

Universitätsspital Zürich
Klinik und Poliklinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Probst

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. A. Huber

**Wachstumsverhalten unilateraler Vestibularis-Schwannome:
Bedeutung für das Therapiekonzept**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Eva Maria Arn
von Buetigen BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Probst
Zürich 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
2. Einleitung	4
3. Ziel	7
4. Patienten und Methode	8
4.1. PatientInnen	8
4.2. Methode	9
5. Resultate	13
5.1. Studienparameter	13
5.2. Klinik	15
5.2.1. Management/Therapieoptionen	15
5.2.2. Komplikationen und Behandlungsgründe	16
5.2.3 Tumorwachstum	17
5.3. Hörvermögen	21
5.3.1. Hörverluste	21
5.3.2. Gehörserhaltung	22
5.3.3. Ertaubung	23
5.4. Korrelationen	24
5.4.1. Erstsymptom vs Tumorwachstum	24
5.4.2. Symptombdauer vs Tumorwachstum	24
5.4.3. Hörverlust vs Tumorwachstum	24
5.4.4. Initiale Tumorgösse vs Tumorwachstum	25
5.4.5. Alter vs Tumorwachstum	25
5.4.6. Erstjahreswachstumsrate vs Gesamtwachstumsrate	26
6. Diskussion	27
7. Konklusion	34
8. Literaturverzeichnis	35
9. Verdankungen	38
10. Curriculum vitae	39

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Vestibularisschwannom (Akustikusneurinom, Kleinhirnbrückenwinkeltumor) ist histologisch ein gutartiger Tumor, der von den Zellen der Schwann'schen Nervenscheide der Pars vestibularis des VIII. Hirnnerven (Nervus vestibulocochlearis) ausgeht. Dank den modernen bildgebenden Verfahrenstechniken (Magnetresonanztomographie) besteht die Möglichkeit, Grössenveränderungen von Vestibularisschwannomen exakt zu bestimmen. Darauf beruht das konservative "watchful-waiting" Therapiekonzept: Es wird auf eine Intervention (Operation oder Bestrahlung) verzichtet solange die Tumorgrösse konstant bleibt. Damit hat sich in den letzten Jahren eine interessante Therapiealternative für eine ausgewählte Patientengruppe entwickelt.

Ziel: Das Ziel dieser Studie ist es, durch die Untersuchung des natürlichen Wachstumsverhaltens unilateraler Vestibularisschwannome prognostische Faktoren für ein späteres Tumorwachstum zu finden und die Realisierbarkeit eines konservativen Therapiekonzeptes zu prüfen.

Patienten und Methode: Die vorliegende Studie untersuchte retrospektiv das Wachstumsverhalten von unilateralen Vestibularisschwannomen an einer Gruppe von 98 Patienten, die alle in konservativer Behandlung waren. Von 36 Frauen und 62 Männer wurden über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 56 Monaten das Tumorwachstum mittels MRI gemessen, das Hörvermögen im Reintonaudiogramm und Sprachdiskriminationstest festgestellt und die Symptome anhand der Anamnese verfolgt und dokumentiert.

Resultate: Die Vestibularisschwannome zeigten mit einer durchschnittlichen Jahresrate von 0.66 mm/y (range: -2.7 – 24 mm/y) ein sehr langsames Wachstum. Bei 61% der Patienten konnte keine Grössenzunahme festgestellt werden, bei 19% sogar eine Tumorregression. Die Tumore mit Wachstum (33%) hatten in 72% der Fälle eine Wachstumsgeschwindigkeit kleiner als 2 mm pro Jahr.

Der jährliche Hörverlust betrug im Durchschnitt 3.27 dB pro Jahr (range: -24 – 49.8 dB pro Jahr), wobei am Ende der Beobachtungszeit noch immer 72% in den Hearing Classes A,B oder C lagen, was einem alltagstauglichen Sprachverständnis entspricht.

Die 1. Jahreswachstumsrate korrelierte signifikant mit der Gesamtwachstumsrate: in 77% behielten die Tumore ihr Wachstumsmuster bei. Ebenso zeigt sich eine erhöhte Wachstumstendenz bei Hörsturz als Erstsymptom und Gehörverschlechterung

während der Beobachtungszeit. Bezüglich Alter, Geschlecht und initialer Tumorgrosse konnte keinen Zusammenhang mit dem Tumorwachstum festgestellt werden.

Konklusion: Zusammenfassend kann man sagen, dass das konservative Therapiekonzept eine sinnvolle und sichere Alternative zu den operativen und radiotherapeutischen Verfahren ist. Ein entscheidender Vorteil des konservativen Therapiekonzepts ist der, dass man ohne ein Risiko einzugehen, abwarten und jederzeit handeln kann, wenn es nötig ist. Dabei wird zum Teil über Jahre ein Gehörserhalt gewährleistet, der durch eine Operation verloren ginge.

Voraussetzung für das konservative Therapiekonzept ist eine gute Compliance der Patienten, um die regelmässigen MRI-Kontrollen gewährleisten zu können.

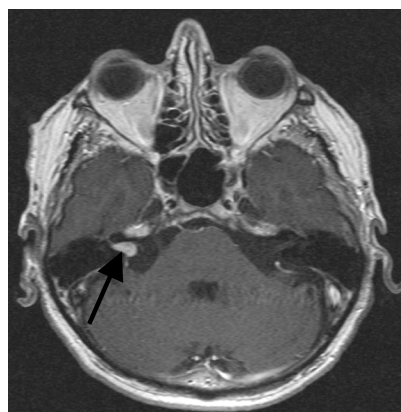
2. Einleitung

Mit einer aktuellen Inzidenz von 9 bzw 12 / 1Mio / Jahr in Dänemark und den USA^{6,12,17} machen Vestibularisschwannome etwa 7-10% aller intrakraniellen Tumoren aus.²² Gemäss einer Studie von Schuhknecht,¹⁷ in der er 1400 Temporalschädel untersucht hat, soll die Inzidenz von okkulten AN bei ca 0,57% liegen, das entspräche 5700 / 1 Mio / Jahr. Beenstock¹³ hat postmortal sogar eine Inzidenz von 2,4% nachgewiesen. Auch wenn dies gemäss Selesnick³⁵ eine Ueberschätzung sei, so zeigt es doch, dass höchstens 1% aller Vestibularisschwannome symptomatisch und somit entdeckt werden.

Das Vestibularisschwannom (Akustikusneurinom, Kleinhirnbrückenwinkeltumor) ist histologisch ein gutartiger Tumor, der von den Zellen der Schwann'schen Nervenscheide der Pars vestibularis des VIII. Hirnnerven (Nervus vestibulocochlearis) ausgeht. Er wächst im inneren Gehörgang (intrameataler Anteil), kann diesen aufweiten und dabei den Gleichgewichts-, Gehör- und Gesichtsnerv komprimieren (s.h. Pfeil in nachstehendem Bild). Der Tumor kann sich im weiteren Verlauf mit einem extrameatalen Anteil bis in den Kleinhirnbrückenwinkel ausdehnen und dort durch Kompression zu Ausfällen benachbarter Hirnnerven - Nn. trigeminus, facialis, glossopharyngeus, vagus und hypoglossus - führen und durch Impression des Hirnstammes und Kleinhirn mitunter lebensbedrohliche Kleinhirn- und Hirndrucksymptome verursachen.

Die drei Leitsymptome des Vestibularisschwannoms sind:

- 1.) langsame, über Monate bis Jahre progrediente oder akute einseitige Hörminderung
- 2.) meist hochfrequenter, kontinuierlicher, einseitiger Tinnitus
- 3.) langsam zunehmender Schwankschwindel mit Gangstörung und Fallneigung zur Seite des betroffenen Nerven.



Das Vestibularisschwannom hat die Medizin schon seit Anfang letztes Jahrhundert beschäftigt. Die ersten erfolgreichen chirurgischen Entfernungen begannen im Jahr 1894. Die Mortalität war damals über 80%, zurückzuführen auf die wohl sehr schlechten Operationsmethoden.³⁹ Bereits 1917 konnte aber Harvey Cushing⁴⁰ die Mortalitätsrate auf 11% reduzieren, jedoch hatten alle Patienten einen Hörverlust und eine komplette Facialisparesie. Aufgrund diesen anhaltenden, immer noch sehr schlechten Operationsergebnissen dachten die Aerzte gegen Ende des zweiten Weltkrieges zum ersten mal daran, den Tumor bewusst nicht zu operieren um damit das Leben des Patienten länger zu erhalten.^{17,24} Mit einer aktuellen Mortalitätsrate von weniger als 1% und einer starken Verringerung der Operationsrisiken und Komplikationen hat sich der Standart der Vestibularisschwannomtherapie durch die Einführung neuer mikrochirurgischen Operationsmethoden, intraoperatives Monitoring der Hirnnerven VII und VIII und moderner Anästhesiemethoden auf heute wesentlich verbessert.

Zur Zeit bestehen drei Möglichkeiten operativer Verfahren, zwischen denen je nach Tumogrösse und bestehendem Hörvermögen ausgewählt werden kann. Der Zugang durch die mittlere Schädelgrube findet vor allem Anwendung bei kleinen, intrakanalikulären Vestibularisschwannomen mit erhaltenswertem Gehör. Der laterale translabyrinthäre, bzw. transotische Zugang ermöglicht in den meisten Fällen eine totale Tumorexstirpation und wird ebenso wie der retrosigmoidale Zugang bei allen Tumogrössen angewendet, wobei aber beim lateralen Zugang eine Gehörserhaltung nicht mehr möglich ist.³

Neben diesen Nachteilen des Hörverlustes und der Facialisparesie birgt die Mikrochirurgie auch heutzutage noch immer eine hohe Potenz zu weiteren Komplikationen. In einer umfassenden Studie von Sauna et al.³ mit 707 operierten Vestibularisschwannome werden nebst Ausfällen der Hirnnerven N.VII und VIII folgende weitere genannt: Subcutaneous abdominal hematoma 2,8%, Cerebrospinal fluid leak 2,8%, transitory cerebellar disturbance 1,4%, VI th cranial nerve palsy 1,6%. Mit einem durchschnittlichen Auftreten dieser Komplikationen von 2% ist es zwar ein relativ kleines Risiko, aber doch vorhanden. Samii M. et al.³⁷ beschreibt bei 979 operierten Patienten ein Auftreten von Fazialisparese, Hörverlust, Einschränkung der Hirnnerven V, VI, kaudale Hirnnerven, Hirnstammfunktion, oder Hydrocephalus in 61-70% der Fälle.

Neben der operationstechnischen Entwicklung gab es auf dem Gebiet der Radioonkologie ein weiterer grosser technologischer Fortschritt, der zu einer neuen Therapiealternative führte. Sie beinhaltet die gezielte Bestrahlung der Vestibularisschwannome mittels Gamma-Knife (Radiochirurgie) oder LINAC (fraktionierte Bestrahlung), wobei das Tumorgewebe inaktiviert, nekrotisiert bzw. durch Induktion charakteristischer, molekularer Prozesse (z.B. Apoptose) eine Inaktivierung des Tumors erzielt wird. Auch in dieser Behandlung werden als Komplikationen vor allem Hörminderung bis Ertaubung und Facialisparesie beschrieben.²⁴

Die Einführung von modernen bildgebenden Verfahren, insbesondere des magnetic resonance imaging (MRI), führte vor rund zwanzig Jahren zu einem riesigen Fortschritt in der Früherkennung und Diagnostik. Bei dieser nicht invasiven und für den Patienten gut tolerierbaren Methode können bereits kleine und oligo- oder asymptomatische Tumoren ersichtlich werden. Durch exaktes Ausmessen und Vergleichen der entsprechenden Raumforderungen resultiert eine sehr genaue, frühzeitige Beobachtung der Tumorentwicklung.

Somit ist seit 1985 das natürliche Verhalten der Vestibularisschwannome zunehmend erforscht und erkannt worden.¹ Es konnte gezeigt werden, dass es ein langsam wachsender Tumor ist und in einigen Fällen kein Wachstum oder gar eine Regression aufweist. Dies führte immer mehr Aerzte dazu, eine abwartende Haltung als eine gangbare Alternative zur operativen Entfernung oder Bestrahlung in Erwägung zu ziehen. Das daraus resultierende konservative Therapiekonzept, auch “Watchful-waiting” oder “Wait-and-see policy” genannt, wurde schon durch mehrere Studien^{1,11,12,14,15,16,20} bekräftigt, die übereinstimmend ein durchschnittlich langsames Wachstum beobachtet hatten, wobei auf eine unmittelbare Behandlung (Operation/Bestrahlung) verzichtet und das Tumorwachstum kontinuierlich mittels MRI verfolgt wurde. Das MRI scanning ist somit Beweis dafür, dass das Vestibularisschwannom in den meisten Fällen konservativ behandelt werden kann.

Dennoch zeigen sich bei den Akustikusneuromen individuelle Wachstumsverhalten in grosser Variabilität, was die Prognose eines Tumors beim Diagnosezeitpunkt erheblich erschwert. Auch die Anteile der nicht-wachsenden Tumoren gehen in der Literatur

weit auseinander, was mitunter von der Beobachtungszeit, von dem Patientenkollektiv und vor allem von den Messverfahren der verschiedenen Studien abhängig ist.

Daher muss ganz individuell bei jedem Patienten anhand seiner klinischen Symptomatik und Prognose zwischen den verschiedenen Therapieoptionen ausgewählt werden. Dabei ist es für den Kliniker wichtig, die Operationsrisiken gegen die Wahrscheinlichkeit eines Tumorwachstums und die daraus entstehenden Risiken hinsichtlich Mortalität und Morbidität abwägen zu können.

Bei praktischer Realisierung des konservativen Therapiekonzepts ist es natürlich von entscheidender Wichtigkeit, dass eine akkurate Ueberwachung gewährleistet werden kann, um ein eventuelles Tumorwachstum im Verlauf rechtzeitig feststellen und das Therapiekonzept ändern zu können.

Die vorliegende Arbeit ist eine Weiterführung der beiden vorherigen Studien über das Wachstumsverhalten der Vestibularisschwannome am Universitätsspital Zürich, Klinik und Poliklinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie, vorgelegt von Frau Dr. D. Tschudi, 1998 ⁵ und Herr Dr. J. Egli, 2001 ⁴. Von den im Jahr 1998 bei Frau Dr. D. Tschudi untersuchten 74 PatientInnen sind einige ausgeschieden, aber etliche neu hinzu aufgenommen worden. Somit hat sich die Anzahl PatientInnen von 74 auf 98 und die Beobachtungszeit von 35 auf durchschnittliche 56 Monate erhöht.

Der Schwerpunkt dieser Studie liegt neben der Beobachtung des Tumorwachstums auch in der Untersuchung des Hörvermögens und deren Zusammenhang. Da bei einer Operation das Gehör im betroffenen Ohr ab einer bestimmten Tumorgrosse oft nicht gerettet werden kann, liegt im Gehörserhalt ein entscheidender Vorteil des konservativen Therapiekonzepts.

3. Ziel

Das Ziel dieser Studie ist es, durch die Untersuchung des Wachstumsverhaltens (Wachstumsrate, -geschwindigkeit und -muster) unilateraler Vestibularisschwannome und Beobachtung des natürlichen Krankheitsverlaufes bei betroffenen PatientInnen prognostische Faktoren für ein späteres Tumorwachstum zu finden und die Realisierbarkeit eines konservativen Therapiekonzeptes zu prüfen.

4. Patienten und Methode

4.1. PatientInnen

Für die vorliegende Studie wurden all diejenigen PatientInnen in die Untersuchungsgruppe eingeschlossen, welche in den letzten drei Jahren, von Oktober 2001 bis Oktober 2004, wegen eines Vestibularisschwannoms an der Klinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich (Direktor Prof. Dr. med. S. Schmid) erstmalig oder im Sinne einer Follow-up-Untersuchung in Behandlung waren.

Die Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Untersuchung derer Krankengeschichten.

Die Anzahl dieser PatientInnen beträgt 127. Bei Beachtung zwei zusätzlicher Einschlusskriterien, müssen jedoch einige dieser PatientInnen wieder ausgeschlossen werden.

Zum einen hatten 14 dieser 127 PatientInnen (11%) ein bilaterales Vestibularisschwannom im Rahmen einer Neurofibromatose Typ II, welches ein anderes Wachstumsverhalten aufweisen kann und deshalb nicht in diese Studie aufgenommen werden kann.

Zum andern gibt es 15 von diesen 127 PatientInnen (11,8%), die bereits vor diesen drei Jahren in Behandlung waren (Operation oder Strahlentherapie) und somit das konservative Therapiekonzept verlassen hatten oder unvollständige Daten wegen fehlenden Follow-up-Untersuchungen aufwiesen (nur ein MRI und somit nicht aussagekräftig über das Wachstumsverhalten).

Somit besteht die endgültige Studiengruppe aus 98 PatientInnen mit einem dokumentierten unilateralen Vestibularisschwannom, von welchem mindestens zwei MRI-Untersuchungen verfügbar waren und die letzte davon innerhalb der letzten drei Jahre war.

Die Entscheidung für ein initial konservatives Therapiekonzept wurde unter Berücksichtigung folgender Kriterien getroffen: Wunsch der Patientin/ des Patienten, kleine Tumor-Grösse, gutes Gehör, geringe subjektive Beschwerden, Tumor im

alleinhörenden Ohr, suboptimaler allgemeiner Gesundheitszustand, fortgeschrittenes Patientenalter.

Bei den meisten PatientInnen gab eine Kombination mehrerer dieser Kriterien schliesslich den Ausschlag zugunsten einer abwartenden Haltung, wobei das Patientenalter in den meisten Fällen eine untergeordnete Rolle spielte.

4.2. Methode

Anamnese / Klinik

Beim Anamnesegespräch wurde beim Diagnosezeitpunkt das Alter, Geschlecht, die Seitenlokalisation und erstauftretene Symptome, sowie die Dauer der Symptome (= Zeitraum vom erstmaligen Auftreten eines Symptoms bis zum Zeitpunkt der Diagnose) ermittelt.

Bei jeder weiteren Kontrolluntersuchung wurden Symptomänderungen oder neu aufgetretene Beschwerden erfragt.

MRI / Analyse des Tumorwachstums

Die Diagnose wurde durch eine bildhafte Darstellung des Tumors mittels einer biplanaren gadoliniumverstärkten MRI-Untersuchung des Felsenbeines gestellt. Somit ist das Datum dieser ersten tumornachweisenden Untersuchung als **Diagnosezeitpunkt** definiert.

Die Häufigkeit der weiteren Kontrolluntersuchungen hing vom Tumorwachstum ab. Zu Beginn wurde bei allen nach 6 Monaten ein weiteres MRI gemacht, dann je nach Wachstum wieder in 6 oder erst in 12 Monaten. Das heisst, dass von jedem Patienten jedes Jahr mindestens eine Nachkontrolle gemacht wurde.

Somit stellt die Zeitdauer zwischen der ersten MRI-Untersuchung (=Diagnosezeitpunkt) und der letzten Kontrolluntersuchung die **gesamte Beobachtungsdauer** in Monaten dar.

Das Ausmessen der **Tumorgrossen** erfolgte in der axialen und meist auch coronaren Schnittführung, womit die Ausdehnung in allen drei Dimensionen festgehalten wurde. Dabei wurde sowohl die Ausdehnung im Meatus acusticus internus als auch die Vorwölbung in den Kleinhirnbrückenwinkel berücksichtigt. Der grösste Durchmesser

wurde dann als Tumorgrösse definiert. Dies entsprach meistens dem mediolateralen Durchmesser in der longitudinalen Ebene des Meatus acusticus internus.

Das **Tumorwachstum** wurde nun aus dem Vergleich der einzelnen Tumorgrößen zum Zeitpunkt der jeweiligen MRI-Untersuchung ersichtlich. Dabei wurden der anteroposteriore und der mediolaterale Durchmesser miteinander verglichen, um festzustellen, in welcher Dimension die grösste Veränderung stattgefunden hatte.

Aus diesen Messungen der Tumorgrößen wurden folgende für die Analyse wichtigen Parameter bestimmt:

1) **Erstjahreswachstumsrate** (in mm): Die Differenz zwischen der initialen Tumorgrösse und der Tumorgrösse bei der ersten, bzw. zweiten Kontrolluntersuchung nach ungefähr einem Jahr.

2) **Gesamtwachstumsrate** (in mm pro Jahr): Die Differenz zwischen der initialen Tumorgrösse und der Tumorgrösse bei der letzten verfügbaren Kontrolluntersuchung geteilt durch die gesamte Beobachtungsdauer in Monaten multipliziert mit 12.

3) **Wachstumsmuster**: Das Wachstumsverhalten des Tumors und dessen Änderung bezüglich Grössenzunahme, -konstanz oder -abnahme, wobei als Wachstum eine Grössenzunahme von mehr als 0,2mm/ Jahr definiert wurde. Es lässt sich in 6 Kategorien (A-F) einteilen, welche unter Kapitel 5.3 genauer erklärt werden.

RTA / Analyse des Hörvermögens

Das Hörvermögen der PatientInnen wurde mittels Reintonaudiogramm (RTA) beurteilt. Dabei wurde die Hörschwelle (leisester Ton in dB, den man gerade noch hört) bei 0,5, 1, 2 und 3 kHz gemäss Vorschlag der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) bestimmt. Bei zu hohen Hörschwellen (>115dB), die das Audiometer nicht mehr messen konnte, wurde ein Wert von 120 dB eingesetzt. Dies war in 23 von 74 Fällen nötig.

Durch Bildung des arithmetischen Mittels der vier Frequenzwerten konnte die **mittlere Hörschwelle = pure tone average (PTA)** berechnet werden.

Anhand der Hörverluste in den einzelnen Frequenzen liessen sich mit Hilfe der CPT-AMA-Tabelle (der American Medical Association, auch von der Schweizerischen Gesellschaft für ORL, Hals- und Gesichtschirurgie empfohlen) die **prozentualen Hörverluste = CPT- Hörverluste** berechnen.

Genau gleich wie beim MRI wurde auch hier bei jeder Kontrolluntersuchung ein RTA erstellt und so der Verlauf des Hörvermögens über eine bestimmte Zeit beobachtet. Wiederum waren besonders die erste, meist zum Zeitpunkt der Diagnose, und die letzte Untersuchung von zentraler Bedeutung, woraus sich die **gesamte Beobachtungsdauer** in Monaten ergab.

Aus diesen gemessenen Daten konnten nun folgende Parameter bestimmt werden:

1) **Gehörserhaltung**: ein PTA < 30dB entspricht einer noch guten Gehörserhaltung (Verständigung in einer Gruppe oder am Telefon noch gut möglich), ein PTA von < 50 dB einer mittleren Gehörserhaltung (Verständigung im Einzelgespräch normaler Lautstärke gut möglich).

2) **PTA-Hörverlust-Rate** (in dB pro Jahr): Die Differenz zwischen dem initialen und dem finalen PTA geteilt durch die gesamte Beobachtungsdauer in Monaten multipliziert mit 12.

3) **CPT-Hörverlust-Rate** (in Prozent pro Jahr): Die Differenz zwischen dem initialen und dem finalen CPT geteilt durch die gesamte Beobachtungsdauer in Monaten multipliziert mit 12.

Eine zusätzliche Messmethode des Hörvermögens war der **Sprachdiskriminationstest**. Damit konnte das Sprachverständnis im Alltag getestet werden.

Unter Auswertung dieses Sprachdiskriminationstestes und der Reintonaudiogramme konnte das Hörvermögen der PatientInnen anhand der Richtlinien der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery klassifiziert werden.

Damit liess sich eine gute Aussage darüber machen, wieweit das Hörvermögen eines Patienten die Alltagsanforderungen zu erfüllen vermochte.

Tabelle 1: Hearing classification system

Class	PTA	Speech discrimination
A	≤ 30 dB <i>and</i>	$\geq 70\%$
B	< 30 dB, ≤ 50 dB <i>and</i>	$\geq 50\%$
C	> 50 dB <i>and</i>	$\geq 50\%$
D	Any level	$< 50\%$

Statistik

Für die Korrelationen zwischen dem Tumorwachstum und der initialen Tumorgröße, Erstjahreswachstumsrate und Patientenalter wurde die lineare Regression verwendet. Ebenso für die Beziehung zwischen Gesamtwachstumsrate und Hörverlust.

Die Korrelationen zwischen den Erstsymptomen und dem Tumorwachstum und zwischen dem Tumorwachstum und dem jährlichen Hörverlust wurden nach dem Mann-Whitney-Test berechnet. Für alle Testverfahren wurde eine Signifikanz durch ein $P < 0.05$ definiert.

5. Resultate

5.1. Studienparameter

Demographische Daten und Beobachtungsdauer

Die 98 PatientInnen wurden über eine durchschnittliche Zeit von 56 Monaten beobachtet und hatten zum Zeitpunkt der Diagnose ein Durchschnittsalter von 57.9 Jahren mit einem Median bei 55 Jahren.

In der Studiengruppe befanden sich fast doppelt so viele Männer wie Frauen und die Seitenlokalisierung des Tumors war vermehrt auf der rechten Seite, was aber nicht in Korrelation zum Alter und Geschlecht steht. Siehe dazu Tabelle 2:

Tabelle 2: Patientendaten

Patientenzahl	98			
Beobachtungszeit (Monate)	56 (4-246)			
Alter (Jahre)	58 (26-85)			
Geschlecht	36 (36.7%)	weiblich	62 (63.3%)	männlich
Tumorseite	45 (45.9%)	links	53 (54.1%)	rechts

Symptome

Bei 93 PatientInnen (95% der gesamten Studiengruppe) konnte eine vollständige Anamnese bezüglich erstmals aufgetretene Symptome erhoben werden. Die im Vordergrund stehenden Erstsymptome, die auf das Vestibularisschwannom zurückgeführt werden können, sind Hörsturz (plötzlich auftretende Hörminderung), progredienter Hörverlust, Tinnitus (Ohrrauschen) und Schwindel, wobei ganz deutlich der progrediente Hörverlust mit zwei Drittel aller Fälle am häufigsten war, gefolgt vom Tinnitus mit 50 prozentigem Auftreten als weiteres wichtiges Erstsymptom.

In vielen Fällen beschrieben die PatientInnen noch weitere Symptome wie Druckgefühl im Ohr, Kopfschmerzen oder Gangunsicherheit mit oder ohne spezifischen Drehschwindel, die jedoch immer im Zusammenhang mit einem oder mehreren der Hauptsymptome aufgetreten sind.

In 6 Fällen (6.5%) sind zu Beginn gar keine Symptome aufgetreten und der Tumor war ein reiner Zufallsbefund.

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Erstsymptome nach ihrer Häufigkeit zusammengestellt, wobei bemerkt werden muss, dass bei manchen PatientInnen mehrere Symptome gleichzeitig aufgetreten sind .

Tabelle 3: Erstsymptome

	Anzahl	Prozent
Progredienter Hörverlust	58	62.4
Tinnitus	47	50.5
Hörsturz	26	28
Schwindel	25	26.9
Hirnnervenausfall	0	0
Zufallsbefund (=keine Symptome)	6	6.5

Des weiteren wurden die im Verlauf der Beobachtungszeit neu hinzu getretenen Symptome (hier als Zweit- und Drittsymptome bezeichnet) zusammengestellt (Tabelle 4).

Am häufigsten treten der Tinnitus und Schwindel auf, gefolgt vom progredienten Hörverlust.

Dazu treten in drei Fällen neurologische Störungen auf, die bei 2 Patienten eine Trigeminiushypästhesie und bei einem Patient eine Facialisparesie beinhalten.

Tabelle 4: Zweit- und Drittsymptome

	Zweitsymptome	Drittsymptome
Progredienter Hörverlust	12 (12.9%)	2 (2.2%)
Tinnitus	20 (21.5%)	4 (4.3%)
Hörsturz	3 (3.2%)	0
Schwindel	21 (22.6%)	4 (4.3%)
Hirnnervenausfall	0	3 (3.2%)

5.2. Klinik

5.2.1. Management / Therapieoptionen

Bei der Diagnosestellung wurden allen PatientInnen die Möglichkeiten des weiteren Vorgehens und der Behandlung des Vestibularisschwannoms erläutert, das heisst, ihnen wurden die drei Therapieoptionen der operativen Tumorexstirpation, der Radiotherapie und des konservativen Therapiekonzeptes dargelegt.

Zum Diagnosezeitpunkt haben sich 94 von den 98 PatientInnen der Studiengruppe (96%) mithilfe fachärztlicher Beratung für ein konservatives Management entschieden. Dabei wurde die Entscheidung durch eine oder mehrere der folgenden Begründungen gefällt: Wunsch des Patienten, kleine Tumorgrosse, gutes Gehör, wenig oder keine subjektive Beschwerden, fortgeschrittenes Alter des Patienten, suboptimaler Allgemeinzustand oder Tumor im alleinhörenden Ohr. Ein weiteres Kriterium wäre sicherlich Blindheit, die aber in unserer Studiengruppe nicht vorgekommen ist.

Nur bei 4 Patienten (4%) musste gleich nach Diagnosestellung ein operativer Eingriff vorgenommen werden. Bei 2 Patienten wegen bereits sich entwickelnden Schwindelsymptome und einer Brachiumkompression, bei 2 Patienten aufgrund des eigenen Wunsches, des einen, weil der Patient sowieso schon ertaubt war und des anderen, weil er den Tumor entfernt haben wollte.

Im Verlauf dann mussten weitere 19 PatientInnen das konservative Therapiekonzept verlassen. Bei 13 PatientInnen wurde eine operative Entfernung, bei 6 PatientInnen eine Gamma-Knife Behandlung nötig.

Somit wurden insgesamt 23 PatientInnen (23%) behandelt, davon 17 (17%) operativ und 6 (6%) radiochirurgisch. 16 dieser 23 Behandelten (54%) wurden entweder sofort oder innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosezeitpunkt operiert/ bestrahlt.

Ein Ueberblick über das durchgeführte Management dieser Studie zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 5: Management

	Anzahl Patienten	Durchschnittsalter (Jahre)
Operation	17 (17%)	48
Bestrahlung	6 (6%)	64
MRI-Scanning	75 (77%)	59
Total	98 (100%)	58

5.2.2. Komplikationen und Behandlungsgründe

Bei einem Vestibularisschwannom können neben den schon erwähnten üblichen Symptomen wie Hörsturz, progredienter Hörverlust, Tinnitus und Schwindel noch weitere Beschwerden auftreten, die als Komplikationen bezeichnet werden. Es kann vor allen Dingen zu einer Trigeminiushypästhesie, einer Facialisparese oder einem Hydrocephalus kommen.

In der folgenden Tabelle wird das Vorkommen dieser Komplikationen in unserer Studie aufgezeigt. Insgesamt waren es lediglich 3 PatientInnen (3%), die eine bleibende Komplikation gemacht haben. Alle drei wurden aufgrund dieses Befundes behandelt.

Viele PatientInnen berichteten über leichtes Kribbeln, leichte Sensibilitätsstörungen im Gesicht oder dumpfes Kopfschmerzgefühl, was aber nicht zu den Komplikationen gezählt wurde.

Tabelle 6: Komplikationen

	Anzahl PatientInnen (Prozent)
Trigeminiushypästhesie	2 (2%)
Facialisparese	1 (1%)
Hydrocephalus	0

Jedoch führte nicht immer nur ein Auftreten einer Komplikation zur Entscheidung für eine chirurgische Intervention oder Strahlentherapie. Die Gründe für eine Behandlung waren sehr vielfältig. So beinhalteten sie nebst physisch gemessenen Ergebnissen auch psychische Faktoren, wie den Leidensdruck und das emotionale Wohlbefinden des Patienten oder persönliche Einstellungen zu operativen oder radiotherapeutischen Eingriffen, was in der untenstehenden Tabelle als "Wunsch des Patienten" angezeigt wird.

Bei fast der Hälfte (41%) die sich operieren liessen und bei zwei Drittel (67%), die sich bestrahlen liessen war eine überdurchschnittliche Grössenzunahme des Tumors der ausschlaggebende Grund für das Verlassen des konservativen Therapiekonzeptes. In 4 (24%) bzw. 2 (33%) Fällen war die Grösse des Tumors entscheidend, da sie eine Kompression des Brachium pontis verursacht oder gefährdet hat. Die klinischen Beschwerden wie Schwindel oder Parese wurden nur bei wenigen PatientInnen so verstärkt, dass eine Behandlung veranlasst werden musste - es waren lediglich 4 von

den 23 behandelten PatientInnen (24%). Bei 2 Patienten war es ihr eigener Wunsch eine Behandlung durchzuführen, obwohl, wie oben erwähnt, symptomatisch keine Verschlechterung stattgefunden hatte.

Tabelle 7: Behandlungsgründe

	Operierte PatientInnen	Bestrahlte PatientInnen
Anzahl total	17 (100%)	6 (100%)
Tumorwachstum	7 (41%)	4 (67%)
Tumorgrösse	4 (24%)	2 (33%)
Facialisparese	3 (18%)	-
Wunsch des Patienten	2 (12%)	-
Schwindel	1 (6%)	-
durchschnittliche Tumorgrösse	32 (19-50mm)	20 (19-20mm)

5.2.3. Tumorwachstum

Als Tumorwachstum / -regression wurde eine Grössenzu / -abnahme von mehr als 0.2mm pro Jahr definiert, das heisst, die Gesamtwachstumsrate ist über +0.2mm/ y oder unter -0.2mm/y.

War die Tumorveränderung kleiner als 0.2mm/ y wurde es als Nullwachstum = Konstantbleiben der Tumorgrösse definiert.

Anhand dieser Definition ergibt vorliegende Studie folgende Resultate:

Von den 98 PatientInnen hatten 41 (42%) eine konstante Tumorgrösse, 32 (33%) eine Tumorprogression und 19 (19%) sogar eine Tumorregression. In 6 Fällen (6%) konnte die Veränderung nicht beobachtet werden, da die Tumore aufgrund ihrer Grösse sofort nach Diagnosezeitpunkt operiert wurden.

Das heisst, dass bei 61% der Tumore kein Wachstum festgestellt werden konnte.

Tabelle 8: Tumorwachstum

kein Tumorwachstum	60 PatientInnen	(61%)
-konstante Grösse	-41 PatientInnen	(42%)
-Tumorregression	-19 PatientInnen	(19%)
Tumorprogression	32 PatientInnen	(33%)
keine Beobachtung	6 PatientInnen	(6%)
Total	98 PatientInnen	(100%)

Wachstumsmuster

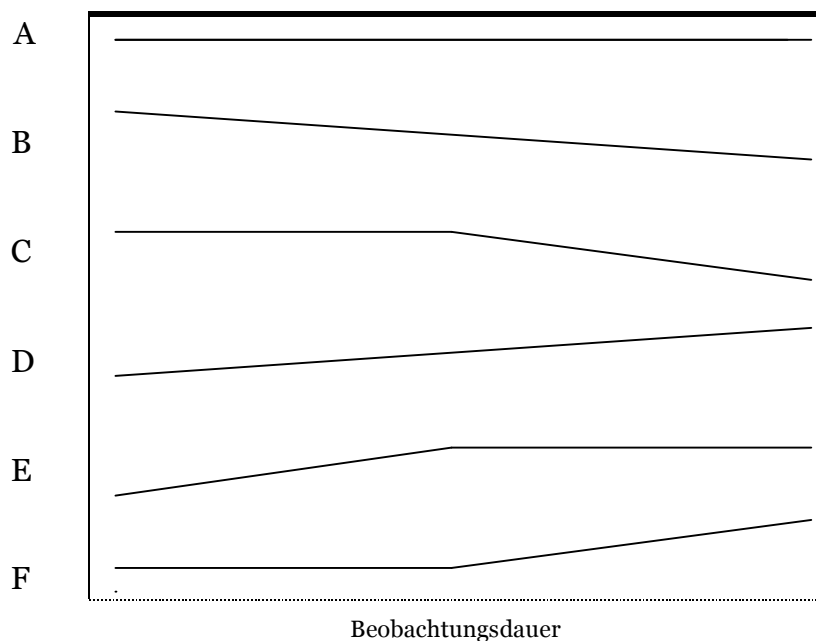
Betrachtet man nicht nur die initiale und finale Tumorgröße, sondern auch die bei jeder Kontrolluntersuchung gemessenen Zwischengrößen, lassen sich 6 verschiedene Wachstumsmuster identifizieren.

In 45% der Fälle wiesen die Tumore keine messbare Veränderung der Tumorgröße auf (Typ A). Bei den Tumoren, die eine Regression aufwiesen, waren 12% konstant abnehmend (Typ B), während in 8,5% der Abnahme der Tumorgröße eine Phase ohne messbare Veränderung vorherging (Typ C).

Bei den wachsenden Tumoren zeigten 19,5% ein kontinuierliches Wachstum (Typ D), bei 7,5% folgte auf eine Phase des Wachstums ein Übergang in eine längere Periode ohne Veränderung der Tumorgröße (Typ E). Umgekehrt beobachtete man in ebenfalls 7,5% der Fälle ein Tumorwachstum nach einer Phase des Nichtwachstums (Typ F).

Die Prozentzahlen weichen von obigen in Tabelle 8 deshalb ab, weil die 6 PatientInnen ohne Beobachtung nicht dazu gezählt wurden.

Graphik 1: Wachstumsmuster



Typ A: 41 (45%)

Typ B: 11 (12%)

Typ C: 8 (8,5%)

Typ D: 18 (19,5%)

Typ E: 7 (7,5%)

Typ F: 7 (7,5%)

Wachstumsgeschwindigkeit

Wie bereits von mehreren Studien beschrieben wachsen Vestibularisschwannome in der Regel sehr langsam. Dies konnte nun auch mit diesen Daten erneut bewiesen werden.

Die durchschnittliche Gesamtwachstumsrate aller 98 PatientInnen liegt hier bei 0,66mm/ y (-2.7 / 24), die durchschnittliche Erstjahresrate bei 0.62mm/y (-1.8 / 7). Der fast nicht bemerkenswerte Unterschied zwischen Gesamtwachstums- und Erstjahresrate zeigt wie in vielen anderen Studien auch hier, dass die beiden Parameter miteinander korrelieren und die Erstjahresrate als prognostischer Faktor für das weitere Wachstum eines Vestibularisschwannoms gewertet werden kann.

Betrachtet man nur diejenigen 32 PatientInnen, die eine Progression aufweisen, liegt die Gesamtwachstumsrate um mehr als das Dreifache höher, bei 2.4mm/ y (0.21 / 24), die Erstjahresrate bei 2.5mm/ y (-0.2 / 24). Es sei dabei aber bemerkt, dass ein einzelner Patient ein überdurchschnittlich hohes Wachstum von 24mm/ y zeigte und schon nach sehr kurzer Beobachtungszeit operiert werden musste. Im Gegensatz dazu wurden bei den 19 PatientInnen mit einer Tumorregression Durchschnitte von -0.8mm/y (-0.22 / -2.7), bzw. -0.4mm/ y (1/ -1.8) berechnet.

Interessant ist eine genauere Betrachtung der Wachstumsgeschwindigkeit bei den Patienten mit progredienten Tumoren, da sich nicht alle, obwohl sie einen wachsenden Tumor haben, für eine Behandlung entschieden haben. Es wird nämlich klar ersichtlich, dass die Gesamtrate bei denjenigen, die behandelt wurden, fast sechs mal höher liegt, als bei denen, die sich trotz geringem Wachstum für ein weiteres konservatives Vorgehen entschieden haben.

Auch ist offensichtlich, dass die Grösse der Gesamtwachstumsrate die Entscheidung für die Therapiewahl beeinflusst hat. So hatten die Operierten eine doppelt so hohe Wachstumsgeschwindigkeit wie die Bestrahlten (5.4mm/y bzw. 2.5mm/y).

Tabelle 9: Wachstumsgeschwindigkeit

		Gesamtwachstumsrate (mm/y)		Erstjahreswachstumsrate (mm/y)	
Alle Patienten	98	0.66	(-2.7 - 24)	0.62	(-1.8 - 7)
1) Grösse konstant	41	0.0024	(-0.18 - 0.19)	0.22	(-0.3 - 2)
2) Wachstum progressiv	32	2.4	(0.21 - 24)	2.5	(-0.2 - 24)
-keine Intervention	17	0.8	(0.21 - 2.6)	0.83	(-0.2 - 3)
-Intervention	15	4.4	(0.7 - 24)	3.75	(0 - 24)
-Operation	9	5.4	(1.5 - 24)	5.3	(0.1 - 24)
-Bestrahlung	6	2.5	(0.7 - 3.9)	1.48	(0 - 3)
3) Wachstum regressiv	19	-0.8	(-0.22 - -2.7)	-0.4	(1 - -1.8)

Tumorgrösse

Die Grösse der Vestibularisschwannome ist im allgemeinen eher klein, was auch die gering auftretenden Beschwerden erklärt. Die initiale Tumorgrösse ist im Durchschnitt von der gesamten Studiengruppe zum Diagnosezeitpunkt 15.6 mm (3 - 40), die finale Tumorgrösse nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 56 Monaten liegt bei 16 mm (3 - 50).

Die durchschnittliche initiale Tumorgrösse der PatientInnen mit Wachstum (14.3 mm) differierten nicht von denjenigen der Patienten ohne Wachstum (14.6 mm). Analysiert man aber die progressiven Tumore weiter und betrachtet einzeln die initiale Tumorgrösse der PatientInnen, die später eine Operation oder Bestrahlung brauchten, so bemerkt man einen deutlichen Unterschied von 13 mm zu 16.8 mm.

Dagegen ist aber interessanterweise zu beobachten, dass bei der Patientengruppe mit regressiven Tumoren die initiale Tumorgrösse überdurchschnittlich hoch liegt (16.6 mm) und genau gleich ist wie bei der Gruppe, die später eine Operation benötigten (16.8 mm).

Demnach lässt sich anhand des Tumordurchmessers zum Zeitpunkt der Diagnose keine Prognose darüber machen, ob ein Tumor im weiteren Verlauf ein Wachstum zeigen wird.

Tabelle 10: Tumorgrösse

	initiale Tumorgrösse (mm)	finale Tumorgrösse (mm)
alle PatientInnen	15.6 (3 - 40)	16 (3 - 50)
kein Wachstum	16.5 (3 - 35)	14.6 (3 - 35)
-konstant	14.6 (3 - 32)	14.5 (3 - 32)
-regressiv	16.6 (9 - 32)	13.6 (6 - 26)
progressives Wachstum	14.3 (3 - 40)	18.6 (6.9 - 50)
-bestrahlt	13 (6 - 22.6)	16.2 (10 - 20)
-operiert	16.8 (6 - 40)	22.1 (11 - 50)

5.3. Hörvermögen

5.3.1 Hörverluste

Von 95 PatientInnen (97%) standen verwertbare Reintonaudiogramme (RTA) über einen Beobachtungszeitraum von 59.3 Monaten zur Verfügung, woraus die in Kapitel 3 erklärten Parameter berechnet werden konnten.

Der durchschnittliche initiale Hörverlust betrug 47.1 dB PTA und nahm bis zum Beobachtungsende um circa 10 dB zu. Dies entsprach einem jährlichen Hörverlust von 3.27 dB PTA.

Der prozentuale Hörverlust wurde von 88 PatientInnen (90%) ermittelt und betrug initial 47.8% CPT und final 60.8% CPT. Daraus ergab sich einen Verlust des Gehörs von 2.26% CPT pro Jahr.

Tabelle 11: Hörverluste

Patientenzahl		95 (97%)
Beobachtungsdauer (Monate)		59.3 (2 - 192)
Initialer PTA	(dB)	47.1 (4 - 112.5)
Finaler PTA	(dB)	58.8 (15 - 120)
PTA-Hörverlust pro Jahr	(dB)	3.27 (-24 - 49.8)
Initialer CPT-Hörverlust	(%)	47.8 (0 - 100)
Finaler CPT-Hörverlust	(%)	60.8 (4 - 100)
Prozentualer Hörverlust pro Jahr	(%)	2.26 (-54 - 41.5)

5.3.2 Gehörserhaltung

55 Personen (58%) der Studiengruppe mit verwertbaren Hördaten verfügten zum Diagnosezeitpunkt über ein funktionell relevantes Hörvermögen mit einer mittleren Hörschwelle unter 50 dB. Davon besaßen noch 29 Personen (insgesamt 31%) ein sogar sehr gutes Gehör mit einer Hörschwelle unter 30 dB.

Nach einer Beobachtungszeit von 60 Monaten verfügte immer noch mehr als ein Drittel (40%) der ursprünglichen Patienten mit einem PTA < 50 dB zu Therapiebeginn über ein funktionelles Gehör und 17% hatten eine Hörschwelle, die unter 30 dB lag.

Tabelle 12: Gehörserhalt nach PTA

	initial	final
0 - 30 dB	29 (31%)	15 (17%)
0 - 50 dB	55 (58%)	35 (40%)

Bei Betrachtung der Gehörserhaltung mittels den mit Sprachaudiogramm gemessenen Daten, welches die Hörfunktion in Bezug auf das alltägliche Sprachverständnis wiedergibt, und der anschliessenden Einteilung in die Hörklassen der American Academy of Otolaryngology (vgl. Tabelle 1, S.13), kann der mehrjährige Erhalt eines funktionsfähigen Gehörs bei der Mehrzahl der Patienten bestätigt werden. Bei 74 PatientInnen konnte das initiale Hörvermögen mit Sprachaudiogrammen dokumentiert werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose verfügten 78% über ein bestehendes Hörvermögen der Klassen A bis C. Bei 22% wurde initial schon ein schlechtes bis gar kein Sprachverständnis (Ertaubung) festgestellt.

Tabelle 13: Gehörserhalt nach PTA und Sprachdiskrimination

Hearing Class	initial (74 PatientInnen)	final (46 PatientInnen)
A	18 (24%)	6 (13%)
B	24 (32%)	11 (24%)
C	16 (22%)	16 (35%)
D	16 (22%)	13 (28%)

33 von 46 PatientInnen (72%) verfügten auch am Ende der Beobachtungsdauer noch immer über ein Hörvermögen in den Klassen A bis C, 17 PatientInnen davon (52%) lagen sogar in den Klassen A und B.

Im Gesamtdurchschnitt lag das Sprachverständnis aller PatientInnen initial bei 71.7%, final bei 62.6%.

5.3.3. Ertaubung

Als Ertaubung wurde ein PTA von 90 dB und mehr definiert. Zum Diagnosezeitpunkt waren 9 PatientInnen (9.5%) schon ertaubt. Die Entwicklung in der Beobachtungszeit zeigte sehr geringe Veränderungen. 6 dieser 9 PatientInnen blieben bis zum Beobachtungsende ertaubt, bei 2 PatientInnen hatte sich das Gehör auf < 90 dB verbessert, so dass sie nicht mehr gemäss der Definition als ertaubt galten und eine Person konnte nicht weiter verfolgt werden. Es kamen dafür in der Beobachtungszeit 6 PatientInnen neu hinzu, bei denen sich die Hörschwelle über 90 dB erhöhte. Somit waren es am Ende der Beobachtungszeit 12 Personen (13.8%) die ertaubt waren, wovon die Hälfte schon zu Beginn der Beobachtung ein PTA > 90 dB aufwies.

Tabelle 14: Ertaubung

	initial		final
Anzahl ertaubte PatientInnen	9		12
ertaubt geblieben	6	→	6
Gehör verbessert	2		
keine Daten	1		
Gehör verschlechtert		+	6

5.4 Korrelationen

5.4.1 Erstsymptom vs Tumorwachstum

Zwischen den Erstsymptomen, die sich als progredienter Hörverlust, Schwindel oder Tinnitus präsentierten, und dem Tumorwachstum konnten mit einer Signifikanz von $P=0.45$, $P=0.91$ und $P=0.23$ keine Korrelationen festgestellt werden. Das Wachstum bei den PatientInnen mit einem Hörsturz als Erstsymptom war deutlich höher als bei den PatientInnen mit langsam progredientem Hörverlust (1.4mm/y bzw. 0.47mm/y). Dies ist jedoch zurückzuführen auf 2 Fälle mit besonders starkem Wachstum und deshalb mit einem $P=0.95$ nicht signifikant.

5.4.2 Symptombdauer vs Tumorwachstum

In dieser Studie konnte die Dauer der Symptome (=Zeitraum vom erstmaligen Auftreten eines Symptoms bis zum Zeitpunkt der Diagnose) nur sehr ungenau und unvollständig dokumentiert werden, da die nötigen Daten nicht genügend vorhanden gewesen sind. Aber wie in der vorgängigen Studie des Universitätsspitals Zürich, dargelegt von Herr Dr. med. Jan Egli⁴, beschrieben worden ist, besteht mit einem $P=0.302$ in der Rangkorrelation nach Spearman kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Symptome und dem Tumorwachstum. Egli konnte aber feststellen, dass bei schnell wachsenden Tumoren der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung kürzer war als bei Tumoren mit langsamem Wachstum, was bedeutet, dass schnell wachsende Tumore früher eine Symptomatik erreichten, die eine Abklärung mittels MRI nötig machten und damit zur Diagnose des Vestibularisschwannoms führten.

5.4.3 Hörverlust vs Tumorwachstum

Die 32 PatientInnen unserer Studie mit Tumorwachstum zeigten durchschnittlich grössere Hörverluste. Der durchschnittliche PTA/y beträgt bei ihnen 4.5, bei den PatientInnen ohne Tumorwachstum lediglich 2.59 dB/y. In Korrelation zeigt sich dabei aber mit einem $P=0.43$ keine Signifikanz.

Die initiale Hörschwelle stand nicht in Korrelation mit dem späteren Tumorwachstum und liess somit keine prognostischen Schlüsse daraus ziehen. Sie liegt bei den

PatientInnen ohne Tumorwachstum sogar viel höher (53 dB PTA) als bei den PatientInnen mit Tumorwachstum (38.9 dB PTA).

Auch beim Vergleich von Gesamtwachstumsrate vs Hörverlust/y zeigt sich mit einem $P=0.76$ und $R^2=0.001$ keine signifikante Korrelation.

Tabelle 15: Hörverlust bei Wachstum und Nicht-Wachstum

	Alle Patienten	kein Tumorwachstum	Tumorwachstum
Hörschwelle initial (PTA)	47.1 dB	53 dB	38.9 dB
Hörschwelle final (PTA)	58.8 dB	61.7 dB	51.1 dB
PTA-Verlust/y	3.27 dB/y	2.59 dB/y	4.5 dB/y

5.4.4 initiale Tumorgrösse vs Tumorwachstum

Zwischen initialer Tumorgrösse und späterem Tumorwachstum konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden. Die lineare Regression zeigte zwar eine Signifikanz mit $P=0.07$, das R^2 von 0.079 jedoch macht die fehlende Korrelation ersichtlich.

5.4.5 Alter vs Tumorwachstum

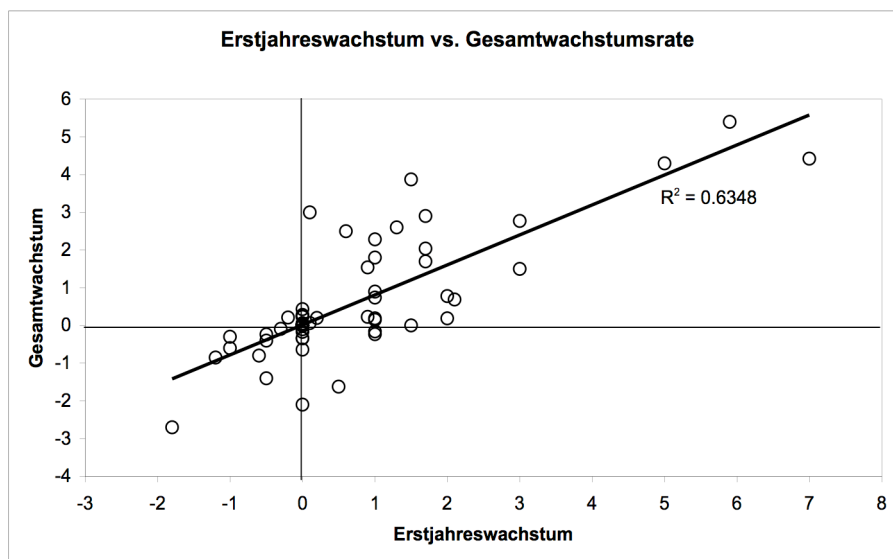
Das langsame oder schnelle Tumorwachstum war mit einem P von 0.054 und einem R^2 von 0.041 in keiner signifikanten Grösse abhängig vom Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt. Tendenziell ist eine Regression bei jüngeren Patienten, eine Progression bei älteren aufgetreten.

	Patientenalter
Progressives Wachstum	54.3
Kein Wachstum	51.4
Regression	50.4

5.4.6 Erstjahreswachstumsrate vs Gesamtwachstumsrate

Wie es schon in Kapitel 5.2.3 gezeigt werden konnte besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Erstjahreswachstumsrate von durchschnittlich 0.62mm/y und der Gesamtwachstumsrate von 0.66mm/y. Dies zeigt auch die statistische Berechnung mit einem $P < 0.001$ und einem $R^2 = 0.64$. Damit kommt dem Erstjahreswachstum eine wichtige prognostische Bedeutung zu.

Graphik 2: Erstjahreswachstumsrate vs Gesamtwachstumsrate



Zusammenfassend eine Tabelle für alle Korrelationen versus Tumorwachstum:

Tabelle 16: Uebersicht Korrelationen zu Tumorwachstum

korreliert mit	Tumorwachstum	Gesamtwachstumsrate
Erstsymptom	-	
Symptomdauer	-	
Hörverlust	-	
initiale Tumorgrosse	-	
Alter	+/-	
1.Jahreswachstum	+	+

6. Diskussion

ad Studienparameter

Die meisten PatientInnen mit einem Vestibularisschwannom sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 50 Jahre alt, was in unserer Studie ein Durchschnittsalter von 58 (26-85) Jahren mit einem Median bei 55 Jahren zeigt. Smouha et al ¹¹ errechnete in einer Zusammenstellung aus 21 Studien mit insgesamt 1345 konservativ behandelten Patienten ein Durchschnittsalter von 62 Jahren, Deen et al ² zeigt sogar ein Mittel von 67.1 Jahren. Auch Strasnick und Wiet¹³ bestätigen das Auftreten der Vestibularisschwannome bei vorwiegend älteren Patienten mit Durchschnittswerten von 67 bzw 59 Jahren. Der Literatur, wie auch unserer Studie (Tabelle 5) ist zu entnehmen, dass die Patienten, die sich für eine Operation entschieden haben, durchschnittlich über 10 Jahre jünger sind als die Bestrahlten – dies möglicherweise deshalb, weil die Älteren oftmals die Kriterien für eine Operation nicht mehr erfüllen können.

In vorliegender Studie sind 63% der Betroffenen männlichen Geschlechts und in 54% der Fälle liegt das unilaterale Vestibularisschwannom rechts. Beides scheint aber nicht relevant zu sein. Zum Beispiel zeigt O'Reilly¹⁶ eine Studiengruppe mit 70%, Strasnick ¹³ mit 66% Frauen und eine Rechtslokalisation in 39%.

ad Symptome

In allen bisher veröffentlichten Studien präsentierte sich das Krankheitsbild der Akustikusnerinome in den selben Symptomen und der selben Reihenfolge ihrer Häufigkeit. ^{1,2,4,5,14-17,36} Am meisten betroffen sind die Patienten vom progredienten Hörverlust oder Hörsturz, gefolgt von Tinnitus und Vertigo. Eine Facialisparesie oder Trigeminessymptomatik treten in allen Fällen erst später auf und werden in geringen Prozentzahlen angegeben (3-8%). Ein Fall mit Hirndrucksymptomatik fand sich sowohl in unserer, als auch in aktuell veröffentlichten Studien nicht.

ad Therapieoptionen / Management

Von den 98 PatientInnen wurden 77% konservativ behandelt und nur 23% unterwarfen sich einer Operation (17%) oder Bestrahlung (6%). Deen et al² und Rosenberg¹⁷ berichten in umfassenden Studien über Abweichungen vom konservativen

Behandlungskonzept in sogar nur 15%, bzw. 5.7%. Die Gründe für diese Interventionen sollen im nächsten Abschnitt noch näher diskutiert werden. Es stellt sich nun die Frage, wer für ein konservatives Management geeignet ist und bei wem doch eher eine Operation indiziert ist. Obwohl das in jedem individuellen Fall einzeln abgeklärt werden muss, kann man einstimmig mit vielen Autoren ^{11,14,15,16} gewisse Kriterien geltend machen, die ein konservatives Management befürworten. Genannt seien folgende: hohes Patientenalter, in dem eine Operation allgemein ein grösseres Risiko darstellt, schlechter Allgemeinzustand, Tumor im allein/besser hörenden Ohr, kleine Tumorgrosse (vor allem intrakanalikuläre Tumore mit minimalen Symptomen), langsames Tumorwachstum, keine oder nur wenige Symptome und Wunsch des Patienten.

Wie vorliegende Studie belegt, haben mehr als die Hälfte über einen langen Zeitraum geringe Symptome mit kleinem Tumorwachstum und erfüllen somit wichtige Kriterien. Folglich ist eine konservative Behandlung durchaus berechtigt und kann als vernünftige und sichere Alternative zu einem chirurgischen Vorgehen angesehen werden, zumal die Operationsrisiken bei all diesen PatientInnen vermieden werden. Voraussetzung für ein sicheres konservatives Management ist eine adäquate Überwachung und eine gute Compliance der Patienten.

Pogodzinski ⁹ weist darauf hin, dass sehr viele Patienten das Internet für Gesundheitsinformationen benutzen und bereits mit einem grossen Wissen über ihre Krankheit zu einem Beratungsgespräch kommen. Umso wichtiger ist während der ganzen Beobachtungszeit eine kompetente Beratung und Aufklärung über die verschiedenen Therapieoptionen, da schlussendlich die Patienten selber den Entscheid fällen. Diese Wahl des Patienten, unabhängig von ihrem Krankheitszustand, steht natürlich immer im Vordergrund.

ad Komplikationen / Behandlungsgründe

Auch wenn sich der Patient initial für ein konservatives Management entschieden hat, so ist das Auftreten von Komplikationen mit gravierenden Symptomen wie Schwindel und Paresen oder eine aus dem MRI ersichtliche Wachstumssteigerung ein klares Kriterium für eine sofortige Intervention, wie dies bei den drei Komplikationsfällen dieser Studie gemacht wurde. Weitere Hauptgründe für eine Behandlung sind vor allem ein schnelles Wachstum des Tumors oder das Vorhandensein eines komprimierenden Stadium bereits zum Diagnosezeitpunkt, wie in Tabelle 7 ersichtlich.

Aus diesem Zusammenhang lässt sich postulieren, dass sich sehr wenige Patienten durch das alleinige Wissen um die Anwesenheit eines gutartigen Tumors gestört fühlen, so dass er unbedingt entfernt werden musste, und sie sich auf ihr subjektives Wohlbefinden verlassen können.¹⁷ Man darf in der hochtechnisierten Medizin nicht vergessen, dass immer primär das Wohlergehen des Patienten im Zentrum stehen soll. Auch bei operativ sehr grossen Möglichkeiten müssen die Vor- und Nachteile für das Befinden des Patienten gegeneinander abgewägt werden.

Macandie et al. vergleicht die Lebensqualität von 50 konservativ behandelten Vestibularisschwannom-Patienten mit einer Kontrollgruppe von ebenfalls 50 Patienten ähnlichen Geschlechts und Alters, die kein Vestibularisschwannom haben, jedoch wegen ähnlichen Symptomen (Tinnitus und Hörverlust) in Behandlung sind.⁸ Beide Gruppen wurden mit dem Short Form-36 Health Survey (SF-36) getestet, ein international vielfach gebrauchter Test, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) erfasst.⁴⁰ Das Resultat zeigt eine identische Lebensqualität der beiden getesteten Gruppen und keinerlei Einbussung durch die Tatsache der Anwesenheit eines Vestibularisschwannoms. Eine weitere Studie zeigt anhand Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, dass das Leben nach der chirurgischen Entfernung reduzierter war als präoperativ.²¹ Ein markanter Grund dafür dürfte die Tatsache sein, dass das präoperativ noch vorhandene Gehör in der Operation meist nicht zu retten ist.

Aufgrund obgenannten Gründen ist unseres Erachtens nur dann eine Intervention sinnvoll, wenn ein schnelles Tumorwachstum kombiniert mit neu auftretenden Symptomen wie Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen, Facialisparesie oder Gleichgewichtsstörung, die die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen, vorliegt. Eine frühe Intervention sollte allerdings dann in Erwägung gezogen werden, wenn man eine möglichst hohe Chance für eine gehörerhaltende Operation nutzen will. Denn je kleiner der Tumor, desto eher ist bei der Operation das Gehör noch zu retten.

Die Schwierigkeit für eine Entscheidung wird hiermit gut ersichtlich: Operiert man möglichst früh, hat man grössere Chancen auf eine gehörerhaltende Operation, entgeht hingegen der sehr grossen Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor gar nicht mehr wachsen würde und setzt sich umsonst den Operationsrisiken aus.

ad Grössenmessung und Tumorwachstum

Grössenmessung:

Eine Tumormessung mit der gadoliniumverstärkten MRI-Untersuchung, wie sie in der vorliegenden Studie angewandt wurde, ist heute einfach und schnell durchführbar. Eine exaktere Erfassung der Tumorausdehnung erhalte man durch eine Computer errechnete Volumenmessung, bei der die Flächen in den Einzelschnitten addiert und mit der jeweiligen Schichtdicke multipliziert werden. Eine solche Messung zeigt sich jedoch zum jetzigen Zeitpunkt als ein sehr aufwändiges Verfahren, weshalb in dieser Studie der Tumordurchmesser als repräsentatives Mass verwendet wird. Ein Vergleich der Daten mit Publikationen anderer medizinischen Zentren ist nur dann aussagekräftig, wenn die gleiche Messtechnik angewandt wurde. Dies ist bei allen in dieser Dissertation aufgeführten Quellen der Fall gewesen.

Tumorwachstum:

Auch in dieser weiterführenden Studie des Universitätsspital Zürich kann erneut bestätigt werden, dass der Anteil nichtwachsender Tumore sehr hoch ist. Während in den vorangegangenen Studien von Tschudi, 1998⁵ und Egli, 2001⁴ bei 69%, bzw 68% kein Wachstum nachgewiesen werden konnte, sind jetzt bei einer um 21 Monate verlängerter Beobachtungszeit immer noch 61% der Tumore ohne Grössenzunahme. Bestätigung für die Richtigkeit unserer Feststellung, dass die Mehrheit der Vestibularisschwannome kein Wachstum zeigen, erbringen zahlreiche Publikationen.^{1,4,5,11,12,14} Genannt seien als Beispiel B. O'Reilly et al. mit 70% aller Fälle ohne Wachstum,¹⁶ H. Gordon Deen et al. mit 71%² oder R.M.Walsh et al. mit 63.6%.¹⁵ In der Metaanalyse von Smouha mit 1345 Patienten aus 21 Studien zeigen 57% kein Wachstum.¹¹ Dabei sei anzumerken, dass andere Autoren¹⁴ die Grenze zwischen Wachstum und Nicht-Wachstum bei 1mm/y gesetzt haben. (Im Vergleich zu uns: 0.2mm/y).

Es werden in der Literatur auch Fälle beschrieben mit Wachstum in über 80%, wie eine Studie von S. Charabi et al.²⁰ als ein genanntes Beispiel zeigt. Es finden sich viele Gründe, die das Resultat so stark von anderen Studien abweichen lassen. Zum einen sind die NF-Patienten nicht aus der Studiengruppe ausgeschlossen worden, zum andern ist die Grössenzunahme ab 0,01mm als Wachstum definiert worden, womit viel mehr Patienten unter die Kategorie ‚Wachstum‘ fallen.

Bei solch unklar definierten Parametern können massive Unterschiede entstehen, die schlecht vergleichbar sind. Es ist somit sinnvoller, die Wachstumsraten zu vergleichen. So stellt sich nämlich auch bei der Studie von S.Charabi heraus, dass zwar bei 82% der Tumor wächst, aber nur bei 40% mehr als 2mm/y.

Von 42 Tumoren mit Größenveränderung sind es lediglich 12, bei denen das Tumorwachstum grösser als 2mm/y ist. Dies zeigt die Signifikanz der Gesamtwachstumsrate. Auch wenn eine Größenveränderung nachgewiesen werden kann, so ist diese in den meisten Fällen sehr gering. Die Spannbreite der Gesamtwachstumsrate in 14 Studien mit insgesamt 730 Patienten erstreckt sich von 0.5mm/y⁴ bis 3.2mm/y²⁰ mit einem Durchschnitt von 1.4mm/y und einem Median von 1.25mm/y. Somit sind die Daten in vorliegender Arbeit mit einer Gesamtwachstumsrate von 0.6mm/y (range -2.7 - 24) in dem bereits beschriebenen Rahmen und können das langsame Wachstum der Vestibularisschwannome bestätigen. Der range bei 24mm/y stellt eine einzelne Ausnahme dar: Der Patient hatte innerhalb von 6 Monaten ein Tumorwachstum von 12mm, die auf ein Jahr extrapoliert wurden. Der Median der Gesamtwachstumsrate von allen Patienten steht nämlich bei 0 mm/y und nur bei den Patienten mit Tumorwachstum bei 0.48mm/y! (Siehe dazu auch Tabelle 7a). Auch Walsh¹⁵ und Raut¹ zeigen eine Gesamtjahresrate < 2 mm/y bei über 80% der Patienten.

Ein sehr interessantes Phänomen bei den Vestibularisschwannomen ist das Auftreten von Tumorregressionen, die schon von verschiedensten Autoren beschrieben worden sind^{1,2,4,15,18-20} und auch in dieser Studie sehr deutlich beobachtet werden konnten. Bei 19 PatientInnen (19%) wurde eine durchschnittliche Größenabnahme von 0.8mm/y festgestellt. R.M. Walsh et al.¹⁵ hat schon in seiner Studie von 1999 eine Regression bei 13,6% der Tumore gefunden, Tschudi et al.⁵ bei 16%, V.V. Raut et al.¹ beschreibt eine Größenabnahme bei 19.4% seiner Studiengruppe, Luetje²⁵ bei 13%. Grund dafür sind seiner Annahme nach intratumorale Thrombosen mit sekundären ischämischen Nekrosen im Tumorgebiet als pathophysiologischer Mechanismus.²⁵

Wachstumsmuster:

Von prognostisch sehr hohem Wert ist das Erkennen eines genauen Wachstumsverlaufes der Tumore. Dabei kann anhand der bekannten Daten und Wachstumskurven der ungefähre Wachstumsverlauf vorausgesagt werden. Zeigen also

die Akustikusneurione in den ersten Jahren ein konstant zunehmend oder abnehmendes Wachstum, so kann in 76.5% davon ausgegangen werden, dass das Wachstumsverhalten so bleiben wird. Nur bei 23,5% ist die Wahrscheinlichkeit da, dass der Tumor ein Wachstumsmuster Typ C, E oder F zeigt und somit nicht für eine Prognose aussagekräftig ist. Seth et Rosenberg¹⁷ zeigen ähnliche Wachstumsmuster auf mit einer Konstanz in sogar 84.3%.

Das Vorkommen von verschiedenen Wachstumsmustern lässt aber zum Diagnosezeitpunkt leider noch keinen Schluss draus ziehen, welches von ihnen der Tumor annehmen wird und erfordert erst eine Beobachtungsphase, bevor der Krankheitsverlauf beurteilt werden kann.²⁰

ad Hörvermögen

Hörverluste:

Der progrediente Hörverlust ist für den Patienten das markanteste und häufigste Erstsymptom beim Vorhandensein eines Vestibularisschwannoms. Es ist deshalb von sehr grosser Bedeutung, dass man die Entwicklung des Hörvermögens während des Krankheitsverlaufes gut beobachtet und erforscht. Bei unserer Studiengruppe verloren die PatientInnen über eine Beobachtungsdauer von 59.3 Monaten durchschnittlich 3.27 dB ihres Hörvermögens pro Jahr, das heisst, dass die Hörschwelle um 3.27dB angestiegen ist, was einem Prozentualen Hörverlust von 2.26% pro Jahr entspricht. Damit lagen nach Ende der Beobachtungszeit von anfänglichen 78% immer noch 72% in den Hearing Classes A, B und C, was einem funktionellen Sprachverständnis entspricht. In den Klassen A und B waren am Ende noch immer zwei Drittel der zu Beginn A und B Zugeordneten. Beim übrigen Drittel gab es eine Verschiebung zur Klasse C hin. Das heisst, dass bei über zwei Drittel der PatientInnen durch schonendes Abwarten das Gehör erhalten geblieben ist, wo es durch eine Operation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verloren gegangen wäre.

Eine Ertaubung durch die chirurgische Exstirpation tritt je nach Tumorgrosse und bestehendem Hörvermögen auf. Als Kriterien für eine gehörerhaltende Operation gelten eine Tumorgrosse kleiner als 1,5cm und ein Hörvermögen der Klasse A gemäss dem hearing classification system.¹⁰

Patienten mit Tumorstadium haben gemäss Walsh ein fast 3 mal höheres Risiko, ein nützliches Hören zu verlieren als die Nichtwachsenden.¹⁰ In vorliegender Studie beträgt

die PTA/y bei Wachstum 4.5 dB, bei Nichtwachstum 2.59 dB. Dieser signifikante Zusammenhang zwischen Wachstum und Hörverlust wird auch von Raut et al. bestätigt.¹

Entgegen dieser Aussage werden Fälle beschrieben, in denen das Gehör abnimmt ohne dass der Tumor an Grösse zunimmt. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die Erkenntnis von Suga,³⁵ dass Hörverlust nicht nur mit Druck auf den Cochlearnerv einhergeht, sondern Tumorproteine eventuell eine Rolle spielen könnten. Diese Tatsache muss fortlaufend gegen die Chance der gehörserhaltenden Operation in Erwägung gezogen werden.

Genauso wie die Tumorregressionen sind auch die Gehörverbesserungen eine interessante Beobachtung und einer Erklärung dürftig. Bei 14 Patienten dieser Studie hat im Verlaufe der Beobachtungszeit eine leichte Gehörverbesserung stattgefunden. Es konnte jedoch nur bei 3 dieser 14 Patienten einen Zusammenhang zwischen Gerhörverbesserung und Tumorregression festgestellt werden - die Korrelation ist somit von geringer Signifikanz.

ad Korrelationen

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Tumorwachstum sind bezüglich Grössenzunahme drei relevante Korrelationen ersichtlich geworden: Hörsturz als Erstsymptom und Hörverlust während der Beobachtungszeit korrelieren mit erhöhtem Tumorwachstum, ebenso korreliert die 1. Jahreswachstumsrate mit der Geamtwachstumsrate, womit sich die in 77% konstant bleibenden Wachstumsmuster erklären.²⁰

Im Gegensatz dazu sind Symptombdauer, klinische Symptome (ausser Hörsturz), initiale Tumorgrosse, initiale Hörschwelle, Geschlecht und Patientenalter in keiner Weise signifikant gegenüber Grössenzunahme während der Beobachtugszeit.

Auf gleiche Ergebnisss sind viele andere Autoren auch gekommen. Deen et al.² fand eine Korrelation zwischen 1. Jahresrate und Gesamtwachstumsrate, Walsh et al.¹⁵ kam in einer umfassenden Studie zum Schluss, dass weder das Patientenalter, die Tumorgrosse zum Diagnosezeitpunkt, noch sonstige Parameter prädiktive Faktoren für eine weitere Entwicklung sind. Strasnick et al., Silverstein et al., Raut et al.¹ und Herwadker et al.²⁶ haben in ihren Studien keine vernünftige vorhersagbare Faktoren

gefunden. Seth et al.¹⁷ konnte auch keine Korrelation zwischen initialer Tumorgrosse und der Hörschwelle finden.

Strasnick¹³ fand bei Tumoren, die rechtsseitig lokalisiert waren, eine höhere Grössenstabilität als bei denen auf der linken Seite. Es konnte aber in keiner anderen Studie eine Bestätigung dieser Aussage gefunden werden.

7. Konklusion

Aufgrund der grossen Studiengruppe, des breit gefächerten Patientenguts über alle Altersschichten, der langen Beobachtungszeit und den klaren Einschlusskriterien ist vorliegende Arbeit eine verwertbare Reflexion des natürlichen Wachstumsverhalten unilateraler Vestibularisschwannome.

Es konnten in dieser Studie keine signifikanten Korrelationen gefunden werden, die uns vorhersagbare Faktoren beim Diagnosezeitpunkt für das Tumorwachstum liefern könnten. Dies bestätigt auch die Beobachtung aller bisher veröffentlichten Studien. Das genaue individuelle Wachstum eines einzelnen Vestibularisschwannoms wird uns deshalb zum Diagnosezeitpunkt jetzt noch verborgen bleiben. Hingegen fanden sich retrospektiv Wachstumsmuster, die die Akustikusneurione mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten annehmen und bei denen die 1. Jahreswachstumsrate gut mit der Gesamtwachstumsrate korrelieren. Man kann sich an die dargelegten und wiederholt bestätigten Wahrscheinlichkeitsziffern bezüglich Tumorwachstum und auftretenden Komplikationen halten. Wir denken, dass es aufgrund der positiven Ergebnisse eine durchaus berechtigte und vernünftige Strategie ist, eine ausgewählte Gruppe von Patienten mit dem abwartenden und schonenden Therapiekonzept 'watchful-waiting' zu behandeln, wobei wir eine initial halb-, dann jährliche MRI-Kontrolle empfehlen, um wachsende Tumore nicht zu verpassen.

Mit dem konservativen Therapiekonzept werden den Patienten die Risiken einer Operation oder Bestrahlung erspart und ihr Hörvermögen zum Teil über Jahre erhalten.

Die Realisierbarkeit eines konservativen Therapiekonzeptes ist für uns deshalb als gegeben und sinnvoll zu betrachten.

8. Literaturverzeichnis

- 1) RAUT VV, WALSH RM, BATH AP, BANCE ML, GUHA A, TATOR CH, RUTKA JA: conservative management of vestibular schwannomas – second review of a prospective longitudinal study. *Clinical Otolaryngology*, 29: 505, 2004.
- 2) DEEN HG, EBERSOLD MJ, HARNER SG, BEATTY CW, MARION MS, WHAREN RE, GREEN JD, QUAST L: Conservative Management of Acoustic Neuroma: An Outcome Study. *Neurosurgery*, 39: 260-269, 1996.
- 3) SANNA M, TAIBAH A, RUSSO A, FALCIONI M, AGARWAL M: Perioperative Complications in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma) Surgery. *Otology & Neurotology*, 25: 379-386, 2004.
- 4) EGLI J, LINDER TH, SCHMID S: Wachstumsverhalten unilateraler Vestibularisschwannome: Bedeutung für das Therapiekonzept. *Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich*, 2001.
- 5) TSCHUDI DC, FISCH U: Konservatives Therapiekonzept bei unilateralen Vestibularisschwannomen. *Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich*, 1998.
- 6) TOS M, STANGERUP SE, CAYÉ-THOMASEN P, TOS T, THOMSEN J: What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*, 130: 216-220, 2004.
- 7) KANZAKI J, TOS M, SANNA M, MOFFAT DA: New and Modified Reporting Systems from the Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology*, 24: 642-649, 2003.
- 8) MACANDIE C, CROWTHER JA: Quality of Life in patients with vestibular schwannomas managed conservatively. *Clin. Otolaryngol.* 29: 215-218, 2004
- 9) POGODZINSKI MS, HARNER SG, LINK MJ: Patient choice in treatment of vestibular Schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 130: 611-616, 2004.
- 10) WALSH RM, BATH AP, BANCE ML, KELLER A, RUTKA JA: Consequences to Hearing During the Conservative Management of Vestibular Schwannomas. *Laryngoscope*, 110: 250-255, 2000.
- 11) SMOUHA EE, YOO M, MOHR K, DAVIS RP: Conservative Management of Acoustic Neuroma: A Meta-Analysis and Proposed Treatment Algorithm. *Laryngoscope*, 115: 450-454, 2005.
- 12) MOHYUDDIN A, VOKURKA EA, EVANS DGR, RAMSDEN RT, JACKSON A: Is clinical growth index a reliable predictor of tumour growth in vestibular schwannomas? *Clin. Otolaryngol*, 28: 85-90, 2003.
- 13) BEENSTOCK M: Predicting the Stability and Growth of Acoustic Neuromas. *Otology & Neurotology*, 23: 542-549, 2002.
- 14) HOISTAD DL, MELNIK G, MAMIKOGLU B, BATTISTA R, O'CONNOR CA, WIET RJ: Update on Conservative Management of Acoustic Neuroma. *Otology & Neurotology*, 22: 682-685, 2001.
- 15) WALSH RM, BATH AP, BANCE ML, KELLER A, TATOR CH, RUTKA JA: The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin. Otolaryngology*, 25: 28-39, 1999.
- 16) O'REILLY B, MURRAY CD, HADLEY DM: The conservative management of acoustic neuroma: a review of forty-four patients with magnetic resonance imaging. *Clin. Otolaryngology*, 25: 93-97, 2000.
- 17) SETH I, ROSENBERG MD: Natural History of Acoustic Neuromas. *Laryngoscope*, 110: 497-507, 2000.

- 18) DA CRUZ MJ, MOFFAT DA, HARDY DG: Postoperative Quality of Life in Vestibular Schwannoma Patients Measured by the SF36 Health Questionnaire. *The Laryngoscope*, 110: 151-155, 2000.
- 19) SANDOORAM D, GRUNFELD EA, MCKINNEY D, GLEESON MG: Quality of life following microsurgery, radiosurgery and conservative management for unilateral vestibular schwannoma. *Clin. Otolaryngol*, 29: 621-627, 2004.
- 20) CHARABI S, THOMSEN J, TOS M, CHARABI B, MANTONI M, BORGESSEN SE: Acoustic Neuroma/Vestibular Schwannoma Growth: Past, Present and Future. *Acta Otolaryngol*, 118: 327-332, 1998.
- 21) VAN LEEUWEN JP, BRASPENNING JC, MEIJER H, CREMER CW: Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 105(6): 423-30, 1996.
- 22) Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. *Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen*, 2003.
- 23) www.medizin.uni-koeln.de
- 24) LUMENTA CB, BRÜCKMANN G, GROSU AL, STRUPP ML, WOWRA B: Neurinome. *Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München*, 2004.
- 25) LUETJE C, WHITTAKER C, DAVIDSON K, VERGARA G: Spontaneous acoustic tumor involution: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 98: 95-97, 1988.
- 26) HERWADKER A, BOKURKA EA, EVANS DG, RAMSDEN RT, JACKSON A: Size and growth rate of sporadic vestibular schwannoma: predictive value of information available at presentation. *Otol Neurotol*, 26(1): 86-92, 2005.
- 27) CAYE-THOMASEN P, WERTHER K, NALLA A, BOG-HANSEN TC, NIELSEN JH, STANGERUP SE, THOMSEN J: VEGF and VEGF receptor-1 concentration in vestibular schwannoma homogenates correlates to tumor growth rate. *Otol Neurotol*, 26(1): 98-101, 2005.
- 28) JAIN VK, MEHROTRA N, SAHU RN, BEHARI S, BANERJI D, CHHABRA DK: Surgery of vestibular schwannomas: an institutional experience. *Neurol India*, 53(1): 41-5, 2005.
- 29) RYZENMAN JM, PENSAK ML, TEW JM Jr.: Headache: a quality of life analysis in a cohort of 1657 patients undergoing acoustic neuroma surgery, results from the acoustic neuroma association. *Laryngoscope*, 115(4): 703-11, 2005.
- 30) RYZENMAN JM, PENSAK ML, TEW JM Jr.: Facial paralysis and surgical rehabilitation: a quality of life analysis in a cohort of 1595 patients after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol*, 26(3): 516-21, 2005.
- 31) PAEK SH, CHUNG HT, JEONG SS, PARK CK, KIM CY, KIM JE, KIM DG, JUNG HW: Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer*, 104(3): 580-90, 2005.
- 32) BAUMANN I, POLLIGKEIT J, BLUMENSTOCK G, MAUZ PS, ZALAMAN IM, MAASSEN MM: Quality of life after unilateral acoustic neuroma surgery via middle cranial fossa approach. *Acta Otolaryngol*, 125(6): 585-91, 2005.
- 33) DARWISH BS, BIRD PA, GOODISSON DW, BONKOWSKI JA, MAC FARLANE MR: Facial nerve function and hearing preservation after retrosigmoid excision of vestibular schwannoma: Christchurch hospital experience with 97 patients. *Blackwell Synergy: ANZ J Surg*, 75: 893-896, 2005.
- 34) VAN LEEUWEN JP, BRASPENNING JC, MEIJER H, CREMER CW: Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 105(6): 423-30, 1996.
- 35) SUGA F, LINDSAY JR: Inner ear degeneration in acoustic neuroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 85: 343-358, 1976.
- 36) MATTHIES C, SAMII M: Management of 1000 Vestibuloar Schwannomas (Acoustic Neuromas): Clinical Presentation. *Neurosurgery*, 40(1): 1-10, 1997.

- 37) SAMII M, MATTHIES C: Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): The Facial Nerve-Preservation and Restitution of Function. *Neurosurgery*, 40(4): 684-695, 1997.
- 38) CUSHING H: Tumors of the Nervus acusticus and the syndrome of the cerebellopontine angle. *W.B. Saunders, Philadelphia*, 1917.
- 39) BALANCE CA: Some points in the surgery of the brain and its membranes. *Maximilla, London*, pp 1 ff, 1907.
- 40) BUDDEBERG C: Psychosoziale Medizin. *Springer-Verlag*, 3.Auflage: 437-39, 2004.

9. Verdankungen

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglicht und erleichtert haben, meinen aufrichtigen Dank ausdrücken:

- Elvira Schnellmann, die mir die Dissertationsstelle vermittelt hat
- Frau Dr. Dorothe Veraguth, Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich, die mich in das Gebiet der Vestibularisschwannome eingeführt hat
- PD Dr. Alexander Huber, Leitender Arzt an der Klinik und Poliklinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich, mein Doktor-Vater, der mich sehr gut betreut und immer wieder motiviert hat und mir beim Erstellen meiner Arbeit, insbesondere des statistischen Teils, eine grosse Hilfe war
- dem guten Archivar, der mir in den unzähligen Stunden bei den verstaubten Akten im Archiv oftmals ein wenig Gesellschaft leistete
- meinen lieben Eltern und Geschwistern, die mir mein Medizinstudium durch grosse finanzielle und soziale Unterstützung ermöglicht haben
- Nico Heimann, der in einer sehr schwierigen Zeit immer für mich da war und mir die Freuden des Lebens jeweils wieder vor Augen geführt hat

10. Curriculum vitae

Eva Maria Arn von Buetigen BE

PERSONALIEN

Geburtsdatum:	23.05.1981
Geburtsort:	Wattwil SG
Heimatort:	Buetigen BE
Zivilstand:	ledig

AUSBILDUNG

1988 – 1994	Primarschule, Wattwil
1994 – 1996	Sekundarschule, Wattwil
1996 – 2000	Kantonsschule Wattwil, Matura Typus B
10/2000 – 10/2007	Medizinstudium an der Universität Zürich
2005/2006	Wahlstudienjahr: - Pädiatrie, Kantonsspital Winterthur - Innere Medizin, Kreisspital Männedorf - Allg. Chirurgie, Hospital As Salam, Kairo - Anästhesiologie, Spital Limmattal, Schlieren - Unfallchirurgie, UniversitätsSpital Zürich - Otorhinolaryngologie, Kantonsspital Luzern - Gynäkologie, Zollikerberg
10/2007	Staatsexamen der Humanmedizin an der Universität Zürich