing	7	20	

Abbildung 3.51 Visus vor und nach RT, ipsilateral



Die Abbildung 3.52 zeigt das zeitliche Auftreten der Fälle mit Visusverschlechterung. Bis zu der medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten kam es in 3 Fällen zu ipsilateraler Visusverschlechterung. Das entspricht einem Anteil von 4,3 % (95 %-KI: $\pm 0,49$). Zwei Fälle davon können als nicht tumor-bezogen ausgeschlossen werden (Fall 3 und 5, s. Diskussion). In einem Fall ist von einer Therapiekomplikation auszugehen (Fall 8, s. Diskussion).

Abbildung 3.52 Auftreten von ipsilateraler Visusverschlechterung als Kaplan-Meier-Plot



Visusentwicklung kontralateral

Auf der **gesunden Seite** wurden 98 Augen (80,3 %) untersucht. Allerdings war nur bei 95 Untersuchungen (96,9 %) eine Verlaufsbeurteilung möglich, weil nicht in allen Fällen eine Vor- bzw. Nachuntersuchung vorlag. In 87 Fällen (91,6 %) war der Visus stabil geblieben. Bei acht Augen (8,4 %) kam es zu einer Verschlechterung des Visus.

Abbildung 3.53 Visus nach RT, kontralateral

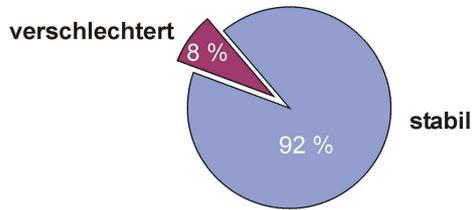
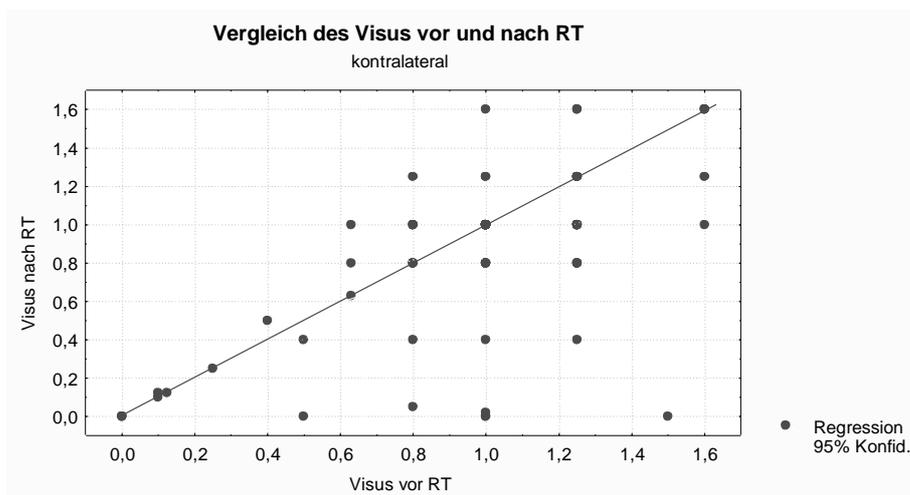


Tabelle 3.40 Visus vor und nach RT, kontralateral

Visusstufe	Vor RT	Nach RT	Differenz
> 1,0	35 (32,7 %)	23 (23,5 %)	-9,2 %
1,0-0,63	62 (57,9 %)	56 (57,1 %)	-0,8 %
0,5-0,32	3 (2,8 %)	5 (5,1 %)	+2,3 %
0,25-0,16	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)	+1,1 %
0,125-0,08	1 (0,9 %)	3 (3,1 %)	+2,2 %
0,063-0,04	0	1 (1,0 %)	+1,0 %
0,032-0,02	0	1 (1,0 %)	+1,0 %
< 0,02	2 (1,9 %)	0	-1,9 %
Nulla lux	3 (2,8 %)	7 (7,1 %)	+4,3 %
Missing	15	24	

Abbildung 3.54 Visus vor und nach RT, kontralateral



Visusentwicklung in der Subpopulation Becker et al.

Bei den 38 Patienten der Subpopulation „Studie BECKER et al.“ blieb bei 30 Patienten (81,1 %) der Visus stabil. Er verbesserte sich bei 5 Patienten (13,5 %) und verschlechterte sich bei zwei (5,4 %). Auf der kontralateralen Seite ergab sich in 30 Fällen (85,7 %) ein stabiler Visus. Fünf Augen (14,3 %) verschlechterten sich, vgl. Abbildung 3.55.

Abbildung 3.55 Visus nach RT - Subpopulation BECKER et al.

Visus ipsilateral

Visus kontralateral

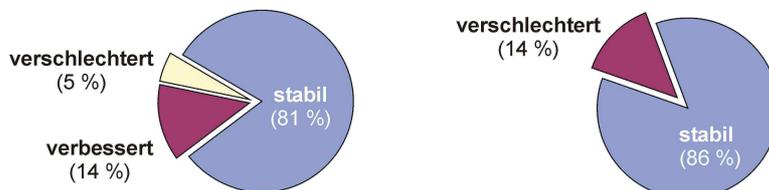


Abbildung 3.56 Visus vor und nach RT, ipsilateral – Subpopulation BECKER et al.

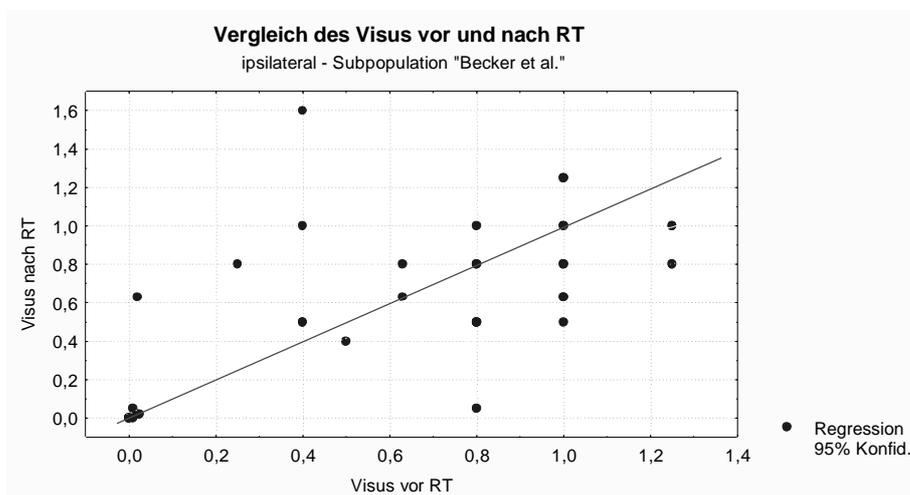
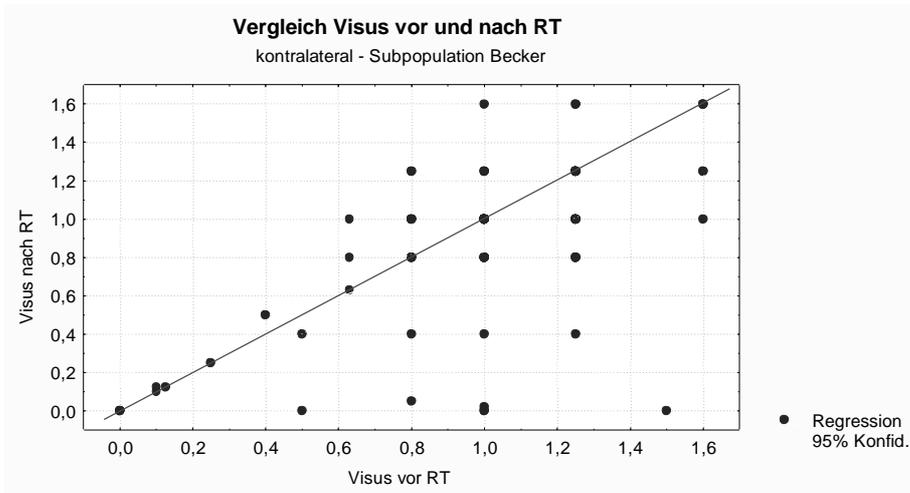
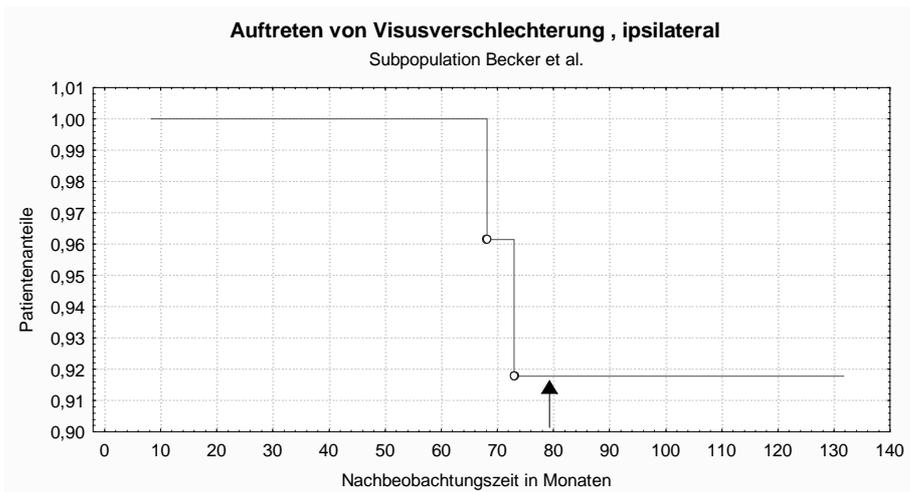


Abbildung 3.57 Visus vor und nach RT, kontralateral – Subpopulation BECKER et al.



Die Abbildung 3.58 zeigt das Auftreten der beiden Progressionsfälle in der Subpopulation von BECKER et al. Diese sind kurz vor der medianen Nachbeobachtungszeit von 79 Monaten aufgetreten (Anteil: 8,2 %, 95 %-KI: $\pm 1,8$).

Abbildung 3.58 Auftreten von Visusverschlechterung in der Subpopulation Becker als Kaplan-Meier-Plot



Relativer afferenter Pupillendefekt

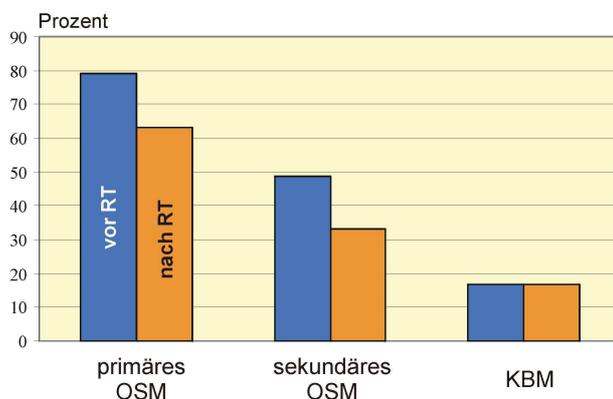
Bei der Kontrolluntersuchung zeigten noch 54 Fälle (44,3 %) einen RAPD; ein Rückgang um 12,3 % im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie. In 43 Fällen (35,2 %) fehlte ein RAPD und in 25 Fällen (20,5 %) war diesbezüglich nichts dokumentiert.

Tabelle 3.41 RAPD-Häufigkeit vor und nach RT

Diagnose	Häufigkeit vor RT	Häufigkeit nach RT	Differenz
Primäres OSM	30 (78,9 %) [#]	25 (65,8 %) [#]	-13,1 %
Sekundäre OSM	38 (48,7 %) [#]	28 (35,9 %) [#]	-12,8 %
Keilbeinmeningeom	1 (16,7 %) [#]	1 (16,7 %) [#]	0
Kein RAPD	45 (36,9 %)	43 (35,2 %)	
Missing	8 (6,6 %)	25 (23,0 %)	

[#] Prozent jeweils bezogen auf die Gesamtzahl Patienten in der Diagnosegruppe

Abbildung 3.59 RAPD-Häufigkeit vor und nach RT



Motilität

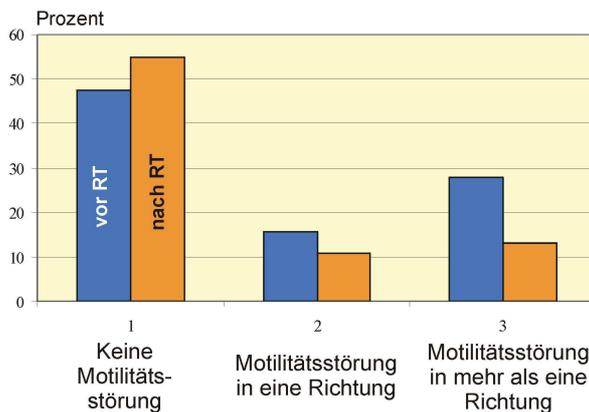
Die Bulbusmotilität auf der erkrankten Seite hat sich in 23 Fällen (18,9 %) gebessert und ist in 65 Fällen (53,3 %) im Vergleich zum Vorbefund stabil geblieben. In 3 Fällen (2,5 %), alles sekundäre OSM, war eine Verschlechterung zu verzeichnen, ohne gleichzeitigen Progress in der Bildgebung oder Visusminderung. In 31 Fällen (25,4 %) war in der Kontrolluntersuchung die Motilität nicht dokumentiert.

Auf der gesunden Seite hat sich in allen 90 dokumentierten Fällen (73,8 %) an der Motilität nichts geändert.

Tabelle 3.43 Motilität vor und nach RT, ipsilateral

	Vor RT	Nach RT
Anzahl Untersuchungen	111	96
Keine Motilitätsstörung	58 (47,5 %)	67 (54,9 %)
Motilitätsstörung in einer Richtung	19 (15,6 %)	13 (10,7 %)
Motilitätsstörung in mehr als eine Richtung	34 (27,9 %)	16 (13,1 %)
Missing	11 (9,0 %)	26 (21,3 %)

Abbildung 3.60 Motilität vor und nach RT, ipsilateral



Papillenbefunde

Bei 98 Patienten (80,3 %) war in der Nachuntersuchung ein Papillenbefund erwähnt, wobei in 89 Fällen (90,8 %) durch eine vorhandene Vor- und Nachuntersuchung eine Verlaufsbeurteilung möglich war.

So zeigte sich auf der **erkrankten Seite** in 52 Fällen (58,4 %) ein stabiler Befund und in 12 Fällen (13,5 %) eine Besserung. 25 Patienten (28,1 %), zehn mit primärem und 15 mit sekundärem OSM entwickelten eine Papillenatrophie. Nur drei dieser 25 Patienten, zeigten auch eine Visusverschlechterung. In

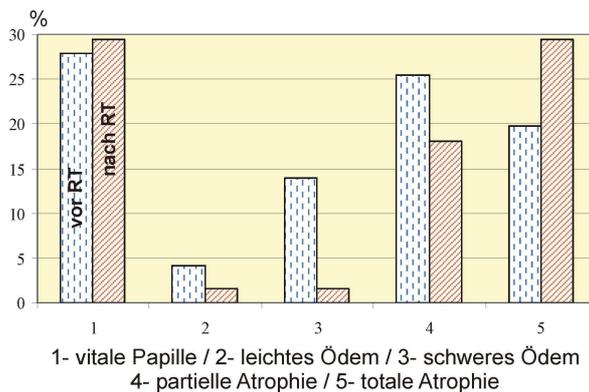
keinem dieser Fälle konnte gleichzeitig eine Progredienz in der Bildgebung nachgewiesen werden.

In der Voruntersuchung war die Papille bei acht Augen noch vital, bei einem Auge mit leichtem, bei acht Augen mit schwerem Ödem und acht Augen hatten bereits eine partielle Atrophie. Die Zahl der Patienten mit physiologischer Papille konnte konstant gehalten werden.

Tabelle 3.43 Papillenbefunde vor und nach RT, ipsilateral

Papillenbefund	Vor RT	Nach RT	Differenz in %
Vital, randscharf	34 (27,9 %)	36 (29,5 %)	+1,6
Leichtes Ödem	5 (4,1 %)	2 (1,6 %)	-2,5
Schweres Ödem	17 (13,9 %)	2 (1,6 %)	-12,3
Partielle Atrophie	31 (25,4 %)	22 (18,0 %)	-7,4
Totale Atrophie	24 (19,7 %)	36 (29,5 %)	+9,8
Missing	11 (9,0 %)	24 (19,7 %)	+10,7

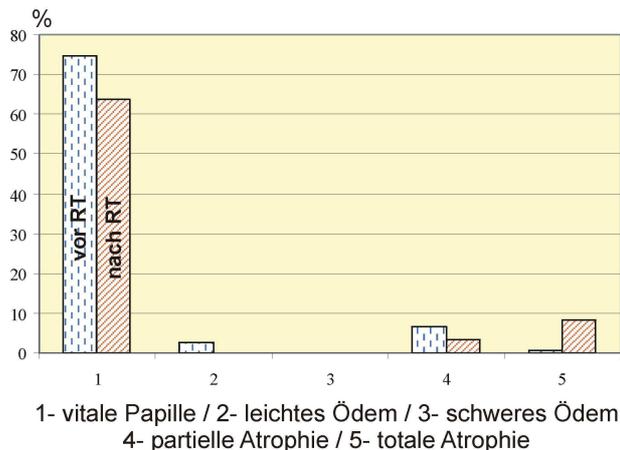
Abbildung 3.61 Papillenbefunde vor und nach RT, ipsilateral



Auf der gesunden bzw. **kontralateralen Seite** war der Papillenbefund in 76 Fällen (89,4 %) stabil und „verbesserte“ sich in drei Fällen (3,5 %). In sechs Fällen (7,1 %) kam es zur Papillenatrophie. Davon hatten fünf Patienten zuvor eine vitale Papille und einer eine partielle Atrophie.

Tabelle 3.44 Papillenbefunde vor und nach RT, kontralateral

Papillenbefund	Vor RT	Nach RT	Differenz in %
Vital, randscharf	91 (74,6 %)	78 (63,9 %)	-10,7
Leichtes Ödem	3 (2,5 %)	0	-2,5
Schweres Ödem	0	0	0
Partielle Atrophie	8 (6,6 %)	4 (3,3 %)	-3,3
Totale Atrophie	1 (0,8 %)	10 (8,2 %)	+7,4
Missing	19 (15,6 %)	30 (24,6 %)	+9,0

Abbildung 3.62 Papillenbefunde vor und nach RT, kontralateral

Ausmaß des Gesichtsfelddefektes

Insgesamt wurden 73 **erkrankte Augen** (59,8 %) perimetrisch nachuntersucht: der Großteil davon (52 Augen, 71,2 %) mittels statischer Rasterperimetrie, drei (4,1 %) mit dem GOLDMAN Handperimeter und sieben (9,6 %) mit kinetischer Perimetrie. In acht Fällen (11,0 %) wurde der Perimetriebefund nur schriftlich, in Briefen auswärtiger Kollegen, mitgeteilt.

Der über alle vorhandenen Daten gemittelte Gesichtsfelddefekt lag bei 17,8 % (N = 56, 95 %-KI: 12,9-22,7 %), der Median bei 9,3 % (Minimum: 2,1 %, Maximum: 73,3 %). Die Größe des Gesichtsfelddefektes zeigt sowohl im Vergleich mit allen angewandten Verfahren als auch im gezielten Vergleich der automatischen Rasterperimetrie einen signifikanten Rückgang ($p = 0,0002$, $t = -3,90$).

Tabelle 3.45 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral
Mittelwerte, Prozent der Testorte

Verfahren	Vor RT	Nach RT	Differenz
Alle	33,6 % \pm 5,7 (N = 90)	17,8 % \pm 4,9 (N = 56)	-15,8 % $p = 0,0001$
Autom. Rasterperimetrie	30,0 % \pm 5,6 (N = 78)	15,6 % \pm 4,5 (N = 52)	-14,4 % $p = 0,0002$

Abbildung 3.63 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral – alle Verfahren

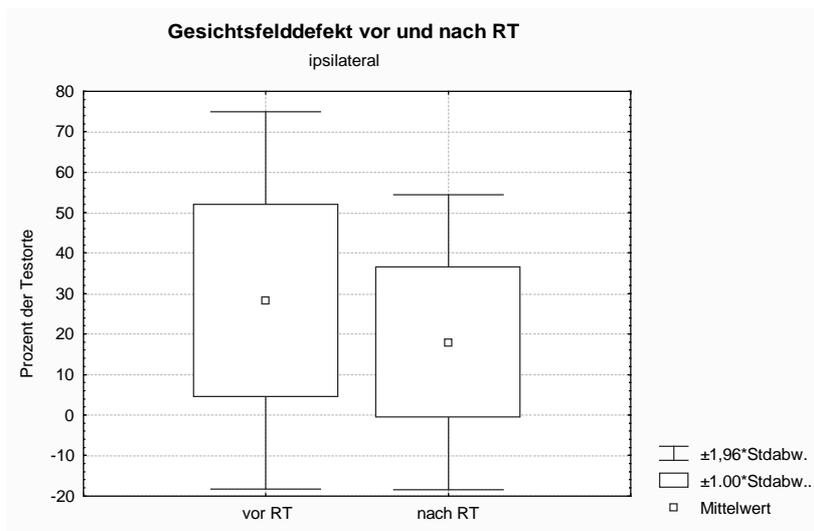
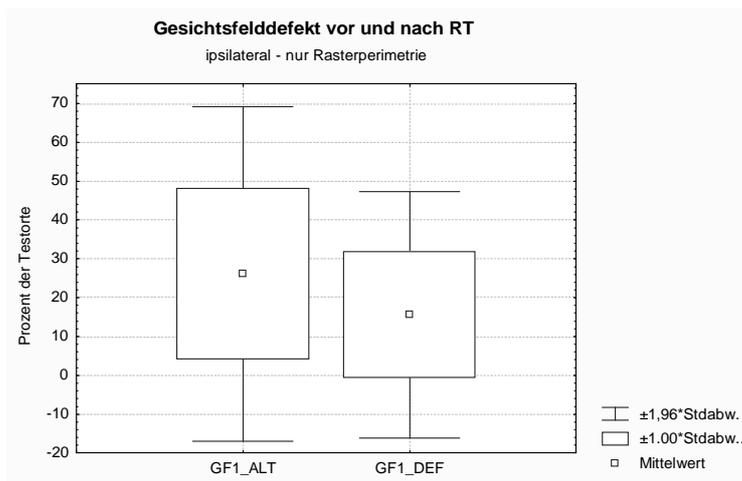


Abbildung 3.64 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral – Rasterperimetrie



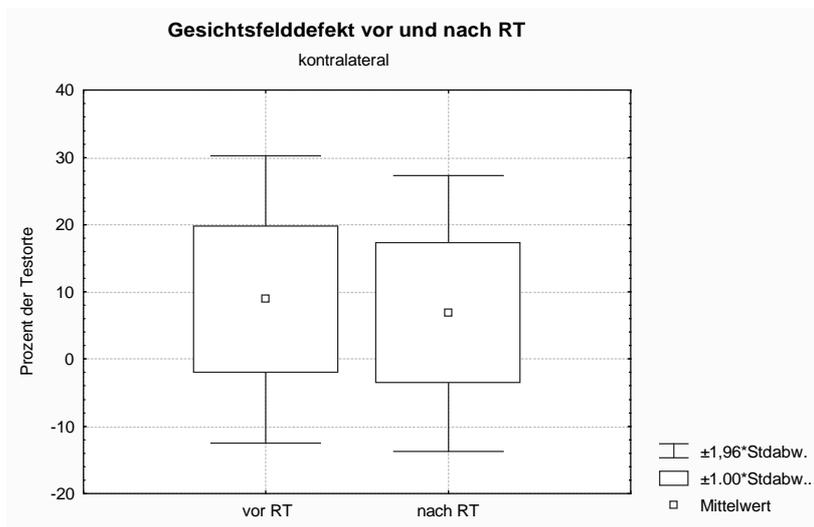
Auf der gesunden bzw. **kontralateralen Seite** wurden 73 Augen (59,3 %) untersucht: 61 (83,6 %) davon mit der statischen Rasterperimetrie, drei (4,1 %) mit der Handperimetrie, zwei (2,7 %) mit der kinetischen Perimetrie und sieben (9,6 %) lagen nur in Form brieflicher Benachrichtigungen vor.

Der über alle Daten und Verfahren gemittelte Gesichtsfelddefekt lag bei 6,7 % (N = 61, 95 %-KI: 4,1-9,3 %), der Median bei 3,0 % (Minimum: 0,0 %, Maximum: 51,0 %). Die Veränderungen gegenüber den Voruntersuchungen waren nicht signifikant.

Tabelle 3.46 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, kontralateral
Mittelwert, Prozent der Testorte

Verfahren	Vor RT	Nach RT	Differenz
Alle	10,0 % \pm 2,8 N = 94	6,7 % \pm 2,6 N = 62	-3,3 p = 0,13
Autom. Rasterperimetrie	9,6 % \pm 2,8 N = 87	7,0 % \pm 2,7 N = 59	-2,6 p = 0,21

Abbildung 3.65 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, kontralateral – alle Verfahren



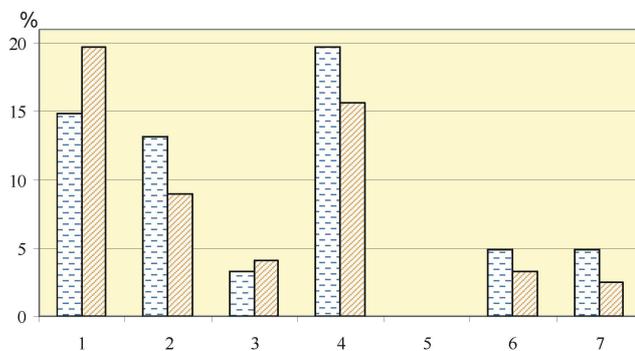
Verlauf der Gesichtsfeldbefunde

Bei 53 Patienten (43,4 %) lagen sowohl Vor- als auch Nachuntersuchungen vor, so dass ein direkter Vergleich möglich war. Davon haben sich bei 31 Patienten (58,5 %) die Befunde nicht geändert, bei 17 (32,1 %) haben sie sich gebessert und bei 5 (16,1 %) haben sie sich verschlechtert.

Tabelle 3.47 Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor und nach RT, ipsilateral

	Vor RT	Nach RT	Differenz in %
Normalbefund	18 (14,8 %)	24 (19,7 %)	+4,9
Zentralskotom	16 (13,1 %)	11 (9,0 %)	-4,1
Konzentrische Einengung	4 (3,3 %)	5 (4,1 %)	+0,8
Nervenfaserverlaufsausfälle	24 (19,7 %)	19 (15,6 %)	-4,1
Vergrößerter blinder Fleck	0	0	0
Sektorenausfall	6 (4,9 %)	4 (3,3 %)	-1,6
Halbseitendefekt	6 (4,9 %)	3 (2,5 %)	-2,4
Nicht bewertbar	19 (15,6 %)	6 (4,9 %)	-10,7
Nicht durchführbar	22 (18,0 %)	17 (13,9 %)	-4,1
Missing	6 (4,9 %)	33 (27,0 %)	+22,1

Abbildung 3.66 Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor und nach RT, ipsilateral



1- Normalbefund / 2- Zentralskotom / 3- konzent. Einengung
 4- Nervenfaserverlaufsausfall / 5- vergrößerter blinder Fleck
 6- Sektorenausfall / 7- Halbseitendefekt

Jeweils linke Säule vor RT, rechte Säule nach RT.

3.5.5 Kontrolle der Hypophysenfunktion und Hyperprolaktinämie

Hypophysenfunktion

Die Kontrolle der Hypophysenfunktion erfolgte in 97 Fällen (79,5 %). Allerdings konnten nur bei 78 Fällen (63,9 %) eine direkte Aussage zum Verlauf der Hypophysenfunktion gemacht werden, weil in den anderen Fällen die Vor- oder die Nachuntersuchung fehlte.

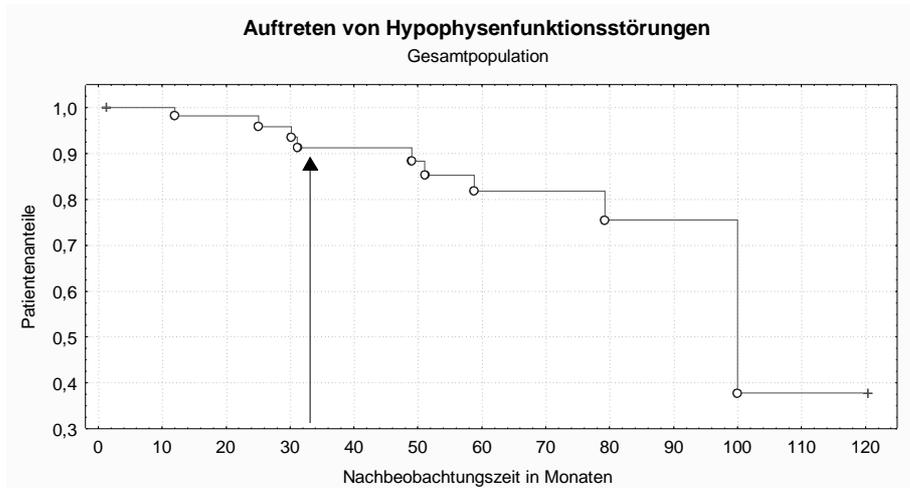
Beim Großteil dieser 78 Patienten, nämlich bei 66 (84,6 %), gab es keine Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion. In 10 Fällen (12,8 %) verschlechterte sich die Funktion gegenüber der Untersuchung vor der Strahlentherapie. Nur einer dieser 10 Patienten hatte vor Radiatio bereits eine leichte Einschränkung der Hypophysenfunktion. Bei den anderen 9 war sie neu entstanden. In 2 Fällen (2,6 %) wurde die Hypophysenfunktion sogar besser, als bei der Untersuchung vor der Radiatio, vgl. Tabelle 3.48.

Die mediane **Nachbeobachtungszeit** betrug für Endokrinologie 33,4 Monate (Minimum: 1,3 Monate, Maximum: 120,4 Monate), Mittelwert 40,7 Monate (95 %-KI: 33,5-47,9 Monate).

Tabelle 3.48 Entwicklung der Hypophysenfunktion

	Funktionsstörung vor RT	Funktionsstörung nach RT	Differenz vorher-nachher
Anzahl an Untersuchungen	89	97	
Keine Funktionsstörung	67 (75,3 %)	67 (69,1 %)	-6,2
Partielle Funktionsstörung	13 (14,6 %)	19 (19,6 %)	+5,0 %
Komplette Funktionsstörung	9 (10,1 %)	11 (11,3 %)	+1,2 %
Missing	33	25	

Die Abbildung 3.67 zeigt das zeitlich Auftreten der neun, neu aufgetretenen Hypophyseninsuffizienzen im zeitlichen Verlauf der Nachbeobachtungszeit. Gekennzeichnet ist die Häufigkeit um die mediane Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten, die 8,8 % beträgt (95 %-KI: $\pm 0,96$).

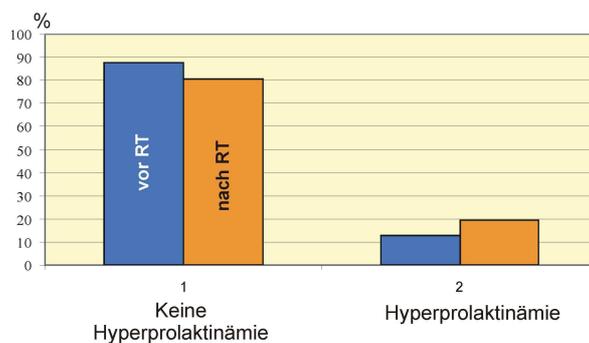
Abbildung 3.67 Auftreten von Hypophysenfunktionsstörungen

Hyperprolaktinämie

Auch die Hyperprolaktinämie wurde in 97 Fällen (79,5 %) dokumentiert, allerdings konnte nur in 92 Fällen eine Aussage über den Verlauf gemacht werden: Bei 8 Patienten (7,0 %) war eine Hyperprolaktinämie nach RT neu aufgetreten. 11 Patienten (12,6 %) hatten bereits vor der RT eine Hyperprolaktinämie.

Tabelle 3.49 Häufigkeit der Hyperprolaktinämie vor und nach Radiatio

Hyperprolaktinämie	Vor RT	Nach RT
Nein.	78 (87,6 %)	78 (80,4 %)
Ja.	11 (12,6 %)	19 (19,6 %)
Anzahl Untersuchungen	89 (100 %)	97 (100 %)

Abbildung 3.68 Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie vor und nach RT

3.6 Lebendstatus

14 Patienten (11,5 %) sind bisher verstorben, alle ohne Hinweis auf Tumor-assoziierte oder radiogene Ursachen. 100 Patienten (82,0 %) leben noch. In acht Fällen (6,6 %) konnte der Lebendstatus nicht eindeutig geklärt werden. Eine Aufschlüsselung auf die Diagnosegruppen zeigt Tabelle 3.50.

Tabelle 3.50 Lebensstatus

	Primäres OSM	Sekundäres OSM	KBM	Summe
Lebend	35 (92,1 %)	60 (76,9 %)	0	95/122 (78 %)
Verstorben	2 (5,3 %)	12 (15,4 %)	5 (83,3 %)	19/122 (16 %)
Missing	1 (2,6 %)	6 (7,7 %)	1 (16,7 %)	8/122 (7 %)

3.7 Nebenerkrankungen

Die häufigsten Nebenerkrankungen waren eine behandlungsbedürftige Struma und arterielle Hypertonie (beide 43,3 %), Adipositas (32,8 %), Hyperlipoproteinämie (30,3 %) und Diabetes mellitus Typ 2 (16,4 %). Eine genaue Aufschlüsselung zeigt Tabelle 3.51.

Tabelle 3.51 Nebenerkrankungen

Diagnose	Anzahl (Prozent)
Adipositas	40 (32,8 %)
Hyperlipoproteinämie	37 (30,3 %)
Art. Hypertonie	53 (43,3 %)
Angina pectoris	6 (4,9 %)
Myokardinfarkt	5 (4,1 %)
Herzinsuffizienz	5 (4,1 %)
Diabetes mellitus Typ 2	20 (16,4 %)
Struma	53 (43,3 %)
Karzinom	12 (9,8 %)
Asthma	8 (6,6 %)

4 Diskussion

Optikusscheidenmeningeome sind selten, dennoch werden sie in letzter Zeit auf Grund des breiteren Einsatzes der CT und der MRT häufiger diagnostiziert. (26, 43, 76, 97, 99) So versuchten WARA et al. noch eine Inzidenz für diese Erkrankung anzugeben, indem sie die Lokalisation aller bis 1975 in der Literatur publizierten Meningeomfälle auswerteten: Von 1264 Patienten hatten gerade 11 ein intraorbitales Meningeom. Die Inzidenz für (primäre) OSM betrug damit < 0,1 %. (9) Doch schon 1989 ermittelte WRIGHT bei einer Serie von 3000 orbitalen Tumoren 50 OSM: eine Inzidenz von 1,7 %. (103) Und im Jahr 2004 legte SHIELDS gar eine Inzidenz von 2,2 % aus 1264 orbitalen Tumoren vor. (81)

Von den intraorbital gelegenen Meningeomen sind 90 % intrakraniell, und nur 10 % direkt in der Orbita entstanden, wie DUTTON an über 500 Patienten zeigen konnte. (30) Von den primären OSM gehen 96 % vom Sehnerven aus, 4 % entstehen an anderen Punkten in der Orbita (ektopy Ursprünge). (24)

Die Diagnosestellung stützt sich im wesentlichen auf das klinische und radiologische Erscheinungsbild und ist auch ohne Biopsie möglich. (9)

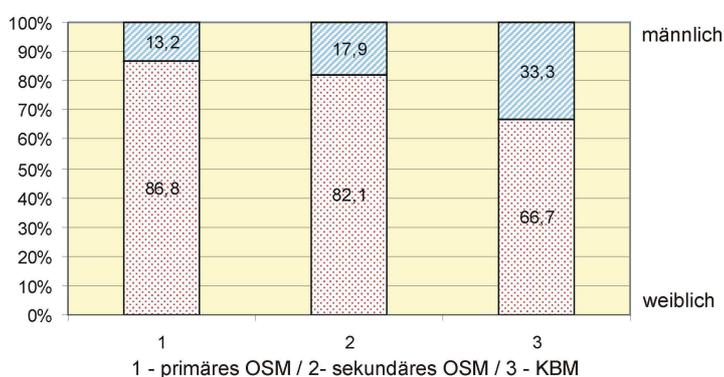
4.1 Zusammensetzung der Patientenpopulation

Unsere Patientenpopulation rekrutierte sich aus 38 Patienten, die bereits im Jahr 2002 in einer Studie von BECKER et al. (9) untersucht wurden, und aus 84 weiteren Patienten, die im Zeitraum 2002 bis September 2005 in der Radioonkologie Tübingen bestrahlt wurden. Zusammen können wir hier also erstmals ein dreistelliges Patientenkollektiv von 122 Patienten mit primären oder sekundären OSM bzw. KBM präsentieren.

Die Zusammensetzung unserer Patientengruppe zeigt, wie bei allen Meningeomen üblich, eine deutliche **weibliche Prädominanz**, mit einem Verhältnis von 4,8 : 1. Referenzwerte variieren in der Literatur recht weit: In der

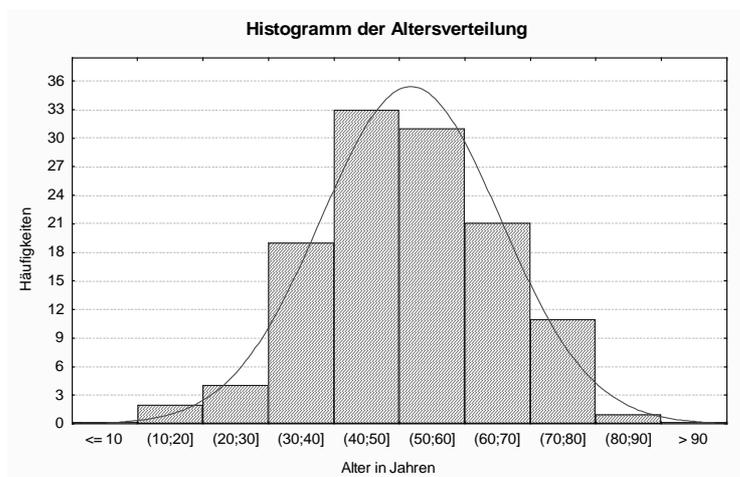
großen Metaanalyse von DUTTON (29, 30) findet man eine weibliche Prädominanz von 61,0 %, was einer Relation von 1,6 : 1 entspricht, und auf Grund der Größe der Studie mit gut 500 Patienten wohl am genauesten ist. Andernorts wird dagegen eine recht hohe Relation f : m von 5 : 1 aufgezeigt. (95) Unsere Population besitzt also eine eher starke weiblich Dominanz, die bei primären OSM höher ist, als bei sekundären OSM und bei KBM (vgl. Abbildung 4.1 und Tabelle 3.1).

Abbildung 4.1 Weibliche Prädominanz in den Diagnosegruppen



Bezüglich der **Altersverteilung** zeigt unser Patientenkollektiv eine recht homogene, annähernd der Normalverteilung entsprechende Zusammensetzung (vgl. Abbildung 4.2).

Abbildung 4.2 Altersverteilung als Histogramm



Das durchschnittliche **Erkrankungsalter** liegt mit 51,7 Jahren ca. 11 Jahre über der Angabe bei TURBIN (95) von 40,8 Jahren. Die Tabelle 4.1 vergleicht das mediane Alter in den drei Diagnosegruppen mit den Angaben bei BECKER et al. (9) Die Werte sind sich verhältnismäßig ähnlich, auch wenn man nur die 84 neuen Patienten mit den Angaben bei BECKER (9) vergleicht.

Patienten mit bilateralem OSM waren jünger, als solche mit einseitigem Meningeom, vgl. Abbildungen 3.6 und 3.14, sowie Tabelle 3.3.

Tabelle 4.1 Patientenalter bei Erstdiagnose – Vergleich mit BECKER (9) (in Jahren)

Diagnose	BECKER (2002)	DÖRR (2007)-gesamt	DÖRR (2007)##	
Primäres OSM	44,0 13-67	44,7 13,7-66,9	45,2 18,0-66,8	Median Min-Max
Sekundäres OSM	52,5 28-83	56,2 24,1-83,8	56,2 24,1-78,2	Median Min-Max
KBM	#	47,7 36,1-68,6		Median Min-Max

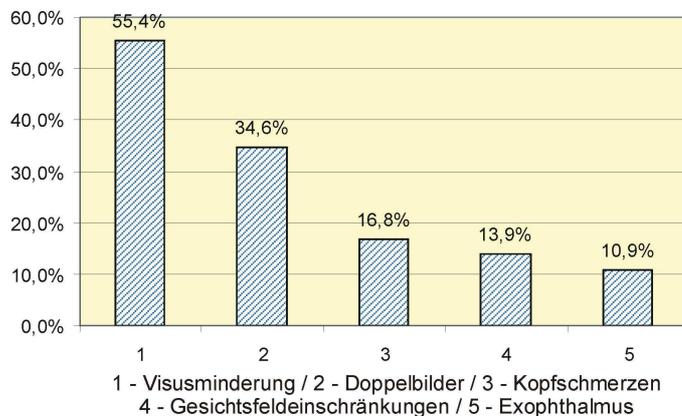
Diagnosegruppe bei BECKER nicht vorhanden

nur die 84 neuen Patienten

4.2 Symptome und Symptombdauer

Zu den einhellig anerkannten und vom Patienten am häufigsten beklagten **Symptomen** gehören beim OSM die Visusminderung, Doppelbilder, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen und ein Exophthalmus. Die Abbildung 4.3 zeigt deren Häufigkeit.

Die in der Literatur angegebene Häufigkeit von Kopfschmerzen und orbitalen Schmerzen schwankt zwischen 2 und 50 %. (30, 99) Für Kopfschmerzen können wir eine Häufigkeit von durchschnittlich 17 % nachweisen. Für die anderen Symptome gab es in der Literatur keine Vergleichsangaben.

Abbildung 4.3 Häufigkeit von Symptomen beim OSM

Wohl als ein Zeichen der schwierigen Diagnosestellung eines OSM zeigt die erhobene **anamnestische Symptombdauer** eine ziemlich unausgewogene Verteilung (vgl. Abbildung 3.7). Zwar drängt sich die Hälfte der Patienten in einem Bereich zwischen vier und 36 Monaten (immer noch ein Intervall von ca. zweieinhalb Jahren), daneben gibt es aber einen riesigen Ausreißer bis 20 Jahre, und entsprechend eine enorme Standardabweichung. Die Ursachen dafür sind einerseits sicher in den unterschiedlichen Interviewern bei der Anamneseerhebung und in der unterschiedlichen subjektiven Einschätzung der Patienten zu suchen. Andererseits sind sie Ausdruck der langsamen und schleichend progredienten Symptomatik beim OSM, die für den Patienten wohl scheinbar unbemerkt über Jahre verlaufen kann.

BECKER (9) hat in seinem Artikel die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung getrennt nach den Diagnosegruppen festgehalten. Vergleicht man seine Ergebnisse mit den Daten der 84 neu hinzugekommenen Patienten, so sind die medianen Symptombdauern praktisch identisch (vgl. Tabelle 4.2). Die mediane Symptombdauer eines OSM liegt damit zwischen einem halben und einem Jahr. Primäre OSM zeigen eine längere Symptombdauer als sekundäre (vgl. Tabelle 3.8).

Tabelle 4.2 Anamnestische Symptombdauer – Vergleich mit BECKER (9)

Symptombdauer in Monaten	BECKER		DÖRR#	
	Prim. OSM	Sek. OSM	Prim. OSM	Sek. OSM
Median	12	5	12	6
Min-Max	5-120	1-240	0-216	0-96

nur die 84 neuen Patienten

Für das häufigste Symptom, die Visusminderung, findet man in der Literatur (30, 99) eine wohl typische Dauer von 1 bis 5 Jahren. Unser Mittelwert mit knapp 26 Monaten (= 2,1 Jahre) trifft in etwa die Mitte dieser Angabe.

4.3 Tumolvolumen und Tumorfläche

Sicherlich war es etwas unrealistisch zur Berechnung des Tumolvolumens eine ellipsoide Tumorkonfiguration anzunehmen. Ein durchschnittliches Volumen von 86 ml scheint doch etwas hoch, was vielleicht auch an der geringen Fallzahl ($n = 7$) liegen mag. Allerdings ist anzumerken, dass nicht nur die großen Tumoren zur Berechnung erfasst wurden. Vielmehr konnten sowohl zwei in der räumlichen Ausdehnung kleinere Tumore, zwei mittlere und drei größere herangezogen werden, so dass zumindest von der räumlichen Ausdehnung her ein repräsentatives, ausgewogenes Bild entsteht.

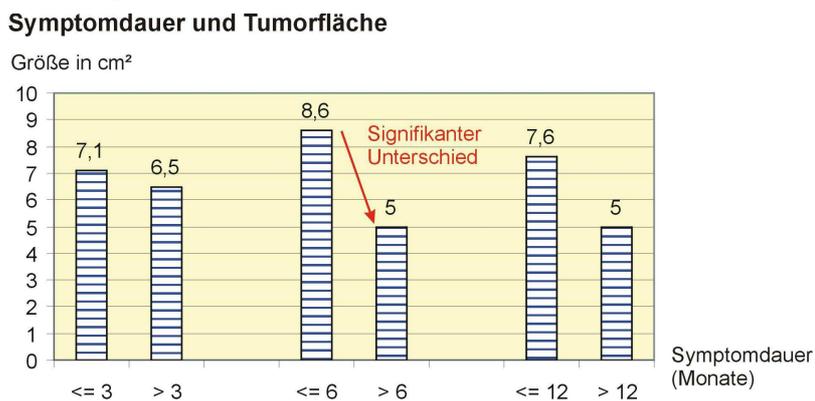
ANDREWS (3) liefert in seiner Studie zum Vergleich ein prätherapeutisches, durchschnittliches Tumolvolumen von 2,9 ml (0,53-44 ml). Besonders im Vergleich mit dieser Zahl scheint unser berechnetes Tumolvolumen zu groß. Leider schweigt sich der Artikel darüber aus, wie dieses Volumen berechnet wurde, so dass kein direkter Vergleich mit unserem Wert möglich ist.

Für die **Tumorfläche** ergibt sich zwischen der Ausdehnung in den radiologischen Befunden und unseren eigenen Messungen in der Bestrahlungsplanung eine durchschnittliche Differenz von $0,9 \text{ cm}^2$. Diese ist nicht signifikant ($p = 0,64$).

Der Zusammenhang von **Tumorfläche** und **Symptombdauer** zeigt erwartungsgemäß, dass größere Tumore früher symptomatisch und damit diagnostiziert werden (vgl. Tabelle 3.8), als kleinere Tumore. Ein signifikanter Größenunterschied zeigt sich aber nur bei einem willkürlich gewählten Zeitintervall von einem halben Jahr (vgl. Abbildung 4.4).

Um auch kleinere Tumore frühzeitig zu entdecken sollte eine intensive Kooperation von Augenarzt und Radiologen erfolgen. Durch die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung (Gesichtsfeld, Fundus etc.) können dem Radiologen wichtige Hinweise zur Lokalisation des Tumors gegeben werden.

Abbildung 4.4 Symptombdauer und Tumorfläche



4.4 Augenärztlicher Befund

Die Schädigung der Nervus opticus durch ein OSM kann durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zustande kommen: durch Ischämie, Dehnung, Demyelinisierung und Unterbrechung des axoplasmatischen Flusses. (25, 99) Die als klassisch geltende **Trias** aus fortschreitender Visusminderung, Optikusatrophie und optoziliaren Shuntgefäßen wurde erstmals von WALSH beschrieben. (62, 96) Inwiefern konnte nun diese Trias bei unserem Patientenkollektiv nachgewiesen werden?

- Die **Visusminderung** ist wirklich eines der häufigsten Symptome, sowohl beim primären (64 %), als auch beim sekundären OSM (40 %). DUTTON (30) unterschied in seiner Metaanalyse anhand des Visus drei Gruppen, und konnte dafür Häufigkeiten angeben. Wendet man diese Gruppeneinteilung auf unser Patientenkollektiv an, so ergeben sich die in der Tabelle 4.3 angegebenen Werte.

Tabelle 4.3 Visus bei Erstvorstellung im Vergleich

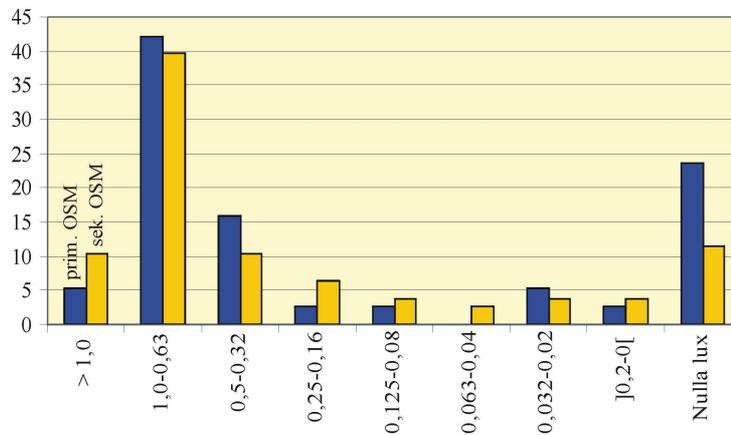
Visus	DUTTON (30)	Unsere Studie	Unsere Studie*
20/20 bis 20/40 (= 1,0-0,5)	45 %	61 %	60 %
20/60 bis 20/400 (= 0,3-0,05)	31 %	16%	17 %
Fingerzählen oder schlechter	25 %	24 %	23 %

* nur die 84 neuen Patienten, ohne die Patienten von BECKER et al. (9)

Die Verteilung von DUTTON (30) lässt sich an unserem Kollektiv nicht exakt reproduzieren. Erfreulicherweise nimmt bei uns die Gruppe der Patienten mit noch recht ansehnlichem Visus von 1,0-0,5 den größten Anteil ein. Den zweitgrößten Anteil macht leider die Gruppe mit sehr schlechtem Visus (Visus < 0,05) aus. 18 Augen waren zu Beginn vollständig erblindet. Das Mittelfeld (Visus 0,3-0,05) dagegen ist nur spärlich vertreten (vgl. Abbildung 3.19-22).

Bezogen auf die beiden Diagnosegruppen ergeben sich beim Visus nur geringe Unterschiede: die Gruppe der Patienten mit „nulla lux“ ist beim primären OSM größer (vgl. Abbildung 4.5). Dass Patienten mit primärem OSM prinzipiell einen schlechteren Visus haben, ist nicht nachzuweisen.

Abbildung 4.5 Visus vor RT, ipsilateral, gruppiert nach Diagnose



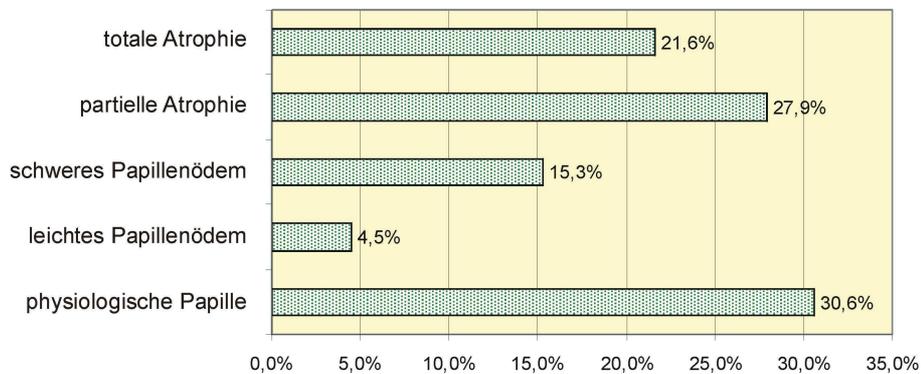
Drei Patienten sind auf dem **kontralateralen Auge** erblindet. Die Ursachen dafür sind in zwei Fällen ebenfalls ein OSM und in einem Fall eine Netzhautablösung. Die beiden OSM wurden nicht in die Studie aufgenommen, weil sie nicht in den Bestrahlungsplan einbezogen wurden. Therapieziel war hier das Sehen auf dem funktionell besseren Auge zu erhalten. Ansonsten waren fast alle Partneraugen (91 %) funktionell in Ordnung.

- Nur ein Drittel unserer Patienten zeigte bei der Erstuntersuchung eine physiologische **Papille** und etwa jeder fünfte ein Papillenödem. Bei den restlichen Patienten war die (partielle oder totale) Papillenatrophie mit zusammen knapp 50 % Häufigkeit der weitaus imponierendste Befund. Laut Literatur gehören Papillenödem und –atrophie zu den gewöhnlichen Befunden beim OSM und treten häufig gemeinsam auf. (30, 96, 99)

Die komplette Papillenatrophie geht erwartungsgemäß mit einem schlechteren Visus einher. Für den Zusammenhang von längerer Symptombdauer und schlechterem Visus lässt sich keine Signifikanz zeigen. SCHICK (79) konnte in ihrer neurochirurgischen Arbeit nämlich

nachweisen, dass die Sehschärfe mit zunehmender Länge der präoperativen Symptomdauer schlechter wurde.

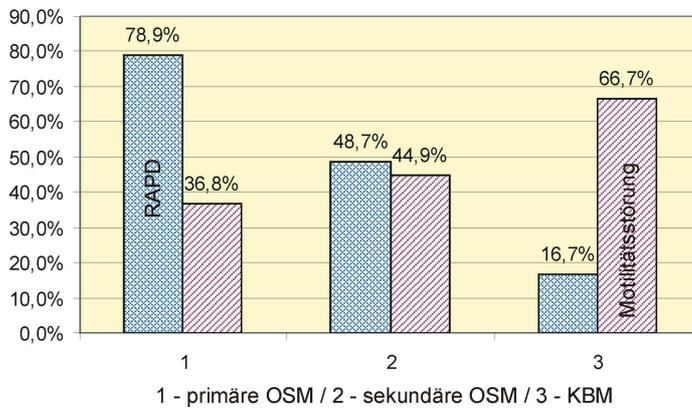
Abbildung 4.6 Papillenbefunde vor RT, ipsilateral



- Die als so charakteristisch beschriebenen **optoziliaren Shuntgefäße** waren nur sehr vereinzelt nachweisbar bzw. dokumentiert (8,2 %). Laut Angaben in der Literatur ist mit weniger als einem Drittel zu rechnen. (30, 96, 99)

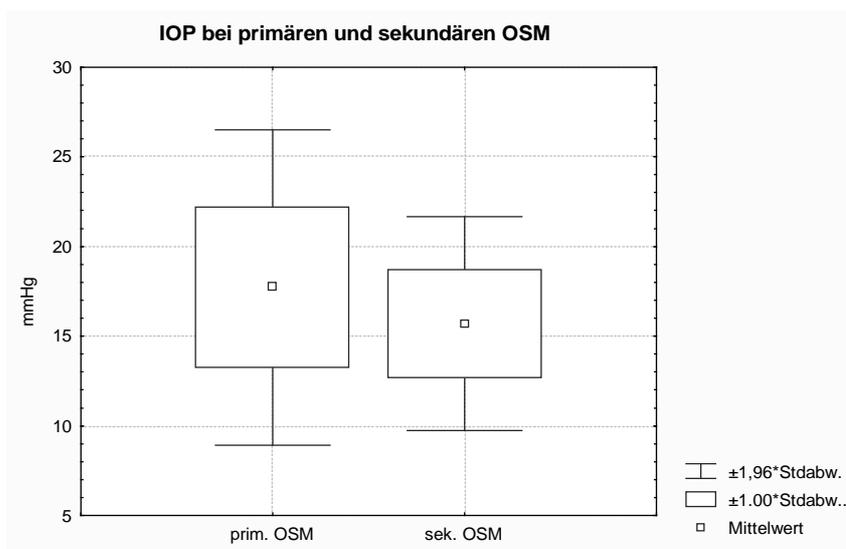
Weiterhin lassen sich bei der augenärztlichen Untersuchung besonders häufig eine Störung der Pupillenreaktion (**RAPD**), bei 60 %, und Motilitätsstörungen, bei knapp 50 %, finden. Dabei gingen sekundäre OSM und KBM zwar häufiger mit **Motilitätsstörungen** einher; der Unterschied war aber nicht signifikant ($p = 0,37$).

Abbildung 4.7 Häufigkeit eines RAPDs und von Motilitätsstörungen



Der **intraokulare Druck** (IOP) liegt am gesunden Auge statistisch signifikant ($p = 0,035$), durchschnittlich 1,2 mmHg niedriger, als am erkrankten Auge (vgl. Abbildung 3.25). Dieser erhöhte Augendruck könnte durch direkten Druck des Tumors auf den Bulbus entstehen. Diese Theorie unterstützt das Ergebnis, dass der IOP bei primären OSM (17,7 mmHg), die ja einen direkteren Kontakt zum Bulbus aufweisen können, durchschnittlich signifikant ($p = 0,035$) höher liegt, als bei sekundären OSM (15,7 mmHg), vgl. Tabelle 3.20.

Abbildung 4.8 IOP bei primären und sekundären OSM



Das Tumorwachstum in der Orbita kann durch Volumenzunahme zu einer **Protrusion** des Auges führen. Das erkrankte Auge zeigt einen durchschnittlichen Exophthalmus von 3,9 mm im Vergleich zur Gegenseite. Die Hälfte der Patienten liegt damit in einem Intervall von 2,5 bis 4,5 mm. In der Literatur findet man ähnliche Angaben: Mit einer Protrusion von 2 bis 5 mm sei zu rechnen. (30, 99)

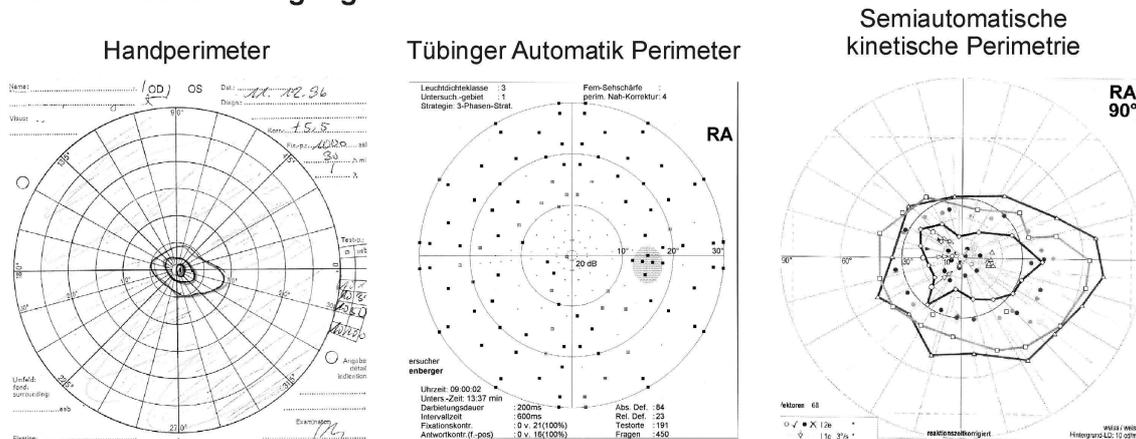
Die Ergebnisse der **Gesichtsfelder**, besonders die der Erstuntersuchungen, sind schwer miteinander zu vergleichen, da sie mit technisch sehr unterschiedlichen Geräten bestimmt wurden. So ergeben sich für die Handperimetrie im Vergleich zu den Geräten der automatischen Rasterperimetrie durchschnittlich größere Defekte. Dies lässt sich sicher zum Teil auch dadurch erklären, dass Patienten mit schlechtem Visus und größerem Gesichtsfelddefekt, die in der automatischen Perimetrie nicht mehr zu untersuchen sind, mit dem Handperimeter untersucht werden. So ist der Anteil der Patienten mit ohnehin schlechter Sehkraft in der Handperimeter-Gruppe signifikant höher ($p = 0,03$). Hinzu kommt eine ungenauere Auswertung der Ausdehnung des Gesichtsfelddefektes mit nur 64 Referenzpunkten im ESTERMAN-Gitter, im Vergleich zu fast 200 Punkten bei automatisch erstellten Gesichtsfeldern.

Beim primären OSM zeigen sich als häufigste Befunde das Zentralskotom, der Nervenfaserverlaufsausfall und die konzentrische Einengung. Es dominieren hier also Skotome, die auch für das Glaukom oder die Optikusneuritis typisch sind. Der vertikal hemianope Ausfall ist dagegen eine Rarität. In der Literatur wird ebenfalls die konzentrische Einengung als der häufigste Befund angegeben. (53) Das Ausmaß des Gesichtsfelddefektes ist beim sekundären OSM kleiner, allerdings nicht signifikant (vgl. Abbildung 3.34). Genaue Zahlen zur Größe des jeweiligen Gesichtsfelddefektes findet man in der Literatur praktisch nicht.

Abbildung 4.9 Konzentrische Einengung in der Perimetrie

Gesichtsfeldbefunde aus der Universitätsaugenklinik Tübingen, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. H. Wilhelm

Konzentrische Einengung



4.5 Therapieoptionen beim OSM

4.5.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Anfänge

Die Behandlungsstrategie beim Optikuscheidenmeningeom hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt. In den Siebzigerjahren des letzten Jahrhunderts wurden die meisten publizierten Fälle (z. B. HOLLENHORST, 1977) ausschließlich chirurgisch behandelt. (43) Der Erfolg der chirurgischen Behandlung indes war bescheiden – meist führte die Behandlung zu signifikantem oder vollständigem Visusverlust. (44) Denn die Tumore waren meist zu weit im Apex orbitae lokalisiert und teilten ihre Blutversorgung mit der Pia mater, so dass es nach der Operation zur Störung der Blutversorgung des Sehnerven kam. (9)

Auf Grund ihrer geringen Proliferationsrate hielt man Meningeome lange Zeit für (strahlenbiologisch) unempfindlich gegenüber einer Strahlentherapie, und man scheute sich, Patienten einer Bestrahlung auszusetzen, die ihnen augenscheinlich mehr schaden als nutzen würde. So kamen 1942 auch DYKE und DAVIDOFF zu dem Ergebnis, dass die Radiotherapie (damals noch

„roentgen treatment“ genannt) zur Behandlung von intrakraniellen Meningeomen ineffektiv sei. (31, 85)

Die Achtziger Jahre

In den Achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts berichteten SMITH et al. (1981) als eine der Ersten über eine Patientenserie von 5 Patienten (88), die mit einer Dosis von 36 bis 72,2 Gy bzw. einer Tagesdosis von 1,8-2,0 Gy bestrahlt wurden. Eine Visusverbesserung konnte bereits zehn Tage nach Beginn der Bestrahlung, bei einem Patienten erst ein Jahr später, verzeichnet werden. Dieser Artikel betonte die Wichtigkeit des Einsatzes der Radiotherapie und zeigte, dass diese Behandlungsmethode anwendbar ist, und sich das Ergebnis durch deren Einsatz verbessert, ohne gravierende Nebenwirkungen hervorzurufen.

Es folgten weitere kleinere Patientenserien (64, 71) in den Achtziger Jahren. ITO (45) berichtete 1988 von fünf Patienten, die mit Dosen von 40-50 Gy behandelt wurden. Zwei Patienten haben ausschließlich eine Radiatio erhalten und beide verbesserten ihren Visus. Von den drei postoperativ behandelten Patienten verbesserte einer seine Sehkraft, und die anderen zwei blieben gleich. Allerdings war die Nachbeobachtungszeit mit 2 bis 2,5 Jahren noch recht kurz.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von drei bis sieben Jahren (Median: 6 Jahre) in der sich von sechs beobachteten Augen keines verschlechterte, konnten KENNERDEL et al. (47) aufwarten. Alle sechs Augen hatten sich nach einer Bestrahlung mit 50-55 Gy in der Sehkraft gebessert.

Die Neunziger Jahre

In den Neunziger Jahren wurde es durch eine verbesserte Technik und Software zur Bestrahlungsplanung, sowie durch präzisere, hoch entwickelte Bestrahlungsanlagen und durch eine verbesserte Patientenlagerung möglich eine höhere Dosis auf ein kleineres Zielvolumen zu applizieren und gleichzeitig wichtige angrenzende Strukturen (Chiasma, Hypophyse, kontralateraler Nervus opticus) zu schonen. Die Überlegenheit dieser modernen Bestrahlung konnte erstmals ENG (33) 1992 in einer Serie mit drei Patienten (Dosis 54 Gy, 1,8 Gy/d) zeigen.

Auch die **Radiochirurgie** mit dem Gamma-Knife konnte in dieser Zeit in Studien Erfolge verzeichnen (44), jedoch wurde auf Grund der hohen Toxizität der Einzeldosis für die Sehbahn das Interesse auf die stereotaktische Konformationsbestrahlung gelenkt, die die Möglichkeit der stereotaktischen Bestrahlungsplanung, Patientenpositionierung und Durchführung mit dem radiobiologischen Vorteil der Fraktionierung verbindet. (24)

Die Tabelle 4.4 fasst weitere Studien mit unterschiedlich großen Patientenkollektiven in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4.4 Überblick über Studien mit strahlentherapeut. Behandlung

Autor	Augen	Zeitraum	Summen-dosis	Einzel-dosis	Stabil	Ver-bessert	Ver-schlechtert	Komplikationen
SAEED (77)	6	1976-99	45,0	...	0	5/6	1/6	1 Katarakt
NARAYAN (66)	14	1986-2001	56,0	1,8-2,0	7/14	5/14	2/14	1 Strahlenretinopathie 2 Iritis 1 trockenes Auge
TSAO (94)	25	1989-97	54,0	1,8	10/25	10/25	5/25	2 Strahlenretinopathie
LANDERT (51)	7	1989-2000	54,0	3,6	0	6/7	1/7	Keine
PITZ (72)	15	1989-2000	54,0	3,6	3/15	6/15	6/15	2 Hypophysen-insuffizienzen
AUGSPURGER (5)	14	1994-98	50,4	1,7-2,0	7/14	5/14	2/14	3 Strahlenretinopathien
BECKER (9)	42	1994-2000	54,0	3,6	21/42	8/42	13/42	1 Hypophysen-insuffizienz
SUBRAMANIAN (90)	1	...	54,0	1,8	0	0	1/1	1 Strahlenretinopathie
LUI (53)	5	1994-2001	54,0	1,8	1/5	4/5	0	Keine
ANDREWS (3)	24	1996-2001	51,0	1,8	12/24	10/12	2/12	1 Optikusneuritis 1 orbitale Schmerzen ohne -itis
BAUMERT (8)	23	1996-2003	50,4	...	6/23	16/23	1/23	1 Strahlenretinopathie und Glaskörperhämorrhagie
SITATHANEE (87)	12	1998-2005	55,7	1,8	7/12	4/12	1/12	1 Glaskörperhämorrhagie 2 Jahre nach RT
VAGEFI (98)	4	1990-2005	50-54	1,7-1,8	0	4/4	0	Keine

ANDREWS (3) et al. haben ihre 24 zwischen Juli 1996 und Mai 2001 bestrahlten Patienten zusätzlich mit einer aus mehreren Kliniken rekrutierten Vergleichsgruppe von 33 operierten oder unbehandelten Patienten verglichen (vgl. Tabelle 4.5). Die Vergleichsgruppe zeigte auch nach Angleichen der Beobachtungsintervalle eine signifikant höhere Anzahl an Visusverschlechterungen als die Behandlungsgruppe. Die Wahrscheinlichkeit für eine Visusverbesserung ist in der Behandlungsgruppe um 150 % größer als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 4.5 ANDREW's Behandlungs- und Vergleichsgruppe (3)

	Behandlungsgruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl	30 Augen bei 24 Patienten 18 Frauen 12 Männer	36 Augen bei 33 Patienten 29 Frauen 7 Männer
Durchschnittsalter	44 Jahre (20-76 a)	52 Jahre
Mittleres follow-up	89 Wochen (9-284 w) = 1,7 Jahre	8 Jahre
Behandlung	Radiatio (51 Gy, 50-54,0)	23 Operation 13 nur Beobachtung
Ergebnis (Visus)		
Verbessert	10 (42 %)	1 (3 %)
Stabil	12 (50 %)	9 (27 %)
Verschlechtert	2 (9 %)	21 (64 %)
	Kein Nachweis der Tumorprogression. Rückgang des Tumolvolumens bei vier Patienten (13 %). Keine akuten Nebenwirkungen. <u>Komplikationen</u> : 1 Optikusneuritis, 1 Schmerzen.	Zwei Enukeationen (6 %) waren notwendig.

In der Behandlungsgruppe konnte ANDREWS keine akuten, radiogenen Nebenwirkungen nachweisen und alle Patienten konnten die Radiotherapie beenden. Zwei Patienten verschlechterten sich nach 24 bzw. 26 Wochen. Daneben berichtet er über eine Optikusneuritis und einen Fall mit Schmerzen, ohne die Zeichen einer Optikusneuritis als Komplikationen. (3)

Eine Studie mit dem bis dato wohl umfangreichsten Patientenkollektiv legten **BECKER** et al. 2002 vor. Zusammen 42 primäre und sekundäre OSM wurden mit einer Summendosis von 54 Gy in 28 Einzeldosen mit 6 MV-Photonen aus einem Linearbeschleuniger bestrahlt. (9)

Bei allen 42 Patienten konnte in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten (10-73 Monate) ein weiteres Tumorwachstum radiologisch kontrolliert verhindert werden. Auch im Bereich des funktionellen Ergebnisses zeigt sich ein beeindruckendes Bild: Nur ein Patient hat sich in dieser Zeit im Gesichtsfeld verschlechtert, was aber eher auf Patientencompliance während der Gesichtsfelduntersuchung zurückgeführt wurde, als auf eine tatsächliche Verschlechterung, denn der Visus war bei diesem Patienten unverändert

geblieben. Die genaue Entwicklung der Sehfunktion getrennt nach Diagnosegruppen zeigt Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6 Studie BECKER et al. - Funktionelles Ergebnis (9)

Kriterium	Primäre OSM	Sekundäre OSM
Untersuchte Augen		
Gesichtsfeld	14/16	24/26
Sehschärfe	16/16	26/26
Erbündete Augen*		
Gesichtsfeld	4/14 (29 %)	1/24 (4 %)
Sehschärfe	4/16 (25 %)	5/26 (19 %)
Verbesserte Sehleistung		
Gesichtsfeld	6/14 (43 %)	6/24 (25 %)
Sehschärfe	1/16 (6,25 %)	7/26 (27 %) #
Stabile Sehleistung		
Gesichtsfeld	8/14 (57 %)	17/24 (71 %)
Sehschärfe	15/16 (94 %)	19/26 (73 %)
Verschlechterte Sehleistung		
Gesichtsfeld	0/14	1/24 (4 %)
Sehschärfe	0/16	0/26

* Visus < 0,05 und/oder < 5 % zentrales Gesichtsfeld

Verbesserung bei 4 von zuvor 5 blinden Augen

Entwicklung

Die Tendenz weg von der operativen, hin zur strahlentherapeutischen Behandlung konnten wir auch in unserer Patientenpopulation über den Beobachtungszeitraum hinweg feststellen (vgl. Abbildung 3.17). So ist die Zahl der Patienten mit alleiniger Strahlentherapie auf ein stabiles Niveau von ca. 60 % gestiegen, und die Zahl der Patienten mit zusätzlicher Operation vor Strahlentherapie im gleichen Zeitraum auf etwa 40 % gesunken. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass wir hier natürlich nur die Patienten erfasst haben, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Radiatio erhalten haben. So kann aus dieser, noch dazu recht kleinen Population, sicherlich keine allgemeingültige Aussage über das derzeitige vorherrschende Therapieregime gemacht werden.

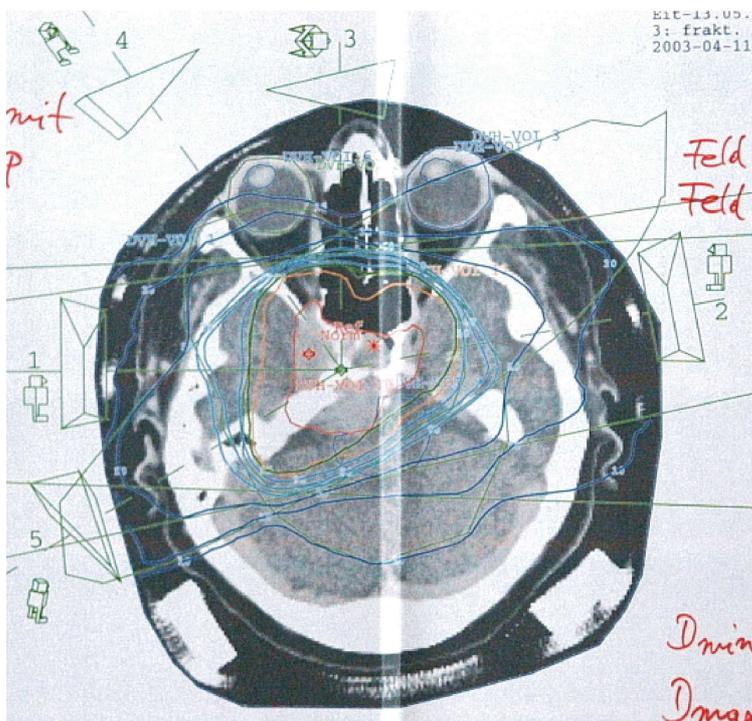
4.5.2 Therapiekonzept unserer Studie

Wir haben 122 Patienten mit primären und sekundären OSM und KBM bestrahlt. Nach dem heute am meisten verwendeten Dosiskonzept erfolgte bei 89 % der Patienten die Bestrahlung mit 6 MV-Photonen aus einem Linearbeschleuniger fraktioniert bis zu einer Summendosis von 50,4 Gy. Anschließend erfolgte eine Dosisaufsättigung in einem kleineren Volumen mit 3,6 Gy auf 54 Gy (Boost). Der Nervus opticus toleriert im allgemeinen eine fraktionierte Strahlendosis von 1,8 Gy bis zu einer Summendosis von 54 Gy oder eine Einmaldosis von 6,5-8 Gy. (52, 69, 93)

In 11 % (12 Fälle) war die Summendosis niedriger als 54 Gy. Gründe waren meist ältere oder andere Therapiekonzepte. Einmal war es auf Grund von arthritischen Beschwerden nicht möglich die Patientin zu lagern, so dass die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen wurde.

Abbildung 4.10 Beispiel einer Bestrahlungsplanung

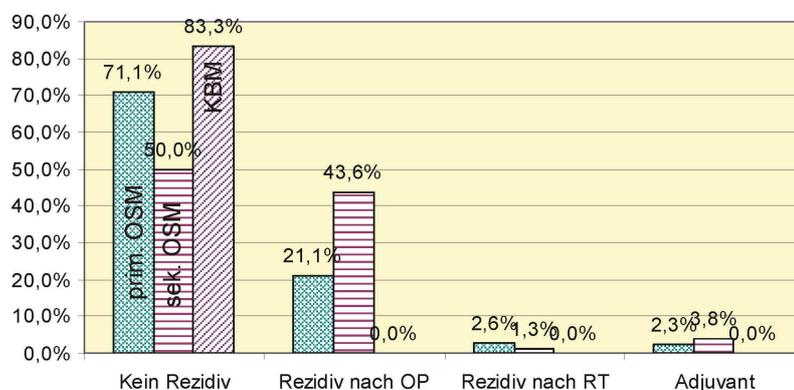
Aus der Radioonkologischen Klinik Tübingen



Bei der **Dosisverteilung** konnten wir für die Dosisminima sowohl im Zielvolumen zweiter als auch erster Ordnung im GTV die beste Dosisapplikation zwischen 90 und 103 % mit der geringsten Streubreite erreichen. CTV und PTV entsprachen sich weitgehend und wiesen eine größere Streubreite auf (Minimum bis 35 %, Maximum bis 100 %), vgl. Abbildung 3.36-3.39.

Die Bestrahlung erfolgte aus unterschiedlichen **Indikationen**: Am häufigsten erfolgte sie in allen Diagnosegruppen als primäre Therapie. Doch fast jedes fünfte primäre (20 %) und über 40 % der sekundären OSM wurde im Rezidivfall nach einer Operation bestrahlt. Nur in seltenen Fällen war ein Progress nach einer vorausgehenden Radiatio aufgetreten oder die Bestrahlung erfolgte adjuvant (vgl. Abbildung 4.11). In der Arbeit von BECKER et al. wurden alle primären OSM und 18 Fälle (70 %) der sekundären OSM im Progress bestrahlt. (9)

Abbildung 4.11 Häufigkeit von Bestrahlungsindikationen, gruppiert nach Diagnose



Von der Erstdiagnose bis zum ersten Bestrahlungstermin dauerte es durchschnittlich 33 Monate bei primären OSM (Grenzen: 2-140 Monate) bzw. 41 Monate bei sekundären OSM (Grenzen: 2-207 Monate). Bei BECKER (9) findet man zum Vergleich 2-115 Monate bei primären bzw. 1-115 Monate bei sekundären OSM.

4.6 Bewertung der Endpunkte

4.6.1 Endpunkt radiologische Tumorkontrolle

Einer unserer primären Endpunkte war die **radiologische Tumorkontrolle**. Für diesen Endpunkt können wir eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von fast 43 Monaten (3,5 Jahre) nachweisen und sind damit etwa gleichauf mit der Studie von BECKER aus dem Jahr 2002. Dennoch ist die Nachbeobachtungszeit erheblich kürzer, als die theoretisch mögliche Nachbeobachtungszeit von ca. 70 Monaten. Dies liegt gewiss auch daran, dass Kontrolltermine bei subjektivem Wohlbefinden der Patienten nur unzureichend wahrgenommen werden.

In diesem Nachsorgezeitraum von dreieinhalb Jahren zeigten knapp 96 % aller Patienten einen stabilen oder sogar gebesserten Befund in der Bildgebung. Dabei ergab sich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die Lokalisation intraorbital (primäres OSM) oder intrakraniell (sekundäres OSM, KBM), vgl. Tabelle 4.7. Auch die vier Patientinnen mit Neurofibromatose Typ II zeigten einen stabilen Befund

Tabelle 4.7 Tumorkontrolle, gruppiert nach Diagnose

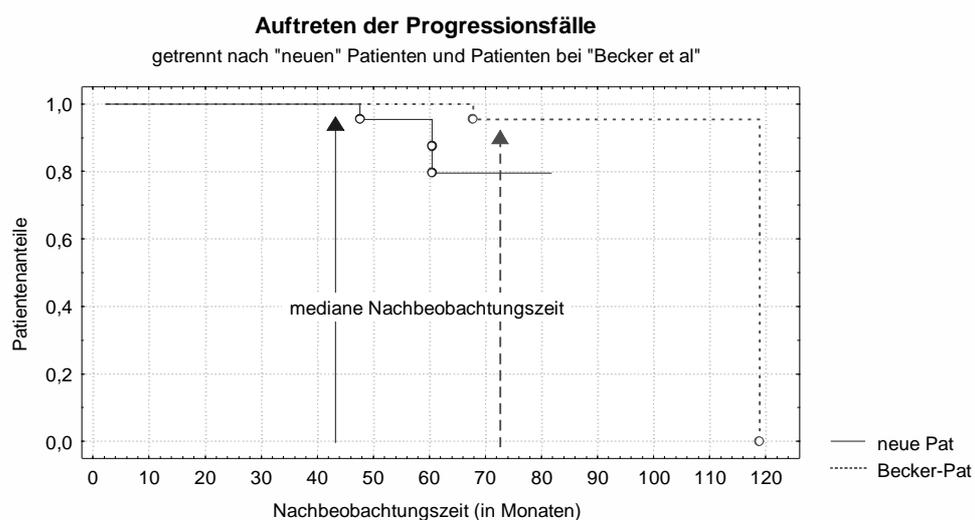
Diagnose	Regression	Stabil	Progression	Missing
Primäre OSM	2 (5,3 %)	32 (84,2 %)	2 (5,3 %)	2 (5,3 %)
Sekundäre OSM	4 (4,8 %)	71 (84,2 %)	3 (3,6 %)	6 (7,1 %)
KBM				

In insgesamt sechs Fällen (5,3 %) war radiologisch ein **Rückgang** des Tumolvolumens im Sinne einer partiellen Remission zu verzeichnen. Eine genaue Größenangabe im Vergleich zum Ausgangsbefund war nicht möglich, weil entweder eine oder beide Angaben fehlten.

Fünf Fälle (4,4 %) zeigten radiologisch einen **Progress**. Dies entspricht 4 Patienten (3,5 %), da einer beidseitig betroffen war. Zwei davon gehörten bereits der Erhebung bei BECKER an, waren aber bis zum damaligen Abschluss der Datenerhebung ohne Progress. Der Anteil an radiologischen Progressen liegt also bei unseren 84 neu rekrutierten Patienten bei nur 2,4 % (= 2/84). Zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit (ca. 41 Monate) lag sie sogar bei Null. Die Progressionsfälle traten erst danach auf.

Die Abbildung 4.12 zeigt das Auftreten der Progressionsfälle in Abhängigkeit von der Zeit, getrennt für die Patientensubpopulation „Becker et al.“ und für die 84 „neuen“ Patienten, vgl. auch Abbildungen 3.47 und 3.49.

Abbildung 4.12 Auftreten der Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot getrennt nach Population



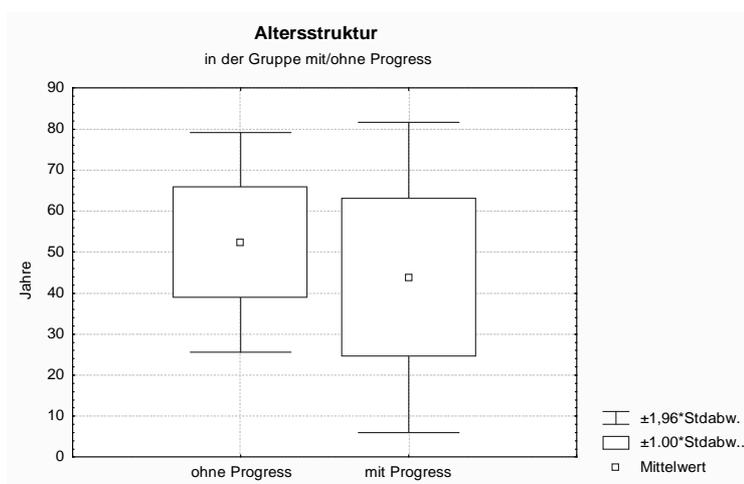
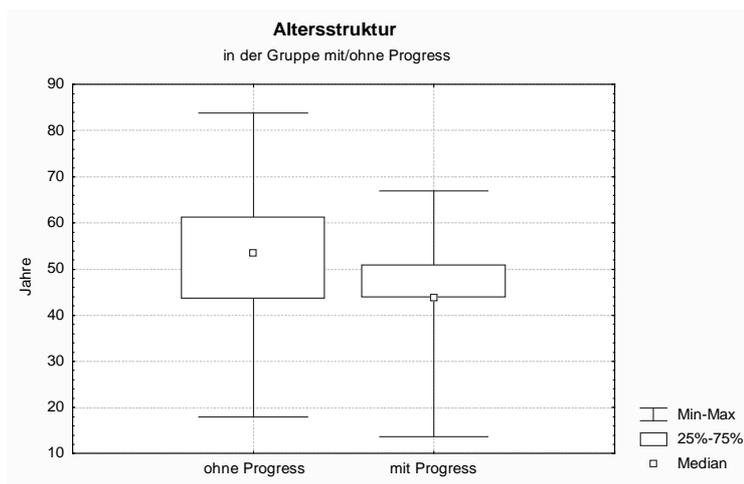
Als **Ursachen für eine Progression** könnten das Alter des Patienten, Voroperationen, die Größe bzw. Ausdehnung des Tumors, der WHO-Grad oder Unterschiede in der applizierten Summendosis in Frage kommen. Diese Thesen sollen im Folgenden kurz untersucht werden:

- Vergleicht man das **Altersspektrum** der Gruppe mit Progression und der ohne, so zeigt sich, dass der Altersdurchschnitt in der Gruppe mit Progress ca. 10 Jahre niedriger liegt, als in der Gruppe ohne radiologische Progression ($p = 0,18$, $t = 1,34$), vgl. Tabelle 4.8 und Abbildung 4.13.

Tabelle 4.8 Altersspektrum in der Gruppe mit/ohne Progress (in Jahren)

Alter	Gruppe mit Progress	Gruppe ohne Progress
Mittelwert	43,9	52,4
95 %-KI	19,9-67,9	49,8-55,0
Median	43,9	53,6
Minimum/Maximum	13,7-66,9	18,0-83,8

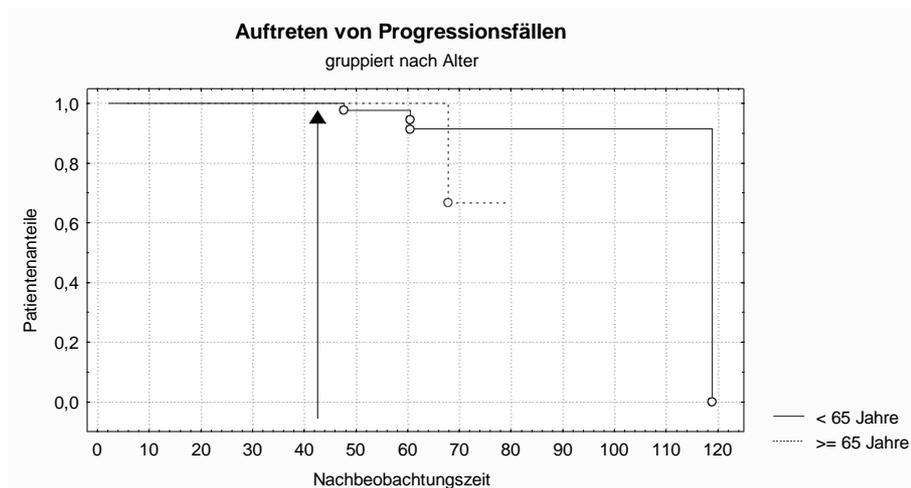
Abbildung 4.13 Altersstruktur in der Gruppe mit/ohne Progress



Die Fälle mit radiologischer Progression traten in einer willkürlich gebildeten Gruppe der unter 65-Jährigen häufiger und früher auf, als in der Vergleichsgruppe mit 65 Jahren und älter, vgl. Abbildung 4.14. Keine Signifikanz mit dem Log-Rang-Test.

Da jüngere Patienten häufiger Meningeome mit erhöhter Wachstumstendenz (2) haben, kann zumindest das Alter eine mögliche Ursache für den Progress darstellen, auch wenn alles WHO-Grad 1 Meningeome waren.

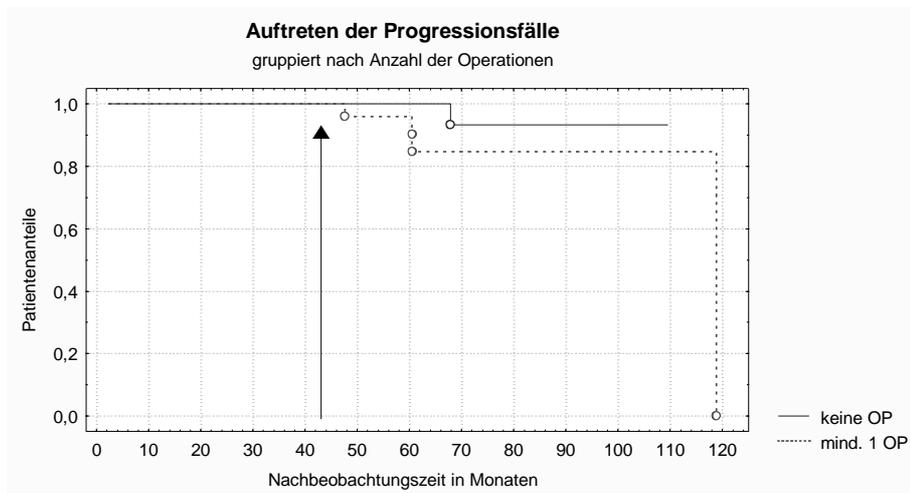
Abbildung 4.14 Auftreten der radiologischen Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot, gruppiert nach Alter



- In der denkbaren Subpopulation der **operierten Patienten** zeigen sich Progressionsfälle ca. 4-mal häufiger ($p = 0,29$, $t = -1,1$) und, wie die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, auch früher, als in der Gruppe der nicht-operierten (vgl. Tabelle 4.9 und Abbildung 4.15). Die Analyse mit dem Log-Rang-Test, ergibt aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,15$).

Tabelle 4.9 Tumorstatus mit/ohne Operation

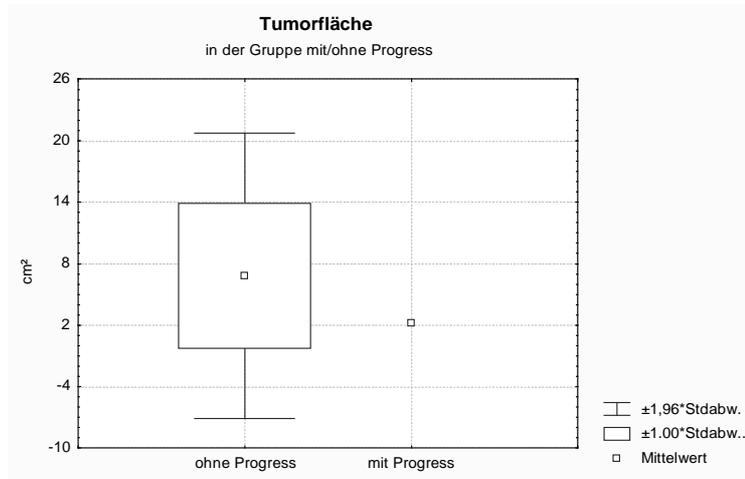
	Nicht-operiert	Operiert
Stabil	55 (87,3 %)	48 (82,8 %)
Regression	3 (4,8 %)	3 (5,2 %)
Progression	1 (1,6 %)	4 (6,9 %)
Missing	4 (6,3 %)	3 (5,2 %)
Summe	63	58

Abbildung 4.15 Auftreten der radiologischen Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot, gruppiert nach Anzahl der Operationen

- Über die **Tumorgröße** in den beiden Vergleichsgruppen kann keine fundierte Aussage gemacht werden, weil in der Progressgruppe nur bei einem Patienten eine Größenangabe verfügbar bar (vgl. Tabelle 4.10 und Abbildung 4.16). Der Tumor in der Gruppe mit Progression war aber deutlich kleiner als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,52$, $t = 0,65$).

Tabelle 4.10 Tumorfläche in der Gruppe ohne/mit Progress

	Gruppe ohne Progression	Gruppe mit Progression
Anzahl Fälle	83	1
Tumorfläche	6,83 cm ²	2,20 cm ²

Abbildung 4.16 Tumorgröße in der Gruppe mit/ohne Progress

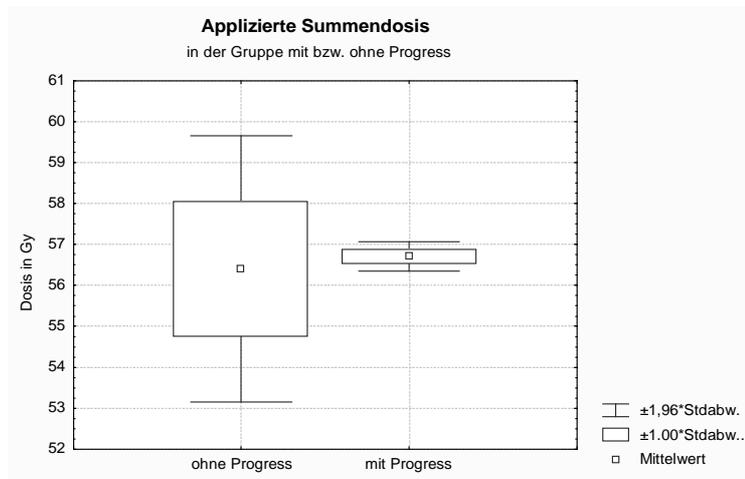
- Alle Patienten mit radiologischem Progress hatten ein Meningeom mit **WHO-Grad 1**.
- In der applizierten **Summendosis** gab es zwischen der Gruppe mit stabilem bzw. rückläufigem Befund und der Gruppe mit Progression keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tabelle 4.11 und Abbildung 4.17).

Tabelle 4.11 Applizierte Summendosis in der Gruppe ohne bzw. mit Progression

	Gruppe mit stabilem bzw. rückläufigem Befund	Gruppe mit Befundprogression
N	81	3
Mittelwert	56,4 Gy	56,7 Gy
Differenz	0,3 Gy	
95 %-KI	56,0-56,3 Gy	56,2-57,2 Gy
Median	56,2	56,6

Ein jüngeres Lebensalter und vorhandene Voroperationen scheinen sich negativ auf das progressionsfreie Überleben auszuwirken. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings bei recht kleinem Stichprobenumfang nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 4.17 Applizierte Summendosis



Ein Patient mit Verschlechterung kann wohl ausgeschlossen werden, da eine nachträglich erfolgte Biopsie einen chronisch entzündlichen Prozess und kein Meningeom zeigte. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der von TURBIN (95) benannten Gefahr, eine als Meningeom verkannte andere Geschwulst zu behandeln, wenn prätherapeutisch **keine Biopsie** erfolgt ist. Im November 2005, berichteten FOX et. al (34) über eine 46-jährige Frau, bei der sich eine Brustkrebs-Metastase am Nervus opticus abgesiedelt hatte. Metastasen am Nervus opticus sind extrem selten, und so wurde die Läsion sowohl auf Grund der schmerzlosen, schleichenden Symptomatik (Visusminderung über 6 Monate), als auch auf Grund des initialen radiologischen Erscheinungsbildes und der geringen Wachstumstendenz zunächst für ein OSM gehalten. Erst nach Resektion und histopathologischer Untersuchung konnte die Läsion als Metastase eines Mamma-Karzinoms identifiziert werden.

Mittlerweile wurde auch in einem anderen nach dieser Studie beobachteten Fall bei einem radiologisch klar als OSM eingestuftem Tumor, ein Entzündungsprozess bioptisch festgestellt. Die Biopsie erfolgte auf Grund des ungewöhnlich rapiden Verlaufes.

CARRASCO et al. (24) erachten deshalb zur differentialdiagnostischen Abklärung folgende Untersuchungen für sinnvoll:

- ACE-Spiegel (→ Sarkoidose?)
- cANCA (→ M. WEGENER?)
- PSA-Spiegel beim Mann (→ Tumor?)
- Mammographie bei der Frau (→ Tumor?)
- Röntgen-Thorax bei Rauchern (→ Tumor?)

Vielleicht kann diese Liste noch um ein großes Blutbild und Entzündungsparameter (BSG, CRP) ergänzt werden, um auch entzündliche Läsionen und Lymphome mit zu berücksichtigen. Ohne Zweifel ist es in der heutigen Situation nicht möglich bei jedem Patienten mit dem Verdacht eines OSM alle diese Untersuchungen durchzuführen, jedoch sollten diese Untersuchungen bei entsprechenden Risikofaktoren und eventuellen Anhaltspunkten in der körperlichen Untersuchung berücksichtigt werden.

Was ausserdem diskutiert werden kann, ist eine probatorische, etwa einwöchige Therapie mit 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon. Lymphome, die Sarkoidose und anderen Entzündungen werden auf diese Therapie in der Regel deutlich ansprechen. Allerdings kann auch ein Meningeom unter Steroiden eine leichte Besserung zeigen.

Vergleich mit anderen Studien

Sowohl BECKER (9), als auch ANDREWS (3) und weitere kleinere Studien wie SITATHENEE (87) und NARAYAN (66) berichten über keinen Fall einer radiologischen Tumorprogression. In anderen Studien findet man Anteile bis 4,8 %, in der Vergleichsarbeit von TURBIN (96) sogar 11 %. Der Anteil für lokale Tumorkontrollen liegt zwischen 87 und 100 % bzw. zwischen 2,4 und 13 % für partielle Remissionen (vgl. Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12 Radiologische Tumorkontrolle im Vergleich

Studie	Follow-up (Median)	Verschlechtert	Stabil	Verbessert #
ANDREWS (3)	22 Monate	0	26/30 (= 87 %)	4/30 (= 13 %)
PITZ (72)	37 Monate	0	15/15 (= 100 %)	...
BECKER (9)	39 Monate	0	41/42 (= 98 %)	1/42 (= 2,4 %)
DÖRR	43 Monate	4/114 * (3,5 % bzw. 2,5 %)	103/114 * (= 90 %)	6/114 * (= 5,3 %)
NARAYAN (66)	51 Monate	0	14/14 (= 100 %)	...
BECKER_2 *	73 Monate	2/42 (= 4,8 %)	40/42 (= 95 %)	1/42 (2,4 %)

partielle Remission

* nicht für alle Patienten lagen Kontrolluntersuchungen vor

+ aktueller Stand, der von BECKER ausgewerteten Patienten

... nicht explizit ausgewiesen

Im Vergleich mit größeren und kleineren internationalen Studien können wir in der Gesamtheit bei einer relativ langen Nachbeobachtungszeit und bei einer der wohl größten Studienpopulationen auf eine doch sehr beachtliche Anzahl lokaler Tumorkontrollen und sogar vereinzelter partieller Remissionen blicken. Leider erreichen wir aber nicht das Ergebnis von beispielsweise NARAYAN (66), PITZ (72) oder BECKER (9), wobei PITZ und BECKER das identische Patientenkollektiv untersuchten. Bei den meisten Studien ist das Patientenkollektiv recht klein und die Nachbeobachtungszeit recht kurz. Mit der Größe des Kollektivs und der Länge der Nachbeobachtungszeit würde sicher auch die Wahrscheinlichkeit für ein Negativereignis steigen. So sind nun ja auch in der Studienpopulation von BECKER (9) nach weiteren 5 Jahren Nachbeobachtung seit dem damaligen Abschluss der Studie, zwei Progressionsfälle aufgetreten.

Wie die aktuarielle Darstellung des Ereignis „Tumorprogression in der Bildgebung“ zeigt (vgl. Abbildung 3.47), treten die Progressionsfälle besonders häufig zwischen dem 48. und 68. Monat, aber auch noch nach knapp 120 Monaten, auf. Also jenseits unserer medianen Nachbeobachtungszeit. Längere Nachbeobachtungszeiten sind deshalb unbedingt erforderlich.

Betrachtet man isoliert den Patientenanteil, der bereits damals von BECKER et al. (9) ausgewertet wurde, so erreicht man eine mediane Nachbeobachtungszeit von knapp 73 Monaten (= 6,1 Jahre). In dieser Zeit sind nach Abschluss der damaligen Datenerhebung zwei Progressionsfälle (2/42 = 4,8 %) aufgetreten, nach 67,8 und 118,9 Monaten. Die Rückfallrate im Bereich der medianen Nachbeobachtungszeit beträgt so 4,5 % (95 %-KI: $\pm 1,34$). Bei allen anderen Patienten hat sich nichts geändert.

Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten

Zum Vergleich der Tumorprogressionsraten bei anderen Therapiemöglichkeiten (Beobachtung, Operation) finden sich nur spärliche Angaben in der Literatur, denn die meisten Studien beziehen sich auf den Visus als Endpunkt (s. u.). In der Vergleichsarbeit von TURBIN (96) aber findet man Angaben zur radiologischen Tumorprogression: So ist bei alleiniger Beobachtung eine Progressionsrate von 31 % (8/13), bei alleiniger Operation sogar 58 % (7/12) nachgewiesen. Die Rückfallrate nach alleiniger Operation hängt von der Radikalität ab. So ist bei vollständiger Tumorentfernung mit einer Rate von 10-15 % zu rechnen, die bei inkompletter Resektion auf über 75 % ansteigt. (2, 35, 47, 102) Andere Autoren beschreiben, dass bei Meningeomen, die bei der ersten Operation komplett reseziert wurden, eine lokale Tumorkontrolle von 100 % erreicht werden kann. (6, 36, 38, 63, 92)

Eine Nachbestrahlung kann hier gewisse Vorteile bringen: Bei Tumoren, die nach inkompletter Entfernung bestrahlt wurden, kann eine progressionsfreie Überlebensrate von 80-85 % erreicht werden. (9) Im Falle von KBM sinkt die Rückfallrate sogar auf Null ($p < 0,0005$). (70)

Im Vergleich mit der alleinigen Beobachtung und der alleinigen Operation, scheint die Bestrahlung mit ihrer geringen Tumorprogressionsrate und guten Verträglichkeit eine erfolgversprechende Therapieoption.

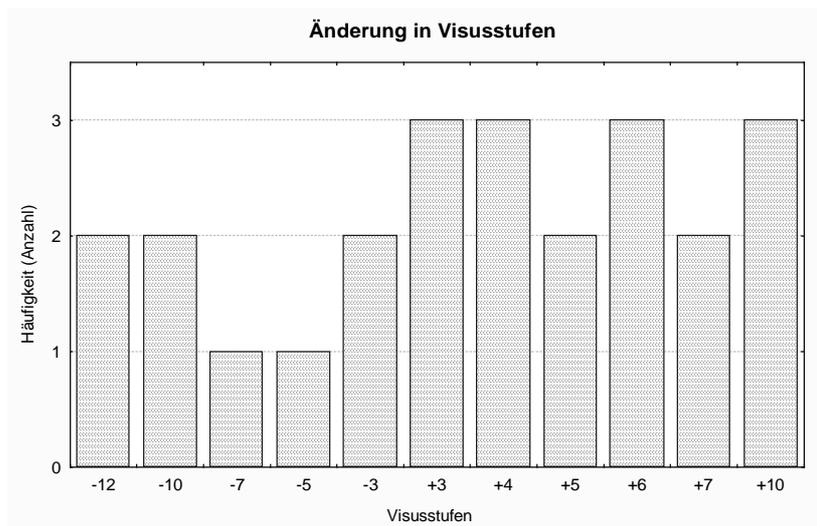
4.6.2 Endpunkt Sehfunktion

Entwicklung des Visus ipsilateral

Der zweite Endpunkt unserer Studie war die Entwicklung der Sehfunktion – für den Patienten sicherlich die wichtigste Seite. 102 Patienten konnten dazu durchschnittlich 54 Monate (= 4,5 Jahre) nachgesorgt werden. Bei 75 % der Patienten blieb der Visus stabil, bei 16 % hat er sich gebessert. Die Zahl der blinden Augen konnte von 18 auf 12 verringert werden. Acht Augen (8 %) haben sich verschlechtert. Die Rate für eine Visusverschlechterung betrug im Zeitraum der medianen Nachbeobachtungszeit (51 Monate) 4,3 % (95 %-KI: $\pm 0,48$), vgl. Abbildung 3.52.

Die Verbesserung des Visus, ausgedrückt in Visusstufen (vgl. Abbildung 4.18), erfolgte besonders über 3, 4, 6 und sogar 10 Visusstufen. Ähnlich große Sprünge zeigten sich auch bei der Verschlechterung (bis zu 12 Visusstufen), worin deutlich wird, dass die wenigen Visusminderungen dennoch erheblich waren.

Abbildung 4.18 Veränderung des Visus in Visusstufen, ipsilateral



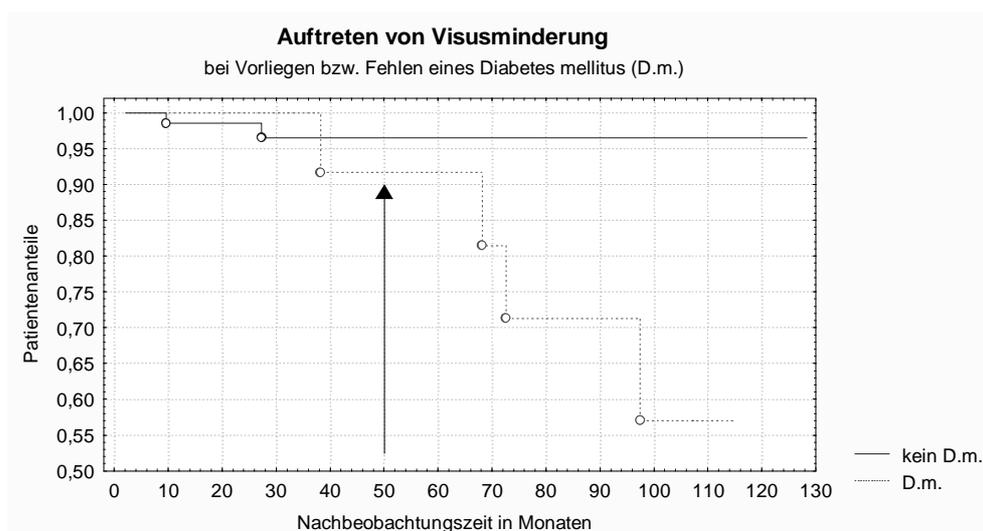
Von den acht Augen mit Visusverschlechterung hatten vier Patienten (50 %) einen Diabetes mellitus. Damit war die Visusminderung in der Diabetesgruppe signifikant häufiger ($p = 0,03$). Auch die aktuarielle Darstellung mit dem Kaplan-Meier-Plot und die Signifikanzprüfung mit dem Log-Rang-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,005$), vgl. Abbildung 4.19. Die Rate für Visusverschlechterung in der Diabetes-Gruppe liegt im Zeitraum der medianen Nachbeobachtungszeit bei 8,3 % (95 %-KI: $\pm 3,5$).

Bei drei Fällen in der Diabetes-Gruppe kann die Visusminderung auch durch andere okuläre Veränderungen erklärt werden (Fall 1, 3 und 4, s. u.). Nur in einem Fall ist tatsächlich von einer Schädigung durch Tumorwachstum auszugehen (Fall 6, s. u.).

Tabelle 4.13 Visusverschlechterung mit/ohne Diabetes

	Gruppe mit Diabetes mellitus	Gruppe ohne Diabetes mellitus
Stabil oder verbessert	11/20 (55 %)	74/93 (80 %)
Verschlechtert	4/20 (20 %)	3/93 (3,3 %)
Missing	5/20 (25 %)	16/93 (17 %)

Abbildung 4.19 Auftreten von Visusminderung als Kaplan-Meier-Plot, bei Vorliegen bzw. fehlen eines Diabetes mellitus

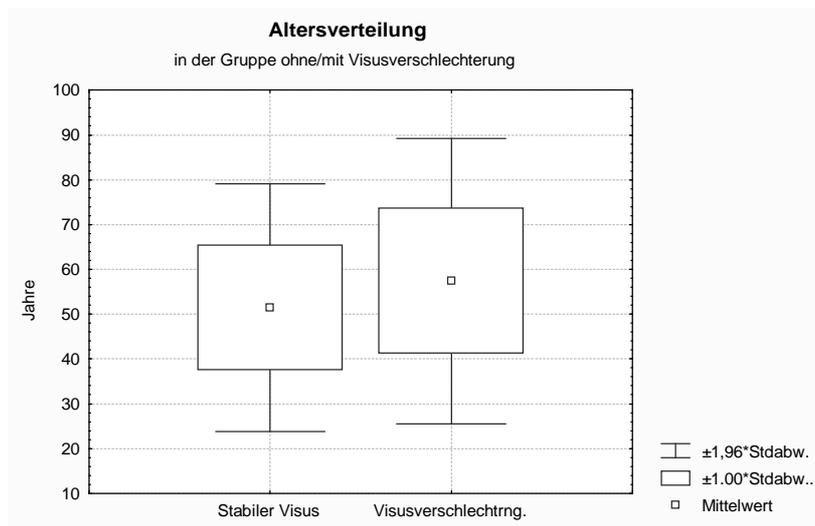


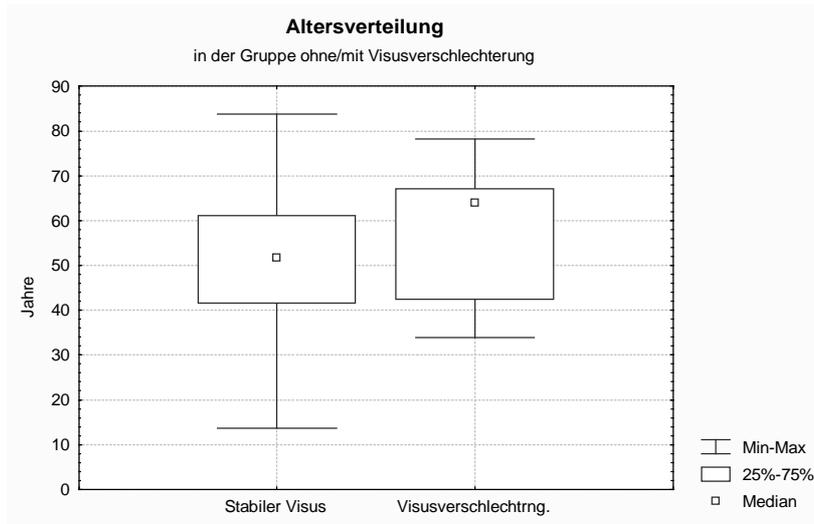
- Interessanterweise zeigte keiner der acht Patienten mit Visusverschlechterung eine sichtbare Progression in der **Bildgebung**. Umgekehrt zeigte auch keiner der fünf Patienten mit radiologischem Progress eine Verschlechterung des Visus. Bei drei der fünf Patienten fehlte allerdings eine entsprechende Nachuntersuchung.
- Das mittlere **Alter** der Patientengruppe ohne Visusverschlechterung lag gut sechs Jahre unter dem Mittelwert der Gruppe mit Visusverschlechterung ($p = 0,19$); im Median zeigen sich sogar 12,3 Jahre Unterschied.

Tabelle4.14 Altersspektrum, gruppiert nach Visusentwicklung

Altersspektrum	Gruppe mit Visusverschlechterung	Gruppe mit stabilem Visus
Mittelwert	57,4 Jahre	51,4 Jahre
95 %-KI	43,8-71,0	48,5-54,4
Median	64,0 Jahre	51,7 Jahre
Minimum/Maximum	34,0-78,2	13,7-83,8

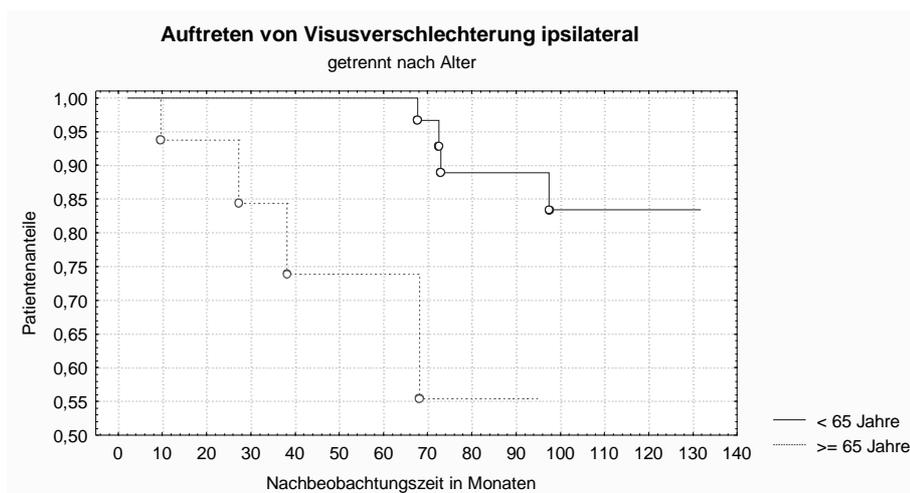
Abbildung 4.20 Altersspektrum, gruppiert nach Visusentwicklung





Bildet man willkürlich zwei Gruppen, die eine jünger als 65 und die andere 65 Jahre und älter, so befinden sich in beiden Gruppen je 4 Fälle mit Visusverschlechterung. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Visusverschlechterungen in der Gruppe der älteren Patienten früher auftreten, als in der Gruppe der jüngeren. Mit dem Log-Rang-Test ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ($p = 0,005$).

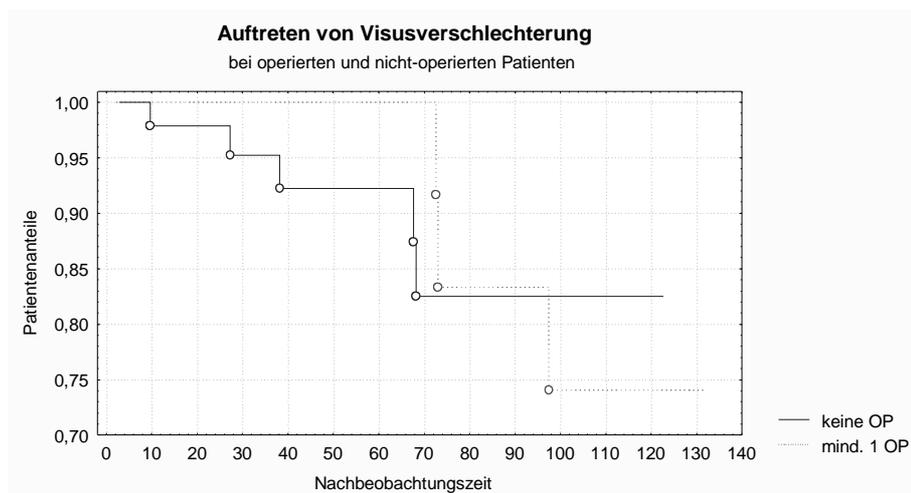
Abbildung 4.21 Auftreten von Visusverschlechterung in verschiedenen Altersgruppen



Allerdings können drei Fälle in der Gruppe der über 65-jährigen als nicht tumorbezogen ausgeschlossen werden (Fall 1, 3 und 5, s. u.). Ein Fall ist als Therapiekomplication anzunehmen (Fall 8, s. u.).

- Von den acht Patienten mit Visusverschlechterung wurde über die Hälfte (62,5 %) **nicht voroperiert**. In der Vergleichsgruppe mit stabilem Visus waren es 53,8 %. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Auftreten der Fälle mit Visusverschlechterung im zeitlichen Verlauf: Eine Verschlechterung des Visus trat in der nicht-operierten Gruppe häufiger und früher auf (vgl. Abbildung 4.22). Der Log-Rang-Test zeigt keine Signifikanz. Genauer untersucht können die Visusverschlechterungen in der nicht-operierten Gruppe in drei Fällen durch eine andere Veränderung am Auge, z. B. eine Katarakt, erklärt werden (Fall 1, 3 und 5, s. u.). In einem Fall ist von einer Therapiekomplication auszugehen (Fall 8), und nur in einem einzigen Fall scheint wirklich die Progression der Tumorerkrankung die Ursache zu sein (Fall 7).

Abbildung 4.22 Auftreten von Visusverschlechterung bei operierten und nicht-operierten Patienten

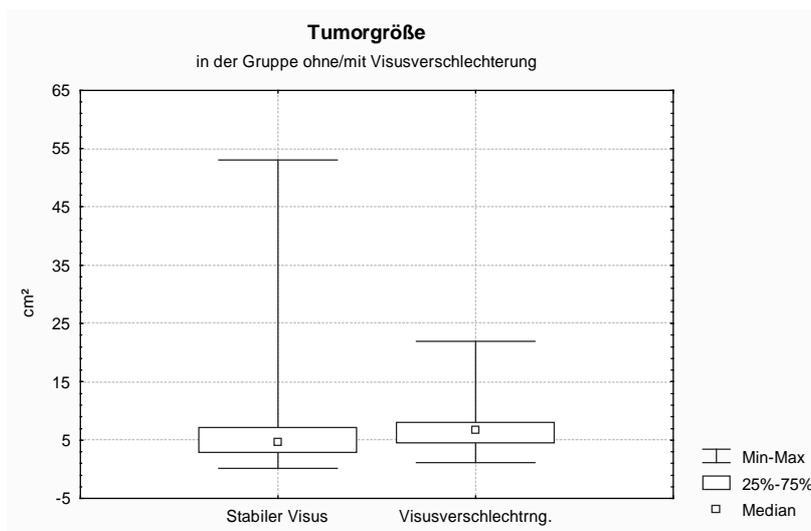


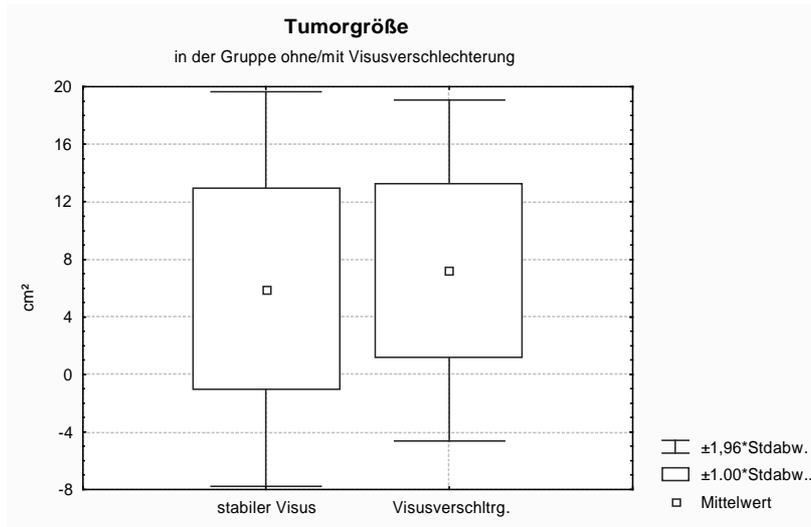
- Drei der acht Tumore (37,5 %) waren vom **WHO-Grad 1**. Bei den restlichen fünf lag keine Histologie vor.
- Die Tumoren in der Gruppe mit Visusverschlechterung waren sowohl im Mittelwert, als auch im Median **größer**, als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,50$, $t = -0,68$).

Tabelle 4.15 Tumorgöße, gruppiert nach Visusentwicklung

	Gruppe mit Visusverschlechterung	Gruppe mit stabilem Visus
Mittelwert	7,7 cm ²	5,90 cm ²
95 %-KI	2,4-12,9	4,2-7,6
Median	6,7 cm ²	4,7 cm ²
Min/Max	1,2-22,0	0,2-53,0

Abbildung 4.23 Tumorgöße, gruppiert nach Visusentwicklung



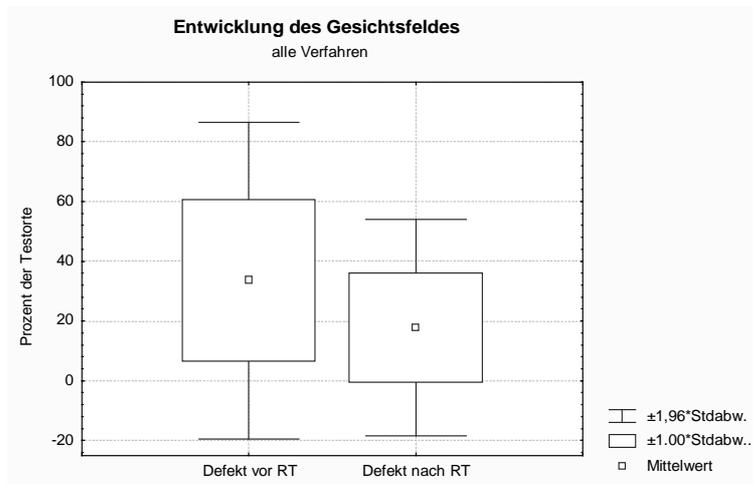


- Alle acht Patienten hatten dasselbe **Bestrahlungskonzept** erhalten: 50,4 Gy plus Boost mit 3,6 Gy Dosisaufsättigung bis 54,0 Gy. Für die Dosisverteilung im Zielvolumen zweiter und erster Ordnung ergab sich im GTV und CTV (= PTV) kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Entwicklung der Gesichtsfelder ipsilateral

Die Beurteilung der Entwicklung der **Gesichtsfelder** war sehr schwierig, da die Verfahren vor und nach RT häufig unterschiedlich waren, und sehr häufig Untersuchungen fehlten, besonders, wenn die Patienten nicht in der Universitäts-Augenklinik nach gesorgt wurden. So wurden nur knapp 60 % der Patienten perimetrisch kontrolliert. Ein über alle Verfahren gemittelter Gesichtsfelddefekt zeigte im Vergleich mit der Voruntersuchung einen signifikanten Rückgang ($p < 0,01$) um etwa die Hälfte. Dieser Rückgang ist auch signifikant, wenn man nur die vergleichbaren Untersuchungsmethoden heranzieht. Dies spiegelt sich u. a. in einer Zunahme der Normalbefunde um 5 % wieder (vgl. Abbildung 3.66 und Tabelle 3.47).

Abbildung 4.24 Entwicklung des Gesichtsfeldes, ipsilateral



Fünf Patienten (16 %) haben sich im Gesichtsfeld verschlechtert. Dabei könnte in vier Fällen eine mangelnde Mitarbeit (schlechte Antwort- und Fixationskontrolle) verantwortlich sein, da sich die Patienten bei gleich bleibendem Visus ausschließlich im Gesichtsfeld verschlechtert haben. In einem Fall (Fall 8, s. u.) ging das verschlechterte Gesichtsfeld mit der Verschlechterung des Visus synchron. Eine Patientin mit Gesichtsfeldverschlechterung gehörte der Gruppe bei BECKER an. In der alten Ausgabe von BECKER (9) gab es damals eine Gesichtsfeldverschlechterung, ebenfalls auf Grund Patientencompliance.

Diskussion der Patienten mit ipsilateraler Visusverschlechterung

Als Ursache für die Visusverschlechterung kommen neben Tumorwachstum und radiogenen Nebenwirkungen auch physiologische Alterungsprozesse in Frage. Tatsächlich lag das Durchschnittsalter in der Gruppe mit Visusminderung signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Die Tumore waren durchschnittlich größer ($p = 0,5$) und überwiegend vom WHO Grad I. Die Anzahl an Operationen scheint keine Rolle zu spielen, die Fälle mit Visusverschlechterung traten in der Gruppe ohne eine Operation sogar häufiger

und früher auf. Auch scheint ein Diabetes mellitus sich negativ auf die Visusentwicklung auszuwirken.

Keiner der Patienten mit verschlechtertem Visus zeigte einen Progress in der Bildgebung. Zu bedenken ist hier aber die Aussage von TURBIN, wonach bei einem OSM auch noch nach Jahren ohne Progress in der Bildgebung ein plötzlicher Visusabfall auftreten kann. (96) Deshalb sollen im Folgenden die acht Patientenfälle mit ipsilateraler Verschlechterung der Sehfunktion einmal genauer hinsichtlich verschiedener Ursachen untersucht werden:

Fall 1: Die Minderung der Sehschärfe auf 0,5 besteht seit einem Apoplex im Jahr 2002. Seitdem ist der Visus stabil. Ausserdem hat die Patientin auf dem betroffenen Auge eine epiretinale Gliose, die die Visusminderung erklären könnte.

Fall 2: Ein Schichtforamen im Rahmen einer epiretinalen Gliose ist wohl auch in diesem Fall Ursache der Visusminderung auf 0,05.

Fall 3: Die Patientin weist neben einer Okulomotorius-Parese nach cerebralem Insult und Parinaud-Syndrom eine schwere Sicca-Symptomatik auf, die zu einer Visusminderung auf 1/15 MV rechts bzw. 1/20 MV links führt.

Fall 4 und 5: In zwei Fällen kann die Verschlechterung der Sehschärfe auf 0,32 bzw. „Lichtscheinwahrnehmung“ durch eine sehr dichte Katarakt, evtl. im Sinne einer *Cataracta complicata*, erklärt werden.

Fall 6 und 7 zeigen beide eine fortgeschrittene, evtl. kompressionsbedingte Optikusatrophie, die möglicherweise auf den Tumor zurückzuführen ist, da sich keine andere pathologisch kausale Veränderung findet (kein erhöhter IOP, keine genetische Belastung). Eine der beiden Patientinnen ist 52 Jahre alt, ist seit 17 Jahren erkrankt und hatte bereits diverse Operationen. Seit 2005 ist der

Visus stabil bei 0,125. Die Patientin ist durch den schlechten Visus und eine starke Presbyopie erheblich in ihrer Lesefähigkeit eingeschränkt.

Die zweite Patientin ist 40 Jahre alt und leidet seit 16 Jahren unter der Erkrankung. Sie wurde nicht operiert. Der Visus ist bei 1/35 MV (= 0,03).

Fall 8: Im Oktober 2006 hat diese 70-jährige Patientin eine plötzliche Verschlechterung des Sehens auf dem betroffenen Auge bemerkt. Der Visus lag bei 0,2. Die Patientin hat eine NF Typ 2 und die Papille zeigt glaukomatöse Stigmata (glaukomatöse Excavation mit 0,8; ISNT-Regel nicht befolgt). Die gemessenen Tensionen lagen im oberen Normalbereich. In der erfolgten MRT zeigte sich das OSM unverändert. V. a. im rechten Nervus opticus, aber auch im linken Sehnerven und im Chiasma sah man neu aufgetretene Signalanhebungen in der T₂-Wichtung. Diese könnten am ehesten posttherapeutischen Nekrosen entsprechen. Differentialdiagnostisch sei auch an eine fokale, entzündliche Läsion zu denken. Zusätzlich waren zwei sehr kleine kontrastmittellaffine Raumforderungen beidseits am Planum sphenoidale, am ehesten Meningeomen entsprechend, neu nachzuweisen. Hier steht differentialdiagnostisch eine **radiogene Neuropathie** sicher im Raum, wenngleich die Analyse der relativen applizierten Dosis keine Überschreitung der verordneten Dosis zeigt (vgl. Tabelle 4.16).

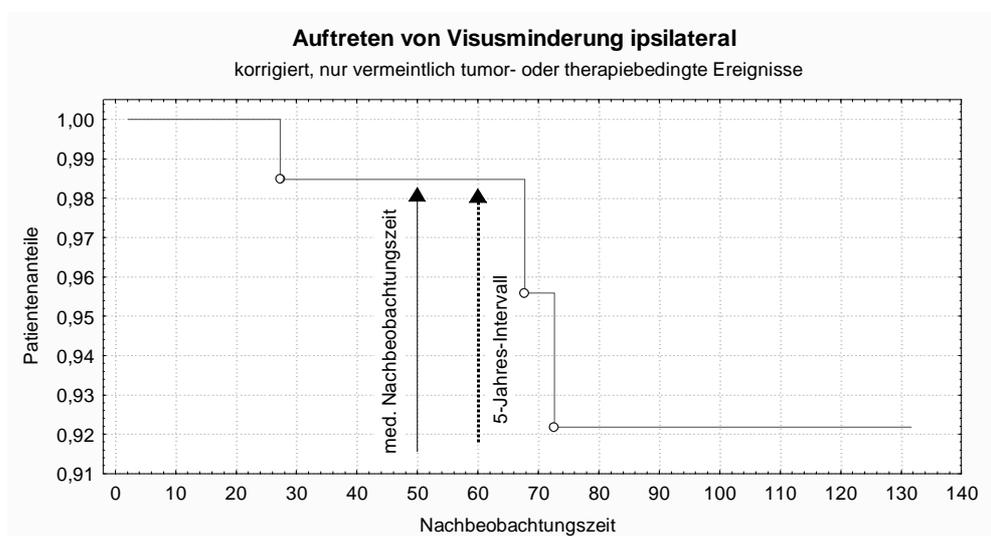
Tabelle 4.16 Applizierte Dosis in bestimmten Volumina im Fall 8

Volumen % der Dosis	Median	Min-Max	Durchschnitt
Sehnerv rechts	99,5	95,8-100,4	99,2
Chiasma	72,1	55,0-95,9	74,0
Sehnerv links	51,9	7,5-86,0	53,6

Fünf Fälle (5/102 = 4,9 %,) mit einer Visusverschlechterung sind also auf altersbezogene, nicht tumorbedingte, okuläre Veränderungen oder andere systemische Ursachen zurückzuführen. In zwei Fällen könnte die Sehverschlechterung unter Umständen auf Tumorkompression zurückzuführen sein und in einem bedauerlichen Fall kann wohl von einer Therapiekomplication ausgegangen werden (s. u.), die zu einer Optikusnekrose geführt hat.

Die Abbildung 4.25 zeigt eine korrigierte Kaplan-Meier-Kurve, in der nur solche Fälle zensiert sind, bei denen eine andere Ursache der Visusverschlechterung ausgeschlossen werden konnte. Die Rate für das Auftreten von vermeintlich tumor- oder therapiebedingter Visusverschlechterung beträgt so für die mediane Nachbeobachtungszeit (50 Monate) und für ein 5-Jahres-Intervall nur 1,52 % (95 %-KI: $\pm 0,3$)

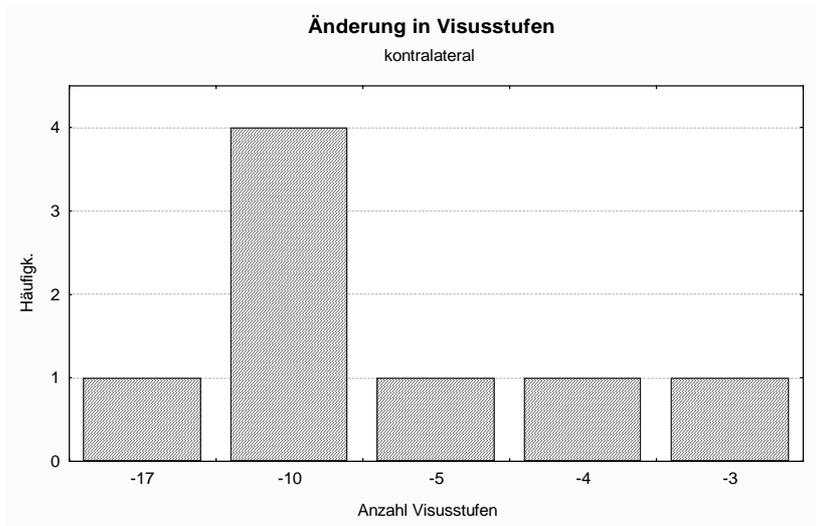
Abbildung 4.25 Korrigierte Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von ipsilateraler Visusminderung



Entwicklung des Visus und der Gesichtsfelder kontralateral

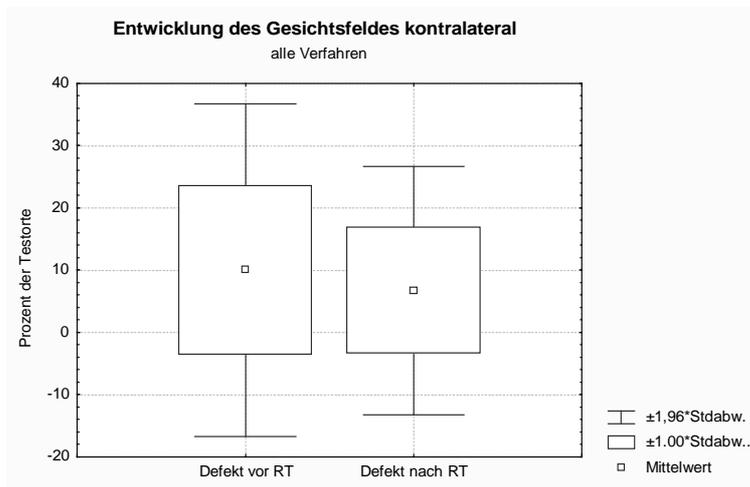
Auf der **kontralateralen Seite** blieben 92 % der Augen stabil und 8 % verschlechterten sich. Die Verschlechterung in Visusstufen betrug am häufigsten 10 Visusstufen und war damit erheblich (vgl. Abbildung 4.26). Dies kann auch als Maß für die natürliche, altersbedingte Verschlechterung dienen.

Abbildung 4.26 Änderung des Visus in Visusstufen, kontralateral



Auch auf der kontralateralen Seite eine Abnahme der Größe des Gesichtsfelddefektes (von 10,0 % auf 6,7 %), allerdings nicht signifikant ($p = 0,11$). Dies könnte ein Übungseffekt sein.

Abbildung 4.27 Entwicklung des Gesichtsfeldes, kontralateral



Auch diese acht Augen mit kontralateraler Visusverschlechterung sollen genauer betrachtet werden: In fünf Fällen gelang keine erschöpfende Klärung, weil die Patienten nicht in der Universitäts-Augenklinik nachgesorgt wurden. In einem Fall war eine Katarakt Auslöser der Visusminderung. Bei einer Patientin könnte der Visus auf Grund mangelnder Compliance während der Untersuchung schlechter ausgefallen sein.

Einen weiteren Fall einer kontralateralen Visusverschlechterung gilt es noch ausführlich zu diskutieren:

Fall 9: Die 64-jährige Patientin hat im Juli 2005 (nach 22 Monaten Nachbeobachtung) eine akute Sehverschlechterung auf der kontralateralen Seite bemerkt (Visusabfall von 1,0 auf 0,02), die unter antiphlogistischer und rheologischer Therapie nur schwer zu stoppen war. In der MRT zeigte sich das rechtsseitige OSM in unveränderter Ausdehnung. Im linken, prächiasmalen Nervus opticus war eine, in der Intensität rückläufige Schrankenstörung nachweisbar. Dieser Bereich des Nervus opticus lag bei der Bestrahlung in einem sehr niedrigen Dosisbereich. Auf dem erkrankten Auge war eine Verbesserung von „nulla lux“ auf immerhin 0,1 zu vermerken. Etwa ein Jahr später wurde auch das vom Tumor betroffene Auge schlechter, das sich bis dahin leicht gebessert hatte. Die MRT zeigte einen nahezu identischen Befund, ebenfalls im veränderten prächiasmalen Optikusanteil links. Die Patientin leidet zudem an einer koronaren Herzkrankheit, so dass möglicherweise ein schlechter Gefäßstatus und radiogene Schädigung zusammengekommen sind. Eine radiogene Optikusneuropathie ist somit nicht auszuschließen.

Vergleich mit anderen Studien

Zusammenfassend müssen wir zwei wahrscheinlich tumorbedingte Optikusatrophien und zwei therapieverursachte Optikusschädigungen (eine ipsi- und eine kontralateral) berücksichtigen. Die anderen Visusminderungen sind nicht direkt tumor- oder therapiebezogen und sollen deshalb (zunächst) unberücksichtigt bleiben. Die Abbildung 4.28 zeigt in einer Kaplan-Meier-Kurve das Auftreten aller vier Fälle. Die vermeintlich therapiebezogenen Visusverschlechterungen treten früher auf, als die vermeintlich tumorbezogenen. Die Rate für das Auftreten einer Visusverschlechterung in einem 5-Jahres-Intervall beträgt 2,8 % (95 %-KI: $\pm 0,4$).

Tritt eine (akute) Visusminderung vor Ablauf eines Zeitintervalls von 4-5 Jahren auf, ist sie, nach Ausschluss anderer okulärer oder systemischer Ursachen, eher radiogener Ursache. Nach Ablauf eines 5-Jahres-Intervall kann sie eher als tumorbedingt angesehen werden.

Die Tabelle 4.17 zeigt den Vergleich mit anderen nationalen und internationalen Studien.

Abbildung 4.28 Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von Visusminderung, ipsi- und kontralateral, korrigiert

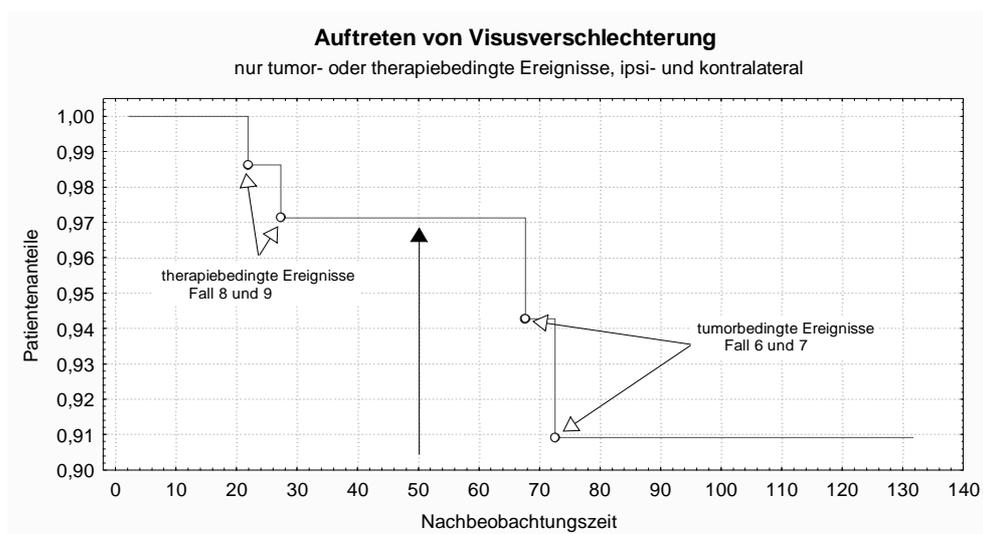


Tabelle 4.17 Funktionelles Ergebnis in verschiedenen Studien

Autor	Behandelte Patienten	Mediane Nachsorgezeit	Verschlechtert	Stabil	Verbessert
ANDREWS (3)	30	22 Monate	2/12 (9 %)	12/24 (50 %)	10/24 (42 %)
BECKER (9)	42	36 Monate	0/42	15/16 (94 %) # 19/26 (73 %) *	1/16 (6,25 %) # 7/26 (27 %) *
BECKER_2 *	38 ++	80 Monate	2/38 (5,3 %)	30/38 (81 %)	5/38 (14 %)
DÖRR	102 ++	54 Monate	4/102 (3,9 %)	75/102 (76 %)	16/102 (16 %)
NARAYAN (66)	14	51 Monate	2/14 (14 %)	7/14 (50 %)	5/14 (36 %)
PITZ (72)	15	37 Monate	6/15 (40 %)	3/15 (20 %)	6/15 (40 %)
SITATHANEE (87)	12	34 Monate	1/12 (8,3 %)	7/12 (58 %)	4/12 (33 %)
TSAO (94)	25		5/25 (20 %)	10/25 (40 %)	10/25 (40 %)
BAUMERT (7)	23	20 Monate	1/23 (4,3 %)	6/23 (26 %)	16/23 (70 %)

primäre OSM

* sekundäre OSM

+ aktueller Stand der Patienten von BECKER

++ nicht alle Patienten wurde komplett nachgesorgt

Der Anteil für stabilen Visus liegt zwischen 20 % und 94 %. Für „Visusverbesserung“ sind die Bereiche entsprechend zwischen 6,25 und 70 %. Die Streubreite ist damit recht groß. Mit gut 75 % an stabilen Visus liegen wir gut im Mittelfeld und bei den Visusverbesserungen mit 16 % im sicher realistischeren unteren Bereich. Besonders in kleinen Studien und in Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit (ANDREWS, BAUMERT) hat man hohen Anteil an Visusverbesserung.

Je nach Studienpopulation findet man Null bis 6 Fälle mit Visusverschlechterung, was einem Anteil von Null bis 40 % entspricht. Leider ist in keiner Studie eine aktuarielle Angabe gewählt worden und die Nachbeobachtungszeiten schwanken so stark (vgl. Tabelle 4.17), dass ein unmittelbarer Vergleich mit unserem Ergebnis nicht möglich ist. Mit insgesamt 4 Patientenfällen, die eine Visusverschlechterung erlitten haben liegen wir im Durchschnitt.

Die Tabelle 4.18 zeigt den aktuellen Stand der Patienten, die bereits 2002 von BECKER et al. (9) ausgewertet wurden. Sie weisen eine beachtliche Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten (= 6,6 Jahre) auf. Zwei Patienten (5,4 %) dieser Patientengruppe haben sich nachträglich ipsilateral verschlechtert (vgl. Abbildung 3.58). Dazu gehörten die oben beschriebenen Fälle 1 und 2, beide ohne tumor- oder bestrahlungsassoziierte Komplikationen. 30 Patienten (81 %) blieben im Visus gleich und fünf (14 %) verbesserten sich. Im Bereich der medianen Nachbeobachtungszeit lag die Rate von Visusverschlechterungen damit bei 8,2 %.

Ferner vergleicht die Tabelle 4.18 das funktionelle Ergebnis (Visus und Gesichtsfeld) unserer 84 neu-rekrutierten Patienten, mit dem von BECKER et al. (9). Die Ergebnisse wurden der besseren Vergleichbarkeit halber der Darstellung von BECKER angepasst.

Tabelle 4.18 Funktionelles Ergebnis im Vergleich mit BECKER (9)

Kriterium	BECKER et al.		DÖRR	
	Primäre OSM	Sekundäre OSM	Primäre OSM	Sekundäre OSM + KBM
Untersuchte Augen				
Gesichtsfeld	14/16 (88 %)	24/26 (92 %)	11/23 (48 %)	22/61 (36 %)
Sehschärfe	16/16 (100 %)	26/26 (100 %)	20/23 (87 %)	42/61 (69 %)
Erbundene Augen*				
Gesichtsfeld	4/14 (29 %)	1/24 (4 %)	6/23 (26 %)	12/61 (20 %)
Sehschärfe	4/16 (25 %)	5/26 (19 %)	7/23 (30 %)	10/61 (16 %)
Verbesserte Sehleistung				
Gesichtsfeld	6/14 (43 %)	6/24 (25 %)	4/11 (36 %)	9/22 (41 %)
Sehschärfe	1/16 (6,25 %)	7/26 (27 %) [#]	3/20 (15 %) ^{##}	7/42 (17 %) ^{##}
Stabile Sehleistung				
Gesichtsfeld	8/14 (57 %)	17/24 (71 %)	5/11 (45 %)	11/22 (50 %)
Sehschärfe	15/16 (94 %)	19/26 (73 %)	14/20 (70 %)	31/42 (74 %)
Verschlechterte Sehleistung				
Gesichtsfeld	0/14	1/24 (4,2 %)	2/11 (18 %)	2/22 (9,1 %)
Sehschärfe	0/16 (jetzt 1/16)	0/26 (jetzt 1/26)	2/20 (10 %)	4/42 (9,5 %)

primäre OSM

* sekundäre OSM

jeweils 2 Augen waren zuvor erblindet

Der Anteil blinder Augen in beiden Gruppen ist in etwa vergleichbar. Sowohl bei den primären, als auch bei den sekundären OSM erreichen wir nicht durchgängig die exzellenten Zahlen von BECKER. Unsere Ergebnisse liegen meist darunter. Ein besseres Ergebnis erreichen wir nur bei der Visusverbesserung bei primären OSM und der Verbesserung des Gesichtsfeldes bei sekundären OSM. Bei der Visusstabilisierung bei sekundären OSM liegen wir etwa gleich auf.

Vergleich mit anderen Therapiemodalitäten

Im Vergleich mit der klinischen Beobachtung, der alleinigen Operation oder der Kombination von Operation und Bestrahlung stehen die Ergebnisse einer alleinigen Bestrahlung beim OSM deutlich besser da.

EGAN UND LESSELL (32) haben im Jahr 2002 über den Verlauf von 16 nicht-behandelten Patienten berichtet. Zwei Patienten (13 %) zeigten einen stabilen Visus, entwickelten aber neue Gesichtsfelddefekte. Drei Patienten (19 %) verbesserten ihren Visus um mehr als drei Visusstufen. Bei elf Patienten (69 %) verschlechterte sich der Visus über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10,2 Jahren.

TURBIN (96) konnte in seiner Vergleichsarbeit sowohl im Therapiearm mit alleiniger Operation, als auch im Zweig mit Operation und zusätzlicher Bestrahlung einen signifikanten Visusverlust nachweisen. Auch in anderen Vergleichsstudien, wie der von ANDREWS (3) (vgl. Tabelle 4.5) oder LANDERT (51) (vgl. Tabelle 4.19), steht die Strahlentherapie eindeutig besser da.

Tabelle 4.19 Vergleichsstudie von LANDERT (51)

Kriterium	Gruppe ohne RT (nur Beobachtung, keine Operation)	Gruppe mit RT (54 Gy)
Anzahl Patienten	6	7
Alter		
Median	39,5 Jahre	46,6 Jahre
Durchschnitt	34 Jahre	46 Jahre
Follow-up	61 (16-118) Monate	57 (21-142) Monate
Ergebnis		
Verbessert	0	6/7 (86 %)
Stabil	2/4 (33 %)	0
Verschlechtert	4/6 (67 %)	1/7 (14 %)
	Statistisch signifikant ($p = 0,012$) besseres funktionelles Ergebnis in der Behandlungsgruppe.	

DUTTON (30) ermittelte 1992 in seiner Metaanalyse eine Visusminderung bei 94 % der operativ behandelten Patienten mit primärem OSM, 78 % erblindeten sogar. Auch in einer großangelegten Studie aus Duisburg (79) mit 73 Patienten, konnte der Visus durch die Operation nicht signifikant beeinflusst werden. Hinzu kommen die hohen Risiken eines lokalen Rezidivs und die diffuse orbitale Ausbreitung entlang des Operations- bzw. Biopsieweges. (2, 30, 46, 54, 62, 96) Die Tabelle 4.20 zeigt einen kleinen Überblick über aktuelle Studien mit primär **chirurgischer Therapie**.

Tabelle 4.20 Überblick über Studie mit chirurgischer Behandlung

Autor	Zeitraum	Anzahl Patienten (w:m)	Alter	Follow-up (Monate)	Ergebnis
SCHICK (79)	1991-2002	73	...	45,4 (6-144)	Sehkraft wurde nicht signifikant beeinflusst. 10 Patienten erhielten p.o. eine Radiatio. Davon konnte bei 5 der Visus erhalten werden.
ROSER, TATAGIBA (75)	1989-2002	24 (7:1)	44 (14-69)	...	Präop. Symptombdauer war negativ korreliert mit dem präop. Visus. In 8 von 16 Fällen (50 %) erhaltener oder gebesserter Visus. Alle hatten rapiden Visusverlust präoperativ. 20 % der Fälle Rückfall mit Visusverschlechterung.
ZHANG (104)		21 (15:6)	39 (12-60)	24-72	Erhalt der Nervenfunktion (Abducens 18/21, Oculomotorius 17/21). Erhalt der Sehfunktion 2/21. Rückfall bei 2/21.

Trotzdem scheint die Chirurgie bei einem sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiv ihre Vorteile zu haben. Besonders bei aggressiv wachsenden Tumoren bei jüngeren Patienten und intrakranieller Expansion, sowie bei rapidem präoperativen Visusverlust kann sie mit Vorteil für den Patienten eingesetzt werden. (30, 54, 62, 75) Auch wird sie bei sehr ausgedehnten intraorbitalen Tumoren und unzureichender Sehfunktion empfohlen (vgl. auch Fall 8 oben). (79)

Ebenfalls hilfreich ist sie bei der Abklärung atypischer, suspekter Läsionen. In allen anderen Fällen scheint die Strahlentherapie mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil die Sehfunktion für einen längeren Zeitraum erhalten zu können. (75)

Die **Nachbestrahlung** inkomplett entfernter Meningeome kann die Tumorkontrollrate verbessern: nach fünf Jahren liegt sie so bei 80-85 %, nach zehn Jahren bei 65-70 % und nach 15 Jahren bei 55 %. (6, 36, 38, 63, 71, 73, 92) Auch die Radiochirurgie und das gamma-knife wurden nach inkompletter Resektion eingesetzt. Sie konnten die therapieassoziierte Morbidität der Operation verbessern und ermöglichten hohe Tumorkontrollraten. (41, 44) Jedoch liegt die Komplikationsrate bei der Radiochirurgie für transiente neurologische Komplikationen zwischen 5-25 %, für bleibende Schäden sogar bei 5-78 % und für die Hirnnekrose bei 4 %. (41, 49, 52, 74, 80, 82, 86, 93) Die Gründe dafür sind die hohe Einzeldosis und die irreguläre Tumorfläche. (10) Zum Vergleich: Das Risiko für eine Hirnnekrose bei einer Strahlentherapie mit 54 Gy (in Fraktionen zu 1,8 Gy) beträgt 0,2 %, untersucht an 1388 Patienten. (11)

Entwicklung anderer Parameter

Es war ein Rückgang der **RAPD**-Häufigkeit (ca. 12 %) nach Strahlentherapie sowohl bei primären, als auch bei sekundären OSM zu verzeichnen. Die Gruppe der Patienten ohne RAPD blieb annähernd gleich, weil bei der Nachuntersuchung viele Angaben (fast ein Viertel) fehlten, vgl. Tabelle 3.41 und Abbildung 3.59.

Auch die **Motilität** hat sich in 23 Fällen gebessert und in drei Fällen verschlechtert, allesamt sekundäre OSM (vgl. Abbildung 3.60). Eine schöne Entwicklung, denn bei BECKER et al. (9) hatte sich während der Nachbeobachtung keine Änderung ergeben. Neurochirurgisch konnte die Funktion des Nervus abducens in 18/21 Fällen (86 %) und die des Nervus oculomotorius in 17/21 Fällen (81 %) erhalten werden (vgl. Tabelle 4.14). (104)

Papillenbefunde: Bei der Nachuntersuchung war zu beobachten, dass insbesondere die Formen des Papillenödems und die partiellen Atrophien abnahmen. Diese Abnahme ging mit einer Zunahme von kompletten Papillenatrophien um gut 10 %, und einer geringen Zunahme der physiologischen Papillen (um knapp 2 %) einher.

Diese Entwicklung könnte zum einen daran liegen, dass durch eine leichte venöse Stauung die Papille vitaler aussieht, als sie in Wirklichkeit ist (vgl. Abbildung 4.29). Nach der RT und Rückgang des Ödems tritt die eigentliche Blässe zutage. Zum anderen ist die Untersuchung und (subjektive) Beurteilung der Papille nicht immer einfach und schwankt deshalb von Untersucher zu Untersucher.

Gegen die Zunahme der totalen Papillenatrophien spricht doch ein wenig die gute Entwicklung des Visus und die Abnahme der RAPD-Häufigkeit. Dennoch, die Gruppe der Patienten mit totaler Papillenatrophie zeigte einen signifikant niedrigeren Visus ($p < 0,01$) und signifikant häufiger einen RAPD ($p = 0,0$) als die Vergleichsgruppe mit physiologischer Papille.

Abbildung 4.29 Verlauf eines Papillenbefundes

Abbildungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. H. Wilhelm, Universitäts-Augenklinik Tübingen

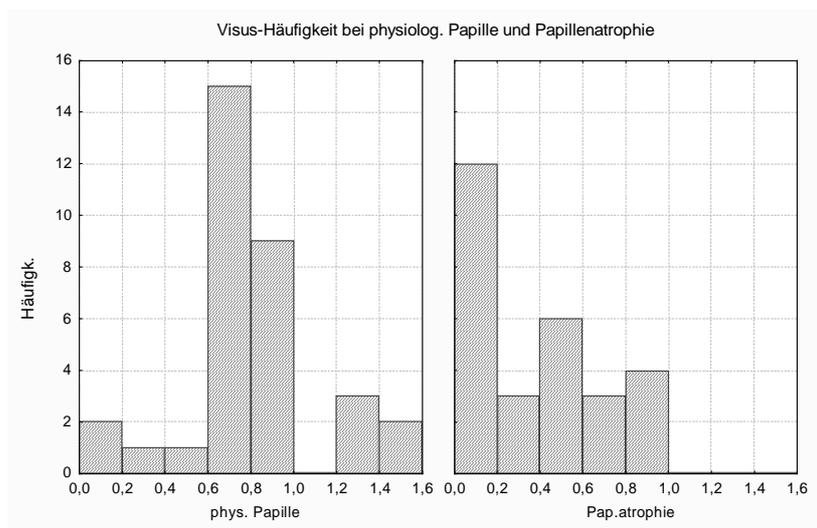


Deutliches Papillenödem vor RT



Partielle Papillenatrophie nach RT

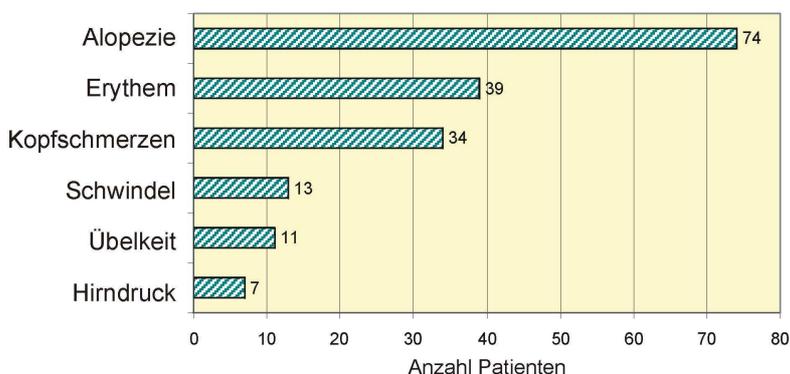
Abbildung 4.30 Visus bei physiologischer Papille und Papillenatrophie



4.7 Therapieassoziierte Nebenwirkungen

4.7.1 Akute Toxizität und Steroidnotwendigkeit

Während der Strahlentherapie wurden insgesamt nur leichte **akute Nebenwirkungen** verzeichnet. An akuten radiogenen Nebenwirkungen waren eine überwiegend nur geringgradige Alopezie, ein Erythem und Kopfschmerzen am häufigsten (vgl. Tabelle 3.35).

Abbildung 4.31 Häufigkeit von akuten Nebenwirkungen (insgesamt)

Die Tabelle 4.21 vergleicht die Häufigkeit der beiden bedeutsamsten akuten Nebenwirkungen Erythem und Alopezie in der Studie von BECKER (9) mit den neu hinzugekommenen 84 Patienten unserer Studie. Besonders bei der Alopezie können wir eine deutlich geringere Häufigkeit aufweisen.

Tabelle 4.21 Akute Toxizität im Vergleich mit BECKER et al. (9)

Kriterium	Diagnose	BECKER		DÖRR	
		Prim. OSM	Sek. OSM	Prim. OSM	Sek. OSM
Erythem		33 %	21 %	35 %	27 %
Alopezie		73 %	75 %	57 %	51 %

In zwei Fällen bildete sich 52 Tage bzw. 93 Tage nach Abschluss der Bestrahlung ein **Hydrocephalus occlusus**, der jeweils durch eine Shunt-Operation entlastet werden musste. Eine Patientin entwickelte dabei akut Hirndrucksymptome (Kopfschmerzen, morgendliches Erbrechen, kleinschrittiges Gangbild). In der durchgeführten Bildgebung zeigte sich ein Verschluss des Aquäduktes, eventuell verursacht durch ein peritumorales Ödem.

4.7.2 Radiogene Spätreaktionen

Zu den möglichen **Komplikationen** einer Strahlentherapie gehören die Strahlenretinopathie, ein trockenes Auge, die Optikusneuritis, eine Iritis und die Katarakt (Strahlenstar). (24) Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig. In zwei Fällen lies sich bei uns eine Sehverschlechterung auf Grund einer sehr dichten Katarakt nachweisen, evtl. im Sinne einer Cataracta complicata. Einen klaren Hinweis auf einen Fall mit Strahlenretinopathie haben wir in unserer Studie nicht.

Das Risiko für eine **Optikusneuritis** hängt sowohl von der Einzel- als auch von der Summendosis ab, wobei die Einzeldosis entscheidender zu sein scheint. (9) Sofern keine Operation am Nervus opticus erfolgt ist, die Einzeldosis unter 2 Gy und die Summendosis zwischen 45 und 50 Gy liegt, beträgt das Risiko für eine Sehverschlechterung weniger als 2 %. (11, 19) Übersteigt die Summendosis 54 Gy, so steigt auch das Risiko für eine Optikusneuropathie auf bis zu 5 %. (37, 68) Jedoch hat PARSON (68) 106 Hals- und Kopftumore mit bis zu 59 Gy bestrahlt, und keine einzige Optikusneuropathie gesehen. Bei fraktionierter Bestrahlung beträgt die mediane und durchschnittliche Latenzzeit bis zum Auftreten von **anterioren ischämischen Optikusneuropathien** 2-4 Jahre; für die Entwicklung einer **postbulbären Optikusneuropathie** durchschnittlich 17 bzw. 28 Monate im Median (1-14 Jahre). (18)

Die beiden, wahrscheinlich radiogen bedingten Optikusneuropathien in unserem Bericht traten nach 22 bzw. 27 Monaten (also ca. nach 2 bzw. 2,5 Jahren) auf. Die applizierte Summendosis lag allerdings in beiden Fällen unter der als toxisch angesehenen Dosis. Vielleicht kam hier zusätzlich eine Vorschädigung der Gefäße im Rahmen einer systemischen Arteriosklerose (z. B. bei Diabetes mellitus oder art. Hypertonie) ins Spiel. Zumindest eine Patientin hatte eine koronare Herzkrankheit, so dass insgesamt von einem schlechten Gefäßstatus ausgegangen werden könnte.

Die **Strahlenretinopathie** führt über eine vaskuläre Schädigung zu den gleichen pathophysiologischen Veränderungen, wie die diabetische Retinopathie: Mikroaneurismen, Lipidexsudationen, ischämische cotton-wool-Areale, später kommt es zur Bildung von Neovaskularisationen, die leicht bluten können. (20) Sie tritt recht selten auf. Fasst man alle behandelten Patienten aus den Studien in Tabelle 4.4 zusammen (276 Patienten), so ergibt sich eine Häufigkeit von 3,3 % (9/276) für eine Strahlenretinopathie. In unserer Studie haben wir, wie gesagt, keinen klaren Hinweis auf den Fall einer Strahlenretinopathie.

Eher **ungewöhnliche Spätkomplikationen** sind Hirnnervenfunktionsstörungen, Hypophysenfunktionsstörungen, Hirnatrophie bis hin zur Hirnnekrose und eine erneute Tumorinduktion (96), die u. U. auch zu höhergradigen Meningeomen führen kann. (56)

Von all diesen genannten Komplikationen konnten wir lediglich eine Zunahme von **Störungen der Hypophysenfunktion** nachweisen. Die Rate betrug zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit (33 Monate) 8,8 % (95 %-KI: $\pm 0,96$), vgl. Abbildung 3.67 und Kapitel 4.7.3.

Zur Dokumentation von **radiogenen Spätreaktionen** erfolgten klinische Kontrolluntersuchungen über durchschnittlich 38 Monate, bzw. 62 Monate in der Subpopulation von BECKER et al. (9). Werden in den frühen Monaten v. a. noch die Alopezie von den Patienten beklagt, so stehen in späteren Monaten Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im Bestrahlungsgebiet, allgemeine Abgeschlagenheit und Leistungsminderung im Vordergrund (vgl. Tabelle 3.38).

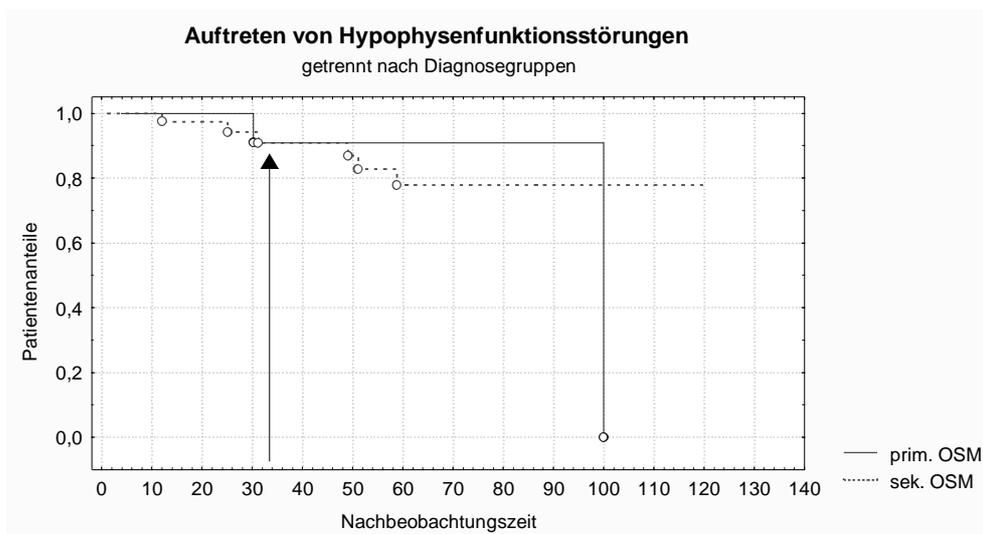
Zusammenfassend sind in unserer Studie als therapiebezogene Komplikationen zwei Katarakte (Strahlenstar) und zwei Optikusneuropathien zu verzeichnen, wobei die letztgenannten sicherlich als die beiden schwersten und unerfreulichsten Nebenwirkungen aufzulisten sind.

4.7.3 Hypophysenfunktion und Hyperprolaktinämie

Vor der Strahlentherapie war bereits bei etwa einem Viertel eine Störung der **Hypophysenfunktion** nachzuweisen, die bei den sekundären OSM häufiger war. Die Häufigkeit von Funktionsstörungen der Hypophyse nahm nach der Strahlentherapie innerhalb eines medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 33 Monaten um ca. 2 % zu, was 10 Patienten entsprach. Die Rate zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit beträgt 8,8 % (vgl. Abbildung 3.67). In allen bis auf einen Fall war die Funktionsstörung neu entstanden, beschränkte sich aber meist auf eine partielle Funktionsstörung. Die neu entstandenen Hypophysenfunktionsstörungen waren bei sekundären OSM häufiger (8,9 % versus 5,3 % bei primären OSM). Eine mögliche Erklärung könnte die größere Nähe des Zielvolumens zum Hypophysenstiel bei sekundären OSM sein.

Die Rate zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit ist in beiden Gruppen aber praktisch identisch, 9,1 % (95 %-KI: $\pm 3,5$) bei primären und 9,2 % (95 %-KI: $\pm 1,4$) bei sekundären OSM (vgl. Abbildung 4.32).

Abbildung 4.32 Auftreten von Hypophysenfunktionsstörungen als Kaplan-Meier-Plot, getrennt nach Diagnosegruppen



Die Hälfte, fünf Patienten, mit Verschlechterung gehörten der Gruppe von BECKER et al. (9) an. Die Tabelle vergleicht wieder die Entwicklung der Hypophysenfunktion bei BECKER mit den neuen Patienten unserer Studie. Die aktuellen Ergebnisse der Patienten aus der damaligen Studie von BECKER sind in der Tabelle integriert. In diesem Vergleich haben wir ein sehr gutes Ergebnis erreicht.

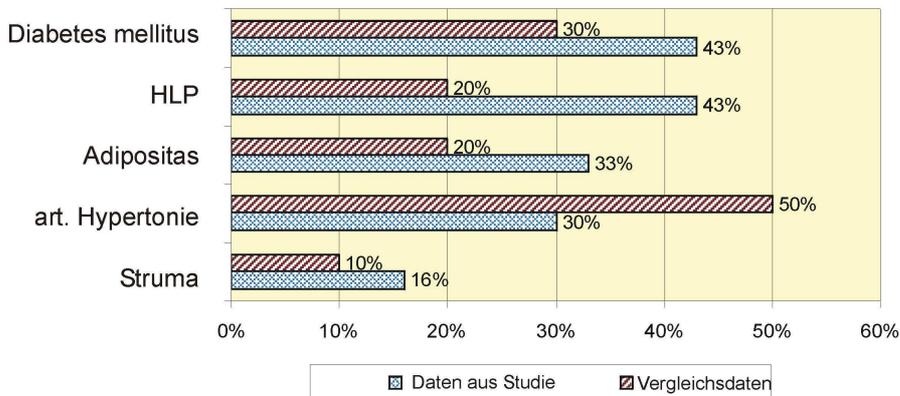
Tabelle 4.22 Entwicklung der Hypophysenfunktion

	Funktionsstörung vor RT		Funktionsstörung nach RT neu
	Partiell	Vollständig	
BECKER (9)			
Prim. OSM	7 %	15 %	2 (14 %) – jetzt: 3 (= 20 %)
Sek. OSM	33 %	12,5 %	2 (8 %) – jetzt: 4 (= 17 %)
DÖRR			
Prim. OSM	5,3 %	0	0
Sek. OSM	5,3 %	7,7 %	5,3 %

Eine funktionelle **Hyperprolaktinämie** trat vor Radiatio besonders häufig bei voroperierten Patienten auf, und hatte insgesamt eine Häufigkeit von 12 %. Bei neun Patienten (9,8 %) trat eine Hyperprolaktinämie erst nach Radiatio auf und ist wahrscheinlich als Reizung des Hypophysenstieles durch die Radiatio im Sinne einer funktionellen Hyperprolaktinämie zu werten.

4.7.4 Andere Erkrankungen und Lebensstatus

Unsere Patienten zeigten häufig Erkrankungen des metabolischen Syndroms, wie arterielle Hypertonie (43,0 %), Diabetes mellitus (16,0 %), Übergewicht (33,0 %) und Hyperlipoproteinämie (30,0 %). Auch eine Struma war mit 43,0 % relativ häufig. Die Häufigkeiten der Begleiterkrankungen liegen jeweils über den beispielsweise im HEROLD (42) „Innere Medizin“ dargelegten Prävalenzen (vgl. Abbildung 4.33).

Abbildung 4.33 Häufige Begleiterkrankungen

Keiner unserer Patienten ist ursächlich an seinem OSM oder erkennbar an den Folgen der Bestrahlung verstorben. Dies entspricht doch ganz gut der in DUTTONS Metaanalyse postulierten Gesamtmortalität von 0 % für OSM.

4.8 Schlussfolgerung

Die Strahlentherapie hat sich seit einigen Jahrzehnten ihren Platz in der Behandlung von OSM gesichert. Auch unsere Ergebnisse unterstreichen, dass die RT im Vergleich mit den Erfolgsaussichten und Nebenwirkungsprofilen anderer Therapieoptionen (Beobachtung, Chirurgie, Radiochirurgie) eine geeignete Therapie ist, um mit tolerierbaren Nebenwirkungen ein akzeptables Ergebnis zu erzielen.

Nebenwirkungen und Progressionsfälle treten häufig erst sehr spät auf, so dass in den nächsten Jahren Studien mit noch längeren Nachsorgezeiten erforderlich sein werden, um den Erfolg der Therapie weiter zu untermauern.

5 Zusammenfassung

1-2 % aller Meningeome sind OSM. Die Diagnosestellung beruht weitgehend auf dem klinischen und radiologischen Erscheinungsbild und birgt deshalb die Gefahr, eine als OSM verkannte andere Erkrankung zu bestrahlen, die so nicht suffizient behandelt ist, und zur Progredienz führt. In einigen Fällen kann so eine genaue differenzialdiagnostische laborchemische oder sogar bioptische Abklärung sinnvoll sein.

Wir konnten zeigen, dass über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 50,1 Monaten durch eine fraktionierte stereotaktische RT bei Patienten mit einem OSM oder KBM ein weiteres Tumorwachstum (zu 95 %) verhindert, der Visus auf dem betroffenen Auge (zu 92 %) erhalten und ein signifikanter Rückgang des Gesichtsfelddefektes erreicht werden kann. Auch die Motilität kann positiv beeinflusst werden. Die Rückfallrate liegt bei ≤ 5 %, und ist damit im Vergleich geringer als bei alleiniger Operation oder klinischer Beobachtung.

Das Risiko für einen radiologischen Progress scheint in jüngeren Jahren und bei Voroperationen größer zu sein.

Visusverschlechterungen sind dabei unabhängig von einem Progress in der Bildgebung. Ursächlich gehen die Visuseinbußen nur selten auf Schädigung durch den Tumor oder therapieassoziierte Ursachen zurück. Meist sind systemische Ursachen oder Altersveränderungen dafür verantwortlich. Tumorbedingte Visusminderungen treten später auf, als vermeintlich radiogene (z. B. Optikusneuropathie). Patienten mit insgesamt schlechtem Gefäßstatus (z. B. im Rahmen eines Diabetes mellitus) zeigen möglicherweise auch eine schlechtere funktionelle Entwicklung.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind meist nur leicht und transient. Wenngleich selten, so muss doch mit dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, wie ein operationspflichtiger Hydrocephalus ($2/122 = 1,6$ %) oder Optikusneuropathien ($2/122 = 1,6$ %) gerechnet werden. Ebenfalls

therapiebezogen treten Katarakte ($2/122 = 1,6 \%$) und Hypophyseninsuffizienzen (2 %) auf. Nach Analysen der Literatur muss bei ca. 3 % (9/276) mit dem Auftreten einer Strahlenretinopathie gerechnet werden, obgleich wir in unserer Studie keinen Fall sahen.

Da aber viele Nebenwirkungen und Rückfälle erst sehr verzögert auftreten, sind dringend entsprechend große Studien mit längeren Nachsorgezeiten erforderlich.

Nach eingehender Literaturrecherche zeigt sich für die Therapie des OSM eine klare Tendenz zu einem symptomabhängigen Vorgehen:

Bei milder oder fehlender Visusminderung oder in Fällen ohne fortschreitende Visusverschlechterung scheint die klinische Beobachtung eine angemessene Vorgehensweise zu sein.

In einigen bestimmten, sorgfältig ausgewählten Fällen kann auch die Chirurgie gute Ergebnisse erzielen. Dies könnten nach der aktuellen Datenlage besonders junge Patienten und Patienten mit einer großen intrakraniellen Tumormasse sein. Aber auch hier kann die adjuvante Strahlentherapie einen positiven Effekt auf das Ergebnis haben.

Insgesamt unterstreicht diese Studie das Ergebnis vieler anderer Studien mit vergleichbarem Behandlungskonzept, und betont die Etablierung der RT in der Therapie von OSM und KBM. So sei allen betroffenen gewünscht, dass sie von dieser Therapie profitieren, damit es nicht mehr heißen muss:

„The loss of vision in patients with OSM is only a matter of time.“ (79)

6 Appendices

6.1 Abkürzungsverzeichnis

95 %-KI	-	95 %-Konfidenzintervall
CT	-	Computertomographie
CTV	-	Clinical target volume (= klinisches Zielvolumen): Volumen, in dem ein bestimmtes radioonkologisches Therapieziel erreicht werden soll.
GTV	-	Gross tumor volume (= Tumolvolumen): Das mit diagnostischen Methoden nachweisbare Tumorgewebe.
IOP	-	Intraokularer Druck, intra ocular pressure
KBM	-	Keilbeinmeningeom
KM	-	Kontrastmittel
MRT	-	Magnetresonanz-Tomographie (Kernspintomographie)
NF	-	Neurofibromatose
OSM	-	Optikuscheidenmeningeom
PTV	-	Planning target volume (= Planungszielvolumen): Es enthält neben dem klinischen Zielvolumen einen Sicherheitsabstand.
RAPD	-	Relativer afferenter Pupillendefekt
RT	-	Radiotherapie, Strahlentherapie
Stabw.	-	Standardabweichung

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Neue WHO-Klassifikation der Hirntumore (n. KLEIHUES und CAVENEE, 2000)	9
Abbildung 1.2 Häufigkeit von Hirntumoren (14)	10
Abbildung 1.3 Bevorzugte Meningeomlokalisationen	11
Abbildung 1.4 Keilbeimflügelmeningeom in der MRT	13
Abbildung 1.5 Histologie des Meningeoms	14
Abbildung 1.6 Primäres und sekundäres OSM in der MRT.....	17
Abbildung 1.7 Papillenödem und Papillenatrophie	19
Abbildung 1.8 optoziliare Shuntgefäße	19
Abbildung 1.9 Radiologische Merkmale von OSM.....	21
Abbildung 1.10 Darstellung eines primären OSM in der MRT.....	21
Abbildung 1.11 Primäres OSM vor und nach Radiatio.....	27
Abbildung 2.1 Diagnosegruppen.....	32
Abbildung 2.2 Erfassung des Patientenstatus vor Radiotherapie.....	34

Abbildung 2.3 Modifiziertes ESTERMAN-Gitter	36
Abbildung 2.4 Skotom-Klassifikation	37
Abbildung 2.5 Erfassung des Patientenstatus nach Radiotherapie	40
Abbildung 2.6 Datenerhebungsbogen	43
Abbildung 3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation (in Prozent)	46
Abbildung 3.2 Häufigkeit der Diagnosegruppen	46
Abbildung 3.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose (Gesamtpopulation)	47
Abbildung 3.4 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Geschlecht	48
Abbildung 3.5 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Diagnose	49
Abbildung 3.6 Alter bei Erstdiagnose bei bilateralen OSM	49
Abbildung 3.7 Verteilung der anamnestischen Symptombdauer	50
Abbildung 3.8 Anamnestische Symptombdauer, gruppiert nach Diagnose	51
Abbildung 3.9 Symptombhäufigkeit in bestimmten Diagnosegruppen	52
Abbildung 3.10 Tumorbolumen	53
Abbildung 3.11 Tumorbfläche, gesamt	54
Abbildung 3.12 Tumorbfläche	55
Abbildung 3.13 Alter bei Patienten mit uni- bzw. bilateralem, primärem OSM	56
Abbildung 3.14 Alter bei uni- bzw. bilateralem sek. OSM	57
Abbildung 3.15 Tumorborausdehnung bei primären und sekundären OSM	58
Abbildung 3.16 Anzahl Operationen, gruppiert nach Diagnose	59
Abbildung 3.17 Anteil operierter und nicht-operierter Patienten in bestimmten Zeitintervallen	60
Abbildung 3.18 Histologische Befunde	61
Abbildung 3.19 Visus vor RT, ipsilateral	62
Abbildung 3.20 Visus ipsilateral vor RT, gruppiert nach Diagnose	63
Abbildung 3.21 Visus vor RT, kontralateral	64
Abbildung 3.22 Visus vor RT, Vergleich ipsi- und kontralateral	64
Abbildung 3.23 RAPD-Häufigkeit	66
Abbildung 3.24 Motilität ipsilateral	66
Abbildung 3.25 IOP am erkrankten und gesunden Auge	68
Abbildung 3.26 Exophthalmus im Vergleich zur Gegenseite	69
Abbildung 3.27 Häufigkeit von Gesichtsfeldebefunden vor RT, ipsilateral	71
Abbildung 3.28 Häufigkeit von Gesichtsfeldebefunden vor RT, kontralateral	72
Abbildung 3.29 Ausmaß des Gesichtsfeldebefundes ipsilateral – alle Verfahren	73
Abbildung 3.30 Ausmaß des Gesichtsfeldebefundes bei verschiedenen Verfahren, ipsilateral	74
Abbildung 3.31 Ausmaß des Gesichtsfeldebefundes ipsilateral, gruppiert nach Diagnose und Verfahren	74
Abbildung 3.32 Ausmaß des Gesichtsfeldebefundes kontralateral – alle Verfahren	75
Abbildung 3.33 Ausmaß des Gesichtsfeldebefundes bei verschiedenen Verfahren, kontralateral	76

Abbildung 3.34 Ausmaß des Gesichtsfelddefektes kontralateral, gruppiert nach Diagnose und Verfahren.....	76
Abbildung 3.35 Dauer der Strahlentherapie	79
Abbildung 3.36 Dosisminima im Zielvolumen zweiter Ordnung.....	81
Abbildung 3.37 Dosismaxima im Zielvolumen zweiter Ordnung.....	82
Abbildung 3.38 Dosisminima der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung.....	83
Abbildung 3.39 Dosismaxima der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung.....	84
Abbildung 3.40 Nachbeobachtungszeiten	87
Abbildung 3.41 Nachbeobachtungszeiten - Subpopulation BECKER et al.	88
Abbildung 3.42 Auftreten von Alopezie als Kaplan-Meier-Plot	89
Abbildung 3.43 Auftreten von Schmerzen als Kaplan-Meier-Plot.....	90
Abbildung 3.44 Auftreten von Leistungsminderung als Kaplan-Meier-Plot	90
Abbildung 3.45 Auftreten von Sensibilitätsstörungen als Kaplan-Meier-Plot	90
Abbildung 3.46 Tumorstatus in der Bildgebung – Gesamtpopulation.....	91
Abbildung 3.47 Progressionsfreies Überleben als Kaplan-Meier-Plot	92
Abbildung 3.48 Tumorstatus in der Bildgebung – Subpopulation BECKER et al.....	92
Abbildung 3.49 Progressionsfreies Überleben in der Subpopulation Becker et al.	93
Abbildung 3.50 Visus nach RT, ipsilateral.....	94
Abbildung 3.51 Visus vor und nach RT, ipsilateral	94
Abbildung 3.52 Auftreten von ipsilateraler Visusverschlechterung als Kaplan-Meier-Plot.....	95
Abbildung 3.53 Visus nach RT, kontralateral.....	96
Abbildung 3.54 Visus vor und nach RT, kontralateral	96
Abbildung 3.55 Visus nach RT - Subpopulation BECKER et al.....	97
Abbildung 3.56 Visus vor und nach RT, ipsilateral – Subpopulation BECKER et al.....	97
Abbildung 3.57 Visus vor und nach RT, kontralateral – Subpopulation BECKER et al.....	98
Abbildung 3.58 Auftreten von Visusverschlechterung in der Subpopulation Becker als Kaplan-Meier-Plot	98
Abbildung 3.59 RAPD-Häufigkeit vor und nach RT	99
Abbildung 3.60 Motilität vor und nach RT, ipsilateral	100
Abbildung 3.61 Papillenbefunde vor und nach RT, ipsilateral.....	101
Abbildung 3.62 Papillenbefunde vor und nach RT, kontralateral.....	102
Abbildung 3.63 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral – alle Verfahren.....	103
Abbildung 3.64 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral – Rasterperimetrie.....	103
Abbildung 3.65 Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, kontralateral – alle Verfahren.....	104
Abbildung 3.66 Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor und nach RT, ipsilateral	105
Abbildung 3.67 Auftreten von Hypophysenfunktionsstörungen	107
Abbildung 3.68 Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie vor und nach RT.....	107
Abbildung 4.1 Weibliche Prädominanz in den Diagnosegruppen.....	110
Abbildung 4.2 Altersverteilung als Histogramm	110

Abbildung 4.3 Häufigkeit von Symptomen beim OSM	112
Abbildung 4.4 Symptombdauer und Tumorfläche.....	114
Abbildung 4.5 Visus vor RT, ipsilateral, gruppiert nach Diagnose	116
Abbildung 4.6 Papillenbefunde vor RT, ipsilateral	117
Abbildung 4.7 Häufigkeit eines RAPDs und von Motilitätsstörungen.....	118
Abbildung 4.8 IOP bei primären und sekundären OSM	118
Abbildung 4.9 Konzentrische Einengung in der Perimetrie	120
Abbildung 4.10 Beispiel einer Bestrahlungsplanung.....	126
Abbildung 4.11 Häufigkeit von Bestrahlungsindikationen, gruppiert nach Diagnose.....	127
Abbildung 4.12 Auftreten der Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot getrennt nach Population	129
Abbildung 4.13 Altersstruktur in der Gruppe mit/ohne Progress	130
Abbildung 4.14 Auftreten der radiologischen Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot, gruppiert nach Alter	131
Abbildung 4.15 Auftreten der radiologischen Progressionsfälle als Kaplan-Meier-Plot, gruppiert nach Anzahl der Operationen.....	132
Abbildung 4.16 Tumorgröße in der Gruppe mit/ohne Progress.....	133
Abbildung 4.17 Applizierte Summendosis.....	134
Abbildung 4.18 Veränderung des Visus in Visusstufen, ipsilateral.....	138
Abbildung 4.19 Auftreten von Visusminderung als Kaplan-Meier-Plot, bei vorliegen bzw. fehlen eines Diabetes mellitus	139
Abbildung 4.20 Altersspektrum, gruppiert nach Visusentwicklung	140
Abbildung 4.21 Auftreten von Visusverschlechterung in verschiedenen Altersgruppen.....	141
Abbildung 4.22 Auftreten von Visusverschlechterung bei operierten und nicht-operierten Patienten	142
Abbildung 4.23 Tumorgröße, gruppiert nach Visusentwicklung	143
Abbildung 4.24 Entwicklung des Gesichtsfeldes, ipsilateral.....	145
Abbildung 4.25 Korrigierte Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von ipsilateraler Visusminderung	148
Abbildung 4.26 Änderung des Visus in Visusstufen, kontralateral.....	149
Abbildung 4.27 Entwicklung des Gesichtsfeldes, kontralateral	149
Abbildung 4.28 Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten von Visusminderung, ipsi- und kontralateral, korrigiert	151
Abbildung 4.29 Verlauf eines Papillenbefundes	158
Abbildung 4.30 Visus bei physiologischer Papille und Papillenatrophie	158
Abbildung 4.31 Häufigkeit von akuten Nebenwirkungen (insgesamt).....	159
Abbildung 4.32 Auftreten von Hypophysenfunktionsstörungen als Kaplan-Meier-Plot, getrennt nach Diagnosegruppen	162
Abbildung 4.33 Häufige Begleiterkrankungen	164

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Meningeale Tumore 9530 (Auswahl)	8
Tabelle 1.2 Typische Klinik bei Meningeomen (14, 56, 40).....	12
Tabelle 1.3 Radiologische Zeichen benignen und malignen Wachstums (56).....	12
Tabelle 1.4 Ergebnisse von TURBIN et al. (96).....	28
Tabelle 2.1 Strahlentherapeutische Zielvolumina	39
Tabelle 2.2 Common Terminology Criteria for Adverse Events, Vers. 3.0 (2003).....	39
Tabelle 3.1 Geschlechtsspezifische Häufigkeit der Diagnosegruppen	46
Tabelle 3.2 Alter bei Erstdiagnose (in Jahren).....	47
Tabelle 3.3 Alter bei Erstdiagnose, gruppiert nach Diagnose (in Jahren).....	48
Tabelle 3.4 Anamnestische Symptombdauer, gruppiert nach Diagnose	50
Tabelle 3.5 Symptommhäufigkeit in bestimmten Diagnosegruppen.....	51
Tabelle 3.6 Lokalisation, gruppiert nach Diagnose	53
Tabelle 3.7 Tumorfläche (in cm ²)	54
Tabelle 3.8 Symptombdauer und Tumorfläche.....	55
Tabelle 3.9 Tumorausdehnung bei primären OSM.....	56
Tabelle 3.10 Tumorausdehnung bei sekundären OSM.....	57
Tabelle 3.11 Operationshäufigkeit, gruppiert nach Diagnose.....	58
Tabelle 3.12 Datum der Erstdiagnose und Anzahl an Operationen.....	59
Tabelle 3.13 Histologische Befunde, gruppiert nach Diagnose	60
Tabelle 3.14 Visus vor RT, ipsilateral.....	61
Tabelle 3.15 Visus vor RT, ipsilateral, gruppiert nach Diagnose	62
Tabelle 3.16 Visus vor RT, kontralateral	64
Tabelle 3.17 Subjektive und objektive Visusminderung	65
Tabelle 3.18 RAPD-Häufigkeit, gruppiert nach Diagnose	65
Tabelle 3.19 Motilitätseinschränkung, gruppiert nach Diagnose	67
Tabelle 3.20 IOP bei primären und sekundären OSM (in mmHg)	67
Tabelle 3.21 Exophthalmus im Vergleich zur Gegenseite.....	68
Tabelle 3.22 Papillenbefunde ipsilateral, gruppiert nach Diagnose	69
Tabelle 3.23 Häufigkeit von Geräten bei der Perimetrie	70
Tabelle 3.24 Klassifizierung der Gesichtsfeldbefunde ipsilateral.....	71
Tabelle 3.25 Klassifizierung der Gesichtsfeldbefunde kontralateral	72
Tabelle 3.26 Ausmaß der Gesichtsfelddefekte ipsilateral (in Prozent der Testorte).....	73
Tabelle 3.27 Ausmaß der Gesichtsfelddefekte kontralateral (in Prozent der Testorte)	75
Tabelle 3.28 Netzhautveränderungen	77
Tabelle 3.29 Häufigkeit von Hypophysenfunktionsstörungen, gruppiert nach Diagnose	77
Tabelle 3.30 Häufigkeit der Bestrahlungsfelder in den Zielvolumina	80

Tabelle 3.31	Verwendete Zielvolumenkonzepte.....	80
Tabelle 3.32	Dosisverteilung im Zielvolumen zweiter Ordnung.....	81
Tabelle 3.33	Dosisverteilung der Boostdosis im Zielvolumen erster Ordnung.....	82
Tabelle 3.34	Steroidmedikation	85
Tabelle 3.35	Akute radiogene Nebenwirkungen	85
Tabelle 3.36	Nachbeobachtungszeiten – Überblick (in Monaten)	86
Tabelle 3.37	Nachbeobachtungszeiten – Subpopulation BECKER et al.....	87
Tabelle 3.38	Beklagte Beschwerden bei der Kontrolluntersuchung	89
Tabelle 3.39	Visus vor und nach RT, ipsilateral.....	94
Tabelle 3.40	Visus vor und nach RT, kontralateral	96
Tabelle 3.41	RAPD-Häufigkeit vor und nach RT	99
Tabelle 3.43	Motilität vor und nach RT, ipsilateral.....	100
Tabelle 3.43	Papillenbefunde vor und nach RT, ipsilateral	101
Tabelle 3.44	Papillenbefunde vor und nach RT, kontralateral.....	102
Tabelle 3.45	Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, ipsilateral	103
Tabelle 3.46	Gesichtsfelddefekt vor und nach RT, kontralateral.....	104
Tabelle 3.47	Häufigkeit von Gesichtsfeldbefunden vor und nach RT, ipsilateral	105
Tabelle 3.48	Entwicklung der Hypophysenfunktion	106
Tabelle 3.49	Häufigkeit der Hyperprolaktinämie vor und nach Radiatio	107
Tabelle 3.50	Lebensstatus.....	108
Tabelle 3.51	Nebenerkrankungen.....	108
Tabelle 4.1	Patientenalter bei Erstdiagnose – Vergleich mit BECKER (9) (in Jahren)	111
Tabelle 4.2	Anamnestische Symptombdauer – Vergleich mit BECKER (9)	113
Tabelle 4.3	Visus bei Erstvorstellung im Vergleich	115
Tabelle 4.4	Überblick über Studien mit strahlentherapeut. Behandlung.....	123
Tabelle 4.5	ANDREW's Behandlungs- und Vergleichsgruppe (3).....	124
Tabelle 4.6	Studie BECKER et al. - Funktionelles Ergebnis (9).....	125
Tabelle 4.7	Tumorkontrolle, gruppiert nach Diagnose	128
Tabelle 4.8	Altersspektrum in der Gruppe mit/ohne Progress (in Jahren)	130
Tabelle 4.9	Tumorstatus mit/ohne Operation	132
Tabelle 4.10	Tumorfläche in der Gruppe ohne/mit Progress.....	132
Tabelle 4.11	Applizierte Summendosis in der Gruppe ohne bzw. mit Progression	133
Tabelle 4.12	Radiologische Tumorkontrolle im Vergleich	136
Tabelle 4.13	Visusverschlechterung mit/ohne Diabetes	139
Tabelle 4.14	Altersspektrum, gruppiert nach Visuentwicklung	140
Tabelle 4.15	TumorgroÙe, gruppiert nach Visuentwicklung	143
Tabelle 4.16	Applizierte Dosis in bestimmten Volumina im Fall 8	147
Tabelle 4.17	Funktionelles Ergebnis in verschiedenen Studien	152
Tabelle 4.18	Funktionelles Ergebnis im Vergleich mit BECKER (9).....	153

Tabelle 4.19 Vergleichsstudie von LANDERT (51).....	155
Tabelle 4.20 Überblick über Studie mit chirurgischer Behandlung	155
Tabelle 4.21 Akute Toxizität im Vergleich mit BECKER et al. (9)	159
Tabelle 4.22 Entwicklung der Hypophysenfunktion	163

7 Literaturverzeichnis

- 1 **Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A (1990)**
The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults
J Neurosurg [73], Seite 502-512
- 2 **Alper MG (1981)**
Management of primary optic nerve sheath meningiomas. Current status: therapy in controversy
J Clin Neuroophthalmol [1], Seite 101-117
- 3 **Andrews DW, Faroozan R, Yang B, Hudes R, Werner-Wasik M, Kim S, Sergott R, Savino PJ, Shields J, Downes B, Simeone FA, Goldman HW, Curran W (2002)**
Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: Preliminary observation of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without surgery
Neurosurg [51], Seite 890-904
- 4 **Arienta C, Caroli M, Crotti F, Villani R (1990)**
Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old
Acta Neurochir. (Wien) [107], Seite 47
- 5 **Augspurger ME, Teh BS, Uhl BM (1991)**
Conformal intensity modulated radiation therapy for the treatment of optic nerve sheath meningioma
Int J Radiat Oncol Biol Phys [45S], Seite 324
- 6 **Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB (1987)**
Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas
Neurosurg [20], Seite 525-528
- 7 **Baumert BG, Norton IA, Davis JB (2003)**
Intensity-modulated stereotactic radiotherapy vs stereotactic conformal radiotherapy for the treatment of meningiomas located predominantly in the skull base
J Radiat Oncol Biol Phys [57], Seite 580-592
- 8 **Baumert BG, Salvador V, Studer G, Mirimanoff RO, Davis B, Landau K, Ducrey N, Arruga J, Lambin P, Pica A (2004)**
Early improvements in vision after fractionated stereotactic radiotherapy for primary optic nerve sheath meningioma
Radiother Oncol [72], Seite 169-174
- 9 **Becker G, Jeremic B, Pitz S, Buchgeister M, Wilhelm H, Schiefer U, Paulsen F, Zrenner E, Bamberg M (2002)**
Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma
Int J Oncology Biol Phys [54], Seite 1422-1429
- 10 **Becker G, Kortmann RD, Duffner F (1998)**
High precision external radiotherapy of brain tumors
Onkologie [21], Seite 290-297
- 11 **Becker G, Kortmann RD, Kocher M (2002)**
Rating of radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma
Strahlenther Onkol, in press

- 12 **Beller AJ, Feinsod M, Sakar A (1972)**
The possible relation between smalldose irradiation to the scalp an intracranial meningiomas
Lancet [1], Seite 277
- 13 **Benedict WL (1922)**
Tumors and cysts arising near the apex of the orbit
Am J Ophthalmol [6], Seite 183-201
- 14 **Berlit P, Röther J (1999)**
Klinische Neurologie
Springer, Seite 634-635 und 651-655
- 15 **Böcker W, Denk H, Heitz PK (2004)**
Pathologie
Urban & Fischer, Seite 365-366
- 16 **Bohuslavizki K, Brenner W, Behnke A, Wolf H, Tinnemeyer S, Mehdorn HM, Henze E (1996)**
Somatostatinrezeptor-Szintigraphie in der Differentialdiagnose des Meningeoms bei unklarem MRT
Nucl Med [35], Seite A47
- 17 **Bohuslavizki K, Brenner W, Braunsdorf WEK, Behnke A (1996)**
Somatostatin receptor scintigraphy in differential diagnosis of meningioma
Nucl Med Commun [17], Seite 302-310
- 18 **Borruat FX, Schatz NJ, Glaser JS (1996)**
Radiation optic neuropathy: Report cases, role of hyperbaric oxygen, and literature review
Neuro-Ophthalmology [16], Seite 255-266
- 19 **Brada M, Rajan B, Traisch D (1993)**
The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas
Clin Endocrinol [38], Seite 571-578
- 20 **Buhl R, Hasan A, Behnke A, Mehdorn HM (2000)**
Results in the operative treatment of elderly patients with intracranial meningioma
Neurosurg Rev [23], Seite 25-29
- 21 **Byrne SF, Green RL (2002)**
Ultrasound of the eye and the orbit
St. Louis, Mosby
- 22 **Cameron EW (1994)**
Transient ischaemic attacks due to meningioma: report of 4 cases
Clin Radiol [49], Seite 416-418
- 23 **Capo H, Kupersmith MJ (1991)**
Efficacy and complications of radiotherapy of anterior visual pathway tumors
Neurol Clin [9], Seite 179-203
- 24 **Carrasco JR, Penne RB (2004)**
Optic nerve sheath meningiomas and advanced treatment options
Curr Opin Ophthalmol [15], Seite 406-410

- 25 **Clark WC, Theofilos CS, Fleming JS (1989)**
Primary optic nerve sheath meningiomas: report of nine cases
J Neurosurg [70], Seite 37-40
- 26 **Cohn EM (1983)**
Optic nerve sheath meningioma: Neuroradiologic findings
J Clin Neuroophthalmol [3], Seite 85-89
- 27 **Cushing H, Eisenhardt L (1938)**
Meningiomas: their classification, regional behavior, life history, and surgical end results.
Springfield [3]
- 28 **D'Alena PR (1964)**
Primary orbital meningioma
Arch Ophthalmol [1], Seite 832-833
- 29 **Dutton JJ (1991)**
Optic nerve gliomas and meningiomas
Neurol Clin [1], Seite 163-177
- 30 **Dutton JJ (1992)**
Optic nerve sheath meningiomas
Surv Ophthalmol [37], Seite 167-183
- 31 **Dyke CG, Davidoff LM (1942)**
Roentgen treatment of diseases of the nervous system
Philadelphia: Lea & Felbinger, Seite 143
- 32 **Egan RA, Lessell S (2002)**
A contribution to the natural history of optic nerve sheath meningiomas
Arch Ophthalmol [120], Seite 1505-1508
- 33 **Eng YT, Albright NW, Kuwahara G (1992)**
Precision radiation therapy for optic nerve sheath meningiomas
Int J Radiat Oncol Biol Phys [22], Seite 1093-1098
- 34 **Fox B, Pacheco P, DeMonte F (2005)**
Carcinoma of the breast metastatic to the optic nerve mimicking an optic nerve sheath meningioma: case report and review of the literature
Skull Base [15], Seite 281-287
- 35 **Gabibov GA, Blinkov SM, Tscherekayev VA (1988)**
The management of optic nerve meningiomas and gliomas
J Neurosurg [68], Seite 889-893
- 36 **Glaholm J, Bloom HJG, Crow JH (1990)**
The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: The Royal Marsden Hospital experience with 186 patients
Int J Radiat Oncol Biol Phys [18], Seite 755-761
- 37 **Goldsmith BJ, Rosenthal SA, Wara WM (1992)**
Optic neuropathy after irradiation of meningioma
Radiology [185], Seite 71-76

- 38 **Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB (1994)**
Postoperative irradiation of subtotally resected meningiomas: A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990
J Neurosurg [80], Seite 195-201
- 39 **Guth-Tougelidis B, Müller St, Mehdorn HM, Knust KJ, Dutschka K (1995)**
Anreicherung von DL-3 123 I-Iodo-Methyltyrosine zum Nachweis von Hirntumorrezidiven
NuklearMedizin [34], Seite 71-75
- 40 **Haddad G, Chamoun RB (2005)**
Meningioma
emedicine, topic 209
- 41 **Hakim R, Alexander E, Loeffler JS (1998)**
Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas
Neurosurg [42], Seite 446-454
- 42 **Herold G, Deuss U, Kindler J, Mödder G (2007)**
Innere Medizin
Herold und Mitarbeiter (Herausgeber), Seite 249, 585, 589 und 613
- 43 **Hollenhorst RW Jr, Hollenhorst RW Sr, MacCarty CS (1977)**
Visual prognosis of optic nerve sheath meningiomas producing shunt vessels on the optic disc: The Hoyt-Spencer-Syndrom
Trans Am Ophthalmol Soc [75], Seite 141-163
- 44 **Hudgins WR, Barker JL, Schwartz DE (1966)**
Gamma knife treatment of 100 consecutive meningiomas
Stereotact Funct Neurosurg [66], Seite 121-128
- 45 **Ito M, Ishizawa A, Miyaoka M (1988)**
Intraorbital meningiomas: Surgical management and role of radiation therapy
Surg Neurol [92], Seite 448-453
- 46 **Karp LA, Zimmermann LE, Borit A (1974)**
Primary intraorbital meningiomas
Arch Ophthalmol [91], Seite 24-28
- 47 **Kennerdell JS, Maroon JC, Malton M (1988)**
The management of optic nerve sheath meningiomas
Am J Ophthalmol [106], Seite 450-457
- 48 **Knight CL, Hoyt WF, Wilson CB (1972)**
Syndrom of incipient prechiasmal optic nerve compression. Progress toward early diagnosis and surgical management
Arch Ophthalmol [87], Seite 1-11
- 49 **Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ (1991)**
Stereotactic radiosurgery of meningiomas
J Neurosurg [74], Seite 552-559
- 50 **Kupersmith MJ, Warren FA, Newall J (1987)**
Irradiation of meningiomas of the intracranial anterior visual pathway
Ann Neurol [21], Seite 131-137

- 51 **Landert M, Baumert BG, Bosch MM, Lütolf U, Landau K (2005)**
The visual impact of fractionated stereotactic conformal radiotherapy on seven eyes with optic nerve sheath meningiomas
J Clin Neuroophthalmol [25], Seite 86-91
- 52 **Leber KA, Bergloff J, Pendl G (1998)**
Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery
J Neurosurg [88], Seite 43-50
- 53 **Lui JK, Forman S, Hershewe GL, Moorthy CR, Benzil DL (2002)**
Optic nerve sheath meningiomas: Visual improvement after stereotactic radiotherapy
Neurosurgery [5], Seite 950-957
- 54 **Maroon JC, Kennerdell JS, Vidovich DV (1994)**
Recurrent sphenoidal meningiomas
J Neurosurg [80], Seite 202-208
- 55 **Mehdorn HM, Buhl R (2002)**
Neue Aspekte der Therapie intrakranieller Meningeome
Aktuelle Neurologie, Thieme Verlag, Seite 73-74
- 56 **Mehdorn HM, Buhl R (2005)**
Meningeome des Zentralnervensystems
brainstorm - Neuro-onkologische Informationen der Deutschen Hirntumorhilfe e.V. [2], Seite 4-11
- 57 **Mehdorn HM, Holtz R, Husemann M, Reinhardt V, Grote W (1984)**
Long-term follow-up after operations on intracranial meningiomas
Neurosurgery [12], Seite 164-171
- 58 **Mehdorn HM, Kusatz B, Grote W (1989)**
Spontanverlauf bei Patienten mit nicht-operierten intrakraniellen Meningeomen und Operationsindikation im Altersbezug
Verhndl Dt Ges f Neurologie [5], Fischer HC (Eds), Seite 306-309
- 59 **Mehdorn HM, Schrader B, Nabavi A, Hempelmann R (2000)**
Neuronavigation im Bereich der Schädelbasis
Laryngo-Rhino-Otol [79], Seite 404-411
- 60 **Miller NR (2002)**
The evolving management of optic nerve sheath meningiomas
Br J Ophthalmol [86], Seite 1198
- 61 **Miller NR (2006)**
New concepts in the diagnosis and management of optic nerve sheath meningioma
J Neuroophthalmol [26], Seite 200-208
- 62 **Miller NR, Newman NJ (1998)**
Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology
Baltimore [5], Williams & Wilkins
- 63 **Mirabell R, Lingood RM, de la Monte S (1992)**
The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas
J Neuro-Oncol [13], Seite 157-164

- 64 **Mondon H, Hamard H, Sales J (1985)**
Place de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes du nerf optique
Bull Soc Ophthalmol Fr [85], Seite 379,382
- 65 **Moyer PD, Golnik KC, Breneman J (2000)**
Treatment of optic nerve sheath meningioma with three-dimensional conformal radiation
Ophthalmol [129], Seite 694-696
- 66 **Narayan S, Cornblath WT, Sandler HM (2003)**
Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy for optic nerve sheath meningioma
Int J Oncol Biol Phys [56], Seite 537-543
- 67 **Newell FW, Beamon TC (1958)**
Ocular signs of meningiomas
Am J Ophthalmol [45], Seite 30-40
- 68 **Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR (1994)**
Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors
Int J Radiat Oncol Biol Phys [30], Seite 755,763
- 69 **Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR (1994)**
Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: Analysis of time-dose
Int J Radiat Oncol Biol Phys [30], Seite 753-763
- 70 **Peele KA, Kennerdell JS, Maroon JC (1996)**
The role of postoperative irradiation in the management of sphenoid wing meningiomas : A 20-year experience
Ophthalmology [103], Seite, 1761-1767
- 71 **Petty AM, Kun LE, Meyer GA (1985)**
Radiation therapy for incompletely resected meningiomas
J Neurosurg [62], Seite 502-507
- 72 **Pitz S, Becker G, Schiefer U, Wilhelm H, Jeremic B, Bamberg M, Zrenner E (2002)**
Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative
Br J Ophthalmol [86], Seite 1265-1268
- 73 **Pourel N, Auque J, Bracard S (2001)**
Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: A 20-year experience
Radiother Oncol [61], Seite 65-70
- 74 **Rocher FR, Sentenac I, Berger C (1995)**
Stereotactic radiosurgery: The Lyon experience
Acta Neurochir [63], Seite 109-114
- 75 **Roser F, Nakamura M, Martini-Thomas R, Samii M, Tatagiba M (2005)**
The role of surgery in meningiomas involving the optic nerve sheath
Clin Neurol Neurosurg [108], Seite 470-476

- 76 **Rothfus WE, Curtain HD, Slamovits TL (1984)**
Optic nerve sheath enlargement: A differential approach based on high-resolution CT morphology
Radiology [150], Seite 409-419
- 77 **Saeed P, Rootman J, Nugent RA (2003)**
Optic nerve sheath meningiomas
Ophthalmology [110], Seite 2019-2030
- 78 **Scarpa A (1816)**
Trattato delle Principali Malettie degli Occhi
Pavia, Pietro Bizzoni, 1816, Seite 507-509
- 79 **Schick U, Dott U, Hassler W (2004)**
Surgical management of meningiomas involving the optic nerve sheath
J Neurosurg [101], Seite 951-959
- 80 **Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM (1999)**
Linac radiosurgery for benign meningiomas
Int J Radiat Oncol Biol Phys [43], Seite 321-327
- 81 **Shields JA, Shields CL, Scartozzi R (2004)**
Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions
Ophthalmology [111], Seite 997-1008
- 82 **Shin M, Kurita H, Sasaki T (2001)**
Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas
J Neurosurg [95], Seite 435-439
- 83 **Shuangshoti S (1973)**
Meningioma of the optic nerve
Br. J. Ophthalmol [57], Seite 265-269
- 84 **Sibony PA, Krauss HR, Kennerdell JS (1984)**
Optic nerve sheath meningiomas: clinical manifestations
Ophthalmology [91], Seite 1313-1326
- 85 **Simpson D (1957)**
Recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment
J Neurol Neurosurg Psychiatry [20], Seite 22-39
- 86 **Singh VP, Kansai S, Vaishya S (2000)**
Early complications following gamma knife radiosurgery for intracranial meningiomas
J Neurosurg [93], Seite 57-61
- 87 **Sitathanee C, Dhanachai M, Pooyathalang A, Tuntiyatorn L, Theerapancharoen V (2006)**
Stereotactic radiation therapy for optic nerve sheath meningioma: An experience at Ramathibodi Hospital
J Med Assoc Thai [89], Seite 1665-1669
- 88 **Smith JL, Vuksanovic MM, Yates BM (1981)**
Radiation therapy for primary optic nerve sheath meningiomas
J Clin Neuroophthalmol [1], Seite 85-99

- 89 **Spencer WH (1972)**
Primary neoplasms of the optic nerve and its sheaths: clinical features and current concepts of pathogenetic mechanisms
Trans Am Ophthalmol Soc [70], Seite 490-528
- 90 **Subramanian PS, Bressler NM, Miller NR (2004)**
Radiation retinopathy after fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningioma
Ophthalmology [111], Seite 565-567
- 91 **Tan KK, Lim AS (1965)**
Primary extradural intraorbital meningioma in a Chinese girl
Br J Ophthalmol [49], Seite 377-380
- 92 **Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA (1988)**
The meningioma controversy: Postoperative radiation therapy
Int J Oncol Biol Phys [15], Seite 299-304
- 93 **Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E, Kooy HM, Flickinger JC (1993)**
Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery
Int J Radiat Oncol Biol Phys [27], Seite 215-221
- 94 **Tsao MN, Hoyt WF, Horton J (1991)**
Improved visual outcome with definitive radiation therapy for opti nerve sheath meningioma
Int J Radiat Oncol Biol Phys [45S], Seite 324-325
- 95 **Turbin RE, Pokorny K (2004)**
Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma
Cancer Control [11], Seite 334-341
- 96 **Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS (2002)**
A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy
Ophthalmology [109], Seite 890-900
- 97 **Unsöld R, Newton TH, Hoyt WF (1980)**
CT examination technique of the optic nerve
J Comput Assist Tomogr [4], Seite 560-566
- 98 **Vagefi MR, Larson DA, Horton JC (2006)**
Optic nerve sheath meningioma: visual improvement durin radiation treatment
Am J Ophthalmol [142], Seite 343-344
- 99 **Wilson WB (1981)**
Meningiomas of the anterior visual system
Surv Ophthalmol [26], Seite 109-125
- 100 **Wladis EJ, Turbin RE, Langer PD (2003)**
Salvage therapy for ONSM.
Presented at the American Academy of Ophthalmology, November 2003, Anaheim, Calif
- 101 **Wright JE (1977)**
Primary optic nerve sheath meningiomas: clinical presentation and management
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol [83], Seite 617-625

- 102 **Wright JE, Call NB, Liaricos S (1980)**
Primary optic nerve meningioma
Br J Ophthalmol [64], Seite 553-558
- 103 **Wright JE, McNaab AA, McDonald WI (1989)**
Primary optic nerve sheath meningiomas
Br J Ophthalmol [73], Seite 960-966
- 104 **Zhang TM, An YZ, Shi JT, Zhang JL, Li Y (2005)**
Resection of optic nerve sheath meningioma via transcranio-orbital approach
Zhonghua Yi Xue Za Zhi [85], Seite 2559-2561

8 Danksagung

Allen Menschen, die an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren, sei herzlich gedankt. Ganz besonders seien hier meinen beiden Betreuer Herr PD Dr. med. Johannes Claßen und Herr Prof. Dr. med. Helmut Wilhelm, die mir immer mit Rat und Aufmunterung – auch über größere Entfernungen hinweg – zur Seite standen, lobens- und dankenswert erwähnt. Vielen Dank für die treue Unterstützung und die vielen Aufmunterungen und Denkanstöße.

Herzlichen Dank auch den Mitarbeiterinnen in der Augenklinik, an der Anmeldung in der Abteilung I und II (Frau R. Weber, Frau I. Wenzel, Frau Müller) und in der Perimetrie (Frau I. Mildenberger und Frau E. Mikolaschek) für das Heraussuchen unzähliger Akten und Perimetriebefunde.

Nicht unerwähnt soll hier auch derjenige sein, der durch Etablierung des Bestrahlungsprotokolls für Optikusscheidenmeningeome in den Neunzigerjahren in Tübingen quasi den Grundstock für meine Dissertation gelegt hat: Herr PD Dr. med. Gerd Becker. Er ist mittlerweile Leiter der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum am Eichert in Göppingen. Herzlichen Dank.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinem treuen Studienkollegen Marcel Betsch bedanken. Einerseits für die unzähligen heiteren Stunden während des allzu oft trockenen Studiums, und andererseits für die unzähligen Tipps und Anregungen, sowie Aufmunterungen bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

9 Lebenslauf

Name: Stefan Dörr
geboren am 30.03.1980
in Reutlingen

Eltern: Rosemarie (geb. Schöller) und Harry Dörr

Schule: 1986-1990 Grundschule in Eningen
1990-1996 Eichendorff-Realschule in Reutlingen
1996-1999 Ernährungswissenschaftliches Gymnasium in
Reutlingen

Zivildienst: 1999-2000 im Kreiskrankenhaus Reutlingen

Studium: WS 2000/01: Beginn des Studiums an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen
Sep. 2002: Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
Aug. 2003: Erstes Staatsexamen
Sep. 2005: Zweites Staatsexamen
WS 2005/06 – SS 2006: Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus
Reutlingen (Innere, Chirurgie) und in der Universitäts-Augenklinik
07. Nov. 2006: Drittes Staatsexamen und Approbation

Seit Juni 2007 Tätigkeit im Klinikverbund Südwest, Standort Sindelfingen in der
Medizinischen Klinik.