

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie  
Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Marcus Czabanka

**Die mikrochirurgische Behandlung und das Outcome von  
KOOS Grad IV Vestibularisschwannomen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Andreas Michael Kilian

aus Spaichingen

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	PD Dr. med. univ. Marie-Thérèse Forster
Korreferentin:	Prof. Dr. Elke Hattingen
Tag der mündlichen Prüfung:	05.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Grundlagen des Vestibularisschwannoms.....	6
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	6
1.1.2 Pathophysiologie.....	7
1.2 Klinik und Diagnostik .....	8
1.3 Klassifikation des Vestibularisschwannoms .....	11
1.4 Therapie.....	13
1.4.1 Konservative Therapie .....	13
1.4.2 Radiotherapie und Radiochirurgie .....	14
1.4.3 Operative Therapie.....	16
1.4.3.1 Der retrosigmoidale Zugang .....	17
1.4.3.2 Der translabyrinthäre Zugang.....	19
1.4.3.3 Der Zugang über die mittlere Schädelgrube .....	20
1.5 Bezug zur aktuellen Arbeit, Besonderheit KOOS Grad IV .....	21
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Studie</b> .....	<b>23</b>
3.1 Studienprotokoll und Votum der Ethik-Kommission .....	23
3.1.1 Votum der Ethik-Kommission.....	23
3.1.2 Patienten Kollektiv.....	23
3.1.3 Ablauf der Studie.....	24
3.2 Material und Methoden.....	24

3.2.1	Mikrochirurgische Behandlung.....	24
3.2.2	Auswertung der bildgebenden Befunde .....	25
3.2.3	Auswertung der klinischen Befunde .....	25
3.2.4	Ziele der Auswertung .....	26
3.2.5	Statistische Auswertung.....	26
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
4.1	Grundcharakteristika und klinische Präsentation bei Aufnahme.....	27
4.2	Radiologische Tumor Charakteristika .....	28
4.3	Operatives Vorgehen.....	29
4.4	Ausmaß der Tumorresektion.....	29
4.5	Perioperative Komplikationen.....	30
4.6	Adjuvante Therapie.....	31
4.7	Verlauf & Nachsorge.....	31
4.8	Prädiktoren für Tumorprogression .....	33
4.9	Funktionelle Ergebnisse .....	33
4.9.1	Hörfunktion .....	34
4.9.2	Funktion des N. facialis .....	34
4.9.3	Funktion des N. trigeminus und der kaudalen Hirnnerven.....	35
4.10	Korrelation der funktionellen Ergebnisse mit dem Ausmaß der Tumorresektion sowie der Tumorprogression im Verlauf.....	37
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>39</b>
5.1	Tumorrezidiv .....	40

5.2	Resektionsausmaß .....	42
5.3	Ergebnis der Funktion des N. facialis und der Hörfunktion .....	43
5.4	Zugangsweg .....	46
5.5	Vergleich zur Radiochirurgie beim KOOS IV Vestibularisschwannom	46
5.6	Einschränkungen .....	47
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>53</b>
8.1	Literaturverzeichnis .....	53
8.2	Tabellenverzeichnis .....	66
8.3	Abbildungsverzeichnis .....	66
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Schriftliche Erklärung .....</b>	<b>70</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen des Vestibularisschwannoms

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Vestibularisschwannom, früher auch als Akustikusneurinom bezeichnet, ist ein gutartiger intrakranialer Hirntumor neuroektodermalen Ursprungs, der von den Schwann-Zellen des vestibulären Anteils des achten Hirnnervs, dem Nervus (N.) vestibulocochlearis, stammt. Die Schwann-Zellen gehören zu den Gliazellen und sind die Myelinscheiden-Bildner der peripheren Nerven, zu denen auch die Hirnnerven gehören.<sup>1,2</sup> Mehreren Studien zufolge liegt die Inzidenz des Vestibularisschwannoms zwischen 0,6 und 1,9 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr mit der höchsten Diagnosedichte im sechsten Lebensjahrzent.<sup>3-6</sup> Die Inzidenz ist bei Menschen kaukasischer Herkunft am höchsten (1,3 pro 100.000/Jahr), während Menschen afroamerikanischer Abstammung (0,5 pro 100.000/Jahr) die geringste Inzidenz aufweisen.<sup>3</sup> Das Risiko, an einem Vestibularisschwannom zu erkranken, wird somit sowohl vom Lebensalter als auch von der ethnischen Herkunft beeinflusst.<sup>7</sup>

Während der letzten Jahre wurde ein Anstieg der Inzidenz verzeichnet,<sup>8</sup> der vor allem auf die verbesserten technischen Diagnosemöglichkeiten und überarbeiteten Screening Protokolle zurückzuführen ist.<sup>5,9</sup> Zudem besteht die Annahme, dass Umweltfaktoren, wie vermehrte Lärm- und Strahlenexposition, an der Entstehung von Vestibularisschwannomen beteiligt sind, wodurch ebenfalls ein Anstieg der Inzidenz zu erklären wäre.<sup>10,11</sup> Aufgrund der angestiegenen Inzidenz wird die Lebenszeitprävalenz für ein sporadisches Vestibularisschwannom aktuell mit 1:500 beziffert.<sup>12</sup> Damit ist das Vestibularisschwannom der dritthäufigste gutartige intrakranielle Tumor hinter dem Meningeom und dem Hypophysenadenom und mit über 80 % der häufigste Tumor im Kleinhirnbrückenwinkel.<sup>8</sup>

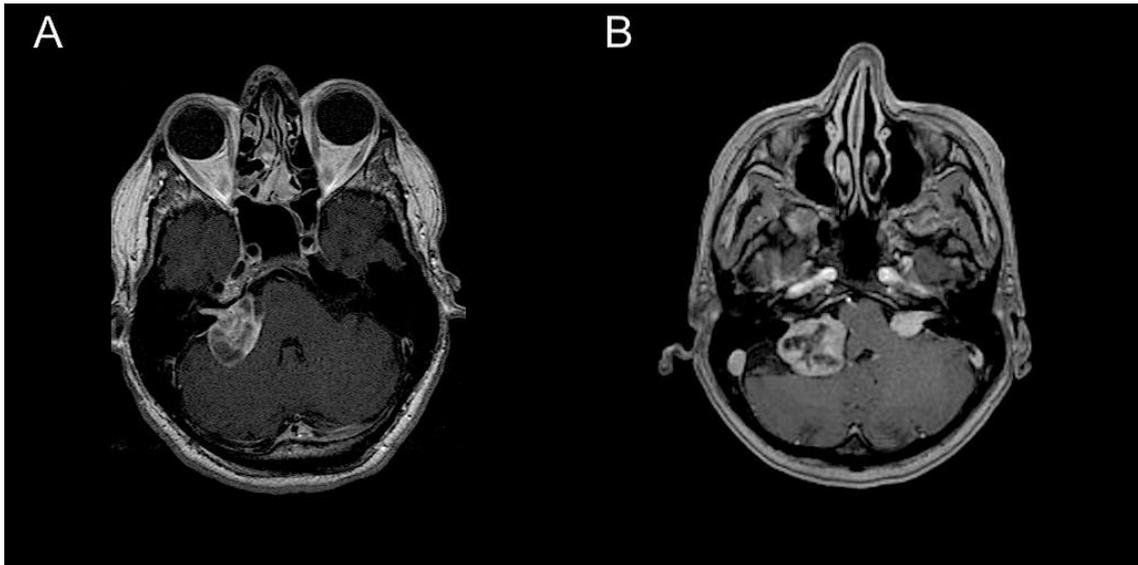
Parallel zur Entwicklung der Inzidenz veränderte sich die beobachtete Tumorgröße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Laufe der letzten 50 Jahre. Reznitsky et al. zeigten in ihren prospektiven Studien für den Zeitraum von 1976

bis 2015, dass zu Beginn (1976-1978) der Aufzeichnungen der Anteil an großen und riesigen Tumoren 40 % betrug, mit einer durchschnittlichen Tumorgöße von 28 mm.<sup>13</sup> Im Gegensatz dazu lag die durchschnittliche Tumorgöße im Jahr 2015 nur noch bei 7 mm, wobei der Anteil großer Vestibularisschwannome, insbesondere solcher mit einem maximalen Durchmesser von > 30 mm nur noch unter 5 % betrug. Diese Veränderungen sind vor allem auf die heute deutlich frühere Diagnostik zurückzuführen, wie oben beschrieben.<sup>13</sup>

### 1.1.2 Pathophysiologie

Die Entstehung des sporadischen Vestibularisschwannoms wird auf eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens *NF2* (Neurofibromin 2) zurückgeführt.<sup>14</sup> Im Rahmen der Neurofibromatose Typ 2 wird das *NF2* Gen defekthaft autosomal dominant vererbt, wodurch dieses Gen in pathogenen Varianten vorliegt und die Genese von Vestibularisschwannomen beeinflusst. Charakteristisch für die Neurofibromatose 2 ist das bilaterale Auftreten von Vestibularisschwannomen (Abbildung 1B), welches ungefähr 4 % aller Fälle von Vestibularisschwannomen ausmacht.<sup>2,15</sup>

Das sporadische Vestibularisschwannom wächst hingegen meist unilateral entlang des Verlaufs des N. vestibulocochlearis im Kleinhirnbrückenwinkel und tritt von hier aus in den Meatus acusticus internus ein (Abbildung 1A).<sup>3</sup> Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist die Tumorgöße somit der entscheidende Faktor für das Ausmaß der Symptomatik und die folgenden Therapiemöglichkeiten.<sup>16</sup>



**Abbildung 1: MRT-Aufnahme eines uni- und bilateralen Vestibularisschwannoms**

(A) Axialschnitt zeigt ein unilaterales Vestibularisschwannom auf der rechten Seite. (B) Axialschnitt zeigt bilaterale Vestibularisschwannome, wie sie im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 2 auftreten können.

## 1.2 Klinik und Diagnostik

Das Vestibularisschwannom präsentiert sich am häufigsten mit einseitigem Hörverlust oder akutem Hörsturz, gefolgt von Tinnitus und Gleichgewichtsstörungen begleitet von Gangstörungen.<sup>17,18</sup> Nicht selten treten vestibuläre Symptome wie Schwindel und Nystagmus auf. Bei großen Tumoren kann es zudem zur Kompression der umliegenden Strukturen kommen. Dies betrifft häufig Hirnnerven wie den N. facialis, N. trigeminus oder die kaudalen Hirnnerven mit den daraus resultierenden fokalen neurologischen Ausfällen wie Gesichtslähmung, Sensibilitätsstörung und Schluckstörung. Kommt es zu einer Kompression des Hirnstamms, kann dies eine Gangataxie oder Hemiparese zur Folge haben. Konsekutiv kann ein Hydrozephalus occlusus aus der Verlegung der basalen Zisternen oder des vierten Ventrikels resultieren.<sup>16,18,19</sup> Kommt es zu einem gleichzeitigen Ausfall des N. facialis, trigeminus und vestibulocochlearis, spricht man vom Kleinhirnbrückenwinkel-Syndrom, welches charakteristisch für das Vorliegen eines Vestibularisschwannom ist.<sup>20</sup>

Diagnostisch wegweisend ist die klinische Anamnese in Verbindung mit der neurologischen und otologischen Untersuchung. Die neurologische

Untersuchung sollte sich auf die Überprüfung der Funktionen der Hirnnerven und des Hirnstamms fokussieren. Die otologische Untersuchung beinhaltet eine Überprüfung des Hörvermögens. Verschiedene subjektive Hörtests, wie der Weber- und Rinne-Versuch oder die Tonschwellenaudiometrie, aber auch objektive Hörtests, so die Hirnstammaudiometrie, auch BERA (brainstem electric response audiometry) genannt, stehen zur Verfügung. Charakteristisch für das Vestibularisschwannom ist häufig eine Hochtonschwerhörigkeit (Bereich ab 2000 Hz).<sup>19,21</sup> Zur Objektivierung der klinischen Befunde stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung. Standardmäßig werden für das Hörvermögen die Skala nach Gardner-Robertson und für Facialispareesen die House-Brackmann-Skala verwendet.<sup>22</sup> Die Gardner-Robertson Skala teilt das Hörvermögen mit Hilfe der Tonschwellenaudiometrie und der ermittelten Sprachdiskrimination in fünf Klassen ein (Tabelle 1).<sup>23</sup>

**Tabelle 1: Gardner-Robertson-Scale**

<b>Klasse</b>	<b>Hörvermögen</b>	<b>PTA</b>	<b>Sprachverständlichkeitsschwelle</b>
I	hervorragend	0 – 30 dB	70 – 100 %
II	brauchbar	31 – 51 dB	50 – 69 %
III	Nicht brauchbar	51 – 90 dB	5 – 49 %
IV	schlecht	> 90 dB	1 – 4 %
V	taub	-	-

PTA: pure tone average<sup>23</sup>

Die House-Brackmann-Skala teilt die Facialisparesie in sechs Schweregrade ein (Tabelle 2).<sup>24</sup>

**Tabelle 2: Facial nerve grading system**

<b>Grad</b>	<b>Funktion</b>	<b>Charakteristik</b>
I (normal)	Normal	Ruhestellung: normal Stirn: normal Lidschluss: normal Mund: normal
II (leichte Parese)	Schwäche nur bei genauer Betrachtung erkennbar	Ruhestellung: normal Stirn: reduziert Lidschluss: fast normal Mund: geringe Asymmetrie
III (moderate Parese)	Offensichtliche Seitendifferenz, milde Kontraktur, Schwäche und/oder Spasmus	Ruhestellung: normal Stirn: geringe Bewegung Lidschluss: noch komplett Mund: leichte Schwäche
IV (mäßig starke Parese)	Offensichtliche Schwäche und entstellende Asymmetrie	Ruhestellung: normal Stirn: keine Bewegung Lidschluss: inkomplett Mund: Asymmetrie
V (starke Parese)	Geringe Restbeweglichkeit erkennbar	Ruhestellung: Asymmetrie Stirn: keine Bewegung Lidschluss: inkomplett Mund: geringe Bewegung
VI (Paralyse)	Tonusverlust	Keine Restbewegung

Neben Anamnese und der klinischen Untersuchung stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels das Mittel der Wahl zur Diagnose eines Vestibularisschwannoms dar. Sie liefert Erkenntnisse zu Größe und Lage des Tumors, welche therapiebestimmend sind.<sup>25,26</sup> Auch das Vorliegen eines Hydrozephalus, die laterale Tumorausdehnung im inneren Gehörgang und das Vorhandensein von zystischen Tumoranteilen kann mittels MRT eruiert werden.<sup>26,27</sup> Bevorzugt kommen hierfür die Gadolinium unterstützte kontrastmittelverstärkte T1-Wichtung (Abbildung 3A) sowie die hochauflösende T2-Wichtung (Abbildung 3B) zum Einsatz, die die Größe und Binnenstruktur des

Tumors sowie ein Ödem des umgebenden Hirnparenchyms darstellen können.<sup>27</sup> Zudem sollten ebenfalls eine diffusionsgewichtete (DWI) und eine flüssigkeitsabgeschwächte Inversionswiederherstellungssequenz (FLAIR) erstellt werden, um das Vorliegen eines Hydrozephalus zu bestimmen, sowie zwischen zystischen und soliden Tumoranteilen zu differieren.<sup>28</sup> Ergänzend kann eine computertomographische (CT) Untersuchung durchgeführt werden, um etwaige knöcherne Erosionen oder Verkalkungen des Tumors darzustellen.<sup>29</sup> Für die postoperative Resektionskontrolle sollte eine MRT erfolgen, die ebenso für weitere Verlaufskontrollen empfohlen wird.<sup>30</sup>

### 1.3 Klassifikation des Vestibularisschwannoms

Das Vestibularisschwannom ist ein Neurinom und wird als solches nach der offiziellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des Zentralen Nervensystems als Grad I klassifiziert. Bei vollständiger Resektion besteht die Möglichkeit auf komplette Heilung, während alternativ die 10-Jahres-Überlebensrate bei > 95 % liegt.<sup>31</sup>

Weitere Klassifikationen des Vestibularisschwannoms beziehen sich zumeist auf die Größe des Tumors, da diese, neben Morbidität, Symptomen und Wunsch des Patienten, den bestimmenden Parameter für die Therapieentscheidung darstellt.<sup>19,32,33</sup> Hierfür am weitesten verbreitet ist die Klassifikation nach Koos.<sup>34</sup> Sie teilt die Tumore nach ihrer Lokalisation und Größe in 4 Grade ein (Abbildung 2). Grad I entspricht einem Tumor, der sich ausschließlich im Meatus acusticus internus befindet. Grad II Tumore erstrecken sich bis in den Kleinhirnbrückenwinkel, ohne jedoch den Hirnstamm zu berühren. Sie lassen sich außerdem in Grad IIa mit einer maximalen Ausdehnung < 1 cm und Grad IIb mit einer Größe von 1 - 1,8 cm unterteilen. Grad III klassifiziert Tumore, welche den gesamten Kleinhirnbrückenwinkel ausfüllen. Sobald der Tumor eine maximale Ausdehnung von  $\geq 3$  cm annimmt und dabei den Hirnstamm und die umgebenden Hirnnerven verdrängt, wird er als Grad IV eingeteilt.<sup>33</sup>

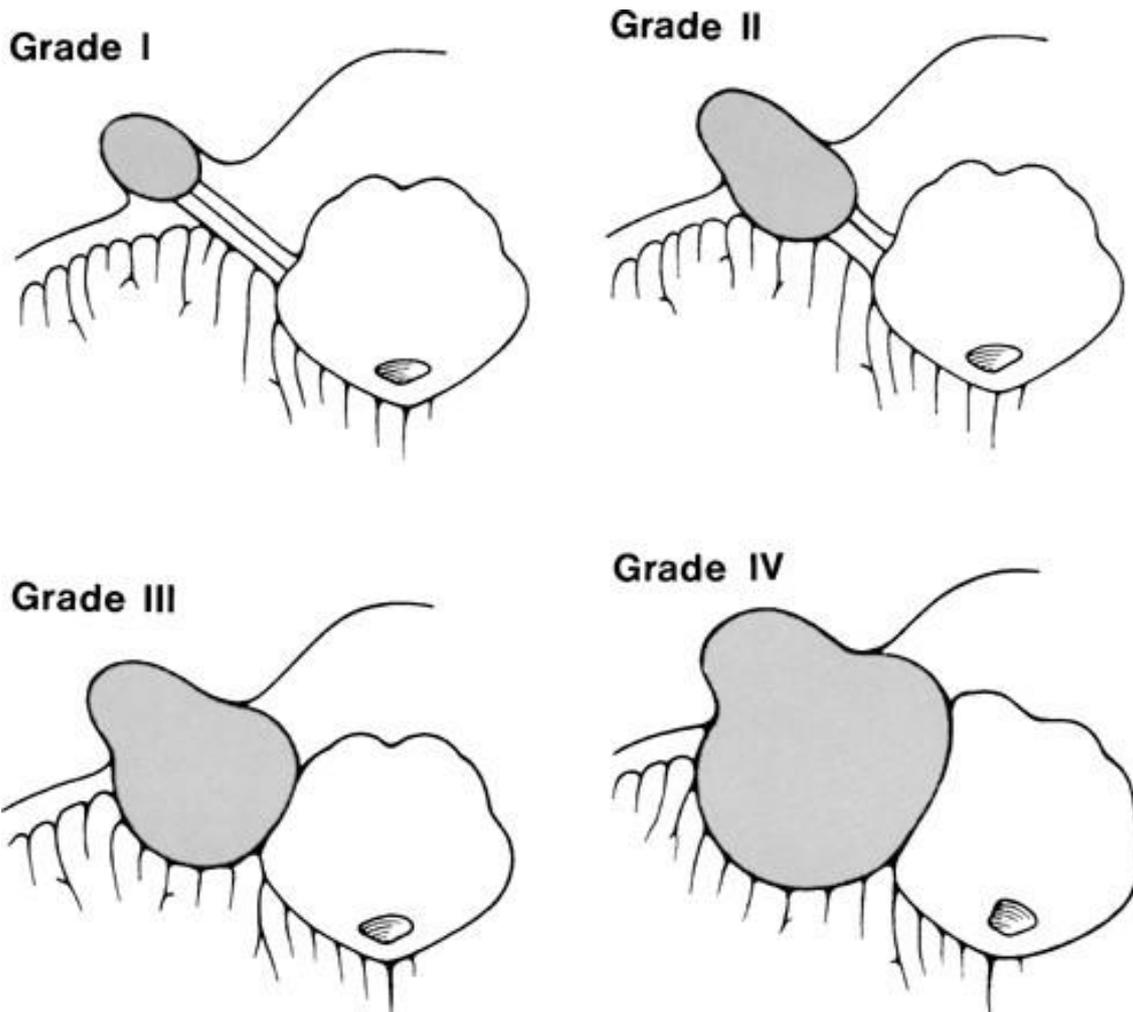


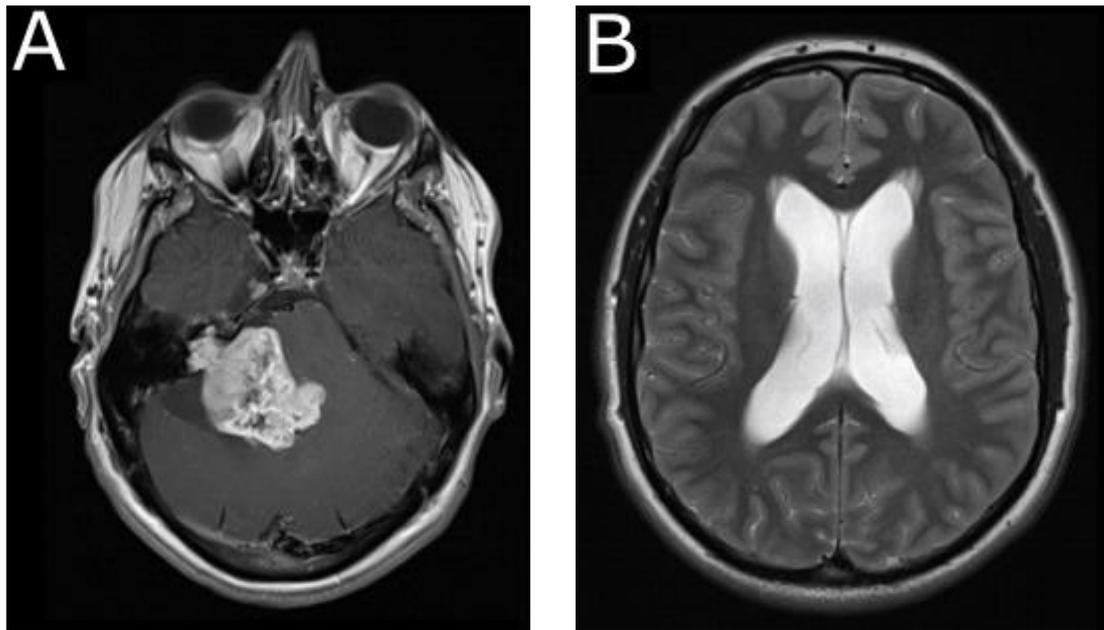
Abbildung 2: Klassifikation nach Koos

Darstellung der Vestibularisschwannome anhand ihrer Lokalisation und Ausbreitung im Kleinhirnbrückenwinkel abhängig vom Grad nach der Klassifikation nach Koos.<sup>33,35</sup>

Eine weitere morphologische Tumoreinteilung, die Hannover-Klassifikation, wurde von Samii et al. im Jahr 1997 beschrieben. Sie ist auch als T-Klassifikation bekannt und unterteilt die Tumore angesichts ihrer Lokalisation im Gehörgang in die folgenden sechs Klassen (Tabelle 3).<sup>36,37</sup>

Tabelle 3: T-Klassifikation nach Samii et al.

T1	rein intrameatal
T2	intra- und extrameatal
T3a	Ausdehnung bis in die Kleinhirnbrückenzysterne
T3b	an den Hirnstamm reichend
T4a	den Hirnstamm komprimierend
T4b	Hirnstammverlagerung und Verlegung des 4. Ventrikels



**Abbildung 3: MRT Aufnahmen von KOOS IV Vestibularisschwannomen**

(A) Axialschnitt mittels Gadolinium-verstärkter MRT-T1 Aufnahme eines KOOS IV Vestibularisschwannom rechts. (B) Axialschnitt MRT-T2 Aufnahme zeigt einen Hydrozephalus mit Evans Index  $> 0,3$  bei einem KOOS IV Vestibularisschwannom.

## 1.4 Therapie

Für das Vestibularisschwannom als benignen, intrakraniellen Tumor stehen generell drei Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die konservative bzw. kontrollierende Therapie, die Radiotherapie bzw. Radiochirurgie und die klassische operative Therapie.<sup>2</sup> Das individuelle Therapieverfahren muss je nach Größe und Morphologie des Tumors, symptomatischer Präsentation sowie in Abhängigkeit von Komorbiditäten und dem Patientenwunsch gezielt ausgewählt werden.<sup>38</sup>

### 1.4.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie findet Einsatz bei asymptomatischen und inzidentellen Vestibularisschwannomen und verfolgt vorrangig das Ziel der Beobachtung und Kontrolle der Tumor- und Symptomprogression.<sup>39</sup> Da im Verlauf regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels MRT-Bildgebung und audiologische Funktionstests durchgeführt werden müssen, ist eine hohe Compliance der

Patienten erforderlich.<sup>40</sup> Viele Patienten, die sich zum Diagnosezeitpunkt mit einem guten Hörvermögen präsentieren, entwickeln im Verlauf einen einseitigen Hörverlust. Diesem geht in den meisten Fällen ein Tumorprogress voraus.<sup>41</sup> Die Wahrscheinlichkeit für eine Progression innerhalb der ersten fünf Jahre liegt bei bis zu 50 %.<sup>42</sup> Tumore, welche bei der ersten Nachsorgeuntersuchung bereits eine Progression aufweisen, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Progress. Daher sollten diese neu evaluiert und einer der Behandlungsmethoden unterzogen werden, solange keine Kontraindikationen dafür bestehen.<sup>42,43</sup> Da bisher keine eindeutigen Prädiktoren für ein zukünftiges Tumorwachstum ermittelt werden konnten, sollte unabhängig von der Therapieentscheidung zudem immer eine möglichst lebenslange Nachbeobachtung erfolgen.<sup>2</sup>

Schlussfolgernd stellt die konservative Therapie für kleine und mittlere Vestibularisschwannome, welche häufig keine Progression aufweisen, eine wichtige Therapiealternative dar, die individuell in Betracht gezogen werden kann.<sup>44</sup>

#### 1.4.2 Radiotherapie und Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiotherapie bei Vestibularisschwannomen umfasst sowohl die konventionelle fraktionierte als auch die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung. Diese Optionen bieten sich vor allem für größere Tumore an, bei denen eine Fraktionierung obligatorisch ist.<sup>45</sup> Bei dem konventionell fraktionierten Verfahren wird der Tumor fünf Mal pro Woche mit je 1,8 - 2,0 Gy bestrahlt, bis eine Gesamtdosis von etwa 50,4 - 54 Gy erreicht ist. Im Vergleich hierzu werden bei dem hypofraktionierten Verfahren höhere Dosen in größeren Intervallen appliziert (z.B. 20 Gy Gesamtdosis bei wöchentlicher Bestrahlung über einen Zeitraum von 5 Wochen).<sup>45</sup> Ziel der Radiotherapie ist es, eine optimale Balance von maximaler Tumorreduktion bei minimaler Umgebungstoxizität zu erreichen.<sup>46</sup>

Die stereotaktische Radiochirurgie beschreibt ein Verfahren, bei dem eine Hochdosis-Bestrahlung mit extremer Präzision durchgeführt wird. Die Strahlenenergie kann durch bestimmte technische Voraussetzungen und physikalische Berechnungen auf einen genauen Ort lokalisiert und konzentriert werden. Dies geschieht per Definition als einzelne Fraktion, es wird die gesamte

Strahlendosis in einer einzelnen Sitzung appliziert. Die Bestrahlung wird mit Hilfe einer Photonen- oder Protonenquelle durchgeführt. Werden Gammastrahlen durch eine <sup>60</sup>Cobalt-Quelle erzeugt, spricht man vom Gamma-Knife. Eine andere Möglichkeit ist die Erzeugung von Röntgenstrahlen durch einen Linearbeschleuniger (LINAC).<sup>47,48</sup> Ein Vergleich der beiden Techniken, insbesondere in Bezug auf die Resultate, ist in der aktuellen Literatur nicht zu finden.<sup>39</sup>

Ob und wann eine stereotaktische Bestrahlung als Therapie zur Wahl gezogen werden sollte, wird durch die Tumorgöße und die bestehenden Symptome entschieden. Besonders für Patienten mit kleinen und mittelgroßen Tumoren, aber auch bei alten Patienten und jenen, die aufgrund von Komorbiditäten nicht operiert werden können, stellt die stereotaktische Bestrahlung eine gute und sinnvolle Alternative dar.<sup>49,50</sup> Aus den Empfehlungen der European Association of Neurosurgical Societies (EANS) geht hervor, dass bei Vestibularisschwannomen mit einer Größe < 3 cm (maximaler Diameter) die Radiochirurgie der Mikrochirurgie in Bezug auf den Erhalt des Hörvermögens und der Funktion des N. facialis überlegen ist.<sup>2</sup> Dies wurde in mehreren, nicht randomisierten prospektiven Studien gezeigt.<sup>51-53</sup>

Vergleicht man die Beobachtungsstrategie mit den anderen Behandlungsoptionen, dann zeigt sich in drei, nicht randomisierten Studien eine verringerte Tumorprogression nach stereotaktischer Radiotherapie. In Bezug auf den Symptomprogress, insbesondere die Verschlechterung des Hörvermögens, zeigten einige Studien eine bessere Prognose nach stereotaktischer Radiotherapie, andere wiesen keinen Unterschied auf.<sup>54-56</sup> In zwei weiteren Studien konnte nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 - 7 Jahren gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer initialen konservativen Behandlung die Lebensqualität höher war. Auch bezüglich des Hörvermögens war das Ergebnis im Vergleich zu den beiden Alternativen besser. Allerdings war die Funktion des N. facialis nur im Vergleich zur operativen Therapie besser. Es ist anzumerken, dass bei annähernd allen Patienten, die in diesen Studien im Rahmen des konservativen Therapieansatzes beobachtet wurden, keine Tumorprogression stattgefunden hat.<sup>44,57</sup>

Patienten mit einem großen Vestibularisschwannom mit einer maximalen Ausbreitung > 3 cm können mittlerweile sehr gut mittels stereotaktischer

Bestrahlung behandelt werden. Dennoch sollten insbesondere Tumore, die eine symptomatische Kompression auf den Hirnstamm ausüben (KOOS Grad IV), nicht mit einer stereotaktischen Bestrahlung therapiert werden, da eine hohe Gefahr der vorübergehenden Größenzunahme des Tumors direkt nach der Bestrahlung besteht. In Folge dessen kann es zu einer deutlichen Verschlechterung der Funktion der angrenzenden Hirnnerven kommen, insbesondere des N. facialis und des N. trigeminus.<sup>58-60</sup>

Zusammenfassend ist die stereotaktische Bestrahlung eine Therapieoption, die mit einer guten Kontrolle des Tumorwachstums, einem möglichen Erhalt der Hörfunktion und einer guten Prävention der Funktion des N. facialis bei gleichzeitig geringen Komplikationen einhergeht.<sup>61,62</sup>

### 1.4.3 Operative Therapie

Die operative Therapie des Vestibularisschwannoms wird heutzutage ausschließlich mikrochirurgisch durchgeführt. Es gibt verschiedene Zugangswege, wobei die Entscheidung für den individuellen Zugangsweg je nach persönlicher Expertise des Chirurgen oder der Chirurgin, je nach Größe und Lage des Tumors, in Anlehnung an das zu erwartende Resektionsausmaß sowie je nach Status des Hörvermögens des Patienten vor der Operation getroffen wird. Die drei gängigen Zugangswege sind der retrosigmoidale Zugang, der translabyrinthäre Zugang sowie der Zugang über die mittlere Schädelgrube.<sup>63</sup>

Der Patient wird in Seitenlage (klassisch oder modifizierte Parkbanklagerung), sitzend oder halbsitzend gelagert. Bei der sitzenden sowie halbsitzenden Lagerung können venöse Luftembolien auftreten. Daher sollten in diesem Fall perioperativ eine Kapnographie mittels endexpiratorischer CO<sub>2</sub> Bestimmung und eine kontinuierliche präkordiale Doppler-Sonographie erfolgen.<sup>64</sup> Vorteile der sitzenden Lagerung sind die schwerkraftbedingte natürliche Blut- und Liquordrainage und damit einhergehend ein übersichtlicheres Operationsfeld sowie die Minimierung von Koagulation und Absaugung. Dies resultiert, nach der Expertise einiger Operateure, in einer verminderten Operationszeit, einem geringeren Blutverlust und einem geringeren Risiko von Verletzungen der Hirnnerven.<sup>65</sup> Beide Lagerungen stellen sichere und gute Optionen dar. Obwohl

die Daten verschiedener nicht randomisierter retrospektiver Studien nicht einheitlich sind, gibt es Hinweise für ein besseres Outcome bezüglich eines höheren Resektionsgrades und einer besseren Funktion des N. facialis nach Operation in sitzender Lagerung.<sup>66</sup> Gleichzeitig deuten diese Daten jedoch darauf hin, dass hierbei die Möglichkeit eines höheren Risikos für schwerwiegende Komplikationen besteht.<sup>66</sup> Für den retrosigmoidalen Zugang sollte die Lagerung individuell für jeden Patienten ausgewählt werden, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Bei Operationen über den translabyrinthären Zugang oder über die mittlere Schädelgrube wird der Patient meist liegend (Rücken- oder Seitenlage) gelagert.<sup>66,67</sup>

Bei allen Zugangswegen erfolgt standardmäßig ein intraoperatives Neuromonitoring während der gesamten Operationsdauer. Der N. facialis wird hierbei über ein präoperativ angelegtes Elektromyogramm (EMG) direkt via Stimulation entlang seines Verlaufs, vom Hirnstamm bis in den inneren Gehörgang bzw. beim translabyrinthären Zugang vice versa, intraoperativ überwacht. Beim retrosigmoidalen Zugang sowie beim Zugang über die mittlere Schädelgrube werden darüber hinaus für die Überwachung der cochlearen Anteile des N. vestibulocochlearis vom Hirnstamm ausgehende akustisch evozierte Potentiale abgeleitet (AEHP). Auch erfolgt häufig ein Monitoring der Funktion der kaudalen Hirnnerven. Zusätzlich wird zumeist noch die Funktion der langen Bahnen mittels sensorisch evozierter Potentiale (SEP) und motorisch evozierter Potentiale (MEP) der Extremitäten überwacht.<sup>68-70</sup>

#### 1.4.3.1 Der retrosigmoidale Zugang

Dieser Zugang ist ein primär neurochirurgischer Zugang, welcher den Vorteil mit sich bringt, einen umfassenden Überblick über den Kleinhirnbrückenwinkel bereitzustellen (Abbildung 4).<sup>71</sup> Besonders bei Patienten mit großen Tumoren ist dies von Vorteil, da der Hirnstamm mit den umgebenden Strukturen, insbesondere den angrenzenden Hirnnerven, hervorragend einzusehen ist. Aber auch kleinere bis mittelgroße Tumore, die hauptsächlich in der Nähe des Hirnstamms lokalisiert sind, profitieren von diesem Zugang.<sup>72</sup> Hinsichtlich des funktionellen Outcomes ist der retrosigmoidale Zugang für Patienten, bei denen

ein Erhalt der Hörfunktion sowie der Funktion des N. facialis erzielt werden soll, zu präferieren, da er eine nervenschonende Tumorsektion ermöglicht.

Der Kopf des Patienten wird um 30 Grad zur betroffenen Seite gedreht und, nach dorsal extendiert, in einer 3-Punkt-Mayfield-Klemme fixiert.<sup>73</sup> Der Hautschnitt erfolgt nach Rasur des subokzipitalen Bereichs in einem kurvenförmigen vertikalen Verlauf medial zum Os mastoideum. Daraufhin erfolgt die subokzipitale retromastoidale Kraniotomie/-ektomie, die sich nach superior entlang des Randes des Sinus transversus und anterolateral bis zum Sinus sigmoideus erstreckt. Das Ausmaß der Kraniotomie/-ektomie richtet sich nach der Größe des Tumors. Anschließend erfolgt die Eröffnung der Dura, woraufhin nach geringer Retraktion der Kleinhirnhemisphäre zuerst zur Kleinhirnbrückenwinkelzisterne hin präpariert und diese für einen weiteren Liquorabfluß, um freie Sicht auf den Kleinhirnbrückenwinkel und den hinteren Teil des Meatus acusticus internus zu erhalten, eröffnet wird. Hierauf wird auf den Tumor zugegangen, der in mehreren Einzelschritten von seinen Adhäsionen mobilisiert, enukleiert und letztlich von den Nervenanteilen des N. facialis, cochlearis und vestibularis abpräpariert und entfernt wird.<sup>72</sup>

Ein Problem des retrosigmoidalen Zugangs stellt die geringe Einsicht in den distalen inneren Gehörgang dar. Hier kann der Einsatz eines Mikrospiegels, beispielsweise an der Spitze eines abgewinkelten Mikroendoskops, notwendig werden, um alle intrameatalen Tumoranteile zu entfernen. In seltenen Fällen müssen Tumoranteile blind präpariert werden, um den gesamten Tumor zu reseziieren. Allerdings birgt die blinde Resektion die Gefahr, Tumoranteile zu belassen, zudem ist auch das Risiko einer Verletzung gesunder Strukturen erhöht.<sup>74,75</sup>

Wenngleich nicht von allen Neurochirurgen propagiert, so erfolgt bei manchen Patienten mit großen Vestibularisschwannomen und begleitendem periläsionalem Ödem vor der Tumoroperation die Einlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder die Anlage eines frontalen Bohrlochs. Die EVD ermöglicht einen direkten intraoperativen Liquorabfluß, das frontale Bohrloch erleichtert die schnelle Anlage einer EVD im Falle eines postoperativen akuten Hydrozephalus.<sup>76</sup>

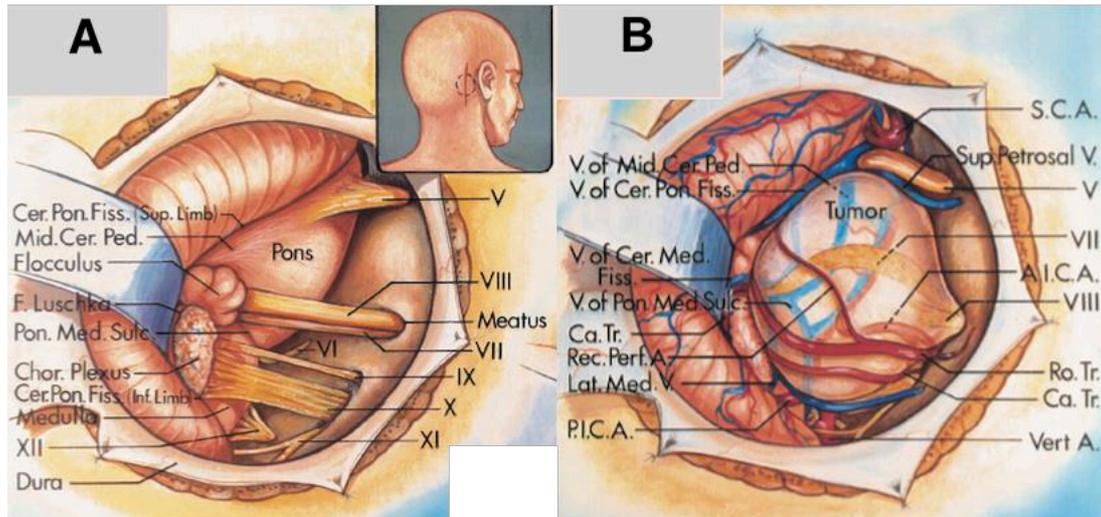


Abbildung 4: Anatomie des Kleinhirnbrückenwinkels

(A) Neuronale Verhältnisse im Kleinhirnbrückenwinkel nach Retraction des Kleinhirns über den retrosigmoidalen Zugang.<sup>77</sup> (B) Neurovaskuläre Verhältnisse eines Vestibularisschwannoms im Kleinhirnbrückenwinkel.<sup>77</sup>

### 1.4.3.2 Der translabyrinthäre Zugang

Dieser Zugang wird meist von Chirurgen aus der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde verwendet. Der Patient wird in Seiten- oder Rückenlage gelagert und der Kopf nach lateral gedreht in einer 3-Punkt-Mayfield-Klemme eingespannt. Nach einer C-förmigen Inzision hinter dem Ohr wird die Mastoidspitze und der Sinus sigmoideus dargestellt. Es erfolgt die Mastoidektomie und Darstellung der präsigmoidalen Dura und der Dura der mittleren Schädelgrube. Anschließend wird eine Labyrinthektomie mit Eröffnung der Dura des Meatus acusticus internus durchgeführt. Der Tumor wird vom N. vestibularis abgetrennt und unter elektrophysiologischem Monitoring vom N. facialis abpräpariert. Nach Eröffnung der präsigmoidalen Dura, kann der Tumor vom Hirnstamm und vom Kleinhirn abpräpariert werden. Aufgrund der geringen Größe des Operationskanals, muss eine partielle Verkleinerung des Tumors stattfinden, bevor dieser mitsamt seiner Kapsel vom Hirnstamm und den Hirnnerven entfernt werden kann.<sup>67,78</sup> Die prophylaktische Liquordrainage kann durch die präoperative Anlage einer Lumbaldrainage durchgeführt werden.<sup>79</sup>

Ein wichtiger Aspekt dieses Zugangs ist, dass er mit dem Verlust des Hörvermögens einhergeht. Daher wird er vor allem für Patienten, bei denen

präoperativ ein vollständiger Hörverlust vorliegt oder auf Grund der Tumorgröße kein Erhalt des Hörvermögens erwartet wird, ausgewählt. Vorteile sind ein guter Erhalt der Hirnnerven, insbesondere des N. facialis, da dieser früh identifiziert und somit geschont werden kann.<sup>80</sup> Ho et al. haben in einer retrospektiven Studie im Vergleich zum retrosigmoidalen Zugang ein geringeres Risiko für eine Dysfunktion des N. facialis unmittelbar nach der Operation festgestellt. In Bezug auf das Langzeit-Outcome fanden sich jedoch keine Unterschiede.<sup>81</sup> Diese Langzeitergebnisse konnten in einer Metaanalyse von Gurgel et al. bestätigt werden. In Bezug auf die Funktion des N. facialis ist demnach vor allem das Resektionsausmaß entscheidend.<sup>82</sup> Der translabyrinthäre Zugang eignet sich für jede Tumorgröße und bedarf im Gegensatz zum retrosigmoidalen Zugang keiner Retraktion des Kleinhirns. Die gute Einsicht in den lateralen inneren Gehörgang mit vollständiger Darstellung der intrameatalen Tumoranteile ermöglicht zumeist eine vollständige Tumorentfernung.<sup>83,84</sup>

#### 1.4.3.3 Der Zugang über die mittlere Schädelgrube

Bei diesem Zugang wird der Patient zunächst in Rückenlage gelagert und der Kopf auf die kontralaterale Seite des Tumors gedreht in einer 3-Punkt-Mayfield-Klemme fixiert. Der Hautschnitt erstreckt sich s-förmig anterior vom Tragus über den zygomatischen Bogen nach superior bis zur Schläfenlinie. Es erfolgt die Präparation der Facialismuskulatur und -faszie mit anschließender basaler Kraniotomie zu etwa einem Drittel posterior und zwei Dritteln anterior des äußeren Gehörgangs. Nach der Entfernung des Knochendeckels wird die Dura von posterior nach anterior bis zur Vorderkante der Felsenbeinpyramide angehoben. Durch zusätzliche Bohrungen können medial der Meatus acusticus internus und anterior das Ganglion geniculatum dargestellt werden. Nach Aufbohrung des Meatus acusticus internus können die Eröffnung der Dura und nachfolgend die schonende Präparation des N. facialis, vestibularis und cochlearis sowie Resektion des Tumors erfolgen.<sup>85,86</sup>

Da während der Operation eine Retraktion des Temporallappens notwendig ist, sollte zur Verhinderung einer Herniation präoperativ eine prophylaktische lumbale Liquordrainage zur Entlastung angelegt werden.<sup>86</sup>

Der Zugang über die mittlere Schädelgrube wird vor allem für kleine intrakanalikulär gelegene Vestibularisschwannome bei jungen Patienten angewendet.<sup>87</sup> Vor allem die guten Ergebnisse bezüglich der postoperativen Hörfunktion sind ein wesentliches Argument für diesen Zugang. Intraoperativ kann es sein, dass sich der N. facialis vor dem Tumor im Sichtfeld des Operateurs wiederfindet. Die resultierende teilweise blinde Tumorsektion stellt ein hohes Risiko für dessen Verletzungen dar.<sup>75</sup>

## 1.5 Bezug zur aktuellen Arbeit, Besonderheit KOOS Grad IV

Große Vestibularisschwannome, besonders solche, die den Hirnstamm erreichen und verdrängen, sind heutzutage sehr selten geworden. Sie werden fast ausschließlich operativ über den retrosigmoidalen Zugang therapiert und stellen eine große Herausforderung für den behandelnden Chirurgen dar. Diese Methode beabsichtigt eine maximale Tumorsektion bei gleichzeitig optimaler Symptomkontrolle und Erhalt der Funktion der Hör- und Gesichtsnerven. Der Grad der Tumorsektion konkurriert dabei auf der einen Seite mit dem Risiko eines residualen Tumorwachstums und auf der anderen mit Komplikationen wie Hörverlust und Facialisparesse.<sup>88,89</sup>

Es stellt sich die Frage, wie aggressiv das Vorgehen in Bezug auf den Resektionsgrad sein sollte. Ein weniger radikales Vorgehen würde den Funktionserhalt der beeinträchtigten Nerven in den Vordergrund stellen. Eine ausgewogene Balance zwischen Resektionsgrad und gutem Funktionserhalt der Nerven ist somit oberste Prämisse, um ein bestmögliches Behandlungsergebnis für Patienten mit KOOS Grad IV Vestibularisschwannomen zu erreichen.

Da in der aktuellen Literatur nur wenige Daten zum optimalen therapeutischen Vorgehen bei dieser besonderen Tumorentität vorhanden sind, war es unser Ziel, das in der Klinik für Neurochirurgie Frankfurt am Main bis 2021 angewandte Therapiekonzept zu evaluieren und gleichzeitig ein ideales Konzept zu definieren.

## **2. Zielsetzung**

Ziel dieser Studie war es, im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse das funktionelle und anatomische Outcome nach mikrochirurgischer Resektion eines KOOS Grad IV Vestibularisschwannoms in Bezug auf die Validität der aktuellen Therapiestrategie in einer großen Patientenkohorte zu evaluieren. Ein besonderer Schwerpunkt der Studie lag darin, eine ideale Schwelle für den Tumorresektionsgrad zu definieren, bei der sowohl ein niedriges Risiko für ein Tumorrezidiv als auch eine gute neurophysiologische Funktion der beeinträchtigten Hirnnerven erhalten bleibt.

### 3. Studie

Alle Patienten, die sich im Zeitraum von 2000 bis 2019 in der Klinik für Neurochirurgie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität aufgrund eines Vestibularisschwannoms KOOS Grad IV mit Indikation zur Operation vorstellten, wurden in einer retrospektiven Studie nachuntersucht. Im Weiteren wird auf diese Untersuchung weiter eingegangen.

#### 3.1 Studienprotokoll und Votum der Ethik-Kommission

##### 3.1.1 Votum der Ethik-Kommission

Die Studie wurde nach den ethischen Standards, dargelegt in der Deklaration von Helsinki, konzipiert und nach Prüfung der zuständigen Ethikkommission angenommen (Nummer 4/09). Von allen Patienten wurde vor der Operation eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

##### 3.1.2 Patienten Kollektiv

###### Einschlusskriterien

- Patienten jeden Geschlechts mit einem Alter von mindestens 18 Jahren, die sich in der Klinik für Neurochirurgie zwischen dem 01.01.2000 und 31.10.2019 vorstellten und an einem Vestibularisschwannom KOOS Grad IV operiert wurden.

###### Ausschlusskriterien

- Patienten, die kein KOOS Grad IV Vestibularisschwannom aufwiesen (D<30mm).
- Patienten, deren Operationsdatum zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie länger als 6 Monate zurücklag.
- Patienten mit einer Neurofibromatose Typ II

### 3.1.3 Ablauf der Studie

Alle Patienten, die an einem Vestibularisschwannom operiert wurden, wurden retrospektiv im Patienteninformationssystem des Klinikums ermittelt und ihre Daten anonymisiert in einer Tabelle zusammengefasst. Es wurden hierbei demographische Ausgangsdaten, Symptome zu Beginn und deren Entwicklung im Verlauf, Daten zum operativen Verlauf und Komplikationen, zum Resektionsgrad, zur adjuvanten Behandlung und zur Hirnnervenfunktion bei Aufnahme, Entlassung und Nachsorge ermittelt. Alle Patienten erhielten drei Monate nach der Operation und nachfolgend mindestens einmal pro Jahr eine klinische Nachsorgeuntersuchung sowie eine MRT des Schädels.

## 3.2 Material und Methoden

### 3.2.1 Mikrochirurgische Behandlung

Alle eingeschlossenen Patienten wurden über einen retrosigmoidalen Zugang unter intraoperativem Neuromonitoring mittels MEP und SEP operativ versorgt. Sowohl der N. facialis als auch die weiteren kaudalen Hirnnerven wurden, soweit intraoperativ möglich, mittels direkter Stimulation zusätzlich überwacht.<sup>70</sup> Der Meatus acusticus internus wurde bei allen Patienten ungeöffnet belassen mit dem Ziel, eine maximale Tumorresektion bei möglichst minimaler Schädigung des N. facialis und N. cochlearis zu erreichen. Die Operation wurde entweder nach kompletter Tumorentfernung beendet oder nach Erhalt von Muskelaktionspotentialen des N. facialis, N. trigeminus oder der kaudalen Hirnnerven ausgelöst durch die minimale Stimulationsintensität von 0,1 mA, wodurch eine subtotale oder partielle Tumorentfernung resultierte.<sup>90</sup>

Vor und nach Operation wurden die Fälle aller Patienten im interdisziplinären Tumorboard präsentiert, wo jeweils über die individuelle primäre und adjuvante Therapie diskutiert und entschieden wurde.

### 3.2.2 Auswertung der bildgebenden Befunde

Alle radiologischen Bilder wurden durch zwei unabhängige klinische Mitarbeiter betrachtet und bewertet.

Das Ausmaß der Tumorresektion wurde durch Berechnung der Differenz zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Tumolvolumen, ausgedrückt in Prozent, bewertet. Als totale, subtotale und partielle Tumorresektion wurde in Anlehnung an die Literatur eine Reduktion von  $> 90 - 100 \%$ ,  $> 80 - 90 \%$  beziehungsweise  $\leq 80 \%$  des ursprünglichen präoperativen Tumolvolumens definiert.<sup>91</sup> Zur Auswertung der radiologischen Daten wurden die Volumina der Tumore anhand eines extrahierten MRT-Datensatzes (MRT T1-Gd) mithilfe einer speziellen Software von BrainLab® (BrainLab AG, Release date 2013, iPlan® Cranial, Version 3.0, München, Germany) halbautomatisch berechnet. Hierzu erfolgte die Farbmarkierung der Tumorausdehnung in dem vorhandenen MRT-Datensatz in allen drei Ebenen, woraufhin das Volumen des daraus entstandenen, dreidimensionalen Tumormodells berechnet wurde.

Zudem wurde untersucht, ob ein periläsionales Ödem vorhanden war. Dies wurde in der MRT T2 Sequenz bestimmt und anschließend in die drei Kategorien perifokal, unilateral und bilateral eingeteilt.<sup>76</sup> Das Vorliegen eines Hydrozephalus wurde mit Hilfe des Evans-Index bestimmt (Abbildung 3B). Dieser ist definiert als das Verhältnis der maximalen Weite der Vorderhörner der Ventrikel zur maximalen parietalen Weite des inneren Schädels im selben axialen Schnittbild. Ab einem Evans-Index von  $> 0,3$  wurde das Vorliegen eines Hydrozephalus angenommen.<sup>92</sup>

### 3.2.3 Auswertung der klinischen Befunde

Die Funktion des N. facialis wurde anhand der House-Brackmann-Skala (HB) bewertet. Ein HB von 1 - 3 wurde als gutes Ergebnis und ein HB von 4 - 6 wurde als schlechtes Ergebnis festgelegt.<sup>24</sup> Die Funktion der kaudalen Hirnnerven wurde mittels logopädischer Untersuchung bewertet, und alle Patienten erhielten während ihres klinischen Aufenthalts eine logopädische Behandlung. Da präoperativ die Hörfunktion auf der kontralateralen Seite des Tumors bei allen Patienten normal war, war die Erhaltung der Hörfunktion nicht das primäre Ziel der Studie.

Um jedoch die Hörfunktion der Patienten im langfristigen Verlauf zu bewerten, wurde eine personalisierte Umfrage durchgeführt und das Ergebnis in 3 Kategorien eingeteilt. Diese waren 1) normales Hören, 2) Hypakusis im Vergleich zur kontralateralen Seite und 3) Anakusis. Eine normale Hörfunktion wurde als brauchbares Hören bei alltäglichen Aktivitäten definiert.

### 3.2.4 Ziele der Auswertung

Das primäre Ziel der Studie war es, das chirurgische Ergebnis anhand des Resektionsausmaß zu bewerten, gefolgt von dem funktionellen Ergebnis anhand der Qualität des Hörens, der Funktionstüchtigkeit des N. trigeminus und des N. facialis sowie der kaudalen Hirnnerven sowohl nach der Operation als auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen. Das funktionelle Ergebnis wurde in Korrelation zum Resektionsausmaß gestellt, mit dem Ziel, Prädiktoren für eine residuale Tumorprogression festzustellen.

### 3.2.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen und Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics® (version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für parametrische Parameter wurden Mittelwerte berechnet, während für nichtparametrische Parameter Medianwerte mit einem Interquartilbereich (IQB) von 25 % - 75 % berechnet wurden. Die Kohorten wurden durch den Median geschichtet, wodurch binäre Parameter erzeugt wurden. Die binären Parameter wurden unter Verwendung eines  $\chi^2$ -test analysiert. Zusätzlich wurde eine binäre logistische Regression für die multivariable Analyse verwendet. Für die multivariate Analyse wurden in die univariate Analyse identifizierte Parameter einbezogen und unabhängige Prädiktoren bestimmt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt konnten 63 Patienten mit einem Vestibularisschwannom KOOS Grad IV, die die Einschlusskriterien erfüllten, identifiziert werden. Aus einem Kollektiv von 63 Patienten mit einem Vestibularisschwannom KOOS Grad IV innerhalb des Zeitraums von 19 Jahren mussten 5 Patienten wegen fehlender radiologischer und klinischer Daten ausgeschlossen werden. Somit wurden 58 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen.

### 4.1 Grundcharakteristika und klinische Präsentation bei Aufnahme

Das Patientenalter betrug im Median 51 Jahre und lag im Bereich von 36 - 63,5 Jahren. Die Geschlechterverteilung war gleichmäßig. Der Großteil der Patienten war in einem guten Allgemeinzustand, gemessen an einem medianen Karnofsky Performance Index von 90. Der Krankenhausaufenthalt der Patienten belief sich im Median auf 11 Tage und lag im Bereich von 8,3 - 14 Tagen (Tabelle 4).

Das häufigste klinische Symptom bei Aufnahme war ein Hörverlust bei 54 Patienten (93,4 %), gefolgt von Schwindel bei 26 Patienten (44,8 %) sowie Sensibilitätsstörungen im Gesichtsbereich bei 26 Patienten (44,8 %). Eine Gangataxie wurde bei 24 Patienten (41,4 %) festgestellt, 16 Patienten (27,6 %) wiesen eine Gleichgewichtsstörung auf und 10 Patienten (17,2 %) beschrieben Kopfschmerzen. Lediglich 1 Patient (1,7 %) präsentierte sich vollkommen asymptomatisch bei Aufnahme (Tabelle 5).

**Tabelle 4: Patienten Datensatz**

<b>Studienteilnehmer</b>	58
Alter	
-Median (Jahre)	51 (36 - 63,5)
Geschlecht (w/m)	1:1,1
Karnofsky-performance-index (%)	90 (90 - 97,5)
Krankenhausverweildauer (Tage)	11 (8,3 - 14)

**Tabelle 5: Symptome bei der Aufnahme**

Asymptomatisch	1 (1,7 %)
Hörverlust	
-Hypakusis	46 (79,3 %)
-Anakusis	8 (13,8 %)
Gleichgewichtsstörung	16 (27,6 %)
Schwindel	26 (44,8 %)
Gangunsicherheit	24 (41,4 %)
Tinnitus	11 (19 %)
Nystagmus	8 (13,8 %)
Kopfschmerzen	10 (17,2 %)
Faziale Missempfindungen	26 (44,8 %)
Dysarthrie	4 (6,9 %)

## 4.2 Radiologische Tumor Charakteristika

Wie aus den Einschlusskriterien der Studie hervorgeht, wurde bei allen Patienten ein Vestibularisschwannom KOOS Grad IV mit Hirnstammkompression diagnostiziert (Abbildung 3A). Der durchschnittliche Tumordurchmesser betrug  $36,4 \pm 5,6$  mm. Der mediane Tumordurchmesser lag bei 35,5 mm (IQB: 31,3 - 39,8 mm). Das durchschnittliche Tumolvolumen betrug  $17,1 \pm 9,2$  cm<sup>3</sup> mit einem Median von 14,1 cm<sup>3</sup> (IQB: 11,4 - 20,9 cm<sup>3</sup>) (Tabelle 7). Der Tumor befand sich häufiger auf der linken als auf der rechten Seite (Seitenverhältnis 1:1,3). Anhand der präoperativen MRT-T2 Sequenz wurde bei 28 Patienten (48,3 %) ein periläsionales Ödem diagnostiziert. Dieses Ödem trat bei 15 Patienten (25,9 %) perifokal, bei 10 Patienten (17,2 %) unilateral und bei 3 Patienten (5,2 %) bilateral auf. Weiterhin wurde bei 10 Patienten (17,2 %) ein Hirnstammödem festgestellt, und bei der Hälfte der Kohorte wurde ein Hydrozephalus diagnostiziert (Tabelle 6) (Abbildung 3B). Neuropathologisch wurde bei 23 Patienten (39,7 %) der Tumor in seiner histologischen Eigenschaft als solide, bei 4 Patienten (6,9 %) als zystisch und bei 31 Patienten (53,4 %) als kombiniert zystisch-solide beschrieben.

**Tabelle 6: Tumormerkmale**

<b>Seitenverhältnis (r/l)</b>	1:1,3
<b>Radiologische Befunde</b>	
KOOS Grade IV	58 (100 %)
Periläsionales Ödem	28 (48,3 %)
-perifokal	15 (25,9 %)
-unilateral	10 (17,2 %)
-bilateral	3 (5,2 %)
Hirnstammödem	10 (17,2 %)
Hydrozephalus	29 (50 %)
CSF Capping	20 (34,5 %)
<b>Histologische Befunde</b>	
Solide	54 (93,1 %)
Zystisch	35 (60,3 %)
Kombiniert zystisch-solide	31 (53,4 %)

### 4.3 Operatives Vorgehen

Alle Patienten wurden über einen retrosigmoidalen Zugang operiert, jedoch in unterschiedlichen Operationspositionen. Mit 42 Patienten (72,4 %) wurde der Großteil der Kohorte in halbsitzender Lagerung operiert. Der restliche Teil der Kohorte wurde entweder in Parkbanklage, Seitenlage oder Bauchlage operiert. 33 Patienten (56,9 %) erhielten vor der Operation eine prophylaktische EVD. Bei 19 Patienten (32,8 %) wurde eine prophylaktische Bohrlochtrepanation durchgeführt.

### 4.4 Ausmaß der Tumorsektion

Das durch die Operation erreichte Resektionsausmaß lag im Mittel bei  $81,6 \pm 16,8$  % mit einem Median von 86 % (IQB: 78,3 - 90,1 %). Das resultierende Residualtumorvolumen lag im Mittel bei  $3,1 \pm 3,1$  cm<sup>3</sup> mit einem Median von 2,3 cm<sup>3</sup> (IQB: 1,2 – 3,8 cm<sup>3</sup>). Die totale Tumorsektion konnte bei 16 Patienten (27,6 %), davon bei 5 Patienten (8,6 %) ohne makroskopischen Tumorrest, erzielt werden, während bei 23 Patienten (39,7 %) die Resektion subtotal und bei 19 Patienten (32,8 %) partiell verlief. Tumorresiduen waren vorrangig im Bereich

des Hirnstamms (41,2 %), des Meatus acusticus internus (35,3 %) und entlang der Hirnnerven (23,5 %) verblieben (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Anatomisches Ergebnis**

<b>Präoperative volumetrische Messungen</b>	
Max, Diameter (Mittelwert $\pm$ SA; mm)	36,4 $\pm$ 5,6
Volumen (Mittelwert $\pm$ SA; cm <sup>3</sup> )	17,1 $\pm$ 9,2
<b>Postoperative volumetrische Messungen</b>	
Volumen (Mittelwert $\pm$ SA; cm <sup>3</sup> )	3,1 $\pm$ 3,1
<b>Volumetrische Messung des Tumorrests (=R) mittels erster postoperativer MRT</b>	
Kein Tumorrest sichtbar	5 (8,6 %)
0,1 < R $\leq$ 1 cm <sup>3</sup>	9 (15,5 %)
1 < R $\leq$ 2 cm <sup>3</sup>	13 (22,4 %)
2 < R $\leq$ 3 cm <sup>3</sup>	11 (19 %)
3 < R $\leq$ 4 cm <sup>3</sup>	7 (12,1 %)
4 < R $\leq$ 5 cm <sup>3</sup>	4 (6,9 %)
R > 5 cm <sup>3</sup>	9 (15,5 %)
<b>Ausmaß der Tumorresektion (=E)</b>	
Alle Tumore (Mittelwert + SA, n=58)	81,6 $\pm$ 16,8 %
Totale Resektion (E > 90 %)	16 (27,6 %)
Subtotale Resektion (80 % < E $\leq$ 90 %)	23 (39,7 %)
Partielle Resektion (E $\leq$ 80 %)	19 (32,8 %)
<b>Hauptlokalisation des Tumorrests</b>	
Zisternal	12 (23,5 %)
Hirnstamm	21 (41,2 %)
Meatus acusticus internus	18 (35,3 %)

\*SA: Standardabweichung

## 4.5 Perioperative Komplikationen

Insgesamt traten bei 11 Patienten (19 %) Komplikationen auf. Als häufigste Komplikation wurde bei 6 Patienten (10,3 %) das Austreten von zerebrospinaler Flüssigkeit über die Wunde (Liquorleck) mit konsekutiver Notwendigkeit einer Shunt-Implantation oder Revisionsoperation beobachtet. Basierend auf radiologischen Befunden erlitten 2 Patienten (3,5 %) einen zerebellären Schlaganfall als Folge einer Gefäßverletzung oder nach Druckschädigung durch einen während der Operation eingesetzten Hirnspatel. Ebenfalls 2 Patienten (3,5 %) erlitten eine Sinusvenenthrombose. Ein postoperatives Subduralhämatom trat bei einem Patienten (1,7 %) auf (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Perioperative Komplikationen**

Gesamtzahl	11 (19 %)
Liquorleck mit Revision/Shunt	6 (10,3 %)
Sinusvenenthrombose	2 (3,5 %)
Insult	2 (3,5 %)
Subduralhämatom	1 (1,7 %)

## 4.6 Adjuvante Therapie

Eine postoperative Behandlung nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards erhielten 16 Patienten (31,4 %). 11 Patienten (21,6 %) wurden mit stereotaktischer Radiochirurgie behandelt, 4 Patienten (7,8 %) wurden einer Wiederholungsoperation innerhalb des Nachsorgezeitraums von durchschnittlich 33,7 Monaten unterzogen und bei einem Patienten (2 %) wurde sowohl Radiochirurgie als auch eine erneute Operation durchgeführt. Weiterhin musste bei 6 Patienten (11,8 %) ein ventrikulo-peritonealer Shunt implantiert werden, da sich postoperativ – wie bereits unter Komplikationen aufgeführt – eine zerebrospinale Liquorfistel bildete (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Adjuvante Behandlung**

Stereotaktische Radiochirurgie	11 (21,6 %)
Erneute Operation	4 (7,8 %)
Kombiniert	1 (2 %)
Postoperativer Shunt	6 (11,8 %)

## 4.7 Verlauf & Nachsorge

Bei 51 Patienten (87,9 %) konnten im Median über 28 Monate (IQB: 4,3 - 53,8 Monate) und durchschnittlich über 33,7 Monate nach Operation Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt und ausgewertet werden.

Patienten mit vollständiger Tumorsektion erfuhren während des gesamten Beobachtungszeitraums kein neues Tumorwachstum. Demgegenüber konnte bei 21 der 46 Patienten (45,7 %) mit einem Residualtumor ein stabiler Verlauf

ohne Größenzunahme oder Verminderung des Tumors verzeichnet werden. 12 Patienten (26,1 %) wiesen eine Tumorregression und 11 Patienten (23,9 %) eine Tumorprogression auf (Tabelle 10). Bei 2 Patienten konnten aufgrund von fehlenden präoperativen radiologischen Daten keine volumetrischen Messungen durchgeführt werden.

Bei dem Vergleich prä- und postoperativer Tumorumfänge mit dem Verhalten der Residualtumore konnte eine deutliche Korrelation festgestellt werden. Die Größe des präoperativen Tumorumfanges und des postoperativen Residualtumors ging positiv mit der Progression des Resttumors einher. Bei Patienten mit einer Tumorprogression im Verlauf betrug das durchschnittliche Resttumorumfang bei der letzten Nachsorgeuntersuchung (nach durchschnittlich 31,9 Monaten)  $6,4 \pm 4,0 \text{ cm}^3$ . Gleichzeitig war ein kleines präoperatives Tumorumfang von  $\leq 14 \text{ cm}^3$  in Kombination mit einem kleineren postoperativen Residualtumor (Restvolum  $\leq 3 \text{ cm}^3$ ) mit einem stabilen Verlauf des Resttumors assoziiert. Das durchschnittliche Resttumorumfang bei Patienten mit konstanten Tumorverhältnissen betrug zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung (nach durchschnittlich 33,1 Monaten)  $2,6 \pm 2,1 \text{ cm}^3$  (Tabelle 11, 12).

**Tabelle 10: Anatomisches Ergebnis in der Nachsorge**

Nachsorgezeitraum (n=51) -Median (Bereich; Tage/Monate)	856 (150,3 - 1647,3) / 28 (4,3 - 53,8)			
	Kein R	R konstant	R Regression	R Progression
<b>Kein Tumorrest (n=5)</b>	5 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Tumorrest (n=46)</b>	2 (4,3 %)	21 (45,7 %)	12 (26,1 %)	11 (23,9 %)

**Tabelle 11: Volumetrische Analyse und postoperative Behandlung**

Volumetrische Messung des Resttumors und Ausmaß der Resektion bei der Nachsorge				
Alle Tumoren (Mittelwert $\pm$ SA; n = 49) *	Präoperativ	Postoperativ	Resektionsgrad	Letzte Nachsorge
Kein Tumorrest (n=5)	$10,8 \pm 1,9 \text{ cm}^3$	$0 \text{ cm}^3$	100 %	$0 \text{ cm}^3$
Tumorrest konstant (n=21)	$17,5 \pm 10,8 \text{ cm}^3$	$2,8 \pm 1,9 \text{ cm}^3$	$82 \pm 11,2 \%$	$2,6 \pm 2,1 \text{ cm}^3$
Regression des Tumorrests (n=14)	$16,6 \pm 9,4 \text{ cm}^3$	$4 \pm 4,2 \text{ cm}^3$	$84,9 \pm 12,8 \%$	$2,8 \pm 2,8 \text{ cm}^3$
Progression des Tumorrests (n=9)	$21,3 \pm 7,8 \text{ cm}^3$	$4,3 \pm 2,9 \text{ cm}^3$	$80,1 \pm 12,7 \%$	$6,4 \pm 4,0 \text{ cm}^3$

\*2 Patienten, bei denen eine Progression des Tumorrests festgestellt wurde, konnten nach der ersten Nachsorgeuntersuchung in keine weitere Nachsorge eingeschlossen werden.

## 4.8 Prädiktoren für Tumorprogression

Die univariate Analyse zeigte, dass ein Residualtumor von  $> 3 \text{ cm}^3$  und ein Resektionsausmaß von  $< 87 \%$  signifikante Prädiktoren für eine Tumorprogression waren. Zudem wurde der Trend einer Assoziation eines Patientenalters  $< 39$  Jahren mit einer Tumorprogression beobachtet, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte ( $p = 0,06$ ). In der multivariaten Analyse war ein Resektionsausmaß  $< 87 \%$  der einzige unabhängige Prädiktor für eine Tumorprogression ( $p = 0,03$ ; OR 11,1; CI 95% 1,2 - 100) (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Prädiktoren für eine Progression**

	Tumor Progression	Tumor konstant Regression	Univariate Analyse p-Wert	Multivariate Analyse p-Wert OR (CI 95%)	
Anzahl	11	40			
Geschlecht (w)	7 (63,6 %)	18 (45 %)	0,27		
Alter $< 39$	6 (54,5 %)	10 (25 %)	0,06		
Seite (links)	4 (36,4 %)	18 (45 %)	0,15		
Solide	11 (100 %)	37 (92,5 %)	0,35		
Zystisch	4 (36,4 %)	26 (65 %)	0,09		
Volumen $> 14 \text{ cm}^3$	7 (63,6 %)	18 (45 %)	0,27		
Periläsionales Ödem	4 (36,4 %)	18 (45 %)	0,61		
-Perifokal	3 (27,3 %)	8 (20 %)	0,60		
-Unilateral	1 (9 %)	7 (17,5 %)	0,50		
-Bilateral	0 (0 %)	3 (7,5 %)	0,35		
-Hirnstamm	1 (9 %)	8 (20 %)	0,14		
Hydrozephalus	6 (54,5 %)	20 (50 %)	0,79		
CSF Capping	4 (36,4 %)	12 (30 %)	0,69		
Restvolumen ( $> 3 \text{ cm}^3$ )	7 (63,6 %)	11 (27,5 %)	<b>0,03</b>	0,56	1,6 (0,3 - 8,9)
<b>Ausmaß der Resektion <math>&lt; 87 \%</math></b>	<b>10 (91 %)</b>	<b>20 (50 %)</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>11,1 (1,2 - 100)</b>

## 4.9 Funktionelle Ergebnisse

Die Ergebnisse umfassen jene 51 der 58 Patienten, bei denen, wie oben beschrieben, Daten zur Nachsorge erhoben werden konnten.

#### 4.9.1 Hörfunktion

Postoperativ litten 8 Patienten (15,7 %) an einem neu aufgetretenen signifikanten Hörverlust auf der ipsilateralen Seite. Präoperativ konnte bei 5 der 51 Patienten eine Anakusis aufgewiesen werden, sodass insgesamt bei 13 Patienten (25,5 %) nach der Operation eine ipsilaterale Anakusis bestand. Der Anteil an Patienten, die postoperativ einen Hörverlust aufwiesen, war gegenüber präoperativ somit signifikant unterschiedlich ( $p = 0,04$ ). Dies veränderte sich während der weiteren Nachbeobachtungszeit nicht (Abbildung 5). Eine normale ipsilaterale Hörfunktion lag postoperativ wie auch im Verlauf nur noch in 2 Patienten (3,9 %) vor (präoperativ bei 3 Patienten (5,9 %)).

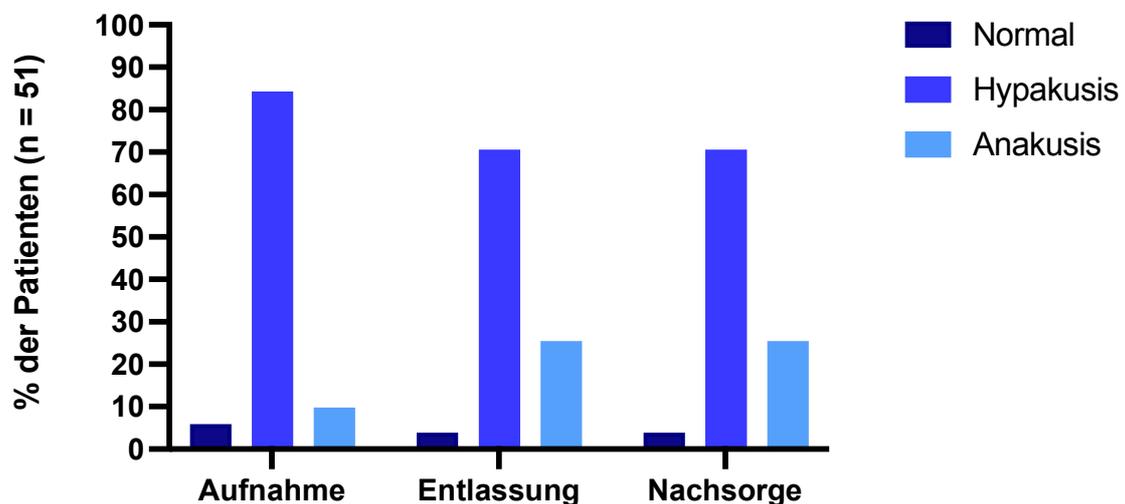


Abbildung 5: Funktionelles Ergebnis des N. cochlearis

Darstellung der Hörfunktion aller Patienten die in die Nachsorgeanalyse eingeschlossen wurde. Das Hörvermögen ist unterteilt in normales Hören, Hypakusis und Anakusis und wurde sowohl prä- als auch postoperativ sowie zum letzten Nachsorgezeitpunkt erhoben.

#### 4.9.2 Funktion des N. facialis

Die Funktion des N. facialis wurde, wie im Folgenden dargestellt, standardisiert nach der House-Brackmann Skala (HB) bewertet und eingeteilt.<sup>24</sup>

Eine gute Funktion des N. facialis (HB 1 - 3) konnte präoperativ bei 49 Patienten (96,1 %) und postoperativ bei 34 Patienten (66,7 %) beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge stieg die Zahl der Patienten mit

guter Funktion des N. facialis auf 42 Patienten (präoperativ vs. Nachsorge: 96,1 % vs. 82,4 %,  $p = 0,01$ ) an. Zuvor bestehende Facialisparesen (HB 5 oder 6) bestanden jedoch nach der Operation fort und verbesserten sich auch während der Nachsorgezeit nicht (Abbildung 6).

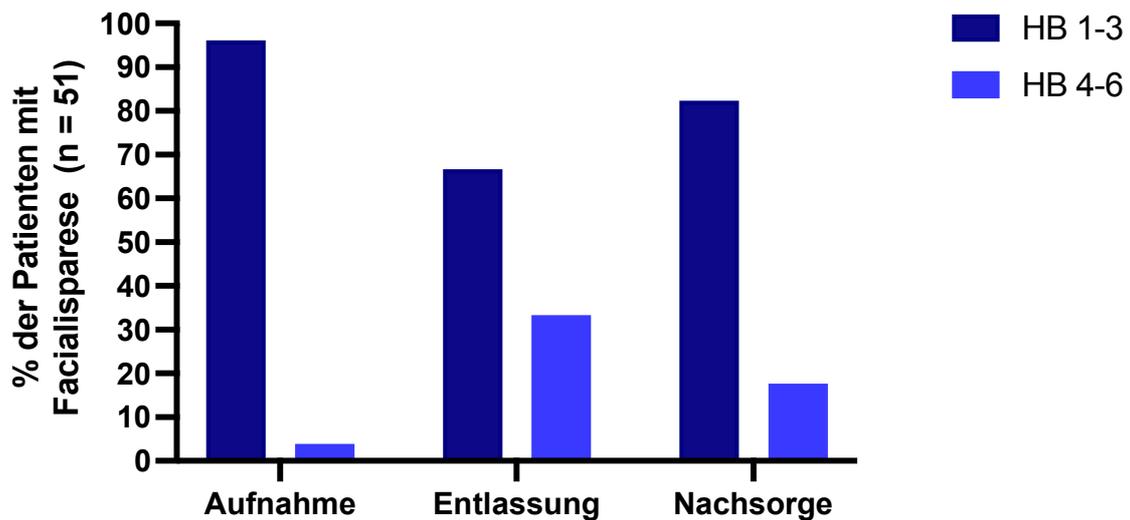


Abbildung 6: Funktionelles Ergebnis des N. facialis

Darstellung der Funktion des N. facialis aller Patienten, die in die Nachsorgeanalyse eingeschlossen wurden. Die Funktion des N. facialis wurde anhand der House-Brackmann Skala (HB) für Facialisparesen bewertet und eingeteilt.<sup>24</sup> Ein HB-Score von 1-3 wurde als gutes, ein HB-Score von 4-6 als schlechtes Ergebnis gewertet.

#### 4.9.3 Funktion des N. trigeminus und der kaudalen Hirnnerven

War eine Störung der Funktion des N. trigeminus präoperativ bei 22 Patienten (43,1 %) vorhanden, so zeigte sich postoperativ eine signifikante Reduktion der Patientenzahl mit Trigeminyndysfunktion (43,1 % vs. 23,5 %,  $p = 0,04$ ). Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge konnte eine weitere Reduktion auf 9 Patienten mit Trigeminyndysfunktion (43,1 % vs. 17,6 %,  $p = 0,005$ ) beobachtet werden (Abbildung 7).

Die Funktion der kaudalen Hirnnerven war präoperativ bei 3 Patienten (5,9 %), postoperativ sowie in zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge jeweils bei 2 Patienten (3,9 %) gestört (Abbildung 8).

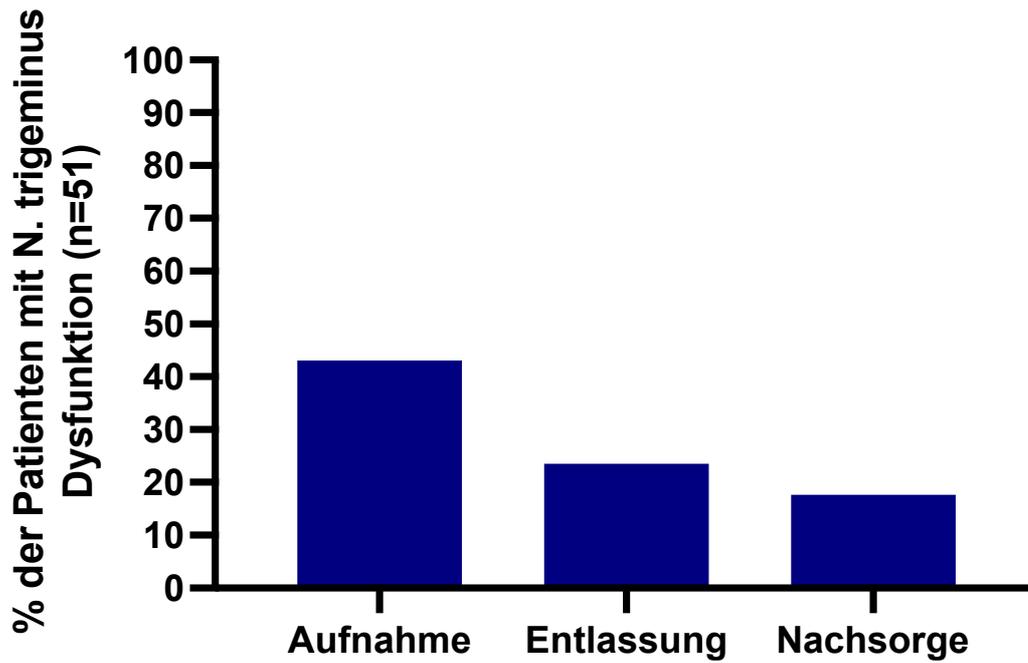


Abbildung 7: Funktionelles Ergebnis des N. trigeminus

Darstellung aller Patienten aus der Nachsorgeanalyse, welche prä-, postoperativ oder im Verlauf eine Dysfunktion des N. trigeminus entwickelten.

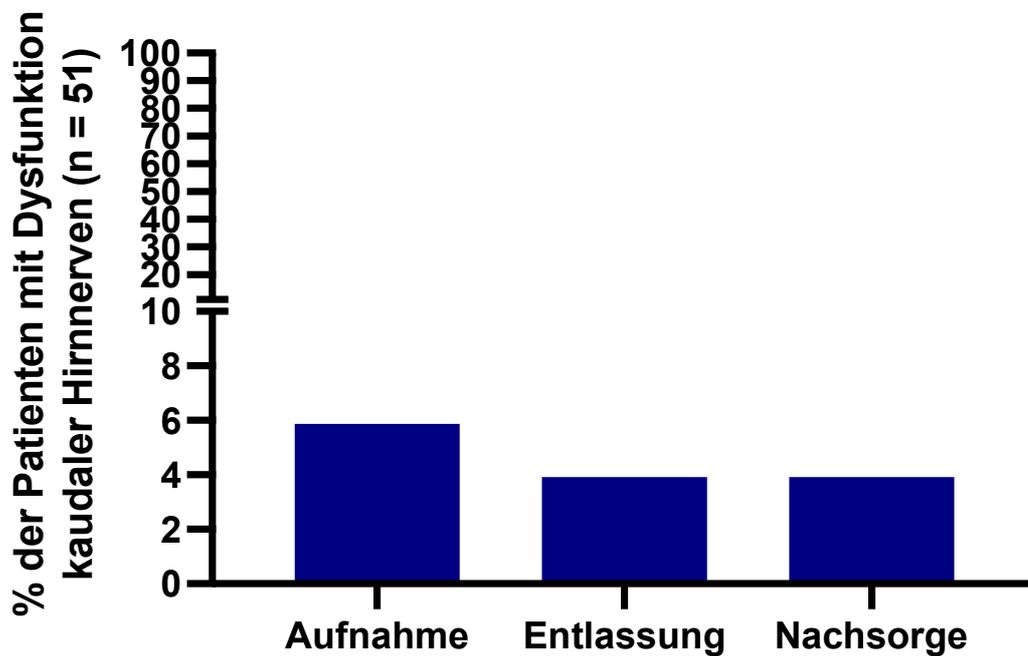


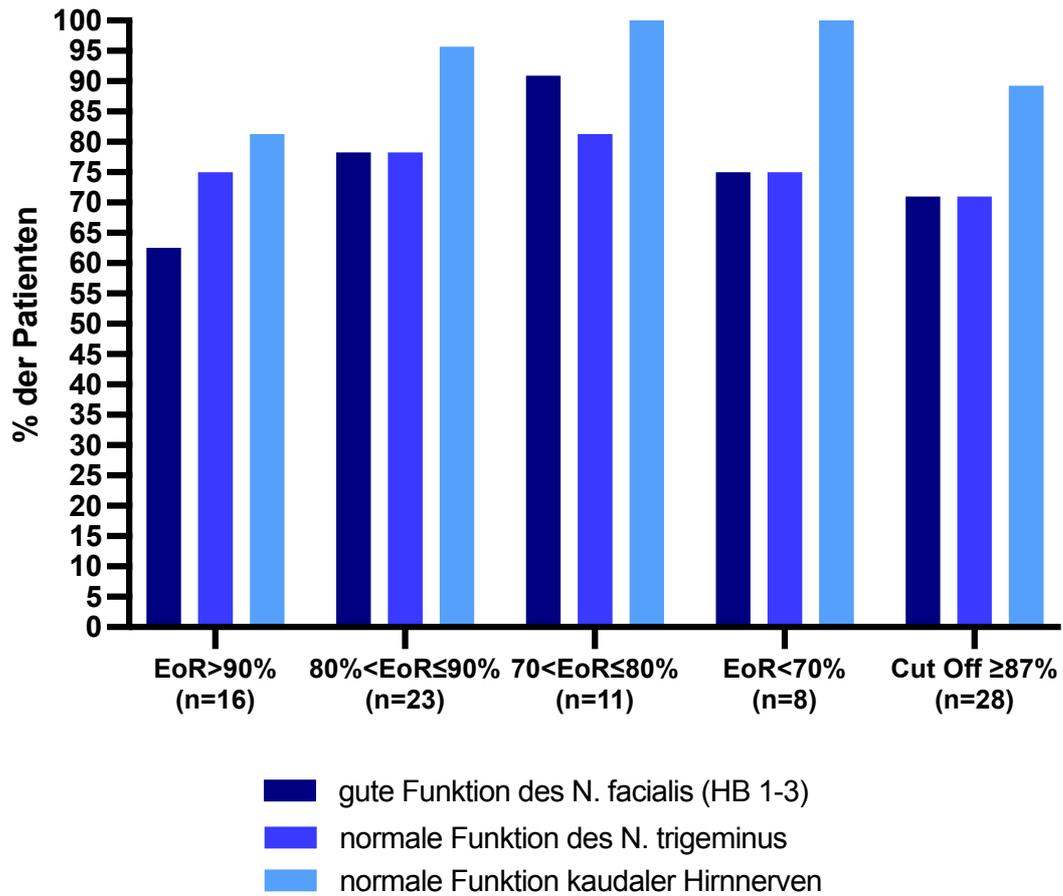
Abbildung 8: Funktionelles Ergebnis der kaudalen Hirnnerven

Darstellung aller Patienten aus der Nachsorgeanalyse, welche prä-, postoperativ oder im Verlauf eine Dysfunktion der kaudalen Hirnnerven entwickelten.

#### 4.10 Korrelation der funktionellen Ergebnisse mit dem Ausmaß der Tumorresektion sowie der Tumorprogression im Verlauf

Bis zu einem Resektionsausmaß von 80 % war eine positive Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und der Funktion aller Hirnnerven zu verzeichnen. Mit einem Anstieg des Resektionsausmaßes darüber hinaus wurden jedoch schlechtere funktionelle Ergebnisse beobachtet. Während eine gute Funktion des N. facialis in 10 von 11 Patienten bei einem Resektionsausmaß zwischen 70 % und 80 % beobachtet wurde, so lag bei einem Resektionsausmaß von > 90 % nur noch in 10 von 16 Patienten (62,5 %) eine gute Funktion des N. facialis vor.

Hinsichtlich der Funktionen des N. trigeminus und der kaudalen Hirnnerven wurden postoperativ nur in seltenen Fällen schwere Dysfunktionen beobachtet. Wie zuvor erwähnt, wurde das Resektionsausmaß als ein unabhängiger Prädiktor für eine mögliche Tumorprogression erachtet. Hierbei hat sich in der ROC-Analyse eine Reduktion des Tumorumfanges um 87 % oder mehr als prädiktiv wertvoll ergeben, die Wahrscheinlichkeit eines Progresses zu vermindern und gleichzeitig noch eine gute Funktion der Hirnnerven zu erhalten. In einer Analyse jener Kohorte von 28 Patienten mit einem Resektionsausmaß von  $\geq 87\%$  wurde in der Nachsorgezeit bei 20 Patienten (71,4 %) eine gute Funktion des N. facialis beschrieben, eine normale Funktion des N. trigeminus bei 20 Patienten (71,4 %) und eine normale Funktion der kaudalen Hirnnerven bei 25 Patienten (89,3 %) (Abbildung 9). Darüber hinaus konnte bei diesen Patienten eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle erzielt werden. Lediglich bei 2 der 28 Patienten (7,1 %) wurde ein Tumorprogress im Verlauf detektiert, während in der Kohorte jener 23 Patienten mit einem geringeren Resektionsausmaß 9 Patienten (39,1 %) einen lokalen Tumorprogress aufwiesen ( $p = 0,008$ ).



**Abbildung 9: Funktionelles Ergebnis nach Resektionsausmaß**

Dargestellt ist das funktionelle Ergebnis aller Patienten, welche in die Nachsorgeanalyse eingeschlossen werden konnten, in Bezug auf den N. facialis, trigeminus und die kaudalen Hirnnerven in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (EoR – Extent of Resection).

## 5. Diskussion

Die Behandlung von Vestibularisschwannomen basiert auf drei Grundprinzipien, die es jeweils zu beachten und zu bewältigen gilt: 1) die Reduktion der auf den Tumor bezogenen Mortalität, 2) der Erhalt der neurophysiologischen Funktionen und 3) die Langzeit Tumorkontrolle. Ziel der Studie zur operativen Behandlung und Nachsorge von Koos Grad IV Vestibularisschwannomen war es, die aktuellen Therapiestandards hinsichtlich dieser drei Prinzipien zu evaluieren., um eine Perspektive für die zukünftige optimale Versorgung von Patienten mit dieser besonderen Tumorentität abzuleiten.

Die Auswertung der Daten von insgesamt 58 Patienten mit Koos Grad IV Vestibularisschwannomen wies primär einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß, der Funktion des N. facialis sowie der Tumorprogression nach. Für diese Kausalität und die damit einhergehende Problematik der Tumorkontrolle versus Symptomkontrolle konnte ein idealer Grenzwert für das Resektionsausmaß definiert werden. Eine subtotale Resektion von mehr als 87 % des Tumors ging in den vorliegenden Daten bei nur 7,1 % der Patienten mit einer Tumorprogression einher, bei gleichzeitig gut erhaltener Funktion des N. facialis in 71,4 %, des N. trigeminus in ebenfalls 71,4 % und der kaudalen Hirnnerven sogar in 89,3 % der Fälle. Ein geringeres Resektionsausmaß führte jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Patientenanzahl mit Tumorprogression zum Zeitpunkt der Nachsorge (39,1 %).

Insbesondere die hohen Erwartungen der Patienten, die an einem großen Vestibularisschwannom leiden, gute funktionelle Ergebnisse postoperativ aufzuweisen, hat zu einem progressiven Wandel von einer ehemals radikalen hin zu einer heute funktionserhaltenden Chirurgie geführt. Der Erhalt der Nervenfunktionen wird dementsprechend mittlerweile ähnlich bis höher gewichtet, als das onkologische Ergebnis.<sup>93</sup>

## 5.1 Tumorrezidiv

In der aktuellen Literatur finden sich immer noch Publikationen, welche die Meinung vertreten, dass eine totale Resektion wesentliche Vorteile in Bezug auf die Rate an Tumorrezidiven habe und damit die optimale Therapieoption darstelle. Um die verschiedenen Therapiekonzepte hinsichtlich ihrer Ergebnisse zu beurteilen, gilt es, in der Nachsorge sowohl auf die Tumorkontrolle, die Langzeit Rezidivrate, die Funktionen des N. facialis und der kaudalen Hirnnerven, als auch auf die postoperative Hörfunktion im Vergleich zum präoperativen Zustand zu achten.<sup>88,94,95</sup>

Bezüglich der Rate an Totalresektionen von Koos IV Vestibularisschwannomen ist in der aktuellen Literatur eine sehr große Heterogenität zu beobachten. Während Zhang et al. in ihrer Studie nur 28,6 % der Patienten einer Totalresektion unterziehen konnten, lag der Anteil bei Li et al. bei 95,5 %.<sup>96,97</sup> Eine jüngst publizierte Meta-Analyse von Starnoni et al., in der 43 Studien zu Patienten mit großen Vestibularisschwannomen eingeschlossen wurden, zeigte, dass die mediane Gesamtrate an totalen Resektionen bei 77 % lag und damit die meist gewählte Therapieoption darstellte. Tumorrezidive wurden studienübergreifend bei 0 % bis 9,1 % nach Totalresektion beobachtet, verglichen mit einer Progressionsrate von 30 % - 80 % nach subtotaler Resektion.<sup>38</sup>

In unserer Studie konnte bei 5 Patienten (8,6 %) eine totale Resektion des Tumors durchgeführt werden, während bei den restlichen 53 Patienten eine annähernd subtotale Resektion (91,4 %) erfolgte. Das durchschnittliche Resektionsvolumen betrug 82 %. Daher bestand unser vorrangiges Ziel darin, die Nachsorge nach subtotaler Resektion zu evaluieren. 22 % dieser Patienten wiesen ein erneutes Tumorwachstum innerhalb von 3 Jahren nach der Operation auf. Es ist jedoch festzuhalten, dass keiner der Patienten, die einer totalen Tumorresektion unterzogen wurden, im selben Nachsorgezeitraum einen Tumorprogress verzeichneten. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der aktuellen Literatur, ist zu erkennen, dass die Raten an Tumorrezidiven annähernd denen anderer Autoren mit ähnlichen Therapiekonzepten entsprechen.<sup>98,99</sup> Zumofen et al. berichteten in ihrer Serie über 44 Patienten mit KOOS Grad IV

Vestibularisschwannomen, die eine annähernd totale Resektion mit einem durchschnittlichen Resektionsvolumen von 89 % erfuhren, über ein Wachstum des residualen Tumors in 16 % ihrer Patienten innerhalb von 50 Monaten.<sup>89</sup> Studienübergreifend ergibt sich demnach ein Zusammenhang zwischen der Größe des Residualtumors und der nachfolgenden Tumorprogression.<sup>100</sup>

Einen wichtigen Aspekt in Bezug auf das Auftreten eines Tumorrezidivs stellt neben dem Resektionsausmaß zudem der Nachbeobachtungszeitraum dar. In unserer Kohorte lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 33,7 Monaten. In diesem Zeitraum zeigte sich bei 23,9 % der Patienten ohne komplette Tumorresektion eine Größenprogression. Chen et al. beobachteten in ihrer Studie nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von drei bis vier Jahren, einer Nachbeobachtungszeit, die der in unserer Studie entspricht, bei 18,4 % der Patienten, welche einer subtotalen Tumorresektion unterzogen wurden, eine Größenprogression des Resttumors.<sup>99</sup> Ein ähnliches Ergebnis wurde in der Studie von Carlson et al. erzielt, in welcher während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren eine Größenprogression in 22,2 % der Fälle festgestellt wurde.<sup>98</sup> Entgegen diesen Ergebnissen wurde in Studien über längere Nachbeobachtungszeiträume ein deutlicher Anstieg der Rate an Tumorprogression festgestellt. Die Daten von Bloch et al. zeigen eine Progressionsrate von 32 % nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren.<sup>101</sup> Eine weitere Zunahme im Laufe der Zeit zeigte die Studie von Fukuda et al., welche nach einem durchschnittlichen Gesamtbeobachtungszeitraum von 8,7 Jahren, eine Tumorprogression bei 55 % der Patienten, in der Kohorte subtotaler Resektionen, aufweisen konnte.<sup>102</sup> Der Vergleich der vorliegenden Daten zeigt eine gewisse Variabilität in der Dynamik des Tumorgeschehens nach operativer Versorgung. Um dieser individuellen Entwicklung im Einzelnen gerecht zu werden, ist es teilweise notwendig, Nachsorgeuntersuchungen auch über Jahre bis zum Ende der Lebenszeit der Patienten durchzuführen, um allenfalls spät auftretende Größenprogression zu detektieren.<sup>103</sup>

In diesem Zusammenhang versuchten wir, Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv zu identifizieren und somit gefährdete Patienten frühzeitig in ein intensiviertes Nachsorgeprotokoll einzuschließen, beziehungsweise gegebenenfalls vorzeitig eine adjuvante Therapie, meist als stereotaktische Bestrahlung oder als erneute

Resektion, durchzuführen. Nach den Vorgaben des universitären Tumorzentrums Frankfurt am Main und den Beschlüssen des interdisziplinären Tumorboards wurde bei wenigen Patienten mit einem postoperativen Tumorrest eine sofortige adjuvante Therapie nach der Operation als stereotaktische Bestrahlung durchgeführt. Dies geht mit den Meinungen von Jeltema et al. und Zumofen et al., einher, welche in den meisten Fällen, aufgrund der geringen Rate an Größenprogression nach annähernd totaler Resektion, eine abwartende und observierende Strategie empfehlen.<sup>89,104</sup>

## 5.2 Resektionsausmaß

Die mikrochirurgische Behandlung von großen Vestibularisschwannomen ist historisch von dem Drang zur totalen Resektion und damit der maximalen Reduktion der tumorbezogenen Mortalität sowie optimalen Tumorkontrolle in der Nachsorge geprägt. Innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte gab es einen Wandel hin zu einem konservativeren Vorgehen – wie der subtotalen oder annähernd totalen Resektion - mit dem vorrangigen Ziel der Symptomkontrolle und Bewahrung der neurologischen Funktionen der Patienten. Insbesondere die Dekompression des Hirnstamms, der Funktionserhalt des N. facialis sowie die Möglichkeit des Erhalts der Hörfunktion und damit ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität stehen heutzutage im Vordergrund.<sup>105</sup>

In der aktuellen Literatur werden die Unterschiede zwischen totaler, annähernd totaler und subtotaler Resektion häufig diskutiert. Während die Differenzen und jeweiligen Vorteile zwischen totaler und nicht totaler Resektion, in Bezug auf den kausalen Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Tumor Rezidivrate, eindeutig sind, wurde bisher jedoch keine klare Grenze zwischen subtotaler und annähernd totaler Resektion gezogen. Zudem obliegt die Entscheidung hinsichtlich des Resektionsausmaßes eher dem Ermessen des einzelnen Chirurgen oder der Chirurgin.<sup>103,106,107</sup> Die wesentlichen Vorteile der totalen Resektion sind die zuvor dargestellte minimale Rate an Tumorrezidiven und die damit verbundene optimale Langzeittumorkontrolle. Die inverse Korrelation des Resektionsausmaßes mit der Funktionstüchtigkeit des N. facialis ist jedoch weiterhin unumstritten und steht demnach immer im Kontrast zu der optimalen

Tumorkontrolle und geringen Rezidivrate.<sup>88,89,108</sup> Fraglich ist ebenfalls, ob in Zeiten technischen Fortschritts mit der Möglichkeit einer suffizienten Nachbehandlung nach operativer Resektion durch die Radiochirurgie eine angemessene Resektionsgrenze neu definiert werden muss. Starmoni et al. überprüften in einer Meta-Analyse einen kombinierten Therapieansatz aus subtotaler Resektion mit nachfolgender Radiochirurgie. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Tumorkontrollrate der Gesamtkohorte von 93,3 % und eine Tumorprogression in 7,1 % der Fälle bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten.<sup>109</sup> Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit den zuvor bereits dargestellten Daten nach totaler Resektion. Demgegenüber war in unserer Kohorte zunächst keine stereotaktische Bestrahlung geplant. Als individuelle adjuvante Therapie – je nach Operationsergebnis – wurde diese Option jedoch durchaus in Betracht gezogen. Darüber hinaus versuchten wir, die Vorteile aus einerseits maximaler Resektion und andererseits schonender Resektion in Bezug auf den N. facialis und das bewusste Belassen eines Tumorrests in den Vordergrund der Therapie zu stellen. Dies führte zur Identifikation eines optimalen Resektionsausmaßes von KOOS IV Vestibularisschwannomen von 87 %. Patienten, bei denen dieses Resektionsausmaß erreicht wurde, zeigten nachweislich geringere Raten an Tumorrezidiven bei gleichzeitig gutem neurologischen Funktionserhalt. Dadurch konnte in der Langzeitbeurteilung der behandelten Patienten ein deutlich besseres Ergebnis erreicht werden. Dies steht entspricht der Empfehlung anderer Studien, welche eine annähernd totale Resektion als Therapiestrategie bevorzugten.<sup>105,110</sup> Für zukünftige Therapiekonzepte sollte demnach bei einem geringeren Resektionsausmaß eine strenge Evaluation zur eventuellen adjuvanten Therapie und intensiven Nachsorge erfolgen.<sup>111</sup>

### 5.3 Ergebnis der Funktion des N. facialis und der Hörfunktion

Ein weiteres Herausstellungsmerkmal unserer Studie ist das gute neurologische Ergebnis, welches postoperativ und in der Nachsorge bezüglich der Funktion des N. facialis sowie der Hörfunktion, verglichen mit der präoperativen Situation, beobachtet werden konnte. Insgesamt konnte bis zum letzten

Nachsorgezeitpunkt bei 82,4 % unserer Patienten eine gute Funktion des N. facialis erhalten werden. Dies ist insbesondere hinsichtlich des durchschnittlichen präoperativen Tumolvolumens von 17,1 cm<sup>3</sup> und des hohen durchschnittlichen Resektionsausmaßes von 82 % erwähnenswert. Verglichen hierzu konnten Zhang et al. in ihrer Studie bei 56 % ihrer Patienten, die eine totale Resektion eines KOOS Grad IV Vestibularisschwannoms, und bei 79,6 % - 83,3 % der Patienten, die eine sub- bis annähernd totale Resektion erfuhren, eine gute Funktion des N. facialis erhalten.<sup>96</sup> Ebenso berichteten Huang et al. in ihrer Studie mit 657 eingeschlossenen Patienten, bei denen ein unilaterales, riesiges (i.e. mit einem Durchmesser von > 4 cm) Vestibularisschwannom vorlag, von einer guten Funktion des N. facialis bei 75,6 % der Patienten, die einer annähernd totalen bis totalen Resektion unterzogen wurden.<sup>112</sup> Starnoni et al. berichteten in einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse zu großen Vestibularisschwannomen von einer ausgezeichneten Funktion des N. facialis (HB 1 - 2) bei bis zu 60 % der Patienten, welche einer totalen Tumorsektion unterzogen wurden.<sup>38</sup>

Interessant ist der Vergleich mit der Studie von Zumofen et al., welche ebenfalls spezifisch KOOS Grad IV Vestibularisschwannome in ihren Daten betrachteten. Diese beobachteten sogar eine ausgezeichnete Funktion des N. facialis (HB 1 - 2) in 89 % der Patienten nach einer beabsichtigten, annähernd totalen Resektion. Wichtig ist hierbei jedoch zu erwähnen, dass in deren Studie das präoperative Tumolvolumen mit durchschnittlich 10 cm<sup>3</sup> um einen Faktor von bis zu 1,7 geringer war als in unserer Kohorte. Dies entspricht demnach dem allgemeinen Konsens, dass das Ergebnis der Hirnnervenfunktion eindeutig mit dem präoperativen Tumolvolumen korreliert.<sup>113,114</sup> Macielak et al. stellten in ihrer Studie deutliche Unterschiede bezüglich der postoperativen Funktion des N. facialis in Abhängigkeit des durchschnittlichen präoperativen Tumolvolumens fest. Während ein Tumolvolumen < 15 cm<sup>3</sup> noch mit einer ausgezeichneten postoperativen Funktion des N. facialis (HB 1 - 2) in über 50 % der Fälle einherging, waren es bei einem präoperativen Tumolvolumen von > 15 cm<sup>3</sup> nur noch 30 % der Patienten, welche eine ausgezeichnete Funktion des N. facialis nach der Operation aufwiesen.<sup>113</sup> Obwohl nicht alle Autoren eine zusätzliche Korrelation mit dem angewendeten Resektionsausmaß nachweisen konnten, erachteten sie dennoch die maximale, aber nervenschonende, optimale

Resektion bei Patienten mit großen Vestibularisschwannomen ebenfalls als die aktuell bestmögliche Therapieoption.<sup>106,115</sup> Dies bestätigen auch unsere Daten, da in unserer Kohorte sowohl ein sehr gutes Ergebnis bezüglich der Funktion des N. facialis (HB 1 - 2 in 60,1 % der Patienten), als auch ein ausgiebiges Resektionsausmaß erzielt werden konnte.

Das Hörvermögen auf der ipsilateralen Seite, also die dem Tumor zugewandte Seite, war bereits präoperativ bei 84,3 % der Patienten vermindert, jedoch bei einem Großteil der Patienten noch funktionell, und nur bei 9,8 % der Patienten nicht mehr existent. Dies verdeutlicht zunächst die Beeinträchtigung des Hörvermögens durch die besondere Entität der KOOS Grad IV Vestibularisschwannome. Entscheidend ist jedoch, dass, obgleich der ausgiebigen chirurgischen Resektion, in über 70 % der Patienten postoperativ ein funktionelles Hörvermögen erhalten werden konnte. Im Gegensatz dazu konnten Zumofen et al. in ihrer Studie nach geplanter, annähernd totaler Resektion von KOOS IV Vestibularisschwannomen nur bei 14 % ihrer Patienten ein funktionelles Hörvermögen postoperativ verzeichnen. Dies muss jedoch vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass in dieser Kohorte auch präoperativ bei nur 34 % der Patienten ein funktionelles Hörvermögen bestand und das durchschnittliche Resektionsausmaß bei 89 % lag. Außerdem wurde der Erhalt der ipsilateralen Hörfunktion in dieser Studie nicht als vorrangig erachtet.<sup>89</sup>

Im Kontext der aktuellen Literatur muss ebenfalls die präoperative Tumorgöße als relevanter Faktor für den Erhalt des Hörvermögens betrachtet werden. Glasscock et al. vertraten bereits 1993 die Meinung, dass die Erwartungen an einen postoperativen Erhalt des funktionellen Hörvermögens bei einem Tumor größer als 2 cm als sehr gering einzustufen seien.<sup>116</sup> Bestätigt werden konnte dies unter anderem von Tatagiba et al., die 2021 eine Studie von 1600 operierten Patienten mit Vestibularisschwannomen veröffentlichten. In ihrer Kohorte bestand bei 69 % der Patienten präoperativ ein funktionelles Hörvermögen, welches sich postoperativ nur noch bei 28 % zeigte; 48 % der Patienten wiesen hingegen postoperativ einen ganzheitlichen Hörverlust auf. Eine spezielle Betrachtung der Ergebnisse in Anbetracht der Tumorgößen verdeutlicht die zuvor geäußerte Prämisse. Während bei T1 Tumoren, also solchen die ausschließlich intrameatal lokalisiert sind, noch eine Erhaltungsrate des Hörvermögens von 85 % erreicht werden konnte (72 % mit brauchbarem Gehör),

sank dieses in der Gruppe von Patienten, deren Tumor nach T4 (den Hirnstamm komprimierend) klassifiziert wurde, auf nur noch 15 %.<sup>22</sup> Mehrere publizierte Studien unterstützten diese Beobachtung und detektierten geringe Raten an Erhaltung des funktionellen Hörvermögens, welches in einem Bereich von 11 % - 15 % aller Patienten mit einem KOOS IV Vestibularisschwannom lag, wenn präoperativ ein ausreichend funktionelles Hörvermögen bestand.<sup>89,94,112</sup>

## 5.4 Zugangsweg

Betrachtet man den chirurgischen Zugangsweg, so ist anzumerken, dass in unserer Studie alle Patienten über einen retrosigmoidalen Zugang operiert wurden. Das Ziel hierbei war es, den inneren Gehörgang nicht zu eröffnen und eine subtotale Tumorresektion mit maximal möglichem Hörerhalt zu gewährleisten. Im Vergleich dazu wäre ein translabyrinthärer Zugang mit einem absoluten Hörverlust auf der ipsilateralen Seite einher gegangen. Vergleicht man diese beiden Zugänge hinsichtlich der postoperativen Funktion des N. facialis, so ist kein eindeutiger Vorteil eines Zugangs gegenüber dem anderen zu erkennen. Dementsprechend wird die Auswahl des Zugangs heutzutage von mehreren Autoren kontrovers diskutiert und bleibt dem zu behandelnden Chirurgen sowie seiner persönlichen Expertise überlassen.<sup>117-119</sup>

## 5.5 Vergleich zur Radiochirurgie beim KOOS IV Vestibularisschwannom

Der Stellenwert der Radiochirurgie in der Behandlung von kleinen Vestibularisschwannomen, Tumorresten, Tumorrezidiven sowie die initial geplante, kombinierte Behandlung wurden bereits zuvor diskutiert.<sup>109,111,120</sup> Lange Zeit war in der Therapie von großen und gigantischen Vestibularisschwannomen, insbesondere KOOS Grad IV Vestibularisschwannomen, die chirurgische Tumorresektion die einzige sinnvolle Therapiemodalität. Ogino et al. analysierten in einer kürzlich publizierten Studie eine Kohorte von 170 Patienten mit einem KOOS Grad IV Vestibularisschwannom, welche primär mit einer einmaligen stereotaktischen

Bestrahlung therapiert wurden.<sup>59</sup> Das mediane Tumolvolumen aller Patienten betrug  $7,4 \text{ cm}^3$  und reichte von  $5 \text{ cm}^3$  bis  $20 \text{ cm}^3$ . Die Ergebnisse waren besonders im Hinblick auf Tumorkontrollraten und Funktionserhaltung der Hirnnerven zufriedenstellend.<sup>59</sup> Ein wichtiger und entscheidender Unterschied zu der hier vorliegenden Studie stellt die präoperative Größe und Ausdehnung des Tumors entlang des Hirnstamms dar. Während in den Daten von Ogino et al. zwar alle Tumore die mittleren Kleinhirnstiele sowie den vierten Ventrikel komprimierten, wurden solche, die den Hirnstamm symptomatisch komprimierten, von vorneherein aus der Studie ausgeschlossen. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass durch die Bestrahlung eine kurzfristige lokale Schwellung und eine damit einhergehende Verschlechterung der Symptome ausgelöst werden kann.<sup>58</sup> Da die Wahrscheinlichkeit für eine Kompression des Hirnstamms mit steigendem Tumolvolumen zunimmt, ist es ebenfalls wichtig zu erwähnen, dass das mediane Tumolvolumen in unserer Patientenkohorte  $14,1 \text{ cm}^3$  betrug und somit fast doppelt so hoch wie in den Daten von Ogino et al. war.

Letztendlich zeigten die angeführten Studien zwar die adäquate Möglichkeit zur sinnvollen Therapie von großen Vestibularisschwannomen mit einer primären stereotaktischen Bestrahlung auf, jedoch scheint dies ausschließlich für Patienten, bei denen präprozedural keine symptomatische Hirnstammkompression vorlag, zu gelten. Bei dieser besonderen Patientenkohorte wird weiterhin, nach aktuellem wissenschaftlichen Stand, primär ein mikrochirurgisches Therapiekonzept empfohlen, da hierdurch sowohl gute Ergebnisse bezüglich der Hörfunktion und der Funktion des N. facialis, als auch ein angemessen niedriges Risiko hinsichtlich der Tumor Rezidivrate mit optional adjuvanter Radiochirurgie und Radiotherapie erreicht werden können.<sup>2,59,60</sup>

## 5.6 Einschränkungen

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die begrenzte klinische objektive Untersuchung der präoperativen und postoperativen Hörfunktion. Während andere Arbeitsgruppen die Hörfunktion prä- und postoperativ mittels objektivierbarer Hörfunktionstests wie z.B. die Tonschwellenaudiometrie in

objektive Klassifikationen wie die Gardner-Robertson-Skala einordnen, wurde in unserer Kohorte lediglich eine subjektive Befragung bezüglich der Hörfunktion durchgeführt, sodass keine objektivierbaren Daten vorlagen und somit die Bewertung der Hörfunktion lediglich in Abhängigkeit zum präoperativen Ergebnis beschrieben und interpretiert werden konnte. Da das primäre Ziel dieser Studie jedoch nicht die objektive Überprüfung der postoperativen Hörfunktion, sondern die Identifikation einer optimalen Resektionsgrenze mit maximalem Funktionserhalt des N. facialis und der kaudalen Hirnnerven bei gleichzeitig guter Tumorkontrolle war, wurde in dieser Studie auf regelmäßige objektive Hörüberprüfungen verzichtet.

Zudem lag die mittlere Nachbeobachtungszeit in unserer Studie bei knapp unter 3 Jahren. Dies entspricht zwar der mittleren Nachbeobachtungszeit vieler anderer Studien, doch wird für eine ausgiebige Bewertung der Langzeit-Tumorkontrolle sowie der Lebensqualität der Patienten eine längere Nachbeobachtungszeit benötigt.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass oftmals keine einheitlichen Größendefinitionen für Vestibularisschwannome in den verglichenen Studien benutzt wurden. Dies hatte zur Folge, dass es schwierig war, die Studienergebnisse 1:1 zu vergleichen. Daher haben wir versucht, die KOOS Klassifikation auf alle Tumore anzuwenden, um eine objektive Vergleichbarkeit herzustellen.

Letztendlich basiert diese Studie auf der Erhebung retrospektiver Daten und trägt damit alle hiermit einhergehenden Limitationen mit sich. Die Durchführung einer prospektiven Studie, die die Auswirkungen der mikrochirurgischen subtotalen bis annähernd totale Resektion bei KOOS Grad IV Vestibularisschwannomen über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren evaluiert, wird daher empfohlen.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Vestibularisschwannom ist der dritthäufigste gutartige intrakranielle Tumor. Besonders die Entität des KOOS Grad IV Vestibularisschwannoms stellt auch in der heutigen Zeit eine große Herausforderung für die behandelnden Chirurgen dar. Hierbei gilt es, die Problematik zwischen hochgradiger Tumorresektion und gleichzeitig optimalem Funktionserhalt der beeinträchtigten Nerven zu erkennen und zu bewältigen. Unter diesen Aspekten haben wir in dieser Arbeit versucht, die aktuellen operativen Prinzipien zu bewerten, einzuordnen und eine ideale Grenze für das Resektionsausmaß zu definieren, bei dem sowohl das funktionelle Ergebnis als auch das residuale Tumorwachstum berücksichtigt werden und in einer guten Balance zueinanderstehen.

**Methodik:** Alle Patienten, die zwischen 2000 und 2019 in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Frankfurt mit einem KOOS Grad IV Vestibularisschwannom operativ behandelt wurden, sind in die Studie eingeschlossen worden. Alle Patienten wurden über einen retrosigmoidalen Zugang und unter intraoperativem Neuromonitoring, mit dem Ziel der sub- bis annähernd totalen Tumorresektion und Funktionserhalt des N. facialis, operiert. Die zu untersuchenden Parameter umfassten, neben standardmäßigen Patienten- und Tumormerkmalen, das Resektionsausmaß, das funktionelle Ergebnis des N. facialis, N. trigeminus und der kaudalen Hirnnerven sowie die Hörfunktion. Weiterhin wurden Daten zum operativen Verlauf und zu Komplikationen erhoben und in der Nachsorge wurde regelmäßig das funktionelle Ergebnis anhand klinischer Untersuchungen, sowie das residuale Tumorwachstum durch eine Bildgebung mittels MRT bewertet.

**Ergebnisse:** In die finale Analyse konnten 58 Patienten eingeschlossen werden. Das mittlere Tumolvolumen betrug  $17,1 \pm 9,2 \text{ cm}^3$  und es konnte ein durchschnittliches Resektionsausmaß von  $81,6 \pm 16,8 \%$  erreicht werden. In die Analyse der Nachsorge konnten aufgrund von fehlenden Daten nur noch 51 Patienten eingeschlossen werden. Die durchschnittliche Nachsorgezeit betrug

circa 3 Jahre. In Bezug auf das residuale Tumorwachstum konnte bei 11 Patienten (21,6 %) eine Progression und bei 12 Patienten (23,5 %) eine Regression festgestellt werden. Bei 15 Patienten (29,4 %) wurde postoperativ eine adjuvante Behandlung durchgeführt, entweder durch stereotaktische Bestrahlung oder erneute Operation. Die funktionellen Ergebnisse bei Entlassung zeigten bei 38 Patienten (74,5 %) einen Erhalt der Hörfunktion und bei 34 Patienten (66,7 %) eine gute Funktion des N. facialis. Im Verlauf der Nachsorge verbesserte sich das funktionelle Ergebnis signifikant und stieg bezüglich einer guten Funktion des N. facialis auf 82,4 % an. Außerdem konnte ein ideales Resektionsausmaß von  $\leq 87$  % (OR 11,1) als unabhängiger Prädiktor für ein residuales Tumorwachstum definiert werden. Dagegen zeigte sich bei einem Resektionsausmaß von  $> 87$  % nur in 7,1 % der Fälle eine Resttumorprogression in der Nachsorge ( $p = 0,008$ ).

**Schlussfolgerung:** Die sub- bis annähernd totale Resektion stellt ein angemessenes therapeutisches Verfahren für das KOOS Grad IV Vestibularisschwannom dar und ist besonders bei jeglicher Art von Hirnstammkompressionen die Methode der Wahl. Dieses Verfahren zeigt gute Ergebnisse, vor allem in Bezug auf den Erhalt der Hörfunktion und den Funktionserhalt des N. facialis bei gleichzeitig geringen Raten an Progression des Resttumors. Bei der operativen Versorgung sollte auf ein Resektionsausmaß von  $> 87$  % geachtet werden, um die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorprogress möglichst zu reduzieren.

## 7. Summary

**Purpose:** Vestibular schwannoma is the third most common benign intracranial tumor. Particularly, the entity of KOOS grade IV vestibular schwannoma represents a great challenge for the treating surgeons even in the present time. In this regard, high-grade tumor resection and simultaneous optimal functional preservation of the impaired nerves must be considered and managed. Accordingly, the goal of this thesis was to analyze and classify current surgical principles, as well as to propose an ideal limit for the extent of resection in which both the functional outcome and residual tumor development are considered and are in a favorable balance.

**Methods:** All patients who had surgery for KOOS grade IV vestibular schwannoma at the Department of Neurosurgery, University Hospital Frankfurt, Germany, between 2000 and 2019 were included in the study. All patients underwent surgery via a retrosigmoidal approach and intraoperative neuromonitoring, with the goal of sub- to near-total tumor resection and functional preservation of the facial nerve. The analysed parameters included resection extent, functional outcome of the facial nerve, trigeminal nerve, and caudal cranial nerves, as well as auditory function, in addition to standard patient and tumor characteristics. Furthermore, data on surgical course and complications were collected and during follow-up, the functional outcome was regularly assessed by clinical examination and residual tumor growth by MRI imaging.

**Results:** 58 patients were included in the final analysis. The mean tumor volume was  $17.1 \pm 9.2 \text{ cm}^3$  and a mean resection extent of  $81.6 \pm 16.8 \%$  was achieved. Due to missing data, only 51 patients could be included in the analysis of follow-up. The average follow-up time was approximately 3 years. In terms of residual tumor growth, progression was observed in 11 patients (21.6 %) and regression in 12 patients (23.5 %). Adjuvant treatment was performed postoperatively in 15 patients (29.4 %), either by stereotactic radiation or reoperation. Functional outcomes at discharge showed preservation of auditory function in 38 patients (74.5 %) and good facial nerve function in 34 patients (66.7 %). During follow-up,

the functional outcome improved significantly and increased to 82.4 % regarding good facial nerve function. Furthermore, an ideal resection extent of  $\leq 87$  % (OR 11.1) could be defined as an independent predictor for residual tumor growth. In contrast, a resection extent of  $> 87$  % showed residual tumor progression at follow-up in only 7.1 % of cases ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** Sub- to near-total resection represents an appropriate therapeutic procedure for KOOS grade IV vestibular schwannoma and remains the method of choice especially in the presence of any type of brainstem compression. This procedure shows particularly good results in terms of preservation of auditory function and facial nerve function with concomitant low rates of progression of the residual tumor. In surgical treatment, it is important to aim for a resection extent of more than 87 % to reduce the risk of tumor progression as much as possible.

## 8. Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

1. Stangerup S-E, Caye-Thomasen P. Epidemiology and Natural History of Vestibular Schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(2):257-268. doi:10.1016/j.otc.2011.12.008
2. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(1):31-45. doi:10.1093/neuonc/noz153
3. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatem J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg.* 2013;119(1):121-130. doi:10.3171/2013.1.JNS121370
4. Gal TJ, Shinn J, Huang B. Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngol Neck Surg.* 2010;142(5):677-681. doi:10.1016/j.otohns.2010.01.037
5. Tos M, Stangerup S-E, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2004;130(2):216. doi:10.1001/archotol.130.2.216
6. Carlson ML, Habermann EB, Wagie AE, et al. The Changing Landscape of Vestibular Schwannoma Management in the United States—A Shift Toward Conservatism. *Otolaryngol Neck Surg.* 2015;153(3):440-446. doi:10.1177/0194599815590105
7. Carlson ML, Marston AP, Glasgow AE, et al. Racial differences in vestibular schwannoma. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2128-2133. doi:10.1002/lary.25892
8. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl\_5):v1-v88. doi:10.1093/neuonc/nox158
9. Stangerup S-E, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery.* 2010;67(5):1335-1340; discussion

1340. doi:10.1227/NEU.0b013e3181f22660
10. Ron E, Modan B, Boice JD, et al. Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood. *N Engl J Med*. 1988;319(16):1033-1039. doi:10.1056/NEJM198810203191601
  11. Preston-Martin S, Thomas D, Wright W, Henderson B. Noise trauma in the aetiology of acoustic neuromas in men in Los Angeles County, 1978-1985. *Br J Cancer*. 1989;59(5):783-786. doi:10.1038/bjc.1989.163
  12. Marinelli JP, Beeler CJ, Carlson ML, Caye-Thomasen P, Spear SA, Erbele ID. Global Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Neck Surg*. Published online August 31, 2021:019459982110420. doi:10.1177/01945998211042006
  13. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology of vestibular schwannomas – prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Clin Epidemiol*. 2019;11:981-986. doi:10.2147/CLEP.S218670
  14. Carlson ML, Smadbeck JB, Link MJ, Klee EW, Vasmataz G, Schimmenti LA. Next Generation Sequencing of Sporadic Vestibular Schwannoma: Necessity of Biallelic NF2 Inactivation and Implications of Accessory Non-NF2 Variants. *Otol Neurotol*. 2018;39(9):e860-e871. doi:10.1097/MAO.0000000000001932
  15. Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, et al. The genomic landscape of schwannoma. *Nat Genet*. 2016;48(11):1339-1348. doi:10.1038/ng.3688
  16. Andersen JF, Nilsen KS, Vassbotn FS, et al. Predictors of Vertigo in Patients With Untreated Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol*. 2015;36(4):647-652. doi:10.1097/MAO.0000000000000668
  17. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. Georg Thieme Verlag; 2019. doi:10.1055/b-006-149702
  18. Kentala E, Pyykkö I. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(1):15-22. doi:10.1016/S0385-8146(00)00093-6
  19. Matthies C, Samii M. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Clinical Presentation. *Neurosurgery*. 1997;40(1):1-10. doi:10.1097/00006123-199701000-00001
  20. Dale AJD. The Cerebellopontine Angle Syndrome. *Med Clin North Am*. 1968;52(4):789-795. doi:10.1016/S0025-7125(16)32868-1

21. Gimsing S. Vestibular schwannoma: when to look for it? *J Laryngol Otol.* 2010;124(3):258-264. doi:10.1017/S0022215109991423
22. Tatagiba M, Ebner FH, Nakamura T, Naros G. Evolution in Surgical Treatment of Vestibular Schwannomas. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2021;9(4):467-476. doi:10.1007/s40136-021-00366-2
23. Gardner G, Robertson JH. Hearing Preservation in Unilateral Acoustic Neuroma Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97(1):55-66. doi:10.1177/000348948809700110
24. House JW, Brackmann DE. Facial Nerve Grading System. *Otolaryngol Neck Surg.* 1985;93(2):146-147. doi:10.1177/019459988509300202
25. Newton JR, Shakeel M, Flatman S, Beattie C, Ram B. Magnetic resonance imaging screening in acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(4):217-220. doi:10.1016/j.amjoto.2009.02.005
26. Hentschel M, Scholte M, Steens S, Kunst H, Rovers M. The diagnostic accuracy of non-imaging screening protocols for vestibular schwannoma in patients with asymmetrical hearing loss and/or unilateral audiovestibular dysfunction: a diagnostic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(4):815-823. doi:10.1111/coa.12788
27. Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 2018;82(2):E32-E34. doi:10.1093/neuros/nyx510
28. Stuckey SL, Harris AJ, Mannolini SM. Detection of acoustic schwannoma: use of constructive interference in the steady state three-dimensional MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(7):1219-1225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8871702>
29. De Foer B, Kenis C, Van Melkebeke D, et al. Pathology of the vestibulocochlear nerve. *Eur J Radiol.* 2010;74(2):349-358. doi:10.1016/j.ejrad.2009.06.033
30. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Adults with Vestibular Schwannomas: Executive Summary. In: *Clinical Neurosurgery.* Vol 82. ; 2018:129-134. doi:10.1093/neuros/nyx586

31. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
32. Rutherford SA, King AT. Vestibular schwannoma management: What is the 'best' option? *Br J Neurosurg.* 2005;19(4):309-316. doi:10.1080/02688690500305399
33. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg.* 1998;88(3):506-512. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0506
34. Erickson NJ, Schmalz PGR, Agee BS, et al. Koos Classification of Vestibular Schwannomas: A Reliability Study. *Neurosurgery.* 2019;85(3):409-414. doi:10.1093/neuros/nyy409
35. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Koos grading system. Accessed June 3, 2022. [https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/88/3/full-jns\\_1998\\_88\\_3\\_0506.fig001.jpg](https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/88/3/full-jns_1998_88_3_0506.fig001.jpg)
36. Samii M, Matthies C. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Hearing Function in 1000 Tumor Resections. *Neurosurgery.* 1997;40(2):248-262. doi:10.1097/00006123-199702000-00005
37. Samii M, Matthies C. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Surgical Management and Results with an Emphasis on Complications and How to Avoid Them. *Neurosurgery.* 1997;40(1):11-23. doi:10.1097/00006123-199701000-00002
38. Starnoni D, Giammattei L, Cossu G, et al. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(11):2595-2617. doi:10.1007/s00701-020-04491-7
39. Germano IM, Sheehan J, Parish J, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 2018;82(2):E49-E51. doi:10.1093/neuros/nyx515

40. Hillman TA, Chen DA, Quigley M, Arriaga MA. Acoustic tumor observation and failure to follow-up. *Otolaryngol Neck Surg.* 2010;142(3):400-404. doi:10.1016/j.otohns.2009.10.047
41. Stangerup S-E, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. Change in hearing during 'wait and scan' management of patients with vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol.* 2008;122(7):673-681. doi:10.1017/S0022215107001077
42. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci.* 2016;32:1-8. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.003
43. Hunter JB, Francis DO, O'Connell BP, et al. Single Institutional Experience With Observing 564 Vestibular Schwannomas. *Otol Neurotol.* 2016;37(10):1630-1636. doi:10.1097/MAO.0000000000001219
44. Robinett ZN, Walz PC, Miles-Markley B, Moberly AC, Welling DB. Comparison of Long-term Quality-of-Life Outcomes in Vestibular Schwannoma Patients. *Otolaryngol Neck Surg.* 2014;150(6):1024-1032. doi:10.1177/0194599814524531
45. Anderson BM, Khuntia D, Bentzen SM, et al. Single institution experience treating 104 vestibular schwannomas with fractionated stereotactic radiation therapy or stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2014;116(1):187-193. doi:10.1007/s11060-013-1282-4
46. Jian BJ, Kaur G, Sayegh ET, Bloch O, Parsa AT, Barani IJ. Fractionated radiation therapy for vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci.* 2014;21(7):1083-1088. doi:10.1016/j.jocn.2013.11.005
47. LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316-319. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14914373>
48. Friedman WA, Bova FJ. The university of Florida radiosurgery system. *Surg Neurol.* 1989;32(5):334-342. doi:10.1016/0090-3019(89)90135-3
49. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-Term Outcomes after Radiosurgery for Acoustic Neuromas. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1426-1433. doi:10.1056/NEJM199811123392003
50. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Kuramitsu S, Yamamoto T. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after

- treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2013;118(3):557-565. doi:10.3171/2012.10.JNS12523
51. Myrseth E, Møller P, Pedersen P-H, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery.* 2009;64(4):654-661; discussion 661-3. doi:10.1227/01.NEU.0000340684.60443.55
  52. Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL, et al. Patient Outcomes After Vestibular Schwannoma Management: a Prospective Comparison of Microsurgical Resection and Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006;59(1):77-85. doi:10.1227/01.NEU.0000219217.14930.14
  53. Régis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1091-1100. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1091
  54. Régis J, Carron R, Park MC, et al. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2010;113(Special\_Supplement):105-111. doi:10.3171/2010.8.GKS101058
  55. Breivik CN, Nilsen RM, Myrseth E, et al. Conservative Management or Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery.* 2013;73(1):48-57. doi:10.1227/01.neu.0000429862.50018.b9
  56. Yomo S, Arkha Y, Delsanti C, Roche P-H, Thomassin J-M, Régis J. Repeat gamma knife surgery for regrowth of vestibular schwannomas. *Neurosurgery.* 2009;64(1):48-54; discussion 54-5. doi:10.1227/01.NEU.0000327692.74477.D5
  57. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, et al. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: an international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. *J Neurosurg.* 2015;122(4):833-842. doi:10.3171/2014.11.JNS14594
  58. Nagano O, Higuchi Y, Serizawa T, et al. Transient expansion of vestibular schwannoma following stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2008;109(5):811-816. doi:10.3171/JNS/2008/109/11/0811
  59. Ogino A, Lunsford LD, Long H, et al. Stereotactic radiosurgery as the primary management for patients with Koos grade IV vestibular

- schwannomas. *J Neurosurg*. Published online February 12, 2021:1-9. doi:10.3171/2020.8.JNS201832
60. Lefranc M, Da Roz LM, Balossier A, Thomassin JM, Roche PH, Regis J. Place of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Grade 4 Vestibular Schwannoma Based on Case Series of 86 Patients with Long-Term Follow-Up. *World Neurosurg*. 2018;114:e1192-e1198. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.175
  61. Iorio-Morin C, AlSubaie F, Mathieu D. Safety and Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for the Management of Koos Grade 4 Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2016;78(4):521-530. doi:10.1227/NEU.0000000000001154
  62. Bir S, Ambekar S, Bollam P, Nanda A. Long-Term Outcome of Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *J Neurol Surg Part B Skull Base*. 2014;75(04):273-278. doi:10.1055/s-0034-1371525
  63. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E14. doi:10.3171/2012.6.FOCUS12163
  64. Duke DA, Lynch JJ, Harner SG, Faust RJ, Ebersold MJ. Venous Air Embolism in Sitting and Supine Patients Undergoing Vestibular Schwannoma Resection. *Neurosurgery*. 1998;42(6):1282-1286. doi:10.1097/00006123-199806000-00047
  65. Black S, Ockert DB, Oliver WC, Cucchiara RF. Outcome Following Posterior Fossa Craniectomy in Patients in the Sitting or Horizontal Positions. *Anesthesiology*. 1988;69(1):49-56. doi:10.1097/00000542-198807000-00008
  66. Scheller C, Rampf S, Tatagiba M, et al. A critical comparison between the semisitting and the supine positioning in vestibular schwannoma surgery: subgroup analysis of a randomized, multicenter trial. *J Neurosurg*. 2019;133(1):1-8. doi:10.3171/2019.1.JNS181784
  67. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E9. doi:10.3171/2012.6.FOCUS12190
  68. Vivas EX, Carlson ML, Neff BA, et al. Congress of Neurological Surgeons

- Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery*. 2018;82(2):E44-E46. doi:10.1093/neuros/nyx513
69. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018;82(2):E35-E39. doi:10.1093/neuros/nyx511
  70. Bernardeschi D, Pyatigorskaya N, Vanier A, et al. Role of electrophysiology in guiding near-total resection for preservation of facial nerve function in the surgical treatment of large vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2018;128(3):903-910. doi:10.3171/2016.11.JNS161737
  71. Jackler RK, Pitts LH. Selection of Surgical Approach to Acoustic Neuroma. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(2):217-238. doi:10.1016/j.nec.2008.02.010
  72. Elhammady MS, Telischi FF, Morcos JJ. Retrosigmoid Approach: *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(2):375-397. doi:10.1016/j.otc.2012.02.001
  73. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery*. 2007;60(2 Suppl 1):ONS124-7; discussion ONS127-8. doi:10.1227/01.NEU.0000249245.10182.0D
  74. Tatagiba M, Matthies C, Samii M. Microendoscopy of the Internal Auditory Canal in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery*. 1996;38(4):737-740. doi:10.1227/00006123-199604000-00021
  75. Hillman T, Chen DA, Arriaga MA, Quigley M. Facial Nerve Function and Hearing Preservation Acoustic Tumor Surgery: Does the Approach Matter? *Otolaryngol Neck Surg*. 2010;142(1):115-119. doi:10.1016/j.otohns.2009.10.015
  76. Won S-Y, Gessler F, Dubinski D, et al. A novel grading system for the prediction of the need for cerebrospinal fluid drainage following posterior fossa tumor surgery. *J Neurosurg*. 2020;132(1):296-305. doi:10.3171/2018.8.JNS181005
  77. Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the brainstem surface facing an acoustic neuroma. *Surg Neurol*. 1986;25(4):326-339. doi:10.1016/0090-

3019(86)90206-5

78. Nickele CM, Akture E, Gubbels SP, Başkaya MK. A stepwise illustration of the translabyrinthine approach to a large cystic vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E11. doi:10.3171/2012.7.FOCUS12208
79. Bowman J. The translabyrinthine approach. *Oper Tech Otolaryngol Neck Surg*. 2013;24(3):149-156. doi:https://doi.org/10.1016/j.otot.2013.09.001
80. Arriaga MA, Lin J. Translabyrinthine approach: indications, techniques, and results. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(2):399-415, ix. doi:10.1016/j.otc.2011.12.009
81. Ho SY, Hudgens S, Wiet RJ. Comparison of postoperative facial nerve outcomes between translabyrinthine and retrosigmoid approaches in matched-pair patients. *Laryngoscope*. 2010;113(11):2014-2020. doi:10.1097/00005537-200311000-00030
82. Gurgel RK, Dogru S, Amdur RL, Monfared A. Facial nerve outcomes after surgery for large vestibular schwannomas: do surgical approach and extent of resection matter? *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E16. doi:10.3171/2012.7.FOCUS12199
83. Brackmann DE, Green JD. Translabyrinthine Approach for Acoustic Tumor Removal. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(2):251-264. doi:10.1016/j.nec.2008.02.007
84. Day JD, Chen DA, Arriaga M. Translabyrinthine approach for acoustic neuroma. *Neurosurgery*. 2004;54(2):391-395; discussion 395-6. doi:10.1227/01.neu.0000103668.26590.5a
85. Angeli S. Middle Fossa Approach. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(2):417-438. doi:10.1016/j.otc.2011.12.010
86. Diaz Day J. The Middle Fossa Approach and Extended Middle Fossa Approach: Technique and Operative Nuances. *Oper Neurosurg*. 2012;70(suppl\_2):ons192-ons201. doi:10.1227/NEU.0b013e31823583a1
87. Bennett M, Haynes DS. Surgical Approaches and Complications in the Removal of Vestibular Schwannomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(2):331-343. doi:10.1016/j.nec.2008.02.002
88. Zou P, Zhao L, Chen P, et al. Functional outcome and postoperative complications after the microsurgical removal of large vestibular schwannomas via the retrosigmoid approach: a meta-analysis. *Neurosurg*

- Rev. 2014;37(1):15-21. doi:10.1007/s10143-013-0485-7
89. Zumofen DW, Guffi T, Epple C, et al. Intended Near-Total Removal of Koos Grade IV Vestibular Schwannomas: Reconsidering the Treatment Paradigm. *Neurosurgery*. 2018;82(2):202-210. doi:10.1093/neuros/nyx143
  90. Acioly MA, Liebsch M, De Aguiar PHP, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: A systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg*. Published online 2013. doi:10.1016/j.wneu.2011.09.026
  91. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No. CCG-945. *J Neurosurg*. 1998;89(1):52-59. doi:10.3171/jns.1998.89.1.0052
  92. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809. doi:10.2176/nmc.52.775
  93. Daniel RT, Tuleasca C, George M, et al. Preserving normal facial nerve function and improving hearing outcome in large vestibular schwannomas with a combined approach: planned subtotal resection followed by gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(7):1197-1211. doi:10.1007/s00701-017-3194-0
  94. Samii M, Gerganov VM, Samii A. Functional outcome after complete surgical removal of giant vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2010;112(4):860-867. doi:10.3171/2009.7.JNS0989
  95. Silva J, Cerejo A, Duarte F, Silveira F, Vaz R. Surgical Removal of Giant Acoustic Neuromas. *World Neurosurg*. 2012;77(5-6):731-735. doi:10.1016/j.wneu.2011.08.019
  96. Zhang S, Liu W, Hui X, You C. Surgical Treatment of Giant Vestibular Schwannomas: Facial Nerve Outcome and Tumor Control. *World Neurosurg*. 2016;94:137-144. doi:10.1016/j.wneu.2016.06.119
  97. Li J, Yuan X, Liu Q, Ding X, Peng Z. [Facial nerve preservation following microsurgical removal of large and huge acoustic neuroma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2011;49(3):240-244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609569>

98. Carlson ML, Van Abel KM, Driscoll CL, et al. Magnetic resonance imaging surveillance following vestibular schwannoma resection. *Laryngoscope*. 2012;122(2):378-388. doi:10.1002/lary.22411
99. Chen Z, Prasad SC, Di Lella F, et al. The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1278-1287. doi:10.3171/2014.2.JNS131497
100. Grinblat G, Dandinaraiaiah M, Braverman I, Taibah A, Lisma DG, Sanna M. "Large and giant vestibular schwannomas: overall outcomes and the factors influencing facial nerve function." *Neurosurg Rev*. 2021;44(4):2119-2131. doi:10.1007/s10143-020-01380-6
101. Bloch DC, Oghalai JS, Jackler RK, Osofsky M, Pitts LH. The fate of the tumor remnant after less-than-complete acoustic neuroma resection. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2004;130(1):104-112. doi:10.1016/S0194-5998(03)01598-5
102. Fukuda M, Oishi M, Hiraishi T, Natsumeda M, Fujii Y. Clinicopathological factors related to regrowth of vestibular schwannoma after incomplete resection: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1224-1231. doi:10.3171/2010.11.JNS101041
103. Nakatomi H, Jacob JT, Carlson ML, et al. Long-term risk of recurrence and regrowth after gross-total and subtotal resection of sporadic vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2020;133(4):1052-1058. doi:10.3171/2016.11.JNS16498
104. Jeltema HR, Bakker NA, Bijl HP, Wagemakers M, Metzemaekers JDM, van Dijk JMC. Near total extirpation of vestibular schwannoma with salvage radiosurgery. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1703-1707. doi:10.1002/lary.25115
105. Akinduro OO, Lundy LB, Quinones-Hinojosa A, et al. Outcomes of large vestibular schwannomas following subtotal resection: early post-operative volume regression and facial nerve function. *J Neurooncol*. 2019;143(2):281-288. doi:10.1007/s11060-019-03157-4
106. Mastronardi L, Campione A, Boccacci F, et al. Koos grade IV vestibular schwannomas: considerations on a consecutive series of 60 cases—searching for the balance between preservation of function and maximal

- tumor removal. *Neurosurg Rev.* 2021;44(6):3349-3358. doi:10.1007/s10143-021-01501-9
107. Gurgel RK, Theodosopoulos P V, Jackler RK. Subtotal/near-total treatment of vestibular schwannomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(5):380-384. doi:10.1097/MOO.0b013e328357b220
  108. Vakilian S, Souhami L, Melançon D, Zeitouni A. Volumetric Measurement of Vestibular Schwannoma Tumour Growth Following Partial Resection: Predictors for Recurrence. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* 2012;73(02):117-120. doi:10.1055/s-0032-1301395
  109. Starnoni D, Daniel RT, Tuleasca C, George M, Levivier M, Messerer M. Systematic review and meta-analysis of the technique of subtotal resection and stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas: a “nerve-centered” approach. *Neurosurg Focus.* 2018;44(3):E4. doi:10.3171/2017.12.FOCUS17669
  110. Monfared A, Corrales CE, Theodosopoulos P V., et al. Facial Nerve Outcome and Tumor Control Rate as a Function of Degree of Resection in Treatment of Large Acoustic Neuromas. *Neurosurgery.* 2016;79(2):194-203. doi:10.1227/NEU.0000000000001162
  111. Radwan H, Eisenberg MB, Sandberg Knisely JP, Ghaly MM, Schulder M. Outcomes in Patients with Vestibular Schwannoma after Subtotal Resection and Adjuvant Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2016;94(4):216-224. doi:10.1159/000447520
  112. Huang X, Xu J, Xu M, et al. Functional outcome and complications after the microsurgical removal of giant vestibular schwannomas via the retrosigmoid approach: a retrospective review of 16-year experience in a single hospital. *BMC Neurol.* 2017;17(1):18. doi:10.1186/s12883-017-0805-6
  113. Macielak RJ, Harris MS, Kirsch CF, Prevedello LM, Adunka OF. Influence of Posterior Fossa Volume on Clinical Outcomes after Vestibular Schwannoma Resection. *Otol Neurotol.* 2016;37(8):1155-1161. doi:10.1097/MAO.0000000000001128
  114. Wiet RJ, Mamikoglu B, Odom L, Hoistad DL. Long-Term Results of the First 500 Cases of Acoustic Neuroma Surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 2001;124(6):645-651. doi:10.1177/019459980112400609

115. Troude L, Boucekine M, Montava M, Lavieille J-P, Régis J-M, Roche P-H. Predictive Factors of Early Postoperative and Long-Term Facial Nerve Function After Large Vestibular Schwannoma Surgery. *World Neurosurg.* 2019;127:e599-e608. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.218
116. Glasscock ME, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN. Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. *J Neurosurg.* 1993;78(6):864-870. doi:10.3171/jns.1993.78.6.0864
117. Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J Neurosurg.* 2006;105(4):527-535. doi:10.3171/jns.2006.105.4.527
118. Kim KH, Cho Y-S, Seol HJ, et al. Comparison between retrosigmoid and translabyrinthine approaches for large vestibular schwannoma: focus on cerebellar injury and morbidities. *Neurosurg Rev.* 2021;44(1):351-361. doi:10.1007/s10143-019-01213-1
119. Zhang Z, Wang Z, Huang Q, Yang J, Wu H. Removal of large or giant sporadic vestibular schwannomas via translabyrinthine approach: a report of 115 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2012;74(5):271-277. doi:10.1159/000343791
120. Golfinos JG, Hill TC, Rokosh R, et al. A matched cohort comparison of clinical outcomes following microsurgical resection or stereotactic radiosurgery for patients with small- and medium-sized vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2016;125(6):1472-1482. doi:10.3171/2015.12.JNS151857

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>Gardner-Robertson-Scale</b> .....	9
Tabelle 2: <b>Facial nerve grading system</b> .....	10
Tabelle 3: <b>T-Klassifikation nach Samii et al.</b> .....	12
Tabelle 4: <b>Patienten Datensatz</b> .....	27
Tabelle 5: <b>Symptome bei der Aufnahme</b> .....	28
Tabelle 6: <b>Tumormerkmale</b> .....	29
Tabelle 7: <b>Anatomisches Ergebnis</b> .....	30
Tabelle 8: <b>Perioperative Komplikationen</b> .....	31
Tabelle 9: <b>Adjuvante Behandlung</b> .....	31
Tabelle 10: <b>Anatomisches Ergebnis in der Nachsorge</b> .....	32
Tabelle 11: <b>Volumetrische Analyse und postoperative Behandlung</b> .....	32
Tabelle 12: <b>Prädiktoren für eine Progression</b> .....	33

## 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <b>MRT-Aufnahme eines uni- und bilateralen Vestibularisschwannoms</b> .....	8
Abbildung 2: <b>Klassifikation nach Koos</b> .....	12
Abbildung 3: <b>MRT Aufnahmen von KOOS IV Vestibularisschwannomen</b> ...	13
Abbildung 4: <b>Anatomie des Kleinhirnbrückenwinkels</b> .....	19
Abbildung 5: <b>Funktionelles Ergebnis des N. cochlearis</b> .....	34
Abbildung 6: <b>Funktionelles Ergebnis des N. facialis</b> .....	35
Abbildung 7: <b>Funktionelles Ergebnis des N. trigeminus</b> .....	36
Abbildung 8: <b>Funktionelles Ergebnis der kaudalen Hirnnerven</b> .....	36
Abbildung 9: <b>Funktionelles Ergebnis nach Resektionsausmaß</b> .....	38

## **9. Danksagung**

Ich danke allen, die mich bisher auf meinem Weg unterstützt und ermutigt haben. Ein besonderer Dank gebührt hierbei meiner Familie, auf die ich immer zählen kann. Außerdem danke ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. Marie-Thérèse Forster sowie Herrn Dr. Sae-Yeon Won für die ausgiebige Betreuung und stetige Unterstützung.

## 10. Curriculum vitae



## 11. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die mikrochirurgische Behandlung und das Outcome von KOOS Grad IV Vestibularisschwannomen“

Am Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. med. univ. Marie-Thérèse Forster mit Unterstützung durch Dr. Sae-Yeon Won ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Won SY, Kilian A, Dubinski D, Gessler F, Dinc N, Lauer M, Wolff R, Freiman T, Senft C, Konczalla J, Forster MT, Seifert V. Microsurgical Treatment and Follow-Up of KOOS Grade IV Vestibular Schwannoma: Therapeutic Concept and Future Perspective. *Front Oncol.* 2020 Nov 20;10:605137. doi: 10.3389/fonc.2020.605137. PMID: 33330107; PMCID: PMC7714957.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)