

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Neurofibromatose Typ 2-assoziierte
Vestibularisschwannome: Einflussfaktoren auf Wachstum
und Hörvermögen sowie neurologischer Outcome über den
Langzeitverlauf**

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

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

vorgelegt von

Teuber, Christian Achim Gerhard

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Löwenheim

Tag der Disputation: 30.07.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Neurofibromatose Typ 2	1
1.1.1 Allgemeine Informationen zur Neurofibromatose Typ 2	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Genetik und Vererbung	2
1.1.4 Erstsymptomatik.....	4
1.1.5 Diagnosekriterien der Neurofibromatose Typ 2	6
1.1.6 Differentialdiagnosen	9
1.1.7 Psychosoziale Belastung bei Neurofibromatose Typ 2	11
1.2 Vestibularisschwannome.....	12
1.2.1 Allgemeine Informationen zu Vestibularisschwannomen.....	12
1.2.2 Anatomie, Histologie und Pathophysiologie.....	12
1.2.3 Unterschiede zwischen NF2-assoziierten und sporadisch auftretenden Vestibularisschwannomen	14
1.2.4 Diagnostik Neurofibromatose Typ 2-assoziiertes Vestibularisschwannome.....	15
1.2.4.1 Radiologische Diagnostik und Volumetrie.....	15
1.2.4.2 Audiologische Diagnostik und Beurteilung des Nervus facialis	16
1.2.5 Therapie Neurofibromatose Typ 2-assoziiertes Vestibularisschwannome	19
1.2.5.1 Beobachtung	20
1.2.5.2 Mikrochirurgie.....	20
1.2.5.3 Medikamentöse Therapie	24
1.2.5.4 Strahlentherapie	26
1.3 Problemstellung.....	27
1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie	28
2 Material und Methoden	29
2.1 Grundlagen der Studie.....	29
2.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs	30
2.3 Ermittlung der Tumervolumina und der Wachstumsrate	33
2.4 Beurteilung des Hörvermögens	34

2.5	Beurteilung des Operationsergebnisses hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß.....	36
2.6	Beurteilung der einzelnen Therapiemodalitäten im Langzeitverlauf	38
2.6.1	Beobachtungsgruppe.....	38
2.6.2	Operationsgruppe	38
2.6.3	Bevacizumabgruppe.....	38
2.6.4	Methodisches Vorgehen.....	40
2.6.5	Statistische Analyse	41
3	Ergebnisse	43
3.1	Demografische Auswertung des Patientenkollektivs	43
3.2	Zur Diagnosestellung führende Erstsymptomatik und zugrundeliegende Pathologien	46
3.3	Familienanamnese und Mutationsanalyse.....	51
3.4	Tumorlast der Patienten	54
3.5	Radiologische Einteilung der Größenausdehnung der Vestibularisschwannome anhand der Hannover-Klassifikation	56
3.6	Operationsergebnis hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß.....	58
3.6.1	Postoperatives Hörvermögen.....	58
3.6.2	Postoperative Funktion des Nervus facialis.....	62
3.6.3	Operatives Resektionsausmaß.....	63
3.7	Auswirkung der einzelnen Interventionen auf Tumorzvolumen, Tumorzvolumensrate und Hörvermögen im Langzeitverlauf.....	65
3.7.1	Beobachtungsgruppe.....	66
3.7.1.1	Tumorzvolumen und natürlicher Krankheitsverlauf	66
3.7.1.2	Hörschwelle und Sprachverständnis bei Beobachtung.....	71
3.7.2	Operationsgruppe	72
3.7.2.1	Tumorzvolumen und Wachstumsrate vor und nach Operation.....	72
3.7.2.2	Auswirkung der Operation auf Hörschwelle und Sprachverständnis	78
3.7.3	Bevacizumabgruppe.....	80
3.7.3.1	Tumorzvolumen und Wachstumsrate vor und nach einer Therapie mit Bevacizumab	82

3.7.3.2 Hörschwelle und Sprachverständnis vor und unter Bevacizumab-Therapie.....	87
4 Diskussion.....	89
4.1 Demografie und Erstsymptomatik.....	89
4.2 Familienanamnese und Mutationsanalyse.....	90
4.3 Tumorlast der Patienten	92
4.4 Operationsergebnis hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektions- ausmaß.....	93
4.5 Bewertung der einzelnen Therapieoptionen bezüglich Tumorzvolumen, Tumor- wachstumsrate und Hörvermögen im Langzeitverlauf	95
4.5.1 Beobachtungsgruppe und natürlicher Krankheitsverlauf	95
4.5.2 Operationsgruppe	96
4.5.3 Bevacizumabgruppe.....	98
4.6 Beschränkungen der Studie.....	99
5 Zusammenfassung und Fazit.....	102
Abbildungsverzeichnis.....	106
Tabellenverzeichnis	108
Literaturverzeichnis	110
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	123
Danksagung	124

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABI	Auditory Brainstem Implant
AEP	Akustisch Evoziertes Potenzial
BAEP	engl.: Brainstem Auditory Evoked Potential = Akustisch evozierte Hirnstamm-Potenzial
CI	Cochlear Implantat
CT	Computertomographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMG	Elektromyographie
G&R	Gardner und Robertson-Skala
H&B	House und Brackmann-Klassifikationssystem
HNO-	Hals-Nasen-Ohren-
IAC	engl.: Internal Auditory Canal = Innerer Gehör- gang
ID	Identifikationsnummer
KHBW	Kleinhirnbrückenwinkel
M	Mean = arithmetischer Mittelwert
MEP	Motorisch Evoziertes Potenzial
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian/mechanistic Target of Rapamycin
n	Anzahl beobachteter Tumore/ verwendeter Werte
N.	Nervus
NF1	Neurofibromatose Typ 1

NF2	Neurofibromatose Typ 2
NVS	nicht vestibuläres Schwannom \triangleq Schwannom eines anderen Hirnnerven als des VIII.
PTA	engl.: Pure Tone Average = durchschnittliche Hörschwelle in Dezibel, aus der Reintonaudiometrie ermittelt
R	Range = Spannweite
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SDS	engl.: Speech Discrimination Score = Wert in Prozent für das Sprachverständnis, aus einem Wortverständnisstest abgeleitet
SWN	engl.: Schwannomatosis = Schwannomatose
Tab.	Tabelle
VEGF	Vascular Endothelial derived Growth Factor
VS	Vestibularisschwannom(e)

Geschlechterneutrale Formulierung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Neurofibromatose Typ 2

1.1.1 Allgemeine Informationen zur Neurofibromatose Typ 2

Die Neurofibromatose Typ 2 (NF2), früher auch bilaterale, akustische oder zentrale Neurofibromatose genannt, ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumordispositionssyndrom, das mit der Ausbildung multipler, benigner Neoplasien des gesamten Nervensystems einhergeht (Evans et al., 1992a; Evans et al., 1992b). Pathognomonisch für die Diagnose NF2 und bei etwa 95 % der Patienten auftretend sind bilaterale Vestibularis-schwannome (VS), im Klinikjargon aus historischen Gründen weiterhin auch Akustikus-neurinome genannt (Chen et al., 2018; Plotkin et al., 2013a; Ardern-Holmes et al., 2017). Diese bringen ein hohes Risiko der beidseitigen Ertaubung mit sich. Zudem führen sie bei entsprechender Größe und Ausdehnung zu weiteren neurologischen Ausfällen bis hin zur Hirnstammkompression und somit zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Ardern-Holmes et al., 2017; Evans et al., 2011; Parry et al., 1994).

Weitere typische NF2-assoziierte Tumore sind zentral und peripher auftretende nicht vestibuläre Schwannome (NVS) kranialer, spinaler und peripherer Nerven, Meningeome und spinale Ependymome (Nowak et al., 2015). Die Therapieoptionen der Neoplasien beinhalten je nach Tumorentität und -lokalisierung, nach Alter und Wunsch des Patienten, sowie begleitenden Komorbiditäten ein abwartendes Verhalten („Wait and Scan“) (Peyre et al., 2013), die Mikrochirurgie (Gugel et al., 2019b; Ardern-Holmes et al., 2017), die systemische Off-Label-Therapie mit dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Antikörper Bevacizumab (Morris et al., 2016; Farschtschi et al., 2016; Gugel et al., 2019c) sowie die stereotaktische Bestrahlung (Link et al., 2012). Aufgrund der benignen Histologie der assoziierten Läsionen ist das primäre Therapieziel stets der Erhalt der neurologischen Funktion. Dies ist je nach Tumorlokalisierung und -ausdehnung nicht immer vereinbar mit einer vollständigen Tumorentfernung (Gugel et al., 2020c; Samii et al., 1997). Der möglichst lange Erhalt des Gehörs bzw. die Verzögerung der meist unausweichlichen bilateralen Ertaubung und der Funktionserhalt des Gesichtsnervs ist wichtig bei allen NF2-Patienten, insbesondere jedoch bei jungen, da ansonsten eine Einschränkung der sozialen Entwicklung, der Ausbildung und schlussendlich der Lebensqualität droht (Merker et al., 2016; Gugel et al., 2020c).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankung wird zwischen 1:25.000 und 1:33.000 Lebendgeburten angegeben. Die Prävalenz steigt durch die Verbesserung der Diagnostik und längeres Überleben der Patienten stetig an und liegt bei etwa einem Erkrankten unter 60.000 Einwohnern (Evans et al., 1992b; Evans et al., 2005; Chen et al., 2018; Kresak and Walsh, 2016). Die NF2 tritt am häufigsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren erstmalig auf und zeigt einen Häufigkeitsgipfel bei 25 Jahren (Chen et al., 2018; Hoa and Slattery, 2012). Obwohl viele Patienten Symptome aufweisen, gibt es eine durchschnittliche Verzögerung zur Diagnosestellung von sieben Jahren (Slattery, 2015). Die Erkrankung tritt weder bevorzugt im Hinblick auf Geschlecht, noch im Hinblick auf eine Ethnie auf (Hoa and Slattery, 2012) und hat bis zum 60. Lebensjahr eine fast hundertprozentige Penetranz (Ardern-Holmes et al., 2017; Asthagiri et al., 2009). 66 % der Patienten sterben an Ursachen, die direkt auf die NF2 zurückzuführen sind (Bonne et al., 2016). Die geschätzte Rate der Zehn-Jahres-Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt bei durchschnittlich 67 %, 20 Jahre nach der Diagnosestellung liegt sie jedoch nur noch bei 38 % (Ruggieri et al., 2016; Iwatate et al., 2017). Darüber hinaus ist die statistische Überlebenszeit bei NF2-Patienten um 10 % geringer, wenn die Diagnose bereits vor dem 25. Lebensjahr gestellt worden ist (Bonne et al., 2016; Evans et al., 2011).

1.1.3 Genetik und Vererbung

Die NF2 entsteht durch eine Mutation des Tumorsuppressorgens *NF2* auf dem Chromosom 22q12 (Kresak and Walsh, 2016; Lloyd and Evans, 2013). *NF2* codiert für ein Protein namens Merlin (Moesin-Ezrin-Radixin-like Protein) oder Schwannomin (Asthagiri et al., 2009), das mit dem Aufbau des Zytoskeletts und der Wechselwirkung der Zellmembranproteine mit zytosolischen Proteinen assoziiert ist (Ardern-Holmes et al., 2017; Trofatter et al., 1993). Merlin wirkt zudem als Tumorsuppressor-Protein und begrenzt die Schwannzell-Proliferation (Hoa and Slattery, 2012). Eine mangelhafte oder fehlende Funktion von Merlin, wie bei der NF2, führt zur Unterbrechung der Tumorsuppression und damit zur Ausbildung verschiedener Tumore (Asthagiri et al., 2009).

Da die Erkrankung autosomal-dominant vererbt wird, beträgt das Risiko der Weitergabe der Erkrankung von einem Betroffenen auf seine Nachkommen 50 % (Hoa and

Slattery, 2012; Ardern-Holmes et al., 2017). Im Falle des familiären Auftretens von NF2 wird der Gendefekt in Form einer Keimbahnmutation von einem betroffenen Elternteil weitergegeben (Asthagiri et al., 2009). Mehr als die Hälfte der Fälle von NF2 tritt jedoch sporadisch auf, d.h. aufgrund einer De-Novo-Mutation mit negativer Familienanamnese (Evans et al., 1992b; Kluwe and Mautner, 1998; Evans et al., 2011). 25 % bis 33 % der sporadisch betroffenen NF2-Patienten mit bilateralen VS und bis zu 60 % der Patienten mit unilateralem VS weisen eine Mosaikmutation auf (Asthagiri et al., 2009; Evans et al., 2011). In diesem Fall erfolgt die Mutation im postzygoten Stadium und es kommt zur Ausbildung von zwei Zelllinien, von der nur eine den Gendefekt aufweist, was als Mosaik bezeichnet wird (Kluwe and Mautner, 1998; Lloyd and Evans, 2013).

Es gibt verschiedene, der NF2 zugrundeliegende Mutations-Typen. Dazu zählen große Deletionen, die in keinem Proteinprodukt resultieren, Nonsense-Mutationen und Leserasterverschiebungen (Frameshift-Mutationen), aus denen ein verkürztes Proteinprodukt entsteht, Missense-Mutationen, die zu einem vollständigen, aber abnormen Proteinprodukt führen und Mutationen an Spleißstellen, deren Auswirkungen abhängig von der Stelle und des Exons sind (Parry et al., 1996; Evans et al., 1998; Lloyd and Evans, 2013; Kluwe et al., 1998). In Abhängigkeit vom Mutationstyp konnten deutliche Genotyp-Phänotyp-Korrelationen festgestellt werden (Baser et al., 2004). So gehen Nonsense- und Frameshift-Mutationen mit einem schweren Verlauf der NF2 einher (Parry et al., 1996; Evans et al., 1998; Selvanathan et al., 2010). Dieser Phänotyp wird nach dem Erstbeschreiber der NF2 auch Wishart-Typ genannt und tritt bereits im frühen Erwachsenen- oder Teenageralter auf (Hoa and Slattery, 2012; Evans et al., 2011). Er äußert sich durch eine höhere Tumormlast und führt häufiger zu Blindheit, Taubheit, Lähmungen und dem Tod bis zum 40. Lebensjahr (Parry et al., 1996; Parry et al., 1994; Hoa and Slattery, 2012).

Der Gardner-Typ dagegen geht mit geringeren Einschränkungen einher, tritt später auf (Evans et al., 2011; Hoa and Slattery, 2012) und wurde zuerst von Gardner und Frazier 1930 beschrieben (Parry et al., 1994). Am häufigsten mit ihm assoziiert sind Missense-, Spleiß-Stellen-Mutationen sowie Mosaik-Formen der NF2 (Evans et al., 1998; Irving et al., 1997). Wegen starker individueller Unterschiede in der Krankheitsmanifestation lässt sich nicht jeder Patient genau einem NF2-Subtyp zuordnen und der Krankheitsverlauf ist nicht sicher vorhersagbar (Ruggieri et al., 2016; Irving et al., 1997).

1.1.4 Erstsymptomatik

Die Ausprägungen der NF2 sind sehr variabel und unterscheiden sich in der Kindheit in vielerlei Hinsicht von der Symptomatik im Erwachsenenalter (Ruggieri et al., 2016; Parry et al., 1994). Eine zusammenfassende Darstellung über die möglichen pathologischen Manifestierungen der NF2 bietet Abbildung (Abb.)1.

Bei Kindern mit NF2 tritt diese meist durch okuläre Manifestationen, wie die juvenile subkapsuläre Katarakt, epiretinale Membranen und retinale Hamartome, oder kutane Pathologien, wie kutane oder subkutane Schwannome, in Erscheinung (Asthagiri et al., 2009; Parry et al., 1994; Ardern-Holmes et al., 2017; Gugel et al., 2020a). Darüber hinaus können sie sich mit Mononeuropathien (beispielsweise nicht tumorös bedingte Facialisparesse oder Fußheberschwäche) präsentieren (Ruggieri et al., 2005). Kinder werden folglich durch Symptome auffällig, die nicht mit VS oder NF2-assoziierten Tumoren in Zusammenhang stehen (Parry et al., 1994).

Im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter dagegen symptomatisch werdend präsentiert sich die NF2 üblicherweise (60 % der Fälle) mit einem initial ein-, später auch beidseitigen sensorineuralen Hörverlust aufgrund von meist bilateral auftretenden VS. Damit einhergehend sind häufig Tinnitus, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (Evans et al., 1992a; Parry et al., 1994; Chen et al., 2018; Asthagiri et al., 2009). Die Innenohrschwerhörigkeit kann schleichend auftreten oder auch akut als rezidivierende Hörstürze (Schwager, 2011). Daneben treten Symptome, beispielsweise aufgrund von intrakraniellen Meningeomen, wie Kopfschmerzen und epileptische Anfälle, oder aufgrund von spinalen Tumoren, wie Muskelschwäche, Schmerzen und Parästhesien auf (Evans et al., 1992a; Parry et al., 1994; Mautner et al., 1996). Schließlich zeigen etwa 3-10 % der erwachsenen Betroffenen eine schwer ausgeprägte, generalisierte Polyneuropathie (Evans et al., 2011).

Neben den VS treten bei der NF2 generell Schwannome anderer Hirnnerven oder spinaler und peripherer Nerven sowie intrakranielle und intraspinale Meningeome auf (Evans et al., 2011). Meningeome kommen insgesamt am zweithäufigsten und oft auch multipel vor (Asthagiri et al., 2009; Kresak and Walsh, 2016).

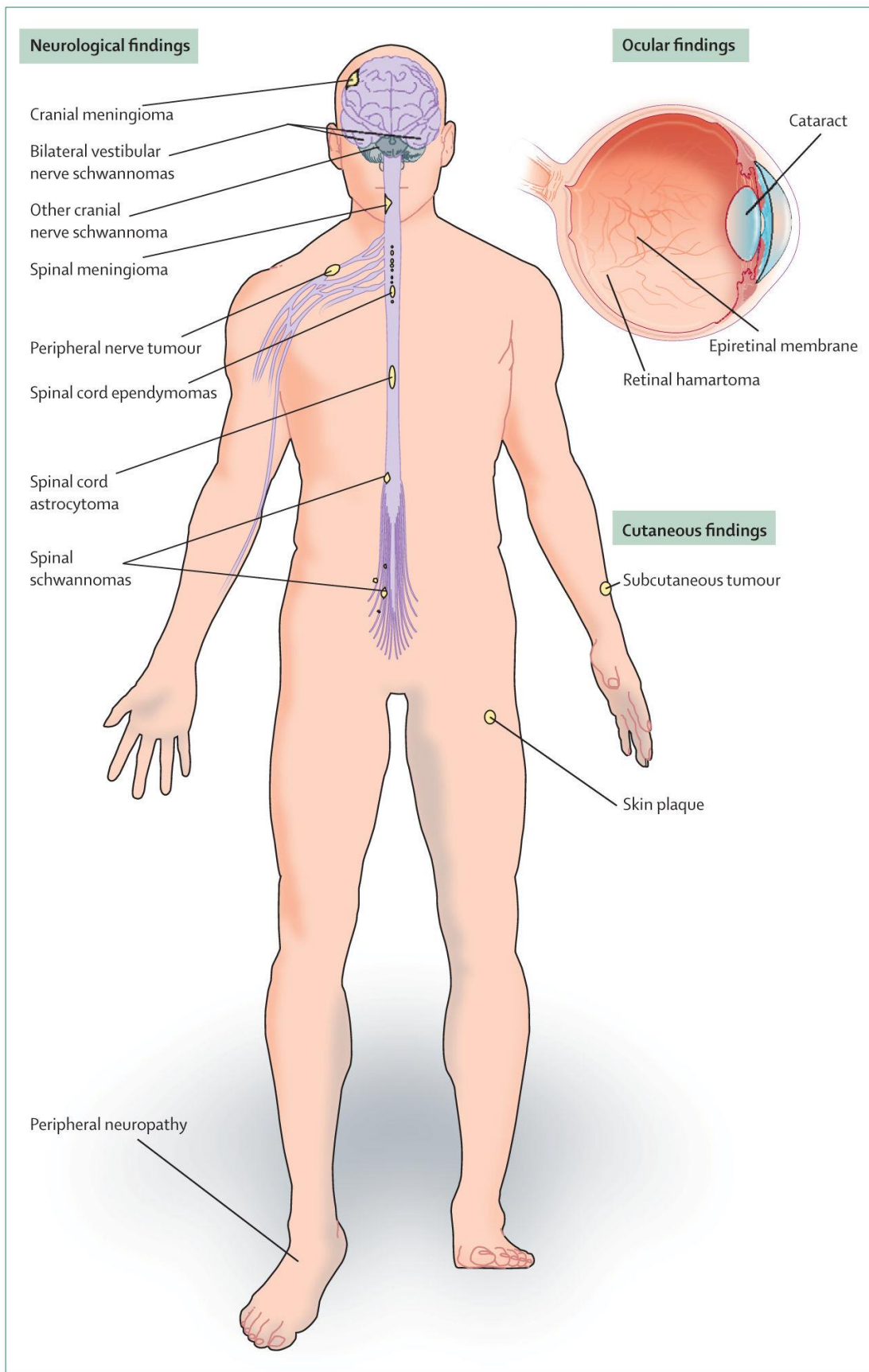


Abb. 1: Klinische Manifestationen der Neurofibromatose Typ 2. Quelle: (Asthagiri et al., 2009)

Schließlich kann sich die NF2 durch das Wachstum von nahezu ausschließlich intramedullären Ependymomen und seltenst Astrozytomen manifestieren (Kresak and Walsh, 2016; Evans, 2009). Spinale Tumore treten insgesamt bei bis zu 90 % der NF2-Patienten auf und können Symptome wie sensorische und motorische Ausfälle bis hin zu Lähmungen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen auslösen (Ardern-Holmes et al., 2017; Tatagiba and Acioly, 2008).

1.1.5 Diagnosekriterien der Neurofibromatose Typ 2

Die Diagnose NF2 wird den Symptomen entsprechend klinisch (ophthalmologisch, dermatologisch, neurologisch, otologisch), anamnestisch (bezüglich Familiengeschichte), molekulargenetisch sowie radiologisch gestellt (Evans, 2009). Dabei werden vor allem die für NF2 pathognomonischen bilateralen VS in T2- sowie T1-Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel dargestellt (s. Abb. 2) (Rosahl et al., 2017). Zusätzlich zur Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes sollte bei NF2-Verdacht auch eine der gesamten Wirbelsäule erfolgen, um mögliche spinale Tumore auszuschließen (Slattery, 2015).

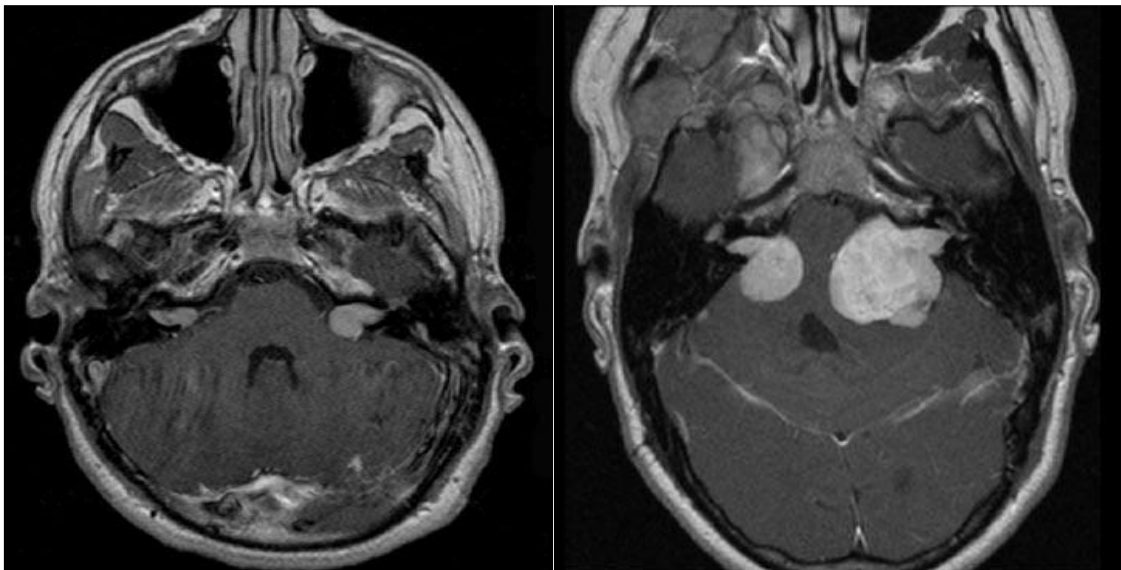


Abb. 2: Transversalschnitte zweier Magnetresonanztomografie-Aufnahmen des Schädels mit bilateralen Vestibularisschwannomen unterschiedlicher Größe. Links: Tumorstadium T2 und T3a, rechts: T4a und T4b (jeweils von links nach rechts).

Quelle: (Tatagiba and Acioly, 2008)

Aus der Kombination der erhobenen Befunde lässt sich anhand von verschiedenen Klassifikationssystemen die Diagnose NF2 stellen. Die aktuellen und überarbeiteten Diagnosekriterien sind in der Tabelle (Tab.) 1 (Plotkin et al., 2022) aufgeführt.

Tab. 1: Aktuelle Diagnosekriterien für die *NF2*-bedingte Schwannomatose, ehemals und in der aktuellen Arbeit weiterhin als Neurofibromatose Typ 2 bezeichnet. Englische Originaltabelle nach (Plotkin et al., 2022)

<p>A diagnosis of <i>NF2</i>-related schwannomatosis can be made when an individual has one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bilateral vestibular schwannomas (VS) 2. An identical <i>NF2</i> pathogenic variant in at least 2 anatomically distinct <i>NF2</i>-related tumors (schwannoma, meningioma, and/or ependymoma) 3. Either 2 major or 1 major and 2 minor criteria as described in the following 																							
<p>Major criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral VS • First-degree relative other than sibling with <i>NF2</i>-related schwannomatosis • 2 or more meningiomas (Note: single meningioma qualifies as minor criteria.) • <i>NF2</i> pathogenic variant^a in an unaffected tissue such as blood (Note: if the variant allele fraction (VAF) is clearly < 50 %, the diagnosis is mosaic <i>NF2</i>-related schwannomatosis.) 																							
<p>Minor criteria:</p> <p>Can count > 1 of a type (eg, 2 distinct schwannomas would count as 2 minor criteria)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ependymoma, meningioma, schwannoma (Note: multiple meningiomas qualify as a major criteria; if the major criterion is unilateral VS, at least 1 schwannoma must be dermal in location) <p>Can count only once (eg, bilateral cortical cataracts count as a single minor criterion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juvenile subcapsular or cortical cataract, retinal hamartoma, epiretinal membrane in a person aged < 40 years 																							
<p>Pattern of genetic changes in unaffected and tumor tissue in <i>NF2</i>-related schwannomatosis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gene locus</th> <th>Unaffected Tissue^b</th> <th>Tumor 1</th> <th>Tumor 2</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>NF2</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allele 1</td> <td>PV1^c</td> <td>PV1</td> <td>PV1</td> <td rowspan="2">Shared <i>NF2</i> pathogenic variant Tumor-specific partial loss of 22q in trans position or a different <i>NF2</i> somatic second PV in every anatomically unrelated tumor</td> </tr> <tr> <td>Allele 2</td> <td>WT</td> <td>LOH or <i>NF2</i> PV2</td> <td>LOH or <i>NF2</i> PV3</td> </tr> </tbody> </table>					Gene locus	Unaffected Tissue ^b	Tumor 1	Tumor 2	Comment	<i>NF2</i>					Allele 1	PV1 ^c	PV1	PV1	Shared <i>NF2</i> pathogenic variant Tumor-specific partial loss of 22q in trans position or a different <i>NF2</i> somatic second PV in every anatomically unrelated tumor	Allele 2	WT	LOH or <i>NF2</i> PV2	LOH or <i>NF2</i> PV3
Gene locus	Unaffected Tissue ^b	Tumor 1	Tumor 2	Comment																			
<i>NF2</i>																							
Allele 1	PV1 ^c	PV1	PV1	Shared <i>NF2</i> pathogenic variant Tumor-specific partial loss of 22q in trans position or a different <i>NF2</i> somatic second PV in every anatomically unrelated tumor																			
Allele 2	WT	LOH or <i>NF2</i> PV2	LOH or <i>NF2</i> PV3																				

Legende zu Tabelle 1: LOH, loss of heterozygosity; *NF2*, neurofibromatosis type 2; PV, pathogenic variant; WT, wildtype

^aIf a likely pathogenic variant is identified, tumor analysis may aid upward classification to pathogenic variant.

^bTissues unaffected by tumors such as blood or skin.

^cIf the variant allele fraction is clearly < 50%, the diagnosis is mosaic *NF2*-related schwannomatosis.

Demnach nehmen nun die genetischen Befunde neben den klinischen Merkmalen eine entscheidende Rolle ein (Plotkin et al., 2022). Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass VS auch bei Vorliegen von Symptomen im Frühstadium der Erkrankung nicht immer sichtbar sind (Baser et al., 2002a), weshalb eine genetische Testung bei Verdacht auf die Erkrankung bzw. zur Bestätigung oder bei positiver Familienanamnese durchgeführt werden sollte (Baser et al., 2011; Slattery, 2015; Ruggieri et al., 2016).

Nach den genetischen Unterschieden wird jetzt die vormalige Neurofibromatose Typ 2 als *NF2*-bedingte Schwannomatose deklariert (Plotkin et al., 2022). Der Terminus der Neurofibromatose Typ 2 ist im klinischen Alltag jedoch weiterhin dominierend und soll auch in dieser Arbeit verwendet werden.

1.1.6 Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der NF2 gehören wie sie selbst zum Formenkreis der neurokutanen Tumorsyndrome (Hanemann et al., 2016). Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1), auch periphere Neurofibromatose oder nach ihrem Erstbeschreiber Morbus von Recklinghausen genannt, ist ein von der NF2 klinisch sowie genetisch deutlich und gut abgrenzbares Tumordispositionssyndrom, das mit einer Inzidenz von 1:2.500 bis 1:3.000 Lebendgeburten häufiger als die NF2 auftritt (Ferner and Gutmann, 2013; Rouleau et al., 1993). Für die NF1 typische Symptome manifestieren sich an der Haut (insbesondere Café-au-Lait-Flecken, axilläres und/oder inguinales Freckling), dem Knochen (beispielsweise Keilbeinflügel-Dysplasie oder Ausdünnung der Kortikalis langer Röhrenknochen), an der Sehbahn (Opticus-Gliome, Lisch-Knötchen) und dem peripheren Nervensystem (Neurofibrome) (Rouleau et al., 1993; Friedman, 1993). Neben kutanen Neurofibromen treten subkutane und auch plexiforme Neurofibrome auf. Letztere können zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren entarten (circa 8-13 % der NF1-Patienten) und sind häufig für die reduzierte Lebenserwartung bei NF1 verantwortlich (Farschtschi et al., 2020). Daneben fallen häufig kognitive Einschränkungen auf, wie z.B. Verhaltensauffälligkeiten und Lernschwächen sowie Entwicklungsverzögerungen (Ferner and Gutmann, 2013; Farschtschi et al., 2020).

Schwerer dagegen von der NF2 abzugrenzen, besonders der Mosaik-Form, ist die Schwannomatose (SWN). Nach den aktuell überarbeiteten diagnostischen Kriterien wird diese als *SMARCB1/LZTR1*-bedingte Schwannomatose bezeichnet (Plotkin et al., 2022). Sie stellt ebenfalls ein autosomal-dominant vererbtes Tumordispositionssyndrom dar, kommt mit einer Inzidenz von 1:40.000 bis 1:70.000 seltener vor als die NF2 und ist in der Kindheit sehr ungewöhnlich (Kehrer-Sawatzki et al., 2018; Evans et al., 2017). Die SWN entsteht ebenfalls durch Mutationen in Tumorsuppressorgenen (4-hit/3-step-Modell) auf Chromosom 22q11 nahe dem *NF2*-Gen und betrifft dieses häufig mit (Asthagiri et al., 2009; Evans et al., 2017; Kehrer-Sawatzki et al., 2018). Patienten mit SWN bilden seltener intrakranielle Tumore (Meningeome, Schwannome) aus und werden meistens durch unbehandelbare starke Schmerzen auffällig (Neff et al., 2006). Diese entstehen vor allem aufgrund des Wachstums zahlreicher Schwannome peripherer Nerven der Haut und der Wirbelsäule, wobei bilaterale VS fehlen (Asthagiri et al., 2009; Kehrer-Sawatzki et al., 2018). Zudem treten charakteristischerweise hybride Nervenscheidentumore (eine

Mischung aus Schwannom und Neurofibrom) auf (Harder et al., 2012).

Zur Unterscheidung zwischen dem Vorliegen einer NF2 und einer SWN spielt insbesondere bei phänotypischer Überlappung die genetische Analyse der zugrundeliegenden Mutation aus Tumorgewebe eine entscheidende Rolle (Kehrer-Sawatzki et al., 2018). Die Mehrzahl der Fälle von SWN tritt sporadisch auf und zur Diagnosestellung werden klinische und molekulare Kriterien kombiniert (Kehrer-Sawatzki et al., 2017; Neff et al., 2006; Kresak and Walsh, 2016). Die aktuellen, überarbeiteten Diagnosekriterien zeigt Tab. 2 (Plotkin et al., 2022). Die chirurgische Resektion von Schwannomen stellt die führende Therapieoption dar. Darüber hinaus werden Medikamente zur Behandlung der neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Plotkin et al., 2013b).

Tab. 2: Diagnosekriterien der *SMARCB1*- und *LZTR1*-bedingten Schwannomatose. Englische Originaltabelle nach (Plotkin et al., 2022)

A diagnosis of <i>SMARCB1</i> - or <i>LZTR1</i> -related schwannomatosis can be made when an individual meets 1 of the following criteria:				
<ul style="list-style-type: none"> • At least 1 pathologically confirmed schwannoma or hybrid nerve sheath tumor and a <i>SMARCB1</i> (or <i>LZTR1</i>) pathogenic variant in an unaffected tissue such as blood^a • A shared <i>SMARCB1</i> or <i>LZTR1</i> pathogenic variant in 2 schwannomas or hybrid nerve sheath tumors 				
Pattern of genetic changes in unaffected and tumor tissue in <i>SMARCB1</i> - and <i>LZTR1</i> -related schwannomatosis:				
Gene locus	Unaffected Tissue ^b	Tumor 1	Tumor 2	Comment
<i>SMARCB1</i> / <i>LZTR1</i>				
Allele 1	PV1 ^c	PV1	PV1	Shared <i>SMARCB1</i> or <i>LZTR1</i> PV Tumor-specific partial loss of 22q in trans position, LOH typically entails deletion of 22q region encompassing <i>LZTR1</i> / <i>SMARCB1</i> / <i>NF2</i>
Allele 2	WT	LOH	LOH	
<i>NF2</i>				
Allele 1	WT	PV2	PV3	Tumor-specific pathogenic <i>NF2</i> variant in cis to pathogenic <i>SMARCB1</i> variant
Allele 2	WT	LOH	LOH	Tumor-specific partial loss of 22q in trans position, LOH typically entails deletion of 22q region encompassing <i>LZTR1</i> / <i>SMARCB1</i> / <i>NF2</i>

Legende zu Tabelle 2: LOH, loss of heterozygosity; PV, pathogenic variant; WT, wildtype.

^aIf a likely pathogenic variant is identified, tumor analysis may aid upward classification to pathogenic variant.

^bTissues unaffected by tumors such as blood or skin.

^cIf the variant allele fraction is clearly < 50 %, then the diagnosis is mosaic *SMARCB1*- or *LZTR1*-related schwannomatosis.

1.1.7 Psychosoziale Belastung bei Neurofibromatose Typ 2

NF2 beeinflusst so gut wie alle Aktivitäten des täglichen Lebens und kann zur sozialen Isolation der Patienten führen (Hornigold et al., 2012). Am stärksten reduzieren Probleme der Kommunikation und sozialen Interaktion aufgrund von zunehmendem Hörverlust oder Taubheit und Gleichgewichtsstörungen die Lebensqualität der NF2-Betroffenen (Hornigold et al., 2012; Ferner et al., 2014). Zusätzlich spielen die Verschlechterung des Sehvermögens und Lähmungen des Gesichtsnervs eine entscheidende Rolle, besonders bei bereits Ertaubten (Ferner et al., 2014; Neary et al., 2010a). Dem N. facialis kommt dabei eine besonders wichtige Rolle im Alltag zu, da eine Lähmung der innervierten Gesichtsmuskulatur zu Sprechstörungen und der Einschränkung führt, Emotionen adäquat ausdrücken zu können (Plotkin et al., 2013a).

Die Kommunikations- und Mobilitätseinschränkungen bedingen einen sozialen Rückzug und verursachen eine depressive Stimmung und ein mangelndes Selbstbewusstsein. Auch der Verlust des Arbeitsplatzes aufgrund der Krankheit darf nicht außer Acht gelassen werden (Cosetti et al., 2015; Schick and Unterberg, 2011; Rosahl and Eßer, 2017). Des Weiteren haben Ängste, Zukunftsungewissheit und Schmerzen einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Cosetti et al., 2015). Auch Schuldgefühle der Eltern, die die Erkrankung an ihre Kinder vererbt haben oder die Angst, sie in Zukunft an noch nicht geborene Kinder weiterzugeben, spielen eine große Rolle (Cosetti et al., 2015; Neary et al., 2010b). Coping-Strategien, Resilienz und soziale Unterstützung können den Verlust von Lebensqualität abmildern. Jedoch sind diese Eigenschaften individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und nicht unbedingt abhängig von der Schwere der Krankheit (Merker et al., 2016; Ferner et al., 2014). Deshalb sind psychologische, soziale und emotionale Unterstützung, besonders durch Angehörige, in jedem Krankheitsstadium enorm wichtig und sollten stetig gefördert werden (Merker et al., 2016; Patel et al., 2011). Denn Betroffene müssen letztendlich lernen, mit den Einschränkungen der Erkrankung zu leben und zu bewältigen, dass es für die NF2 keine dauerhafte Heilung gibt und die Lebenserwartung verkürzt ist (Samii et al., 1997; Neary et al., 2010b).

1.2 Vestibularisschwannome

1.2.1 Allgemeine Informationen zu Vestibularisschwannomen

VS sind mit 7–10 % nach Gliomen und Meningeomen die drittgrößte Gruppe intrakranieller Tumore überhaupt (Ruggieri et al., 2016; Nager, 1969). Sie treten mit einer Inzidenz von 22,8 pro eine Million Einwohner pro Jahr häufig in der Allgemeinbevölkerung auf (Zhang et al., 2014). Außerdem stellen sie mit 71–90 % die häufigste Tumorentität im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) und die Mehrzahl aller intrakraniellen Schwannome dar (Swartz, 2004; Nager, 1969; Sobel, 1993). VS können in drei verschiedene Gruppen unterteilt werden: bilaterale, mit NF2-assoziierte VS, unilateral sporadisch auftretende und zystische VS (Neff et al., 2006). Nur circa 5 % aller VS kommen bilateral vor (Greene J, 2017) und sind mit dem Auftreten zahlreicher weiterer Tumore des zentralen Nervensystems einhergehend mit NF2 assoziiert (Evans et al., 2005). 95 % aller VS treten unilateral, sporadisch auf und stellen eine eigene Krankheitsentität dar (Evans et al., 2005; Neff et al., 2006). Treten in sporadischen VS zystische Tumoranteile auf, erfolgt die Zuordnung zur Untergruppe der zystischen VS (6,8-20,4 % aller VS), was sich auf die Therapie auswirkt (Neff et al., 2006; Zhang et al., 2014). So stellen zystische VS wegen der raschen Ausdehnung intratumoraler Tumorzysten eine aggressivere Subgruppe der sporadischen Form dar und zeichnen sich durch rasches Wachstum und die Ausbildung schwerwiegenderer neurologischer Symptome aus, weshalb eine frühzeitige chirurgische Intervention erfolgen sollte (Zhang et al., 2014).

1.2.2 Anatomie, Histologie und Pathophysiologie

VS sind makroskopisch gesehen blassgrau und von einer radiergummiartigen, festen Konsistenz (Greene J, 2017). Ein VS beginnt im inneren Gehörgang (IAC, aus dem Englischen Internal Auditory Canal) zu wachsen und breitet sich von dort nach medial in den KHBW aus (Neely, 1981). Die meisten VS entstehen in der Nähe des Eintritts des N. vestibulocochlearis in das Felsenbein (Swartz, 2004; Gianoli and Soileau, 2012). Da der N. facialis in nächster Nähe zum N. vestibulocochlearis verläuft, ist dieser häufig durch Kompression eines VS betroffen oder wird durch dieses verdrängt. Um den Nerv bei einer VS-Operation zu erhalten, ist es essenziell den Verlauf des VII. Hirnnerven zu kennen und im Operationsfeld sichtbar zu machen (Bae et al., 2007).

Histologisch gesehen gehen VS aus Schwannzellen der Nervenscheide des Vestibularis-Anteils des VIII. Hirnnerven hervor und werden dem WHO Grad I zugeordnet (Parry et al., 1994; Hilton and Hanemann, 2014; Seizinger et al., 1986). Dabei sind der untere und obere Ast des N. vestibularis in etwa gleich häufig betroffen (Swartz, 2004).

Trotz des Wissens um die genauen histologischen Verhältnisse ist der Mechanismus des Hörverlustes bei Wachstum eines VS noch nicht vollends verstanden. Der verbreitetste Erklärungsansatz ist, dass der Hörverlust durch direkten Druck des Tumors auf den VIII. Hirnnerven entsteht. Jedoch kommt es auch bei kleinen und nicht-wachsenden Tumoren zu fortschreitendem oder plötzlich einsetzendem Hörverlust, weshalb dieser Ansatz allein nicht ausreicht (Lee et al., 2016; Neely, 1981). Bei NF2-Patienten gibt es weitere histopathologische Veränderungen im Innenohr. Bei ihnen gehen innere und äußere Haarzellen und Neurone der Cochlea unter, die Stria vascularis atrophiert und es kommt zu einem endolymphatischen Hydrops (Lee et al., 2016; Gianoli and Soileau, 2012). Schließlich können biochemische Veränderungen der Innenohrflüssigkeit festgestellt werden (Neely, 1981; Patel et al., 2020). So sind intralabyrinthäre Proteinansammlungen in MRTs und bei Entnahme von Perilymphe nachweisbar (Plotkin et al., 2014b; Lee et al., 2016).

1.2.3 Unterschiede zwischen NF2-assoziierten und sporadisch auftretenden Vestibularisschwannomenen

Eine Übersicht der spezifischen Unterscheidungsmerkmale zwischen NF2-assoziierten und unilateral, sporadisch auftretenden VS bietet Tab. 3.

Tab. 3: Unterschiede zwischen NF2-assoziierten und sporadisch auftretenden Vestibularisschwannomenen. Eigene Zusammenstellung, Quellen: (Sobel, 1993; Samii et al., 1997; Irving et al., 1997; Baser et al., 2002b; Neff et al., 2006; Evans et al., 2009; Hoa and Slattery, 2012; Chen et al., 2014; Kresak and Walsh, 2016; Ardern-Holmes et al., 2017; Greene J, 2017; Rowe et al., 2008)

Merkmale der Vestibularisschwannome	Neurofibromatose Typ 2-assoziiert	Sporadisch auftretend
Auftreten	Bilateral, früher: Kindheit bis frühes Erwachsenenalter	Unilateral, später: 4.-6. Lebensdekade
Wachstum	Schneller, größer, gelappt, Kapsel nicht gut abgrenzbar, infiltrierend	Langsamer, kleiner, Kapsel gut abgrenzbar, verdrängend
Molekulargenetisch	Keimbahnmutation (nachweisbar in Lymphozyten) und somatische Mutation (nachweisbar im Tumorgewebe)	Zwei somatische Mutationen (nachweisbar ausschließlich im Tumorgewebe)
Histologie	Verocay Bodies, hohe Zelldichte	Hyalinisierte Gefäße, Gefäßmissbildungen, frische und ältere Thrombosen, Hämosiderin-Ablagerungen
Chirurgisches Vorgehen	Eher restriktiver (vorwiegend partielle Resektion mit Tumorest wegen Funktionserhalt und hohem Risiko der operativ induzierten Ertaubung bei großem Resektionsausmaß)	Oft forcierter (Komplettresektion), da gesunde kontralaterale Seite verbleibend
Strahlentherapie	Gefahr der malignen Entartung; 20–40 % Risiko des strahleninduzierten Hörverlustes; Ausnahmefällen vorbehalten	Therapiemöglichkeit bei kleinen Tumoren, (und) bei Kontraindikation zur Operation (Komorbiditäten), (und) auf Wunsch des Patienten

1.2.4 Diagnostik Neurofibromatose Typ 2-assoziiierter Vestibularisschwannome

1.2.4.1 Radiologische Diagnostik und Volumetrie

Der diagnostische „Goldstandard“ für den Nachweis von VS, der Verlaufskontrolle und des Follow-up ist die MRT mit einer Spezifität und Sensitivität von beinahe 100 % (Hofmann and Chone, 2011; Rosahl et al., 2017). Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine NF2 besteht, ist die Durchführung eines hochauflösenden, möglichst dünn-schichtigen (= 1 mm) MRT des Schädels indiziert, sodass detailliert der IAC beidseitig beurteilt werden kann (Slattery, 2015). VS zeigen sich iso- bis hypointens in T1-gewichteten MR-Sequenzen und hyperintens in T2-gewichteten Bildern. Die Tumore reichern stark gadoliniumhaltiges Kontrastmittel an, wodurch es möglich wird, sogar kleine Läsionen von bis zu 2-3 mm im IAC darzustellen (Hamada and Sanna, 2011; Rosahl et al., 2017). Die Computertomographie (CT) spielt lediglich in der Operationsvorbereitung, der Phase nach Operationen, bei Kontraindikationen für eine MRT und zur Darstellung knöcherner Veränderungen am IAC eine Rolle (Hofmann and Chone, 2011; Rosahl et al., 2017). Die Tumorausdehnung kann anhand von Klassifikationssystemen wie z. B. der Hannover-Klassifikation (Tab. 4) eingeteilt werden und ist entscheidend für die Therapieplanung (Samii and Matthies, 1997).

Tab. 4: Hannover-Klassifikation der Tumorausbreitung. Quelle: (Matthies and Samii, 1997a)

Klasse	Tumorausdehnung
T1	Rein Intrameatal
T2	Intra- und Extrameatal
T3	Ausdehnung in den Kleinhirnbrückenwinkel
T3a	Füllt die cerebello-pontine Zisterne
T3b	Erreicht den Hirnstamm
T4	Hirnstammkompression
T4a	Leichte Hirnstammkompression
T4b	Verlagert den Hirnstamm und komprimiert den vierten Ventrikel, eventuell Liquoraufstau und Hydrocephalus

Nach der radiologisch bestätigten Diagnose von bilateralen VS sollte das nächste MRT drei bis sechs Monate später erfolgen (Erfassung der Tumorwachstumsrate) und danach mindestens jährlich, um Veränderungen des Wachstumsverhaltens zu detektieren (Slattery et al., 2004; Hoa and Slattery, 2012). Für ein genaues Monitoring des Wachstums sollte eine computer-basierte, halbautomatische, volumetrische 3D-Quantifizierung der Tumorumfänge (Abb. 3) erfolgen und trotz eines höheren Zeitaufwandes in die klinische Routine zur Therapieplanung oder Abschätzen eines möglichen Therapieeffektes auf das Wachstum der VS eingehen (Gaonkar et al., 2015; Lees et al., 2018).

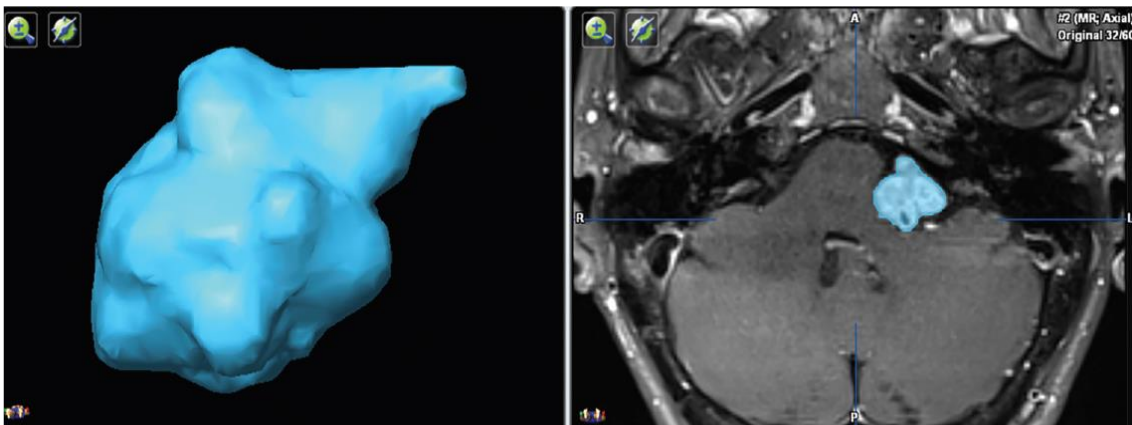


Abb. 3: Beispiel für eine halbautomatische, volumetrische 3D-Quantifizierung des Volumens eines Vestibularisschwannoms der linken Seite. Links: Darstellung des errechneten Tumorumfanges. Rechts: Umrandung des Vestibularisschwannoms in einem Transversalschnitt einer kranialen Magnetresonanztomografie. Quelle: (Lees et al., 2018)

In der Vergangenheit wurde das Tumorumfang anhand des größten Durchmessers oder mit zweidimensionalen Berechnungen ermittelt (Li et al., 2015; Peyre et al., 2013; Slattery et al., 2004; Gaonkar et al., 2015). Diese Verfahren sind jedoch nicht genau genug und unterschätzen das tatsächliche Tumorumfang der VS sowie das Tumorumfangwachstum oder Therapieauswirkungen (Harris et al., 2008; Gaonkar et al., 2015).

1.2.4.2 Audiologische Diagnostik und Beurteilung des Nervus facialis

Bei NF2-Patienten sollte initial sowie regelmäßig im Verlauf eine Beurteilung des Hörvermögens durch den betreuenden Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Arzt erfolgen (Cueva, 2012; Schwager, 2011). Besonders wichtig ist dabei die Beurteilung des Hörvermögens durch eine Reintonaudiometrie mit Luft- und Knochenleitung zur Ermittlung der

frequenzabhängigen Hörschwelle sowie ein Sprachdiskriminationstest (Bonne et al., 2016). Aus dem Reintonaudiogramm kann dann der durchschnittliche Hörverlust in Dezibel (dB) berechnet werden, indem die Hörschwelle für die Luftleitung bei den Frequenzen 0,5, 1, 2 und 3 kHz ermittelt und daraus der Mittelwert ($\hat{=}$ aus dem Englischen Pure Tone Average = PTA) berechnet wird (Halpin, 2008). Das Sprachverständnis wird beispielsweise mit dem Freiburger Satztest (Hahlbrock, 1953) bewertet, wobei stets der höchste erreichte Wert des Wortverständnisses für Einsilber in Prozent ($\hat{=}$ aus dem Englischen Speech Discrimination Score = SDS) herangezogen wird, da dieser Wert maßgeblich für das Sprachverständnis ist (Plotkin et al., 2013a). Die Reinwerte des PTA und SDS können anschließend für jedes Ohr normiert werden und einem gängigen Klassifikationssystem zugeordnet werden, beispielsweise der Gardner und Robertson-Klassifikation (G&R) (Gardner and Robertson, 1988) oder der Klassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) (Tab. 5) (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 1995).

Tab. 5: Die Gardner und Robertson-Skala sowie die Klassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) zur Einteilung des Hörvermögens. Der mittlere Hörverlust in dB (PTA = Pure Tone Average) wird jeweils mit dem Sprachverständnis in % (SDS = Speech Discrimination score) kombiniert. Quellen: (Gardner and Robertson, 1988; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 1995).

Gardner und Robertson			AAO-HNS		
Klasse	PTA (dB)	SDS (%)	Klasse	PTA (dB)	SDS (%)
1	0–30 und	70–100	A	≤ 30 und	≥ 70
2	31–50 und	69–50	B	$> 30 \leq 50$ und	≥ 50
3	51–90 und	49–5	C	> 50 und	≥ 50
4	91–max. Verlust und	4–1	D	Jeder Wert	< 50
5	Keine Antwort	Keine Antwort			

Das Hörvermögen sollte alle drei bis sechs Monate bei funktionellem Gehör (G&R 1 und 2) und alle zwölf Monate bei absolut intaktem Gehör oder bei älteren Patienten und kleinen Tumoren ohne relevante Dynamik reevaluiert werden (Gugel et al., 2019a). Es dient der Beurteilung möglicher Verschlechterungen oder Verbesserungen des

Hörvermögens unter laufender Therapie und spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für den richtigen Operationszeitpunkt (Cueva, 2012; Bonne et al., 2016; Evans et al., 2017).

Zu jeder audiologischen Diagnostik gehört außerdem die Beurteilung von akustisch evozierten Potenzialen (AEP), welche auch intraoperativ Anwendung finden. Diese stellen eine objektive Untersuchungsmaßnahme dar, sind ein genaues Maß für die Funktion der Hörbahn (s. Abb. 4) und können bereits vor einer subjektiv bemerkten Verschlechterung des Hörvermögens verändert sein (Legatt, 2018; Ruggieri et al., 2016; Behrbohm et al., 2009; Cueva, 2012).

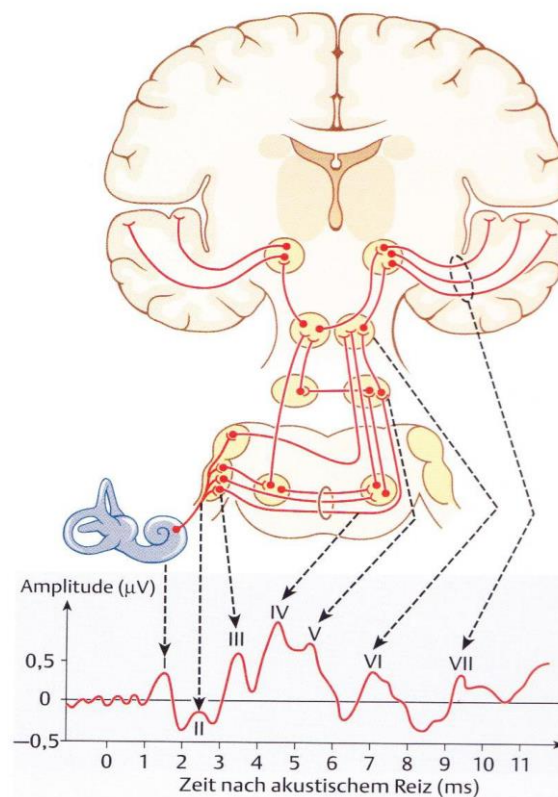


Abb. 4: Typische Wellenform eines akustisch evozierten Potenzials mit der zeitlichen Zuordnung zur entsprechenden, stimulierten anatomischen Region.

I: distaler Teil der Cochlea; II: proximaler Anteil des N. cochlearis; III: Nucleus cochlearis; IV: Neurone aus dem Bereich der oberen Olive; V: Colliculus inferior; VI: Corpus geniculatum mediale. Quelle: (Behrbohm et al., 2009)

Aufgrund der bei NF2 stets drohenden beidseitigen Ertaubung ist im Verlauf oder bereits initial eine HNO-ärztliche Aufklärung über mögliche invasive (Cochlear Implantat, CI oder Hirnstammimplantat, engl.: Auditory Brainstem Implant, ABI) oder nicht invasive (Hörgeräte) Hörrestaurationsmaßnahmen sinnvoll (Roehm et al., 2011).

Bei unklarem Schwindel kann darüber hinaus eine ausführliche Vestibularisdiagnostik mit kalorischer Prüfung und Elektronystagmographie durchgeführt werden. Dies dient bei Bestätigung eines VS auch zur präoperativen Statuserhebung und zur Bemessung des Operationserfolges, da es postoperativ zu akuten Schwindelattacken und Gangbeschwerden kommen kann (Rosahl et al., 2017).

Neben der audiologischen Diagnostik spielt die klinische Beurteilung der Funktion des N. facialis eine wichtige Rolle, da sich Einschränkungen massiv auf die Lebensqualität des Patienten auswirken. Bei größeren NF2-assoziierten VS ist oft die Funktion des N. facialis betroffen, was eine Auswirkung auf die Therapiemodalitäten hat (Rosahl et al., 2017). Die Funktion des N. facialis wird prä- und postoperativ nach House und Brackmann in sechs Grade eingeteilt (Tab. 6) (House and Brackmann, 1985).

Tab. 6: Einteilung der Funktion des N. facialis. Quelle: (House and Brackmann, 1985)

Grad	Beschreibung	Funktion
I	Normal	Normale Funktion
II	Leichte Parese	Ruhesymmetrie, Lidschluss mit minimaler Anstrengung möglich, betroffener Mundwinkel hängt minimal
III	Moderate Parese	Ruhesymmetrie, Lidschluss mit Anstrengung möglich, betroffener Mundwinkel hängt minimal
IV	Ausgeprägte Parese	Ruhesymmetrie, Asymmetrie bei Bewegung, Stirnast plegisch, Inkompletter Augenschluss, Trotz maximaler Anstrengung asymmetrischer Mundwinkel
V	Schwere Parese	Asymmetrie in Ruhe, Stirnast plegisch, inkompletter Augenschluss, Mundwinkel kann nur minimal bewegt werden
VI	Immobilität/ Plegie	Keine Bewegung

1.2.5 Therapie Neurofibromatose Typ 2-assoziiertes Vestibularisschwannome

Das Management und die Behandlung der NF2-assoziierten VS ist außerordentlich komplex, da ihr Wachstum oft unvorhersehbar ist und immer die Gefahr der beidseitigen Ertaubung mit massiver Einschränkung der sozialen Interaktion und damit der Lebensqualität der Patienten besteht (Peyre et al., 2011). Zu den Therapiemöglichkeiten zählen die Operation, ein konservativer, beobachtender Ansatz mit einer „Wait and Scan“-Strategie, eine medikamentöse Therapie vorwiegend mit dem VEGF-Antikörper

Bevacizumab sowie die Strahlentherapie (Evans et al., 2017). Im Folgenden soll näher auf die einzelnen Therapiemodalitäten eingegangen werden.

1.2.5.1 Beobachtung

Da das Wachstum der VS bei NF2 sehr unterschiedlich schnell verlaufen kann (0,4–10 mm/Jahr durchmesserbasiert oder $0.7 \pm 1.4 \text{ cm}^3/\text{Jahr}$ volumenbasiert), muss die Therapie bei jedem Patienten individuell angepasst werden (Jia et al., 2018; Harris et al., 2008). Zu Beginn der Behandlung wird besonders bei kleinen Tumoren und erhaltenem Hörvermögen ein beobachtendes Vorgehen gewählt (Peyre et al., 2013; Ansari et al., 2012). Um ein initial gutes Hörvermögen zu erhalten, ist ein abwartendes Management bei stabilen Tumoren sogar am sichersten (Lloyd et al., 2017). Auch gibt es VS, die in einem gewissen Zeitintervall aufhören zu wachsen oder schrumpfen, weshalb hier ebenfalls ein „Wait and Scan“-Vorgehen angebracht sein kann (Peyre et al., 2013; Jia et al., 2018). Um das Resthörvermögen bei einem einseitig ertaubten NF2-Patienten möglichst lange zu erhalten oder ihm bei absehbar komplettem Hörverlust Zeit zu verschaffen, Lippen lesen zu lernen, ist ebenfalls eine beobachtende Strategie indiziert (Schick and Unterberg, 2011; Tatagiba and Acioly, 2008). Stets muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und Patienten mit abwartender Haltung müssen darüber aufgeklärt werden, dass immer eine plötzliche Verschlechterung der Hörfunktion mit möglicher Irreversibilität eintreten kann (Ansari et al., 2012; Blakeley et al., 2012).

1.2.5.2 Mikrochirurgie

Die mikrochirurgische Intervention ist nach wie vor die wichtigste Therapieoption für VS bei NF2-Patienten, von denen die meisten in ihrem Leben oft mehrfach operiert werden müssen (Blakeley et al., 2012). Die erste Operation sollte bei Patienten mit beidseitigen VS und bei angestrebtem Hörerhalt so früh wie möglich erfolgen (Tatagiba and Acioly, 2008). Aufgrund des Risikos der beidseitigen Ertaubung bei NF2 hat eine hörerhaltende Operation insbesondere bei jungen Patienten höchsten Stellenwert (Gugel et al., 2020c). Eine frühe Operation unter neurophysiologischem Monitoring mit dem Ziel des Hörerhaltes und nicht der möglichst umfassenden Volumenreduktion verlangsamt zudem die Hörverschlechterung im Langzeitverlauf (Gugel et al., 2019a). Ein höheres Resektionsausmaß geht dabei mit einer deutlich geringeren Rate des Hörerhaltes einher: 30 %

bei Totalresektion versus 73 % bei partieller Resektion (Samii et al., 1997; Gugel et al., 2019a). Indikationen für die VS-Resektion sind die frühzeitige und umfassende Dekompression des Hirnstamms bei großen, lebensbedrohenden Tumoren und die möglichst lange Erhaltung der neurologischen Funktionalität, besonders im Hinblick auf die Nervi cochlearis et facialis (Matthies, 2008b; Rosahl and Eßer, 2017; Blakeley et al., 2012).

Die VS-Resektion kann über drei verschiedene Zugangswege erfolgen, wobei der retrosigmoidal-suboccipitale, der translabyrinthäre und der Zugang transtemporal durch die mittlere Schädelgrube unterschieden werden (Blakeley et al., 2012; Schwager, 2011). Der transtemporale Zugang wird klassischerweise in der Otochirurgie angewandt und eignet sich besonders für die Operation kleiner, bis zu zwei Zentimeter durchmessender, intrameatal gelegener Tumore (Blakeley et al., 2012; Ansari et al., 2012; Behrbohm et al., 2009; Elhammady et al., 2012; Jia et al., 2018). Der translabyrinthäre Zugangsweg wird ebenfalls vor allem von Otochirurgen ausschließlich bei bereits Ertaubten für intrameatale Tumore, Rezidive und atypische Tumorlokalisationen angewandt (Schick and Unterberg, 2011; Schwager, 2011).

Der retrosigmoidal-suboccipitale Zugang wird in der Neurochirurgie bevorzugt angewandt (Huang et al., 2017; Schwager, 2011), weshalb im Folgenden näher darauf eingegangen wird. Die Vorteile des Zugangs liegen in der guten Übersicht über die hintere Schädelgrube und den Hirnstamm. Zudem können Tumore, wie die bei NF2 häufig vorkommenden Meningeome, in einer Sitzung mitentfernt werden und extrameatal gelegene VS-Anteile reseziert werden (Samii and Matthies, 1997; Ansari et al., 2012; Rosahl et al., 2017; Elhammady et al., 2012; Lloyd et al., 2017; Jia et al., 2018). Nachteile sind eine versperrte Sicht auf den N. facialis bei großen VS sowie postoperative Kopfschmerzen und Ataxie aufgrund einer notwendigen Kleinhirn-Retraktion während der Operation (Ansari et al., 2012; Blakeley et al., 2012).

Die Operation (Überblick über einzelne Operationsschritte s. Abb. 5) erfolgt in Vollnarkose unter stetigem neurophysiologischem Monitoring. Der Patient kann dabei in halbsitzender Position, in Rückenlage oder in modifizierter Parkbankposition in Seitenlage gelagert werden, wobei der Kopf jeweils in der Mayfield-Klemme fixiert wird (Matthies, 2008a; Schick and Unterberg, 2011; Gugel et al., 2019a).

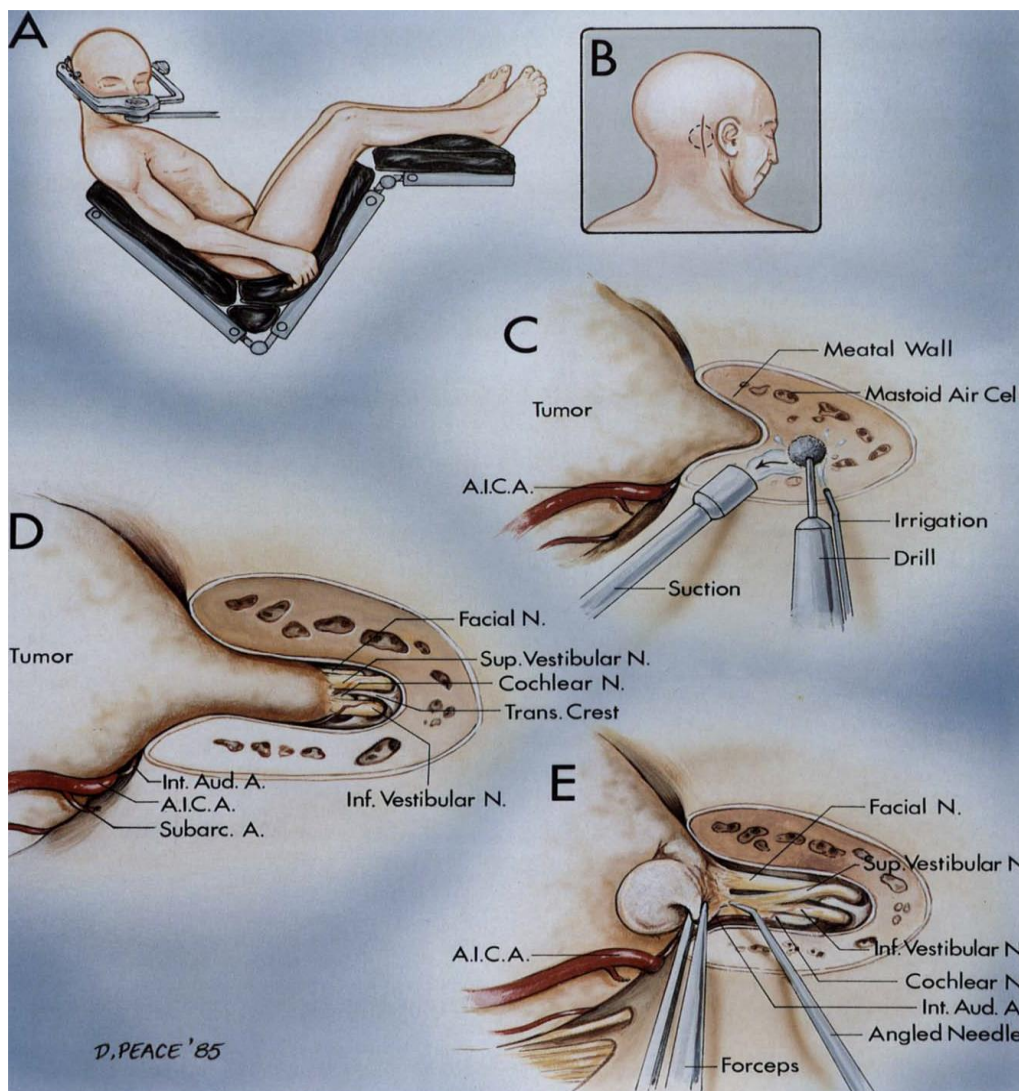


Abb. 5: Exemplarische Schritte der Vestibularisschwannom-Chirurgie. **A:** Lagerung in halbsitzender Position; **B:** retroauriculärer Hautschnitt; **C:** Auffräsen des inneren Gehörgangs; **D:** Beziehung der Nerven im inneren Gehörgang zum Tumor; **E:** Beginn der vorsichtigen intrameatalen Tumorresektion. **C-E:** Besondere Vorsicht gilt der vorderen, unteren Kleinhirnarterie (AICA), die sowohl den Tumor als auch den VIII. Hirnnerven versorgt. Quelle: (Rhoton, 1986)

Zu den wichtigsten Komplikationen der VS-Chirurgie zählen Hörverlust, Schädigung des N. facialis, Krampfanfälle, Blutungen, Liquorzysten, Liquoraufstau, Schlaganfälle und eine bakterielle Meningitis (Blakeley et al., 2012; Arden-Holmes et al., 2017; Chung et al., 2018; Matthies, 2008a). Auch wenn die VS-Operation heutzutage als relativ sicher anzusehen ist, so muss dennoch auf eine Mortalität von 1,1 % 30 Tage nach Operation hingewiesen werden (Chung et al., 2018).

Neurochirurgischer Outcome und Hörsatzverfahren

Das wichtigste Ziel der VS-Chirurgie bei NF2 ist der möglichst umfassende Erhalt des Hörvermögens sowie der Funktion des N. facialis, (Plotkin et al., 2013a; Cosetti et al., 2015) weshalb sie (neben anderen) durch ein kontinuierliches neurophysiologisches Monitoring intraoperativ überwacht werden (Elhammady et al., 2012; Schick and Unterberg, 2011; Matthies, 2008b). Der VIII. Hirnnerv wird mit intraoperativ abgeleiteten, akustisch evozierten Hirnstamm Potenzialen (engl.: Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEP) gemonitort (Schick and Unterberg, 2011), wodurch möglichen Verletzungen der Hörbahn vorgebeugt werden kann und die Operation im Zweifelsfall unterbrochen wird oder eine andere chirurgische Technik angewandt wird (Tatagiba and Acioly, 2008; Legatt, 2018). Außerdem geben Veränderungen der BAEP prognostische Hinweise auf das postoperative Hörvermögen (Oh et al., 2012; Tatagiba and Acioly, 2008). Eine realistische Chance, das Hören zu erhalten, besteht lediglich bei kleinen Tumoren, möglichst früher Operation sowie gutem, präoperativen Hörvermögen (Samii et al., 1997; Matthies, 2008b). Jedoch ist bilaterale Taubheit bei NF2-Patienten oft unausweichlich, sei es durch den natürlichen Krankheitsprogress oder die Folgen einer Operation (Samii et al., 2008).

Hoffnung auf die Wiederherstellung des Hörvermögens für NF2-Patienten bietet die Implantation eines CI oder ABI (Jia et al., 2018; MacNally et al., 2009; Schick and Unterberg, 2011; Samii et al., 2008). Ein CI kann jedoch nur implantiert werden, falls der N. cochlearis intakt ist, weshalb die anatomische Erhaltung des Nervs auch ein operatives Ziel darstellt (Ardern-Holmes et al., 2017; Jia et al., 2018). Die Elektrode eines CI wird direkt in die Cochlea des Innenohres eingesetzt und gibt die Signale somit an den N. cochlearis weiter (Roehm et al., 2011). Die Elektrode eines ABI dagegen umgeht den nicht mehr intakten N. cochlearis, wird in den lateralen Recessus des vierten Ventrikels eingesetzt und funktioniert über die elektrische Stimulation des Hirnstammes in Kerngebieten des N. cochlearis (Trotter and Briggs, 2010; Jia et al., 2018; Hoa and Slattery, 2012; Roehm et al., 2011). Besteht noch ein gutes Resthörvermögen vor oder nach einer Operation, können auch schallverstärkende Hörgeräte hilfreich sein (Roehm et al., 2011; Jia et al., 2018).

Auch der N. facialis wird intraoperativ überwacht, um den anatomischen Verlauf des Nervs nachzuvollziehen und potenzielle Schädigungen durch die Operation frühzeitig zu

erkennen (Prell et al., 2017). Dadurch kann er heutzutage in über 90 % der VS-Entfernungen bei NF2 anatomisch und funktionell erhalten werden. Das Risiko einer Schädigung des N. facialis ist von der Größe des Tumors vor der Operation abhängig und ist deshalb bei kleinen VS deutlich geringer (Rosahl and Eßer, 2017; Elhammady et al., 2012; Huang et al., 2017; Chung et al., 2018; MacNally et al., 2009). Bei Schädigung kann sich der N. facialis in gewissem Umfang in Abhängigkeit von Lokalisation, Ursache und Ausmaß der Verletzung regenerieren (Sun et al., 2012). Erholt er sich postoperativ nicht mehr, so kann durch das Einsetzen von Goldplättchen oder Platinketten ins Oberlid ein vollständiger Lidschluss wiederhergestellt werden. Bei stärkerem Funktionsverlust kann eine Facialis-Hypoglossus-Anastomose durchgeführt werden, um zumindest eine Teilfunktion zurückzugewinnen (Schick and Unterberg, 2011; MacNally et al., 2009).

1.2.5.3 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der Gutartigkeit der VS sind klassische, zytotoxische Chemotherapien nicht wirksam (Plotkin et al., 2009). Das Tumorsuppressorgen-Produkt Merlin spielt eine Rolle in zahlreichen Stoffwechselwegen, weshalb der Einsatz zielgerichteter Medikamente dort ansetzt (Lim et al., 2014). Aktuell stehen die Hemmung der Angiogenese, die Regulation des mammalian-Target-of-Rapamycin-Signalweges (*mTOR*), die Blockade der Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Familie (EGFR) sowie die Inhibition multipler Tyrosinkinasen gleichzeitig im Vordergrund (Blakeley, 2012; Chang et al., 2021). Im Folgenden wird auf die wichtigsten Vertreter der Medikamentengruppen eingegangen. Aktuell gibt es keine für die NF2 zugelassenen Medikamente, weshalb der Einsatz als individueller Heilversuch oder Off-Label-Use erfolgt (Farschtschi et al., 2020; Chang et al., 2021).

Das aktuell am häufigsten eingesetzte Medikament ist der monoklonale Antikörper Bevacizumab (z.B. Avastin®), der gegen den VEGF gerichtet ist, welcher eine wichtige Rolle in der Gefäßneubildung spielt und von Schwannomen produziert wird (Hochart et al., 2015). Bevacizumab wird initial alle vierzehn Tage als Infusion mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht und kann solitär, prä- oder postoperativ eingesetzt werden (Gugel et al., 2019c). Die Therapie wird engmaschig alle vier bis sechs Monate durch MRT-Bildgebungen des Schädels in Dünnschichtung, Ton- und Sprachaudiometrien, AEP-Messungen sowie Wiedervorstellung in einer Spezialsprechstunde

überwacht (Gugel et al., 2019c). Bei Stabilisierung der Parameter kann die Dosierung und das Gabeintervall auf eine Erhaltungsdosis schrittweise und langsam auf 2,5 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen reduziert werden (Morris et al., 2016). Essenziell sind zudem regelhafte Labor-, Blutdruck- und Urinkontrollen, um das Auftreten potenzieller Nebenwirkungen zu überwachen. Am häufigsten sind Hypertonie, Proteinurie, verzögerte Wundheilung, Verdauungsstörungen und Fatigue sowie Thrombosen und Blutungen (Morris et al., 2016; Killeen et al., 2019; Blakeley, 2012; Terry and Plotkin, 2012). Diese können, sofern sie nicht einstellbar sind, auch zum Abbruch oder einer Pausierung der Therapie führen (Hochart et al., 2015). Eine Pausierung ist ebenfalls vor operativen Eingriffen notwendig (Morris et al., 2016). Obwohl die Behandlung mit Bevacizumab bei manchen einen dauerhaften Effekt zeigt, kommt es bei anderen zu einem Wirkverlust mit erneutem Wachstum. Zudem wurden Rebound-Effekte nach Unterbrechung der Therapie beobachtet (Morris et al., 2016; Karajannis et al., 2012). Positive Effekte einer Bevacizumab-Therapie zielen insbesondere auf eine radiologisch messbare Verkleinerung der VS und die Aufrechterhaltung oder sogar Verbesserung des Hörvermögens ab (Ardern-Holmes et al., 2017; Karajannis et al., 2012; Blakeley, 2012; Mautner et al., 2010; Terry and Plotkin, 2012). Jedoch scheinen Alter der Patienten und Wachstum der VS beim Therapieansprechen eine Rolle zu spielen (Morris et al., 2016; Hochart et al., 2015). Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sowie kleinen oder auch operativ verkleinerten Tumoren sind die Ansprechraten hinsichtlich Wachstumskontrolle und Stabilisierung bzw. Verlangsamung des Hörverlustes geringer als bei Erwachsenen (Gugel et al., 2019c; Plotkin et al., 2019). Ferner ist das Nebenwirkungsprofil bei notwendiger Langzeitgabe insbesondere für junge NF2-Patienten unbekannt, weshalb diese Therapie eher im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter zum Einsatz kommt (Gugel et al., 2019c).

Neben Bevacizumab gibt es therapeutische Ansätze mit Lapatinib und Erlotinib (Ansatz am EGFR-Rezeptor) (Karajannis et al., 2012; Blakeley, 2012; Terry and Plotkin, 2012) sowie mit dem *mTOR*-Inhibitor Everolimus (Plotkin et al., 2014a; Ardern-Holmes et al., 2017). Zudem gibt es in präklinischen Versuchen vielversprechende Hinweise darauf, dass die Inhibition multipler Tyrosinkinase durch Brigatinib NF2-assoziierte Meningeome und Schwannome zum Schrumpfen veranlasst (Chang et al., 2021).

1.2.5.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie als Therapieoption der NF2 wird kontrovers diskutiert und ist nicht so etabliert wie für sporadische VS (Link et al., 2012). Generell können VS mit einem Durchmesser bis zu drei Zentimetern bestrahlt werden (Evans, 2009; Unger et al., 2011; Blakeley et al., 2012). Die Strahlentherapie kann als stereotaktische Radiotherapie mittels Linearbeschleuniger fraktioniert in kleinen, täglich applizierten Zieldosen von 1,8–2 Gy über einen Zeitraum von sechs Wochen mit einer Tumorgesamtdosis von über 50 Gy erfolgen. Oder die Bestrahlung wird als stereotaktische Radiochirurgie mit der Applikation einer hohen Strahlendosis in einer bis fünf Sitzungen mittels Gamma- oder Cyberknife durchgeführt. Dabei werden einmalig 12–14 Gy Tumordosis appliziert bzw. bis zu 25 Gy aufgeteilt auf fünf Sitzungen (Wentworth et al., 2009; Link et al., 2012).

Das Ziel der Bestrahlung ist immer die Tumorkontrolle, d.h. das Aufhalten des Wachstums des Tumors unter Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes. Der Vorteil der Radiotherapie liegt im Vergleich zur Mikrochirurgie in der geringeren Invasivität und den geringeren Nebenwirkungen (Rowe et al., 2008; Link et al., 2012; Unger et al., 2011). So kann die Funktion des N. facialis nach einer stereotaktischen Strahlenbehandlung häufiger erhalten werden als mit einer mikrochirurgischen Intervention (92,3 % versus 75,7 %) (Chung et al., 2018). Die lokale Fünfjahres-Tumorkontrollrate bei NF2-assoziierten VS liegt bei durchschnittlich 75,1 % (Spannweite 62,0–92,0 %) (Chung et al., 2018). Die Angaben der Erhaltung eines funktionellen Hörvermögens nach einer Strahlentherapie liegt bei durchschnittlich 40 % und reicht von 0–78 % (Chung et al., 2018; Rowe et al., 2008). Eine Strahlentherapie sollte deshalb NF2-Betroffenen ohne oder mit schlechtem Gehör, mit besonders aggressivem Tumorwachstum, inoperablen Patienten und Betroffenen, die eine Operation ablehnen, vorbehalten bleiben (Evans et al., 2017; Rowe et al., 2008; Chung et al., 2018). Eine Operation nach Bestrahlung führt zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem kompletten Hörverlust und auch der N. facialis ist stärker gefährdet (Trotter and Briggs, 2010; Evans, 2009). Ein weiteres abzuwägendes Risiko bei Bestrahlung von VS bei NF2 liegt im mindestens zehnfach erhöhten Risiko der malignen Transformation der bestrahlten VS und der möglichen Induktion zusätzlicher Tumore (Ardern-Holmes et al., 2017; Evans et al., 2006; Chung et al., 2018; Trotter and Briggs, 2010; Rowe et al., 2008; Frischer et al., 2018).

1.3 Problemstellung

Trotz zahlreicher Studien ist das Wachstumsverhalten der NF2-assoziierten VS aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nach wie vor nicht abschließend ergründet (Plotkin et al., 2014b; Dirks et al., 2012). Deshalb konnten noch keine einheitlichen Therapie-Schemata festgelegt werden und Prognosen über den Zeitpunkt der Verschlechterung der neurologischen Funktionen lassen sich nicht anstellen. Auch fehlen häufig Daten über den Langzeitverlauf der Erkrankung (Dirks et al., 2012; Iwatate et al., 2017). Die Bemessung der Tumorumfänge erfolgte in der Vergangenheit nicht einheitlich Software-unterstützt, sondern basierte auf dem größten Durchmesser, was zu Fehlern der Bewertung der Tumorgöße und der damit einhergehenden Wachstumsrate führte (Dirks et al., 2012).

Zudem herrscht in der Literatur immer noch Uneinigkeit darüber, ob es Einflussfaktoren auf das Tumorstadium gibt, welche dies im Einzelnen sind und welche als Prognosefaktor genutzt werden können (Lawson McLean and Rosahl, 2017; Peyre et al., 2011; Li et al., 2015; Dirks et al., 2012; Baser et al., 2002b).

Darüber hinaus werden nicht an allen Zentren dieselben Untersuchungsintervalle eingehalten und dieselben Untersuchungen durchgeführt. So führt beispielsweise nicht jedes Institut Sprachverständnisuntersuchungen zur Bemessung des Hörvermögens durch (Plotkin et al., 2014b). Auch sind die klinischen Endpunkte nicht immer mit der Lebensqualität der Patienten korreliert und die psychische Belastung der Patienten führt dazu, dass häufig die Therapie-Intervalle nicht eingehalten werden (Iwatate et al., 2017). Ein inkonsequentes Einhalten des Follow-up durch die Patienten, führt zu einem erheblichen Datenverlust (Iwatate et al., 2017; Dirks et al., 2012).

Die wohl wichtigste Limitierung bei der Erforschung der NF2 ist die geringe Patientenzahl aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (Evans et al., 2009). Problematisch für Deutschland ist zudem die Tatsache, dass es noch keine zentrale Datenbank gibt, in der Untersuchungsergebnisse und Patientendaten gespeichert werden. So könnten auch prospektive Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden oder Studien über die Ergebnisse mehrerer, auf NF2 spezialisierter Zentren konzipiert werden, wie sie beispielsweise das NF2 Natural History Consortium in den USA oder das japanische Gesundheitsministerium durchführte (Plotkin et al., 2014b; Iwatate et al., 2017).

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Das Management und die Therapie der NF2 ist aufgrund der zahlreichen Manifestationen und individuellen Ausprägungen sehr komplex und spezialisierten Zentren vorbehalten (Samii et al., 1997). Trotz zahlreicher Studien zur NF2 stellt sich die Frage, wann, wie und in welchem Umfang die Tumormanifestationen, in der vorliegenden Studie im Besonderen die VS, therapiert werden sollen, um nicht nur den Krankheitsprogress zu verzögern, sondern auch dem Patienten so viel Lebensqualität wie möglich zu verschaffen und zu erhalten. Dies besonders in Bezug auf ein für den Alltag ausreichendes Hörvermögen und eine suffiziente Funktion des N. facialis.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es mit Hilfe retrospektiv erhobener klinischer Patientenmerkmale, mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der NF2 zu erfassen und zu untersuchen. Auf diese Weise sollten mögliche Prognosekriterien für die Patienten abgeleitet werden, um früher eine Aussage über den individuellen Krankheitsverlauf treffen zu können.

Darüber hinaus wurden die Auswirkungen eines beobachtenden Vorgehens, der mikrochirurgischen Therapie und des medikamentösen Ansatzes mit Bevacizumab auf Tumolvolumen, Wachstumsrate und Hörvermögen untersucht. Dabei wurde retrospektiv versucht, die Veränderungen abhängig von der Therapie nicht nur kurzfristig, sondern auch im Langzeitverlauf zu beleuchten. Auf diese Weise sollten auch mögliche Einflussfaktoren auf das Wachstum der VS und den Erhalt des Hörvermögens über einen längeren Zeitraum erfasst werden. Dazu wurden neben allen klinischen Daten der Patienten im Besonderen die Tumolvolumina der VS aus MRT-Untersuchungen softwaregestützt ermittelt und daraus die Tumorwachstumsrate berechnet. Dieses Vorgehen liefert wesentlich genauere Ergebnisse als die meisten bisherigen Studien, die das Tumolvolumen anhand des Durchmessers berechneten. Zudem wurden durchschnittliche Hörwerte (durchschnittliche Hörschwelle [dB] und durchschnittlicher Wortverständnis-Score [%]) direkt verwendet, um das Hörvermögen der Patienten zu beurteilen, was genauere Aussagen zulässt als die Einordnung in Klassifikationen des Hörvermögens (Gurgel et al., 2012). Diese Vielzahl der Daten wurde in eine Datenbank überführt und soll als Grundlage sowie die abgeleiteten Ergebnisse als Orientierungshilfe für zukünftige Studien zur NF2 dienen.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Studie

Die Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen lag vor (Prüfungsnummer: 018/2019B2). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war ein Einverständnis aller Probanden nicht notwendig, da der Forschungszweck mit Einholung der Einwilligungserklärung zur Verarbeitung der personenbezogenen Daten nicht oder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand erreicht werden konnten und die Interessen der auswertenden Stelle an der Durchführung des Forschungsvorhabens die Interessen der betroffenen Personen an einem Ausschluss der Datenverarbeitung überwogen. Die Daten der Patienten wurden pseudonymisiert und jeder Patient erhielt eine Identifikationsnummer (ID) (1–149). Anschließend wurde die ID spezifiziert und jeder Tumorseite eine Zahl zugeordnet, .1 für die linke und .2 für die rechte Seite.

Die Studie fußte auf internen und externen Dokumenten (Arztbriefe, Audiometrien, AEP, Operations-Berichte, etc.) sowie radiologischen Bildgebungen, die in das klinikinterne System Centricity eingespielt wurden. Nach Möglichkeit wurden die Patienten alle drei bis sechs Monate zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes radiologisch, audiologisch und klinisch überwacht. Zu den klinisch erhobenen Daten zählten:

- Alter bei Symptombeginn, Diagnose und Operation
- Geschlecht
- Familienanamnese
- Seite der Tumore
- Dauer des radiologischen Follow-up
- Individuelle Tumorlast der Patienten
 - Einteilung der VS nach der Hannover-Klassifikation (Samii and Matthies, 1997)

Für die individuelle Tumorlast wurden neben den VS, intrakraniell Meningeome und NVS sowie extrakraniell spinale und periphere Manifestationen unterschieden. Spinal wurde nochmals in intramedulläre Tumore (Ependymome) und extramedulläre Tumore (Meningeome, Schwannome) unterteilt. Peripher wurden Schwannome erfasst.

Aufgrund der bekannten Genotyp-Phänotyp-Korrelation der NF2 wurden auch extern und intern erhobene genetische Daten ausgewertet, die im Rahmen der routinemäßigen NF2-Abklärung zur Bestätigung der Erkrankung (NF2-Mutationsnachweis) durchgeführt oder von den Patienten mitgeführt wurden. Der NF2-Mutationsstatus stammt aus dem Blut und/oder dem Tumormaterial (zum Ausschluss eines Mosaiks) nach einer erfolgten Operation.

Es wurden die Daten der Patienten ausgewertet, die sich in den Jahren zwischen dem 01. Januar 2004 und 01. Januar 2019 in der neurochirurgischen Abteilung und dem Zentrum für Neurofibromatosen der Universitätsklinik Tübingen in Behandlung und/oder regelmäßigen Kontrollen befanden. Es erfolgte eine ausführliche deskriptive Analyse der klinischen Parameter des gesamten Patientenkollektivs.

2.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zunächst wurden aus einem Kollektiv von Patienten, die im oben genannten Zeitraum am Zentrum für Neurofibromatosen des Universitätsklinikums Tübingen vorstellig geworden waren, die Patienten mit NF1, SWN sowie einzelnen, sporadischen Tumormanifestationen, die aber die Diagnose NF2 nicht zuließen, ausgeschlossen. Die übrig gebliebenen 149 Patienten (Abb. 6) wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen und erfüllten die Diagnose NF2 anhand der Diagnosekriterien nach Plotkin et al. (Plotkin et al., 2022). Zwei Patienten wurden aufgrund fehlender Daten von der Studie ausgeschlossen. Von den übrigen 147 Patienten wiesen 143 bilaterale und vier ein unilaterales VS auf. Insgesamt resultierten daraus 290 Tumore, die unterschiedliche Therapiemaßnahmen (unimodal oder multimodal) durchliefen.

Bei Patienten mit dem Verdacht auf NF2 wurde eine komplette Diagnostik mit audiologischer, neurologischer, ophthalmologischer, dermatologischer und idealerweise genetischer Untersuchung (Zustimmung durch Patienten oder deren Bevollmächtigte vorausgesetzt) durchgeführt sowie der radiologische Befund in MRT-Untersuchungen des Kopfes und der spinalen Achse erhoben.

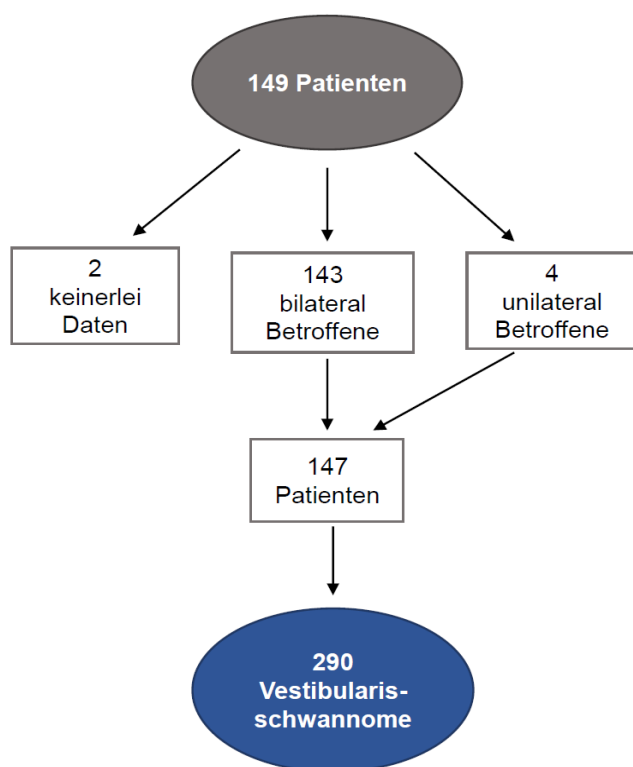


Abb. 6: Übersicht über die für die Studie erfasste Anzahl der Patienten und Vestibularisschwannome

Da die VS nicht bei jedem Patienten auf beiden Seiten immer auf dieselbe Art und Weise behandelt wurden, also beispielsweise das VS der einen Seite operiert und das der anderen beobachtet wurde, wurden im Folgenden die VS als einzelne Tumore betrachtet. Zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapiemodalitäten und des Krankheitsverlaufes wurden die VS sieben verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet, wie aus der Gesamtübersicht (s. Abb. 7) hervorgeht und im Folgenden genauer dargestellt wird. Insgesamt wurden 209 VS des vorliegenden Patientenkollektivs operiert oder mit einer Kombination aus Operation und einer weiteren Therapie behandelt. 81 VS wurden nicht operiert, sondern beobachtet, bestrahlt, mit einer Chemotherapie behandelt oder einer Kombination dieser Therapien.

Darüber hinaus wurden alle Patienten und deren VS in Abhängigkeit von ihrem Alter bei Diagnose in drei Gruppen eingeteilt. 71 der Patienten (142 VS) waren demnach im Alter von 18 Jahren oder jünger (≤ 18 a) diagnostiziert worden, 51 (98 VS) in einem Alter älter als 18 Jahre (> 18 a), darunter auch die vier unilateral betroffenen NF2-Patienten, und für 25 (50 VS) lag keine Information zum Alter bei Diagnose vor.

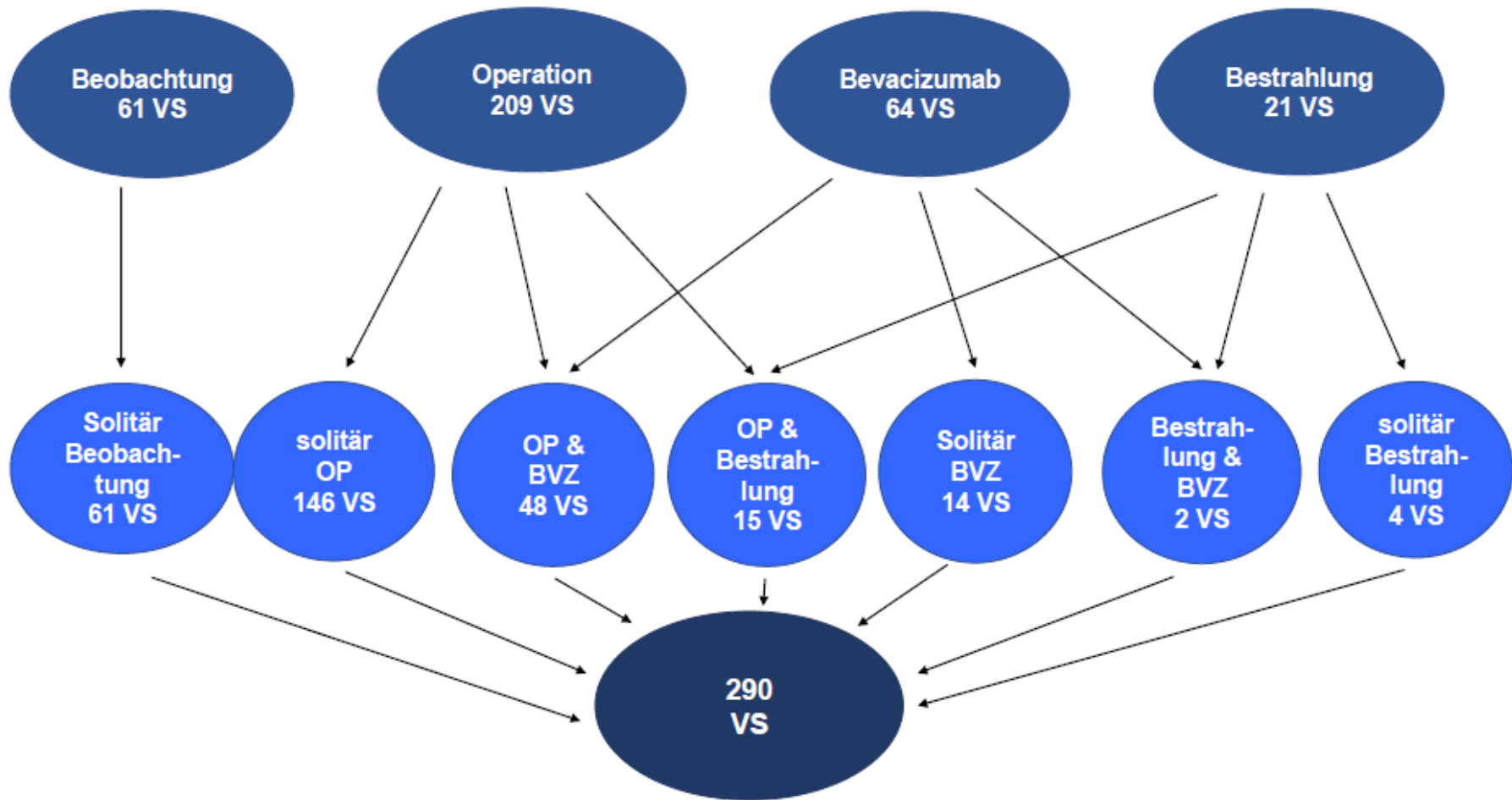


Abb. 7: Übersicht der Zuteilung der 290 Vestibularisschwannome zur jeweiligen Therapiegruppe.
 VS: Vestibularisschwannome. BVZ: Bevacizumab. OP: Operation.

2.3 Ermittlung der Tumorvolumina und der Wachstumsrate

Zur Ermittlung der Tumorvolumina relevante T1-gewichtete Sequenzen nach Applikation von Kontrastmittel, oder falls diese nicht vorhanden waren, auch T2-gewichtete Sequenzen, wurden in die iPlan Net Software (iPlan Net Software, Brainlab, München) eingespielt. Dabei wurde jeweils die dünnste (möglichst < 3 mm) Sequenzschicht mit der besten Qualität ausgewertet. Das Tumorumfassen wurde mindestens jährlich bemessen, präoperativ wurde die letzte MRT-Bildgebung vor Operation (mindestens innerhalb der letzten 5-6 Monate vor geplantem Eingriff) und postoperativ im Drei-bis Sechsmonats-Follow-up verwendet. VS, für die nur CT-Untersuchungen vorlagen, beispielsweise aufgrund eines nicht-MRT-fähigen ABI oder dadurch verursachter Artefakte, wurden von der volumetrischen Analyse ausgeschlossen. Jedes VS wurde einzeln durch eine semiautomatische Segmentierungshilfe manuell mit der oben genannten Software volumetrisch bemessen. Ein Beispiel hierfür zeigt Abb. 8.

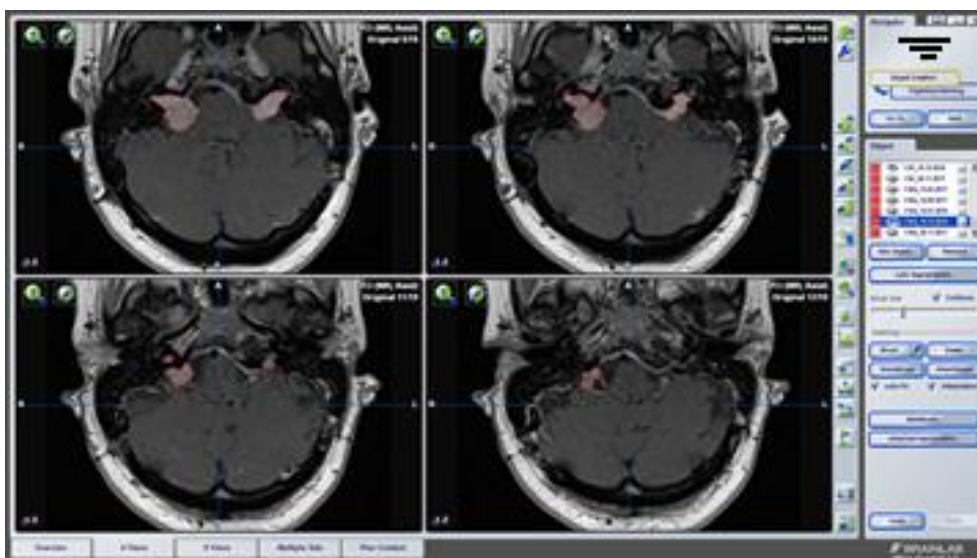


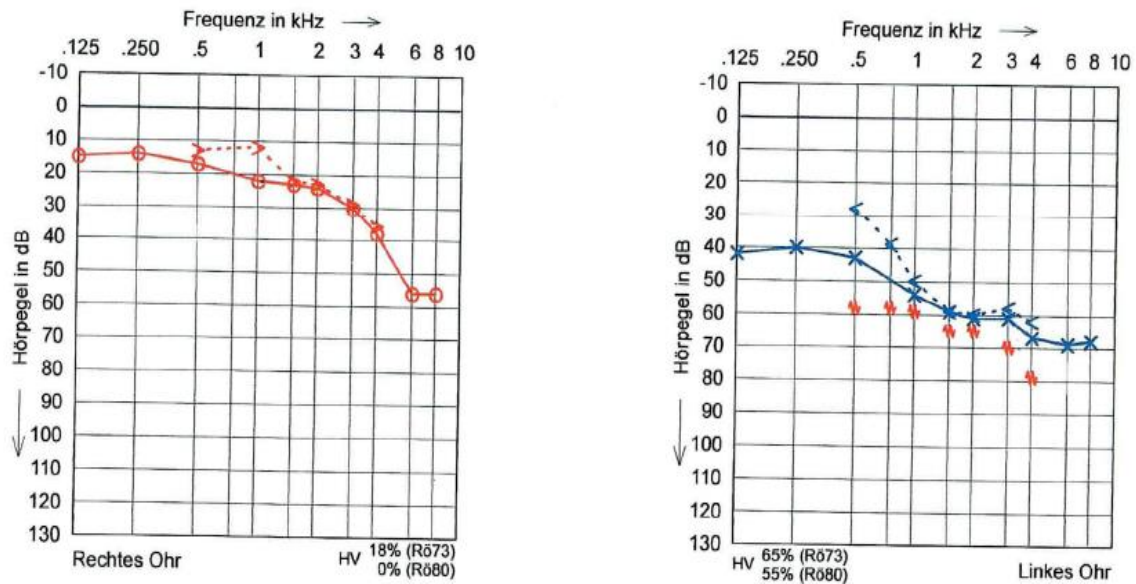
Abb. 8: Softwaregestützte Ermittlung der Tumorvolumina durch manuelle Umrandung der Grenzen des Vestibularisschwannoms (rote Linie) in unterschiedlichen Schnitten.

Mit Hilfe der einzelnen Tumorvolumina wurde die jährliche Wachstumsrate der VS in cm^3/Jahr berechnet. Die Wachstumsrate konnte berechnet werden, wenn mindestens zwei zeitlich unterschiedliche MRTs vorhanden waren. Sie wurde durch eine multilineare Regression mit der Software MatLab 2016 Engine (The MathWorks, Natick, Massachusetts) ermittelt, welche alle vorhandenen Tumorvolumina eines Therapieabschnitts nutzte und daraus über den betrachteten Zeitraum gemittelt die jährliche Wachstumsrate berechnete.

2.4 Beurteilung des Hörvermögens

Gehöre mit invasiven und nicht-invasiven Hörhilfen, zum Beispiel ABI, CI, konventionelle Hörgeräte, wurden ausgeschlossen. Das Hörvermögen der Patienten wurde regelmäßig über die Bestimmung der PTA- und SDS-Werte sowie durch Ableitung der AEP alle drei bis sechs Monate beurteilt. Der Hörverlust in dB als durchschnittliche Hörschwelle wurde aus dem Tonaudiogramm berechnet, indem die Hörschwelle für die Luftleitung bei den Frequenzen 0,5, 1, 2 und 3 kHz ermittelt und daraus der Mittelwert berechnet wurde ($\hat{=}$ PTA) (Halpin, 2008). Das Sprachverständnis wurde mit dem Freiburger Satztest (Hahlbrock, 1953) bewertet, wobei stets der höchste, erreichte Wert des Wortverständnisses für Einsilber in Prozent ($\hat{=}$ SDS) betrachtet wurde. Eine exemplarische Ermittlung der Hördaten (PTA und SDS) erfolgte in Abb. 9. Zudem wurden die Reinwerte der PTA und SDS für jedes Ohr normiert, indem sie einer Klasse der G&R-Skala (Gardner and Robertson, 1988) zugeordnet wurden. Funktionales Hörvermögen entsprach dabei den G&R-Klassen 1 und 2, nicht mehr funktionales den G&R-Klassen 3 und 4 (Gardner and Robertson, 1988). In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich die G&R-Skala verwendet, da sich die Klassifizierung in den seltensten Fällen von jener der AAO-HNS unterschied und die G&R-Skala eine 5. Klasse entsprechend einer Taubheit aufführt. Passten PTA und SDS nicht auf einer Ebene überein, so wurde die schlechtere Klasse gewählt (Gardner and Robertson, 1988).

Bezüglich der AEP-Messungen wurden die Wellen I-V abgeleitet und die Verzögerungen zwischen den einzelnen, reproduzierbaren Wellen ermittelt ($\hat{=}$ Interpeaklatenzen zwischen I und III, III und V sowie I und V, angegeben in Millisekunden (ms)) (Matthies and Samii, 1997b). Die Zeit bis zur Evozierung der Wellen I, III und V sowie die Interpeaklatenz zwischen den Wellen I und III wurden darüber hinaus verwendet und nach dem Nordstadt's Brainstem Auditory Evoked Potentials-Klassifikationssystem (Matthies and Samii, 1997b) eingeteilt (s. Tab. 7).



Sprachaudiogramm
Freiburger

AT900, A4 Ri

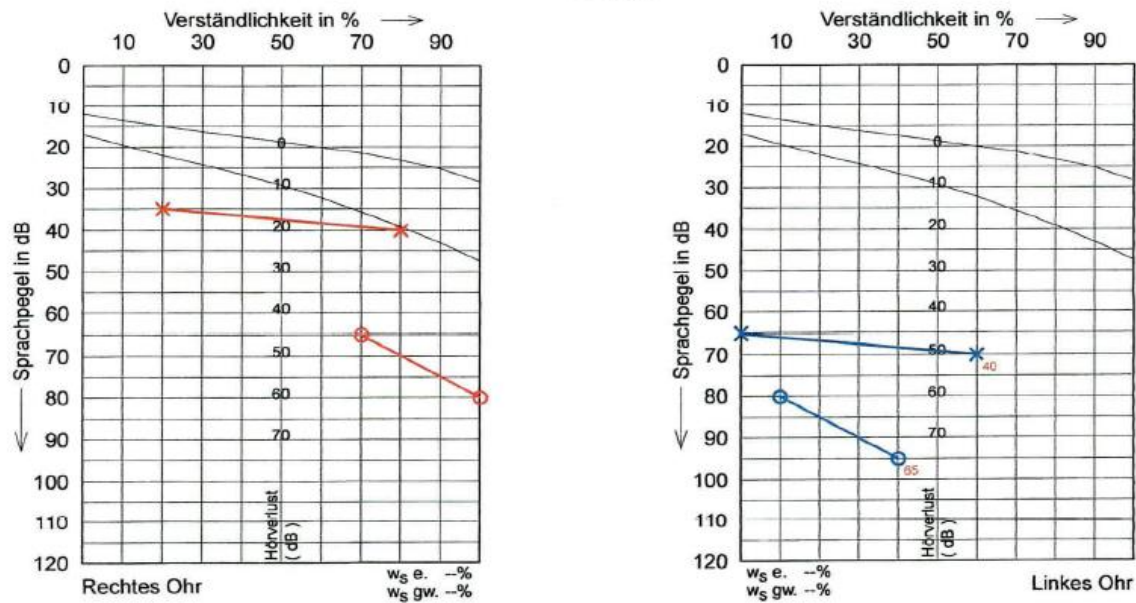


Abb. 9: Exemplarische Untersuchung des Hörvermögens des Patienten 43, rot = rechtes Ohr, blau = linkes Ohr. **Oben:** Reintonaudiogramm, Luft- bzw. Knochenleitung rechts (o bzw. >) und Luft- bzw. Knochenleitung links (x bzw. <). Das Hören ist rechts noch besser als links (Hörverlust rechts 23 dB versus links 54 dB). Auf beiden Seiten ist der für NF2 typische Hörverlust vor allem im Hochtonbereich sichtbar. **Unten:** Sprachdiskriminationsuntersuchung im Freiburger Sprachtest. Auf beiden Seiten ist das Verständnis von Zahlen (x/x) besser als das Verständnis der Einsilben-Wörter. Rechts ergibt sich ein Sprachverständnis von 100 % (o) wohingegen es links mit 40 % (o) deutlich eingeschränkt ist. Nach der Gardner und Robertson-Klassifikation ergibt sich somit für rechts ein gutes (Klasse 1) und für links ein nicht mehr funktionales Hörvermögen (Klasse 3).

Tab. 7: Nordstadt's Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP)-Klassifikationssystem. Quelle: (Matthies and Samii, 1997b). Die Latenzzeiten werden in Millisekunden (ms) angegeben.

BAEP-Klasse	BAEP-Wellen
B1	Wellen I, III und V sind vorhanden Latenz I-III ist normal oder nur minimal verlängert (innerhalb von 2 Standardabweichungen: $2,1 \pm 0,28$ ms)
B2	Wellen I, III und V sind vorhanden Latenz I-III ist stark verlängert (>2.66 ms)
B3	Welle III ist nicht vorhanden
B4	Ausschließlich Welle I oder V ist vorhanden
B5	Keine Welle ist vorhanden

2.5 Beurteilung des Operationsergebnisses hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß

Die Indikation für eine Operation bestand unabhängig vom Gehör bei großen, hirn-stammkomprimierenden Tumoren. Ferner lag sie vor bei stabilen VS, aber auch fort-schreitendem Tumorwachstum, mit gleichzeitiger Verschlechterung der AEP und/oder Verschlechterung des funktionellen Hörvermögens hinsichtlich Hörschwelle und/oder Sprachverständnis.

Die Operationen wurden über den retrosigmoidal-suboccipitalen Zugang durchgeführt und erfolgten unter kontinuierlichem, elektrophysiologischem Monitoring. Dabei wurde stets der IAC dekomprimiert und die VS, sofern die AEP-Ableitungen stabil blieben, in unterschiedlichem Ausmaß verkleinert. Das primäre Ziel der Intervention war der Hörerhalt. Dieser wurde in der vorliegenden Arbeit definiert als postoperativ erhaltene oder verbesserte G&R-Klasse im Vergleich zum präoperativen Status (nach jeweiliger Zuordnung der PTA- und SDS-Werte zu einer Klasse). Präoperatives Hörvermögen lag vor, wenn präoperativ noch mindestens ein Hörvermögen der G&R-Klasse 4 (Gardner and Robertson, 1988)/ BAEP-Klasse B4 (Matthies and Samii, 1997b) vorhanden gewesen war. Die Funktion des N. facialis wurde präoperativ anhand der H&B-Klassifikation (House and Brackmann, 1985) evaluiert.

Zur Beurteilung des operativen Outcomes wurde bei 209 operierten VS die letzte präoperative Erhebung des Hörvermögens (PTA, SDS, AEP) sowie der Funktion des N. facialis anhand der H&B-Skala (House and Brackmann, 1985) mit der jeweils ersten postoperativen Erhebung (nach drei bis sechs Monaten) verglichen. Die Funktion des N. facialis galt als erhalten, wenn postoperativ derselbe Grad wie präoperativ oder ein besserer vorlag.

Zusätzlich wurde das jeweilige Resektionsausmaß der VS-Operation erfasst und einer Kategorie der Tab. 8 zugeordnet (Gugel et al., 2019b).

Tab. 8: Einteilung des Resektionsausmaßes Neurofibromatose Typ 2-assoziiierter Vestibularisschwannome nach Kanzaki et al. (Kanzaki et al., 2003), modifiziert nach Gugel et al. (Gugel et al., 2019b).

IAC = engl.: Internal Auditory Canal = Innerer Gehörgang

Kategorie	Resektionsausmaß
1	Lediglich Eröffnung des knöchernen IAC
2	Dekompression durch Laserkoagulation
3	Teilresektion a. < 10 % b. ≥ 10 % – < 30 % c. ≥ 30 % – < 50 % d. ≥ 50 % – < 70 % e. ≥ 70 % – < 90 %
4	Dekompression des IAC und subtotale Resektion (≥90 % – <95 %)
5	Dekompression des IAC und beinahe Kompletresektion (≥95 % – <100 %)
6	Dekompression des IAC und Kompletresektion (100 %) inklusive Tumorkapsel

Dabei wurde auf die Operationsberichte zurückgegriffen und, wenn möglich, die Erstoperation betrachtet. In einigen Fällen wurden hierfür auch Daten externer Kliniken verwendet. Insgesamt wurden 152 interne und 57 externe Operationen betrachtet.

2.6 Beurteilung der einzelnen Therapiemodalitäten im Langzeitverlauf

Ferner wurde die Auswirkung der verschiedenen Therapiemodalitäten auf das Tumorumfugen, die jährliche Tumorumwachstumsrate und das Hörvermögen untersucht. Hierzu wurden die vorhandenen Patienten beziehungsweise deren VS einzelnen Therapiegruppen zugeordnet:

2.6.1 Beobachtungsgruppe

Die Beobachtungsgruppe, in der die VS alle sechs Monate lediglich radiologisch und audiologisch kontrolliert wurden, umfasste 61 VS. Davon waren 30 VS bei Diagnosestellung ≤ 18 Jahre gewesen, 20 VS > 18 Jahre und zu elf VS lag keine Information zum Alter bei Diagnose vor. Es wurden nur VS in diese Gruppe eingeschlossen, welche während des Beobachtungszeitraumes nicht anderweitig therapiert worden waren, d.h. durch Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung. Die VS in der Beobachtungsgruppe zeigten während des Beobachtungszeitraumes ein stabiles Tumorumwachstum und auch ein gleichbleibendes Hörvermögen, weshalb keine therapeutische Intervention notwendig war.

2.6.2 Operationsgruppe

Die Operationsgruppe umfasste 209 VS, von denen 146 ausschließlich operiert und 48 vor oder nach der Operation zusätzlich mit Bevacizumab behandelt worden waren. Von den 15 VS, welche neben der Operation bestrahlt worden waren, wurden zwölf präoperativ bestrahlte ausgeschlossen, um eine Verzerrung des Operationsergebnisses durch die vorherige Bestrahlung zu vermeiden. Von den übrigen 197 betrachteten VS befanden sich 99 in der Gruppe ≤ 18 Jahre bei Diagnose, 64 in der Gruppe > 18 Jahre und für 34 VS lagen keine Informationen zum Diagnosealter vor.

2.6.3 Bevacizumabgruppe

In der Medikamentengruppe befanden sich insgesamt 64 VS, welche mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab im Sinne einer Off-Label-Use-Therapie in externen Institutionen behandelt worden waren. Die Therapie wurde dort verabreicht, gesteuert und das Nebenwirkungsprofil überwacht. Im Rahmen der regelhaften Kontrollen in der

Neurofibromatose-Sprechstunde wurde der Therapieerfolg unter Berücksichtigung der Hörparameter, der Tumervolumetrie und des angegebenen Nebenwirkungsprofils bzw. mitgeführter onkologischer/laborchemischer Befunde beurteilt. Anschließend wurde eine Empfehlung aus neurochirurgischer Sicht zur Initiierung, Fortführung, Anpassung und ggf. Pausierung (z. B. bei anstehenden neurochirurgischen Operationen) der Therapie ausgesprochen.

50 VS waren in einem, jeweils unterschiedlich langen Therapieintervall therapiert worden. Zehn VS erhielten Bevacizumab in zwei Intervallen und vier VS in drei Intervallen. Gründe für eine Unterbrechung der Therapie waren eine Operation, oder ein nicht medikamentös einstellbarer arterieller Hypertonus oder eine Proteinurie.

In der vorliegenden Arbeit wurden die verschiedenen Dosisintervalle nicht gesondert betrachtet, sondern für jeden Patienten kumulativ die Zeitspanne der Bevacizumab-Therapie. Werte aus der Zeit der Therapieunterbrechung flossen dementsprechend nicht in die Betrachtung des Therapieansprechens mit ein. Zudem wurden Volumen- oder Hörwerte nicht berücksichtigt, wenn im Zeitraum einer Bevacizumab-Therapie zusätzlich eine Operation erfolgte, da der Effekt der Chemotherapie so verzerrt wurde.

Von den 64 VS waren 17 ausschließlich mit Bevacizumab behandelt worden sowie sechs prä- und 41 VS postoperativ. Zwei VS der Bevacizumabgruppe wurden nach einer Bestrahlung zusätzlich mit dem VEGF-Antikörper therapiert. In der Bevacizumabgruppe befanden sich 42 VS, welche bei Diagnosestellung ≤ 18 Jahre gewesen waren und 22 dementsprechend älter als 18 Jahre.

Indikationen für die Therapie mit Bevacizumab waren fortschreitendes Tumorstadium und/oder eine weitere Verschlechterung des Hörvermögens bezüglich der AEP und/oder Verschlechterung der PTA- und/oder SDS-Werte. Auch Kontraindikationen für eine Operation (z. B. Gefäßmalformation im potenziellen Zugangsbereich, Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung), eine bereits vorliegende unilaterale Ertaubung bei nicht operierter Gegenseite mit Therapienotwendigkeit und der Wunsch des Patienten flossen in die Therapieentscheidung mit ein. Als initiale Dosis erhielten alle Patienten Bevacizumab mit 5 mg/kg Körpergewicht intravenös alle zwei Wochen. blieb das Tumorstadium und das Hörvermögen stabil, wurde die Dosis schrittweise in der Dosierung (von 5 mg auf 2,5 mg/kg Körpergewicht) und/oder dem Intervall (alle zwei, drei dann alle vier

Wochen) gesenkt, um Langzeit-Nebenwirkungen zu minimieren. Die theoretische Erhaltungsdosis lag bei 2,5 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen, die jedoch aufgrund von Krankheitsprogress oder Nebenwirkungen nicht bei allen Patienten erreicht werden konnte.

2.6.4 Methodisches Vorgehen

Zunächst wurden für die Erhebung des Tumolvolumens (cm^3), der jährlichen Tumorstadiumsrate (cm^3/a) und des Hörvermögens (PTA in dB/ SDS in %) die Durchschnittswerte, Standardabweichungen und Spannweiten (Tumorstadiumsrate, Wachstumsrate und Hörwerte) aller VS einer Therapieuntergruppe (Beobachtung, Operation, Bevacizumab) in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose (≤ 18 a, > 18 a, unbekanntes Diagnosealter) zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet und miteinander verglichen. Dabei wurden stets komplette Datensets der einzelnen VS verwendet. Die AEP eigneten sich nicht zur Bildung von Durchschnittswerten, weshalb sie hier keine Beachtung fanden.

In der **Beobachtungsgruppe** wurden die Werte zu Beobachtungsbeginn (Tumorstadiumsrate, Wachstumsrate und Hörwerte) berechnet und mit den Werten nach 48 Monaten verglichen.

Für die Evaluation der Auswirkung der Operation wurden die Werte in der **Operationsgruppe** vor Operation (Tumorstadiumsrate, Wachstumsrate und Hörwerte) mit den Werten nach sechs Monaten (Tumorstadiumsrate), nach zwölf Monaten (Wachstumsrate) sowie nach sechs und 48 Monaten (Hörwerte) verglichen.

In der **Bevacizumabgruppe** wurden die Werte vor Beginn der Bevacizumab-Therapie (Tumorstadiumsrate, Wachstumsrate und Hörwerte) erhoben und mit den Werten nach 48 Monaten verglichen.

Zur besseren Veranschaulichung der Therapieeffekte und Darstellung des Langzeitverlaufes wurden alle durchschnittlichen Volumen- und Wachstumsratenwerte, d.h. unabhängig vom Diagnosealter, über den Beobachtungszeitraum sowie vor und nach einer Intervention grafisch dargestellt. Das durchschnittliche, jährliche Tumorstadiumsrate und die durchschnittliche, jährliche Tumorstadiumsrate aller Patienten eines Jahres wurden ermittelt und dem Alter der Patienten auf der x-Achse zugeordnet. Schließlich wurde eine

grobe Einteilung des abgebildeten Alters in verschiedene Abschnitte vorgenommen, um die Kurven besser beschreiben zu können:

- ≤ 18 Jahren $\hat{=}$ Jugendalter
- > 18 Jahre – 30 Jahre $\hat{=}$ junges Erwachsenenalter
- 31 Jahre – 40 Jahre $\hat{=}$ mittleres Erwachsenenalter
- 41 Jahre – 50 Jahre $\hat{=}$ höheres Erwachsenenalter
- 51 Jahre – 60 Jahre $\hat{=}$ hohes Erwachsenenalter

Aufgrund der geringen verfügbaren Daten in Bezug auf bestrahlte VS, wurde in der vorliegenden Dissertation nicht näher auf die Therapiemodalität Strahlentherapie eingegangen. 21 VS waren insgesamt durch eine Bestrahlung therapiert worden, davon:

- vier VS ausschließlich per Bestrahlung
- zwei VS nach der Bestrahlung zusätzlich mit Bevacizumab
- zwölf VS vor und drei VS nach einer Operation

Insgesamt wurde bei sechs VS eine fraktionierte Bestrahlung durchgeführt. Der Rest der Bestrahlungen (15) erfolgte in einer einmaligen, radiochirurgischen Sitzung mit einem Gamma- oder Cyberknife.

2.6.5 Statistische Analyse

Um die Frage zu erörtern, ob Beobachtung, Operation oder Behandlung mit Bevacizumab eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Änderung des Tumolvolumens, der jährlichen Tumorstadiumsrate und des Hörvermögens der Patienten hatte, wurden die entsprechenden Durchschnittswerte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und vor den Interventionen mit den jeweiligen Durchschnittswerten im Sechs-Monats- (Tumolvolumen und Hörparameter) bzw. im Zwölf-Monats-Follow-up (**jährliche** Tumorstadiumsrate) sowie nach 48 Monaten verglichen.

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.1.1 Armonk, NY: IBM CorpSPSS) verwendet. Vor Anwendung eines statistischen Tests wurde stets überprüft, ob eine Normalverteilung der Daten vorlag. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgesetzt. Zur Berechnung von Korrelationen zwischen Alter bei Diagnose, Tumolvolumen, Stadienrate und den

Hörparametern wurde für normalverteilte Daten der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht normalverteilte Daten jener nach Spearman, verwendet.

In der Beobachtungsgruppe waren die untersuchten Werte nicht normalverteilt, weshalb zur Untersuchung des zeitlichen Einflusses auf das Tumorwachstum und das Hörvermögen der Test nach Friedman für mehrere gepaarte Stichproben (zu Beginn der Beobachtung, nach sechs und nach 48 Monaten) errechnet wurde. Die Auswirkung der Operation wurde für normalverteilte Daten mittels t-Test (PTA-Werte) untersucht, für die nicht normalverteilten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Tumorvolumen, Wachstumsrate, SDS-Werte).

Beim Vergleich der Werte vor Therapie und nach 48 Monaten Behandlung mit Bevacizumab wurde analog verfahren (t-Test: PTA-, SDS-Werte; Wilcoxon-Test: Tumorvolumen und Wachstumsrate).

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Auswertung des Patientenkollektivs

Insgesamt umfasste das Kollektiv 147 Patienten und 290 VS. Eine Übersicht über die demografischen Daten bietet Tab. 9.

Tab. 9: Übersichtstabelle der demografischen Daten für 147 Patienten (290 Vestibularisschwannome) mit Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung. Für 25 Patienten lagen dazu keine Informationen vor.

M = arithmetischer Mittelwert. SD = Standardabweichung. R = Spannweite.

Einteilung des Patientenkollektivs nach Erstdiagnosealter	≤ 18 Jahre	> 18 Jahre	Unbekanntes Alter	Gesamt
Anzahl Patienten/Vestibularisschwannome	71/142	51/98	25/50	147/290
Unilateral/Bilateral Betroffene	0/71	4/47	0/25	4/143
Geschlecht → Anzahl Männlich/Weiblich	31/40	22/29	11/14	64/83
Alter in Jahren (<i>M ± SD; R</i>) bei				
- Symptombeginn	8,4 ± 5,6; 0–18	23,0 ± 8,2; 1–41	–	14,9 ± 10,0; 0–41
- Erstdiagnose	11,8 ± 4,7; 1–18	27,6 ± 7,4; 19–46	–	18,2 ± 9,8; 1–46
- Erster Operation	17,5 ± 5,6; 9–37	30,0 ± 7,6; 15–50	25,4 ± 7,3; 15–51	22,9 ± 8,8; 9–51
- Zweiter Operation	27,8 ± 9,1; 15–55	40,9 ± 16,5; 22–73	39 ± 8,4; 28–58	32,7 ± 12,1; 15–73
- Dritter Operation	34,5 ± 1,5; 33–36	Keine	47 ± 0,8; 46–48	42,0 ± 6,2; 33–48
Anzahl Operationen rechts/links	66/64	36/41	26/26	128/131
Dauer des radiologischen Follow-up in Monaten (<i>M ± SD; R</i>)	66,5 ± 43,1; 1–167	72 ± 42,3; 1–158	66,1 ± 48,8; 0–179	67,8 ± 46,3; 0–179

In Bezug auf die Geschlechterverteilung ließ sich mit einem Verhältnis von Männlich: Weiblich von 1:1,3 eine leichte Präferenz der NF2 für das weibliche Geschlecht

feststellen. Dieses Verhältnis zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den nach dem Diagnosealter eingeteilten Altersgruppen (Frauenanteil: 56 % \leq 18 Jahre, 57 % $>$ 18 Jahre sowie 56 % unbekanntes Alter bei Diagnose).

Für 122 Patienten lagen Informationen über das Alter bei Diagnosestellung vor, für 25 Patienten war dies nicht der Fall. Die Verteilung der Häufigkeit des Diagnosealters zeigt Abbildung 9.

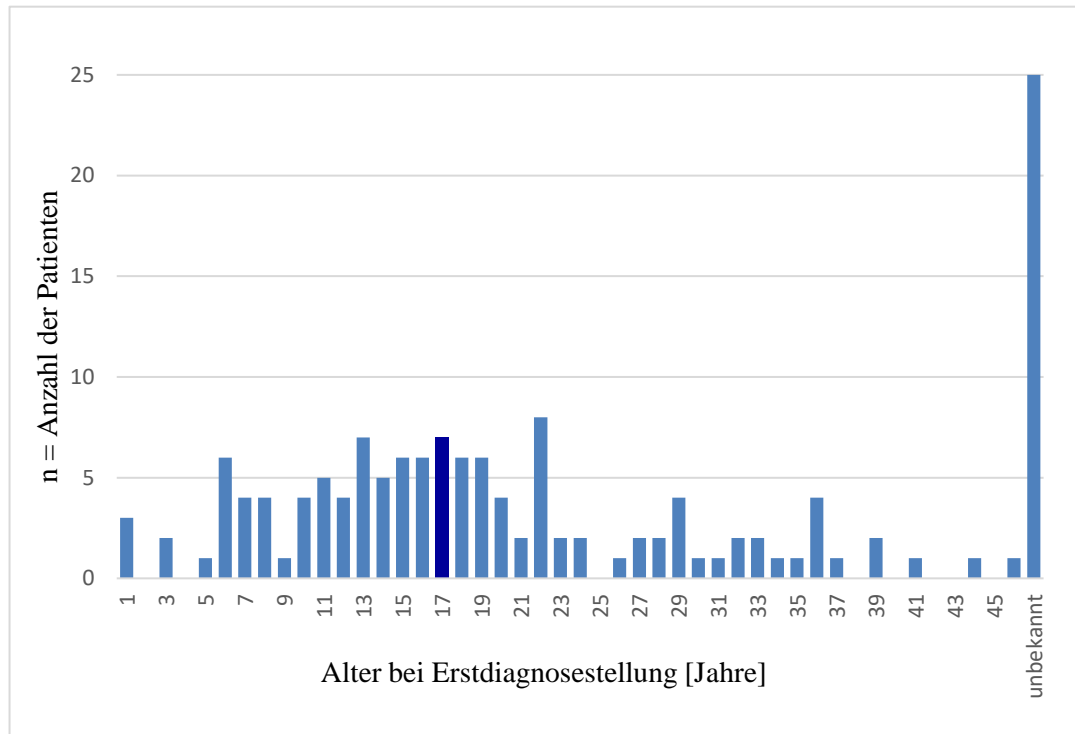


Abb. 9: Verteilung der Häufigkeit des Alters $\hat{=}$ Anzahl (n) der Patienten bei Erstdiagnosestellung (in Jahre) für 147 Patienten. Für 25 Patienten lag keine Information zum Alter bei Diagnosestellung vor. Die Markierung bei 17 Jahren zeigt den Median der Verteilung des Alters bei Diagnosestellung.

Im Alter von 18 Jahren oder jünger hatten mit 48 % der Patienten (71/147) der Großteil des vorliegenden Kollektivs die Diagnose NF2 erhalten. Bei 17 % (25/147) der Patienten war die Diagnosestellung im Alter von zehn Jahren oder jünger in früher Kindheit und bei 35,4 % (52/147) bis zum mittleren Jugendalter ($<$ 16 Jahre) erfolgt. 35 % der Patienten (51/147) waren bei Diagnosestellung älter als 18 Jahre und für 17 % (25/147) lagen dazu keine Informationen vor.

Das Alter bei Symptombeginn war für 114 Patienten ($64 \leq 18$ a, $50 > 18$ a) eruiert. Die Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung lag im Gesamtkollektiv

bei durchschnittlich $3,7 \pm 6,1$ Jahren (0–38 Jahre), die Diagnosestellung erfolgte mit durchschnittlich $18,2 \pm 9,8$ Jahren (1–46 Jahre).

In der früher diagnostizierten Gruppe traten die ersten Symptome im Durchschnittsalter von $8,4 \pm 5,6$ Jahren (0–18 Jahre) deutlich früher auf als im älteren Kollektiv mit $23,0 \pm 8,2$ Jahren (1–41 Jahre). Nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von $2,7 \pm 4,1$ Jahren (0–16 Jahre) kam es bei den Kindern und Jugendlichen zur Diagnosestellung. Deutlich länger dauerte die Diagnosestellung im älteren Kollektiv mit einer Verzögerung von $4,9 \pm 7,8$ Jahren (0–38 Jahre) nach Symptombeginn.

Bei alleiniger Betrachtung der besonders früh Diagnostizierten dieser Altersgruppe (≤ 10 Jahre bei Diagnose, $n = 50$) lag zwischen Symptombeginn ($4,25 \pm 2,8$ Jahre) und Diagnose ($6,4 \pm 2,7$ Jahre) eine nochmals deutlich geringere Latenzzeit von durchschnittlich $2,0 \pm 2,9$ Jahren (0–10 Jahre). Zusammenfassend war die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung umso kürzer, je früher Symptome aufgetreten waren. Mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ließ sich zeigen, dass die Diagnose früher gestellt wurde, je früher Symptome aufgetreten waren ($r = 0,825$; $p < 0,001$).

Hinsichtlich eines operativen Eingriffes wurde eruiert, dass dieser bei den früher Diagnostizierten $5,5 \pm 5,0$ Jahre (-2–20 Jahre) nach der Diagnosestellung erfolgte und damit später als im älteren Patientenkollektiv mit einer Latenzzeit von $3,8 \pm 5,0$ Jahren (-10–20 Jahren) nach Diagnosestellung. Eine negative Angabe in der Spannweite bedeutete dabei, dass eine VS-Operation vor der Diagnosestellung erfolgt war. Eine Zweitoperation dagegen war im jüngeren Kollektiv mit $8,2 \pm 5,3$ Jahren (0–21 Jahre) früher notwendig als bei den später Diagnostizierten nach $9,4 \pm 8,0$ Jahren (1–25 Jahre). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wies eine positive Korrelation zwischen Alter bei Symptombeginn und dem jeweiligen Alter bei erster und zweiter Operation nach ($r = 0,758/0,668$; jeweils $p < 0,001$).

Im jüngeren Kollektiv waren mit insgesamt 130 Eingriffen die meisten VS-Operationen erfolgt (Erstoperationen: 103, Zweitoperationen: 25, Drittoperationen: 2), im älteren Kollektiv insgesamt 77 Operationen (Erstoperationen: 68, Zweitoperationen: 9) und in der Gruppe mit unbekanntem Diagnosealter 52 Operationen (Erstoperationen: 37, Zweitoperationen: 12, Drittoperationen: 3). Mit einem Verhältnis von links: rechts von 1,05: 1 war die linke Seite etwas häufiger operiert worden.

Das Wachstum der VS wurde im vorliegenden gesamten Patientenkollektiv mindestens jährlich über durchschnittlich 67,8 Monate (5,65 Jahre) radiologisch kontrolliert. Die Beobachtungszeiten unterschieden sich dabei im Durchschnitt in den einzelnen Altersgruppen nur wenig.

3.2 Zur Diagnosestellung führende Erstsymptomatik und zugrundeliegende Pathologien

Von 122 NF2-Betroffenen mit bekanntem Alter bei Diagnose ($71 \leq 18$ a; $51 > 18$ a) lagen für 109 Patienten ($60 \leq 18$ a; $49 > 18$ a) auch Informationen zur Erstsymptomatik vor. Eine Zusammenstellung der Erstsymptomatik, die zur Diagnosestellung NF2 führte, zeigt Tab. 10 und teilt die Patienten nach Diagnosealter in zwei Gruppen ein.

65 % aller Patienten waren polysymptomatisch (≥ 2 Symptomen), 31% monosymptomatisch und 4 % zeigten keinerlei Symptome bei Diagnosestellung. In der jüngeren Kohorte lagen zum Zeitpunkt der Diagnose mit 70 % der Betroffenen versus 59 % der älteren zu einem höheren Anteil mehrere Symptome vor.

Am häufigsten führten VS-assoziierte Beschwerden zur Diagnosestellung. 66 % dieser Symptome waren in der älteren und 34 % davon in der jüngeren Kohorte ursächlich für die Diagnose NF2. Die am zahlreichsten festgestellte Einschränkung davon war eine Hypakusis und kam in der älteren Kohorte (43 % versus 22 %) deutlich häufiger vor. Symptome aufgrund eines VS, welche besonders den VIII. Hirnnerven betrafen, traten insgesamt gesehen häufiger in der älteren Kohorte auf, kamen aber auch bei den jüngeren Patienten vor und können auf eine NF2 hinweisen.

Die zweithäufigste Symptomatik betraf ophthalmologische Auffälligkeiten, welche 44-mal registriert wurden. Der Großteil davon kam mit 82 % in der jüngeren Alterskohorte vor. Auch die einzelnen, das Auge betreffenden Einschränkungen, traten in der jüngeren Kohorte deutlich öfter auf. Lediglich Doppelbilder aufgrund einer intrakraniellen Druckerhöhung kamen mit zwei Fällen häufiger und gleichzeitig ausschließlich in der älteren Kohorte vor.

Tab. 10: Übersichtstabelle zur Erstsymptomatik bei 109 Patienten (60 ≤ 18 a und 49 > 18 a bei Diagnose) und bekanntem Alter bei Diagnose. Die Zahlenwerte (n) geben die Häufigkeit der Patienten an, bei denen das jeweilige Symptom auftrat.

Symptomatik	≤ 18 a n = 60	> 18 a n = 49	Insgesamt n = 109
Mono-/ Poly-/Asymptomatisch¹	60	49	109
- Monosymptomatische Patienten	16	18	34
- Polysymptomatische Patienten	42	29	71
- Asymptomatische Patienten	2	2	4
Durch VS verursacht	25	48	73
- Hypakusis	13	21	34
- Hörsturz	0	8	8
- Tinnitus	2	8	10
- Gleichgewichts-/ Gangstörung/ Ataxie	2	4	6
- Schwindel	2	6	8
- Heiserkeit	1	0	1
- Facialispapese (wegen VS)	5	1	6
Ophthalmologisch	36	8	44
- Visusbeeinträchtigung/ -verlust ²	10	2	12
- Juvenile Katarakt ³	10	3	13
- Strabismus ⁴	13	0	13
- Doppelbilder ⁵	0	2	2
- Anisokorie	1	0	1
- Papillenödem ⁶	1	1	2
- Exophthalmus ⁷	1	0	1
Kutan	26	11	37
- Kutanes Schwannom	25	7	32
- Café-au-Lait-Flecken*	1	3	4
- Multiple Hämangiome*	0	1	1
Neurologisch, nicht durch VS verursacht	12	8	20
- Krampfanfall ⁸	3	3	6
- Motorische Einschränkung ⁹	6	1	7
- Sensibilitätsstörungen	1	0	1
- Dysarthrie ¹⁰	1	1	2
- Feinmotorikstörung	0	1	1
- Facialispapese (nicht wegen VS) ¹¹	1	2	3
Von außen sichtbare Auffälligkeiten	11	5	16
- Peripheres Schwannom (sicht-/ tastbar)	2	3	5
- Muskelatrophie ¹²	4	2	6
- Skoliose	3	0	3
- Thorakale Dysplasie	1	0	1
- Hohlfuß	1	0	1
Familienanamnese/ Zufallsbefund	4	8	12
- Positive Familienanamnese ¹³	2	4	6
- Zufallsbefund ¹⁴	2	4	6
Schmerzen	3	4	7
- Neuropathische Schmerzen ¹⁵	2	0	2
- Rückenschmerzen ¹⁶	1	0	1
- Kopfschmerzen ¹⁷	0	4	4

Unspezifisch	2	3	5
- Kognitive Einschränkung ¹⁸	1	0	1
- Hirndrucksymptomatik ¹⁹	1	2	3
- Atemnot ²⁰	0	1	1

Legende zu Tabelle 10: ¹Mono-/ Poly-/Asymptomatisch: Für elf Patienten der Diagnosegruppe ≤ 18 a und für zwei Patienten der Gruppe > 18 a lagen keine Informationen zur Erstsymptomatik vor. ²Visusbeeinträchtigung aufgrund von: juveniler Katarakt (≤ 18 a: 4, >18 a: 2), Retina-Hamartom (≤ 18 a: 4), epiretinaler Gliose (≤ 18 a: 2), Maculopathie (≤ 18 a: 1), Intraorbital-Meningeom (≤ 18 a: 2) oder idiopathisch (≤ 18 a: 1). ³Juvenile Katarakt: in sechs Fällen (≤ 18 a) und einem Fall (> 18 a) ohne Visuseinschränkung als Befund bei Screening-Untersuchung. ⁴Strabismus: ausschließlich idiopathisch und nicht tumorbedingt. ⁵Doppelbilder: zweimal aufgrund eines VS, einmal davon mit Hydrocephalus vergesellschaftet. ⁶Papillenödem: einmal \rightarrow idiopathisch, einmal aufgrund eines frontalen Meningeoms. ⁷Exophthalmus: Intraorbital-Meningeom. ⁸Krampfanfall: idiopathische Epilepsie und tumorbedingt. ⁹Motorische Einschränkungen: Beinhalten Paresen einzelner Nerven, aber auch Hemiparesen und Ausfall einzelner Muskeln/ -gruppen. ¹⁰Dysarthrie: aufgrund eines Infarktereignisses. ¹¹Facialisparese (nicht wegen VS): zweimal aufgrund eines Facialisschwannoms, einmal aufgrund eines Infarktereignisses. ¹²Muskelatrophie: aufgrund einer Neuropathie. ¹³Positive Familienanamnese: ≤ 18 a: ein Patient ohne weitere Symptome; > 18 a: zwei Patienten ohne weitere Symptome. ¹⁴Zufallsbefund: ≤ 18 a: einmal unbekannte Ursache, einmal posttraumatische Bildgebung; > 18 a: Abklärung von familiärer Epilepsie, essenziellem Tremor, Nackenschmerzen, Kopfschmerzen. ¹⁵Neuropathische Schmerzen: aufgrund von Schwannomen peripherer Nerven. ¹⁶Rückenschmerzen: aufgrund eines Ependymoms. ¹⁷Kopfschmerzen: ein Fall ohne Korrelat, sonst druckbedingt durch VS. ¹⁸Kognitive Einschränkungen aufgrund einer intrakraniellen Druckerhöhung nach einer Blutung. ¹⁹Hirndrucksymptomatik (aufgrund eines intrakraniellen Meningeoms oder Hydrozephalus bei großem VS): Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzstörung. ²⁰Luftnot: aufgrund eines thorakalen Schwannoms. *Hämangiome und Café-au-lait-Flecken als unspezifische Symptome anzusehen.

Ähnlich deutlich fiel die Verteilung der diagnostizierten Auffälligkeiten an der Haut aus. Diese kamen insgesamt bei 37 der 109 Patienten (34 %) vor, wobei 70 % in der jüngeren und 30 % in der älteren Kohorte diagnostiziert worden waren. Kutane Schwannome waren die häufigste, kutane Manifestation. Sie kamen bei 32 Patienten vor, wobei sie bei 25 Patienten ($\cong 78$ %) in der Altersgruppe ≤ 18 Jahre bei Diagnosestellung und lediglich bei sieben Patienten ($\cong 22$ %) in der Altersgruppe > 18 Jahre auftraten.

Darüber hinaus wurden neurologische Symptome erfasst, die nicht direkt auf ein VS zurückzuführen waren und bei 20 der 109 Patienten vorkamen (18 %). Neurologische Symptome kamen mit zwölf Fällen und damit zu 60 % in der jüngeren Kohorte vor (im Gegensatz dazu acht Fälle > 18 a).

Von außen sichtbare Auffälligkeiten traten bei 15 % der NF2-Betroffenen (16/109) auf und wurden ebenfalls häufiger im jüngeren Kollektiv registriert. Die häufigsten Auffälligkeiten waren periphere Schwannome (sicht-/tastbar) und eine sichtbare Muskelatrophie. Im Rahmen der bildmorphologischen Abklärung von Skelett-Deformitäten (Skoliose/thorakale Dysplasie/Hohlfuß) bei jungen NF2-Betroffenen führten diese durch Detektion NF2-typischer Tumore zur Diagnosestellung.

Darüber hinaus wurde die Diagnosestellung NF2 aufgrund einer Abklärung bei positiver Familienanamnese oder als Zufallsbefund untersucht. Bei insgesamt zwölf der 109 NF2-Patienten vorkommend (11 %), zeigten sich beide Merkmale in der älteren Kohorte mit jeweils vier Fällen häufiger als in der jüngeren Kohorte mit je zwei Fällen.

Ausschließlich in der älteren Kohorte führte die bildmorphologische Abklärung von vorliegenden Kopfschmerzen zur zufallsbefundlichen Detektion NF2-typischer Stigmata und Diagnosestellung. Im jüngeren Kollektiv war dies eher für die Abklärung von Rücken- und neuropathischen Schmerzen der Fall.

Neben der Erstsymptomatik wurde zudem die jeweils zugrundeliegende Pathologie erfasst (s. Tab. 11).

Am häufigsten führten NF2-typische Tumormanifestationen zur beschriebenen Erstsymptomatik. Diese traten 69-mal auf, wovon am häufigsten ein VS war, das bei 42 % (46/109) der betrachteten Patienten die NF2-Symptomatik ausgelöst hatte. Insgesamt waren 57 % (28/49) der bei Diagnosestellung älteren Patienten aufgrund eines VS symptomatisch geworden, was für die jüngeren Patienten nur in 30 % (18/60) der Fälle zutraf.

Periphere Schwannome als zweithäufigste NF2-typische Tumormanifestation sowie intrakranielle Meningeome führten in beiden Kollektiven in etwa gleich häufig zur Diagnose. Letztere hatten in drei Fällen in der jüngeren Kohorte einen epileptischen Anfall ausgelöst. Ausschließlich in der jüngeren Kohorte hatten mit je zwei Fällen spinale, intra- (Ependymom) beziehungsweise extramedulläre (Schwannom/Meningeom) Manifestationen zur Diagnosestellung geführt. NF2-typische Tumormanifestationen waren dementsprechend in beiden Altersgruppen ein häufiger Grund für die Diagnose NF2, jedoch unterschied sich die Art der Tumore.

Tab. 11: Übersichtstabelle zur ursächlichen Pathologie, welche die Erstsymptomatik der 109 Patienten ($60 \leq 18$ a und $49 > 18$ a bei Diagnose) auslöste. Die Zahlenwerte geben die Häufigkeit der Patienten wieder, bei denen die jeweilige Pathologie vorlag.

Die Erstsymptomatik verursachende Pathologien	≤ 18 a n = 60	>18 a n = 49	Insgesamt n = 109
NF2-typische Tumormanifestationen	32	37	69
- Vestibularisschwannom	18	28	46
- Intrakranielles Nicht-Vestibularis-Schwannom	1	1	2
- Spinal, intramedullär (Ependymom)	2	0	2
- Spinal, extramedullär (Schwannom/Meningeom)	2	0	2
- Peripheres Schwannom (insgesamt)	5	5	10
- Intrakranielles Meningeom	4	3	7
Kutan	26	11	37
- Kutanes Schwannom	25	7	32
- Café-au-Lait-Flecken ¹	1	3	4
- Hämangiome ¹	0	1	1
Ophthalmologisch	30	4	34
- Katarakt	10	3	13
- Retinale Hamartome	4	0	4
- Epiretinale Gliose/Makulopathie	3	0	3
- Strabismus			
• Idiopathisch	13	0	13
• Tumorbedingt	0	0	0
- Idiopathisches Papillenödem	0	1	1
Nicht tumorbedingte, neurologische Ursache	6	4	10
- Idiopathische Epilepsie	0	1	1
- Neuropathie	4	2	6
- Vaskulopathie ²			
• Blutung	1	0	1
• Ischämischer Insult	1	1	2
Unspezifische Pathologien	8	0	8
- Skoliose	3	0	3
- Thorakale Dysplasie	1	0	1
- Hohlfuß	1	0	1
- Cerebelläre Dysplasie	1	0	1
- Bifrontale Angiomatose	1	0	1
- Zerebrale Kalzifikationen	1	0	1

Legende zu Tabelle 11: ¹Café-au-Lait-Flecken/Hämangiome: bei kutanen Manifestationen aufgeführt, jedoch als unspezifische Pathologie anzusehen. ²Vaskulopathie: Blutung → Subarachnoidalblutung aus einem Aneurysma; Ischämischer Insult → einmal im Pons (≤ 18 Jahre), einmal im Mesencephalon (> 18 Jahre).

An zweiter Stelle folgten kutane Manifestationen (34 % der Patienten), welche sowohl als Erstsymptomatik als auch zugrundeliegende Pathologie aufgeführt wurden und in der jüngeren Kohorte deutlich öfter diagnostiziert worden waren.

Am dritthäufigsten waren ophthalmologische Pathologien die Ursache für die zur Diagnose NF2 führende Erstsymptomatik. Diese waren bei 31 % der Patienten festgestellt worden (34/109), von denen sich jedoch mit 88 % (30/34) der Großteil der Patienten in der jüngeren Kohorte befand (vier Fälle > 18 a). 50 % der jüngeren (30/60) und lediglich 16 % der älteren (8/49) Patienten waren von einer ophthalmologischen Pathologie betroffen. Die häufigste das Auge betreffende Pathologie war eine juvenile Katarakt, welche zehnmal in der jüngeren Kohorte und dreimal in der älteren zur Diagnose NF2 geführt hatte. Ebenfalls häufig in der jüngeren Kohorte war ein idiopathischer Strabismus bei 22 % der Betroffenen (13/60).

Bei zehn der 109 NF2-Patienten (9 %) waren neurologische, jedoch nicht tumorbedingte Ursachen der Auslöser der Erstsymptomatik. Dazu zählten idiopathische Epilepsie, Neuropathie als Grund für eine Muskelatrophie und Vaskulopathien.

Schließlich wurden weitere, seltene und unspezifische Pathologien erfasst, die ausschließlich bei jünger Diagnostizierten zur Erstsymptomatik geführt hatten (8/60 Patienten $\hat{=}$ 13 %). Neben bereits bei den Symptomen aufgeführten Pathologien waren dies cerebelläre Dysplasie, bifrontale Angiomatose sowie zerebrale Kalzifikationen.

3.3 Familienanamnese und Mutationsanalyse

Die Ergebnisse der Auswertung bezüglich Familienanamnese und Mutationsanalyse wurden in Tab. 12 zusammengefasst.

Insgesamt lag bei 31 der 147 NF2-Betroffenen (21 %) des betrachteten Kollektivs eine positive Familienanamnese für NF2 vor. 19 der 31 Patienten mit positiver Familienanamnese waren mit mindestens einem Patienten des Kollektivs verwandt.

Bei 66 Patienten (45 %) ließ sich eine Mutation im Blut und/ oder im Tumorgewebe nachweisen. Bei den Patienten, die bei Diagnosestellung 18 Jahre oder jünger gewesen waren, konnte eine Mutation in 53,5 % der Fälle nachgewiesen werden. In dieser Altersgruppe traten mit einem Anteil von 33 % besonders viele proteinverkürzende Mutationen auf (Nonsense- und Frameshift-Mutationen). Daneben kamen häufig Spleiß- mit 26 % und Mosaik-Mutationen mit 28 % vor.

Tab. 12: Familienanamnese und nachgewiesene Mutationen für 147 Patienten mit Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung. *Die Zahlen beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten. **Ein Mosaik lag vor, wenn keine pathogene Mutation oder eine geringe Mutationsfrequenz (< 50 % in der Blut-DNA und eine *NF2*-Mutation in der Tumor-DNA nachgewiesen werden konnte. n = Gesamtzahl der Patienten einer Altersgruppe.

	≤ 18 Jahre (n = 71)	> 18 Jahre (n = 51)	Unbekanntes Alter (n = 25)	Gesamt (n = 147)
Familienanamnese für Neurofibromatose 2 - positiv/negativ*	13/58	12/39	6/19	31/116
Nachgewiesener Mutationstyp:	38	23	5	66
- Spleißmutation	10	4	1	15
- Nonsense-Mutation	6	2	1	9
- Frameshift- Mutation	7	0	2	9
- Large Genomic Alteration	1	0	0	1
- Missense-Mutation	0	2	0	2
- Deletion	3	0	0	3
- Mosaik**	11	15	1	27
- Kein Mutationsnachweis/ keine Information	33	28	20	81

In der älteren Patientengruppe konnte die *NF2*-verursachende Mutation in 45 % der Fälle eruiert werden. Mit einem Anteil von lediglich 9 % kamen proteinverkürzende Mutationen in dieser Altersgruppe wesentlich seltener vor. Am häufigsten vertreten waren Mosaik-Mutationen, die einen Anteil von 65 % ausmachten.

Am geringsten war der Anteil nachgewiesener Mutationen mit 20 % in der Patientengruppe, in der das Diagnosealter nicht bekannt war. Der Anteil schwerwiegender Mutationen war mit 60 % (3/5) vergleichsweise hoch.

Beim Vergleich des Alters bei Symptombeginn und bei Erstdiagnosestellung in Abhängigkeit von der Familienanamnese (s. Tab. 13) wird deutlich, dass eine positive Familienanamnese als Kriterium dazu beiträgt, die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung deutlich zu verkürzen.

Tab. 13: Darstellung der Unterschiede zwischen Alter bei Symptombeginn und Erstdiagnosestellung sowie der dazwischenliegenden Latenzzeit in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Die Gruppe der Patienten mit unbekanntem Alter bei Erstdiagnose wurde nicht aufgeführt. M = arithmetischer Mittelwert. SD = Standardabweichung. R = Spannweite. n = Anzahl jeweils vorhandener Werte.

	≤ 18 Jahre	> 18 Jahre	Gesamt
Symptombeginn und positive Familienanamnese (M ± SD; R)	11,5 ± 4,6 a 3–17 a n = 13	25,3 ± 7,3 a 12–37 a n = 12	18,7 ± 9,2 3–37 n = 25
Erstdiagnose und positive Familienanamnese (M ± SD; R)	12,5 ± 4,3 a 3–17 a n = 13	28,3 ± 8,1 a 19–46 a n = 12	20,0 ± 10,2 a 3–46 a n = 25
Latenzzeit (M ± SD; R)	0,3 ± 0,6 a 0–2 a	3,0 ± 6,1 a 0–21 a	1,7 ± 4,6 0–21
Symptombeginn und negative Familienanamnese (M ± SD; R)	7,7 ± 5,6 a 0–18 a n = 58	22,6 ± 8,3 a 1–41 a n = 39	14,2 ± 10,1 a 0–41 a n = 97
Erstdiagnose und negative Familienanamnese (M ± SD; R)	11,6 ± 4,7 a 1–18 a n = 58	27,4 ± 7,0 a 19–44 a n = 39	18,0 ± 9,7a 1–44 a n = 97
Latenzzeit (M ± SD; R)	3,2 ± 4,3 a 0–16 a	5,2 ± 8,0 a 0–38 a	4,1 ± 6,3 a 0–38 a

Besonders ausgeprägt war dies in der jüngeren Kohorte ($0,3 \pm 0,6$ Jahre versus $3,2 \pm 4,3$ Jahre). Dennoch schien eine positive Familienanamnese insgesamt mit einem späteren Symptombeginn und einer späteren Diagnosestellung einherzugehen. Der spätere Symptombeginn trotz positiver Familienanamnese war am ehesten mit dem zugrundeliegenden Mutationstyp zu erklären. Bei den insgesamt 31 Patienten mit positiver Familienanamnese lagen keine Nonsense- und lediglich drei Frameshift-Mutationen vor und damit wenige, proteinverkürzende Mutationen.

3.4 Tumorlast der Patienten

Eine allgemeine Übersicht der untersuchten NF2-spezifischen Tumorentitäten bei 147 Patienten (abgesehen von VS) liefert Abb. 10.

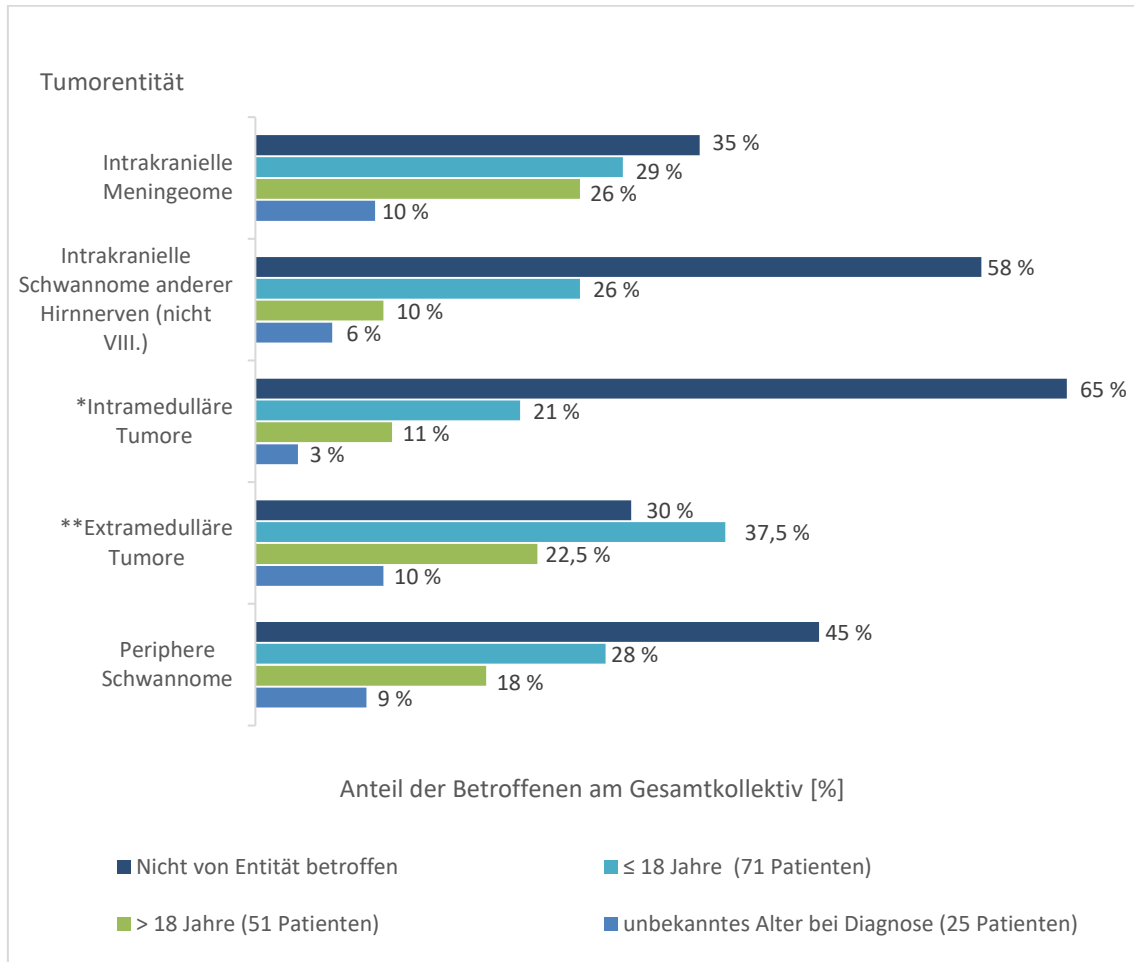


Abb. 10: Häufigkeit NF2-typischer Tumormanifestationen (in Prozent) in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung (n = 147).

Die Prozentwerte zeigen den Anteil der Betroffenen am Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung. Die Prozentzahl der Nicht-Betroffenen (dunkelblau) bezieht sich ebenfalls auf das Gesamtkollektiv.

65 % (95/147) aller Patienten wiesen intrakranielle Meningeome auf, die damit nach den VS die häufigste intrakranielle Tumorentität darstellten. Sie kamen im älteren Kollektiv bei 75 % (38/51) der Betroffenen vor und im jüngeren Kollektiv etwas seltener bei 61 % (43/71) der Betroffenen.

Insgesamt seltener kamen intrakranielle NVS vor. Der Großteil davon (61 %) wurde im bei Diagnose jüngeren Kollektiv registriert. Diese Patienten waren auch deutlich

häufiger betroffen, da von ihnen 53,5 % (38/71) NVS entwickelt hatten, wohingegen dies in der älteren Kohorte lediglich für 29 % (15/51) der Fall war. Sowohl von Meningeomen als auch von NVS betroffen zeigten sich 41 Patienten (\cong 28 % des Gesamtkollektivs), von denen 22 (54 %) bei Diagnose \leq 18 Jahre und lediglich zwölf (29 %) $>$ 18 Jahre gewesen waren (17 % mit unbekanntem Diagnosealter).

Spinal intra- und/oder extramedullär, d.h. von mindestens einer spinalen Manifestation betroffen waren 78 % der Patienten (114/147). Intramedullär gelegene Ependymome kamen bei 35 % (52/147) der Patienten vor und stellten somit die am seltensten vertretene Tumorentität dar. 60 % der Ependymome wurden bei Betroffenen des jüngeren Kollektivs registriert. Extramedullär gelegene, spinale Tumore (Schwannome und/oder Meningeome) lagen bei 70 % (103/147) der Patienten vor und waren damit die am häufigsten nachgewiesene Tumor-Art. Auch von extramedullären Tumorentitäten waren die bei Diagnosestellung jüngeren Patienten häufiger betroffen. Spinal sowohl intra- als auch extramedullär betroffen waren 41 Patienten (28 % des Gesamtkollektivs), davon waren 25 (\cong 61 %) bei Diagnosestellung \leq 18 Jahre alt, zwölf (\cong 29 %) $>$ 18 Jahre alt und für vier Patienten (\cong 10 %) gab es keine Information zum Alter bei Diagnose.

Schließlich zeigten sich bei 55 % (81/147) der Patienten Schwannome peripherer Nerven. Periphere Schwannome lagen in allen drei Altersgruppen in etwa gleich häufig vor, der größte Anteil fand sich jedoch ebenfalls unter den bei Diagnose jüngeren Patienten.

Neun Patienten (\cong 6 % aller Patienten) waren von einer besonders hohen Tumorlast und dementsprechend allen betrachteten Tumormanifestationen betroffen. Darunter befanden sich fünf (\cong 56 %), die bei Diagnosestellung \leq 18 Jahre alt gewesen waren, zwei waren dementsprechend älter (\cong 22 %) und für zwei Patienten (\cong 22 %) lag keine Information über das Alter bei Diagnosestellung vor.

3.5 Radiologische Einteilung der Größenausdehnung der Vestibularisschwannome anhand der Hannover-Klassifikation

Alle 290 VS wurden bei Erstvorstellung in der Neurochirurgie Tübingen, regelmäßig im Krankheitsverlauf sowie präoperativ (mindestens innerhalb der letzten sechs Monate vor geplantem Eingriff) ihrem Ausbreitungsgrad im MRT entsprechend der Hannover-Klassifikation (Samii and Matthies, 1997) eingeteilt. Das Ergebnis der präoperativen Einteilung der 209 operierten VS zeigt Tab.14.

Tab. 14: Radiologisch erfasste Tumorausdehnung präoperativ bei insgesamt 209 operierten Vestibularisschwannomen aufgeteilt in drei Gruppen nach Alter bei Diagnose. Die Zahlen geben die Häufigkeit der jeweiligen Klassen der Tumorausbreitung vor Erstoperation sowie in Klammern vor Zweit-* und Drittoperation** an. VS = Vestibularisschwannome.

Hannover-Klassifikation	Insgesamt (209 VS)	≤ 18 Jahre (103 VS)	> 18 Jahre (68 VS)	Unbekanntes Alter (38 VS)
T1	16	14	0	2
T2	17 (2*)	13 (2*)	4	0
T3				
T3a	28 (3*, 1**)	15 (1*)	13 (1*)	0 (1*, 1**)
T3b	17 (4*)	9 (3*)	7 (1*)	1
T4				
T4a	35 (16*, 1**)	18 (9*)	15 (2*)	2 (5*, 1**)
T4b	17 (10*, 2**)	6 (7*, 1**)	9 (2*)	2 (1*, 1**)
Unbekannte Tumorausbreitung	79 (11*, 1**)	28 (2*)	20 (3*)	31 (6*, 1**)

Hieraus geht hervor, dass im bei Diagnosestellung jüngeren Kollektiv wesentlich häufiger bei kleineren Tumoren operiert wurde. 87,5 % (14/16) der Operationen von T1-Tumoren und 76,5 % (13/17) der Operationen von T2-Tumoren wurden im jüngeren Kollektiv durchgeführt. Dennoch lagen auch große Tumorumfänge vor einer Erstoperation vor (32 % T3-Tumore, 32 % T4-Tumore). Die Patienten des älteren Kollektivs waren vor einer Erstoperation wesentlich häufiger von größeren VS betroffenen. Besonders hoch zeigte sich der Anteil der hirnstammkomprimierenden VS (T4) mit 50 % (24/48).

Die Verteilung der radiologischen Tumorausdehnung vor **Erstoperation** in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose wird nochmals anhand der Abb. 11 und 12 verdeutlicht.

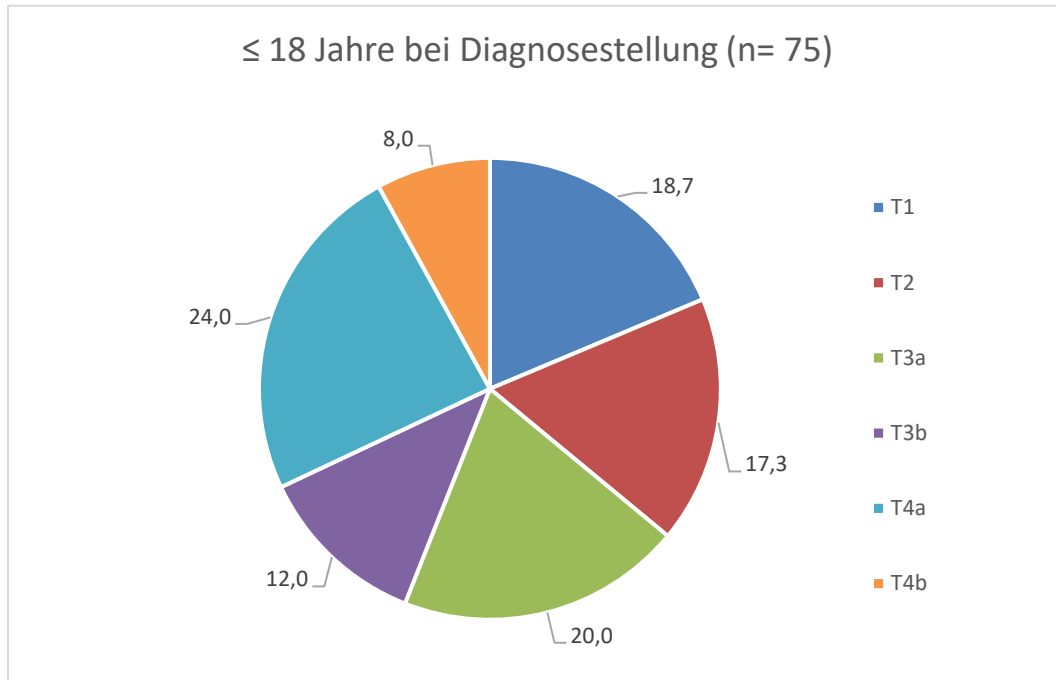


Abb. 11: Prozentualer Anteil der Betroffenen mit der jeweiligen Klasse der radiologischen Tumorausbreitung vor Erstoperation im bei Diagnosestellung jüngeren Kollektiv. n = Anzahl der Vestibularisschwannome mit bekannter Tumorausdehnungen vor Erstoperation.

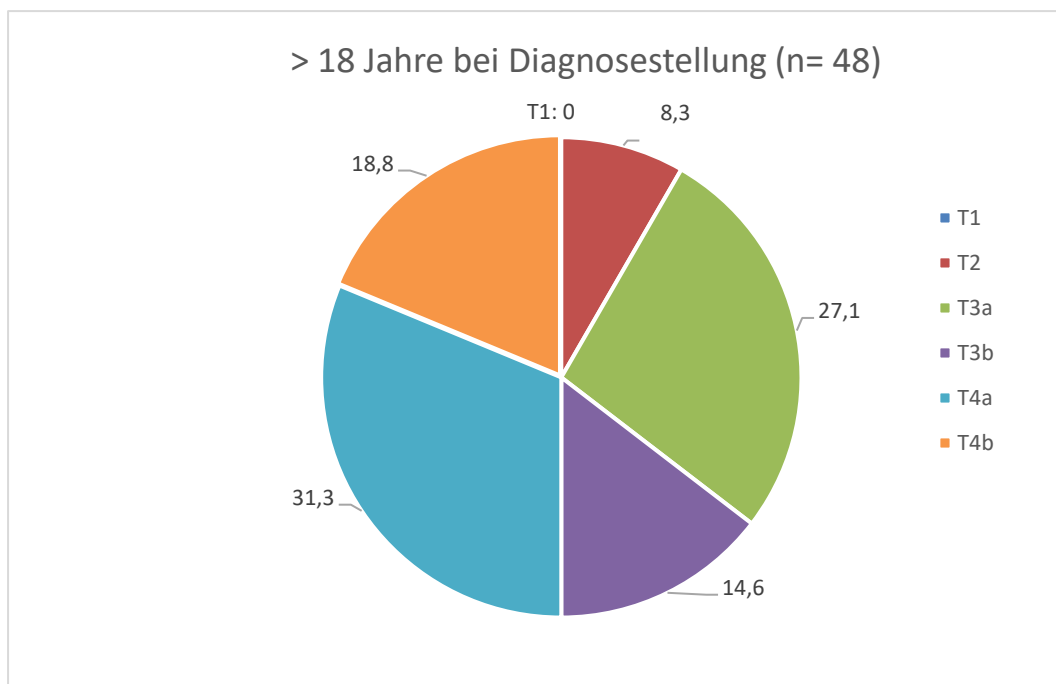


Abb. 12: Prozentualer Anteil der Betroffenen mit der jeweiligen Klasse der radiologischen Tumorausbreitung vor Erstoperation im bei Diagnosestellung älteren Kollektiv. n = Anzahl der Vestibularisschwannome mit bekannter Tumorausdehnung vor Erstoperation.

Von den insgesamt 46 Zweitoperationen waren 24 (52 %) im jüngeren, neun (20 %) im älteren Kollektiv und 13 (28 %) in der Gruppe mit unbekanntem Diagnosealter durchgeführt worden. Hierbei wurden deutlich größere VS operiert als bei der Erstoperation. Demzufolge wurden im jüngeren Kollektiv in 37,5 % (9/24) der Fälle T4a-Tumore und in 29 % (7/24) T4b-Tumore reseziert. Vergleichbar häufig waren lediglich in der Gruppe mit unbekanntem Diagnosealter T4a-Tumore in 38,5 % (5/13) der Rezidivoperationen entfernt worden. Die restlichen VS verteilten sich auf Einzelfälle der unterschiedlichen Tumorgößen.

Die 81 nicht operierten VS wurden ausschließlich beobachtet, mit Chemotherapie, mit Bestrahlung oder mit einer Kombination daraus therapiert. Hierbei fiel auf, dass sich 44 % (36/81) der Tumore bei Erstvorstellung erst intrameatal (T1) ausgebreitet hatten. Rund die Hälfte davon fand sich mit 46 % im jüngeren Kollektiv, die andere Hälfte verteilte sich auf die übrigen beiden Gruppen. Hirnstammkomprimierende VS (T4) kamen mit rund 10 % kaum vor. Insgesamt nicht operiert wurden demzufolge kleine Tumore (T1 und T2 \cong 49/81 (60 %)) und größere Tumore (T3 und T4) kamen mit 40 % (32/81) seltener vor.

3.6 Operationsergebnis hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß

Bei 209 VS-Operationen wurde der operative Outcome in Bezug auf das Hörvermögen und die Funktion des N. facialis sowie das Resektionsausmaß untersucht. Hierfür wurden 173 Erst-, 34 Zweit- und zwei Drittoperationen betrachtet. Dies war notwendig, wenn die Erstoperation an einer externen Klinik durchgeführt worden war und der Patient zur Rezidiv- oder Drittoperation in Tübingen keine genauen Informationen zur Erstoperation vorlegte oder diese bereits sehr lange zurücklag.

3.6.1 Postoperatives Hörvermögen

106 (51 %) Ohren konnten präoperativ noch hören (\cong G&R-Klasse 4 und besser), davon wiesen 77 Ohren (73 %) ein funktionales Hörvermögen (\cong G&R-Klassen 1 und 2) auf. Insgesamt konnte die G&R-Klasse bei 68 Operationen erhalten oder verbessert

werden, was einer Erhaltungsrate von 64 % entspricht. Häufiger konnte ein präoperativ funktionales Hörvermögen bei 57 Ohren ($\cong 74$ %) erhalten werden.

Insgesamt ertaubten 26 % (28/106) der Ohren und bei 9 % (10/106) hatte sich das präoperative Hörvermögen verschlechtert. 44 (21 %) Ohren waren bereits präoperativ taub und zu 59 (28 %) Ohren gab es keine Informationen zum präoperativen Hörvermögen.

Im jüngeren Kollektiv befanden sich 103 operierte Ohren, von denen 64 (62 %) ein präoperatives Hörvermögen der G&R-Klasse 4 und besser aufwiesen. 20 (19 %) Ohren waren bereits vor der Operation taub. 52 Ohren zeigten präoperativ ein funktionales Hörvermögen.

Im älteren Kollektiv konnten 35 von 68 (51,5 %) Ohren präoperativ noch hören und 13 waren taub (19 %). Von den präoperativ noch hörenden Ohren hatten 20 ein funktionales Hörvermögen. Eine Übersicht über die Erhaltungs- und Ertaubungsraten nach VS-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose sowie im Gesamtkollektiv in Bezug auf die präoperative G&R-Klasse zeigt Abb. 13.

Je besser die präoperative G&R-Klasse im Gesamtkollektiv war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit des Hörerhaltes und desto geringer war das Risiko der Ertaubung.

Dieser Zusammenhang galt auch für die früher diagnostizierte Gruppe. Darüber hinaus konnte das präoperative Hörvermögen im jüngeren Kollektiv insgesamt gesehen und auch in Bezug auf die einzelnen, präoperativen G&R-Klassen häufiger erhalten werden als im Gesamt- und im älteren Kollektiv. Eine Abweichung davon zeigte sich im älteren Kollektiv in der Klasse G&R 2, in der das Hörvermögen in 100 % der Fälle (4/4) erhalten wurde. Ein Ohr hatte sich in der früher diagnostizierten Gruppe verbessert (G&R 2 \rightarrow 1).

Das präoperativ funktionale Hörvermögen konnte in beiden Altersgruppen in jeweils 75 % der Operationen erhalten werden (39/52 und 15/20). Jedoch waren mit 34 % im älteren im Gegensatz zu 22 % im jüngeren Kollektiv mehr Ohren durch eine Operation ertaubt.

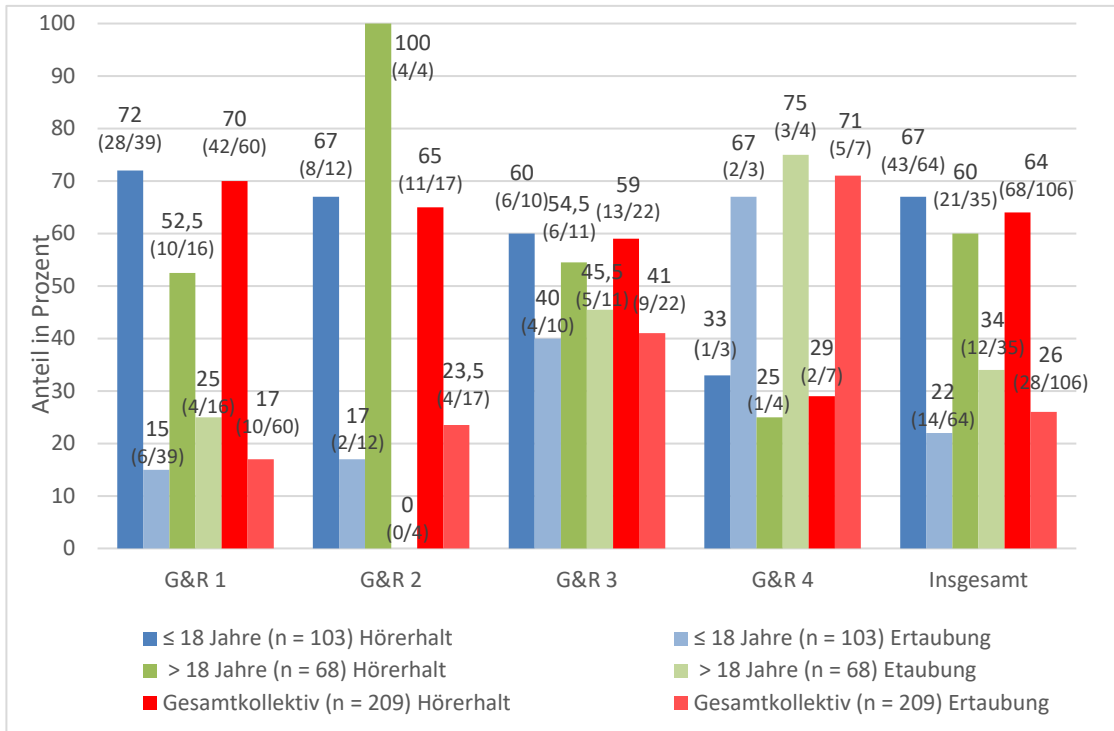


Abb. 13: Darstellung des prozentualen Anteils der Erhaltungs- und Ertaubungsrate bezüglich des präoperativen Hörvermögens im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose für die einzelnen Gardner&Robertson-(G&R)-Klassen (Gardner and Robertson, 1988). Zahlen in der Klammer geben jeweils die Ohren mit erhaltener Klasse/Ertaubung an, die Zahl darüber den entsprechenden prozentualen Anteil. Die Differenz zu 100 % einer G&R-Klasse eines Kollektivs entspricht dem prozentualen Anteil der Ohren, deren Hörvermögen sich durch eine Operation verschlechterte. n = Anzahl operierter Ohren pro Kollektiv insgesamt. Für 38 Patienten lagen keine Informationen zum Alter bei Diagnose vor, weshalb sie hier nicht gesondert betrachtet wurden.

Zusätzlich wurde das prä- und postoperative Hörvermögen der 209 operierten Ohren anhand der BAEP-Klassifikation beurteilt. Insgesamt lagen für 45,5 % (95/209) der Ohren ($62 \leq 18$ a, $27 > 18$ a bei Diagnose) präoperative Hirnstammaudiometrien der Klasse B4 und besser vor. Bei 47 (22,5 %) der Ohren ($19 \leq 18$ a, $16 > 18$ a bei Diagnose) ließen sich bereits präoperativ keine Signale mehr ableiten (B5) und für 67 (32 %) Ohren ($22 \leq 18$ a, $25 > 18$ a bei Diagnose) lagen präoperativ keine Hirnstammaudiometrien vor. Eine Übersicht über die Erhaltungs- und Ertaubungsraten nach VS-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose sowie im Gesamtkollektiv in Bezug auf die präoperative BAEP-Klassifikation zeigt Abb.14.

Am höchsten war die Erhaltungsrate der präoperativen BAEP-Klasse sowohl im jüngeren als auch im Gesamtkollektiv in der Klasse B2 (jeweils 69 % versus 60 % älteres Kollektiv). Gleichzeitig lag hier eine sehr geringe Ertaubungsrate vor, was insbesondere

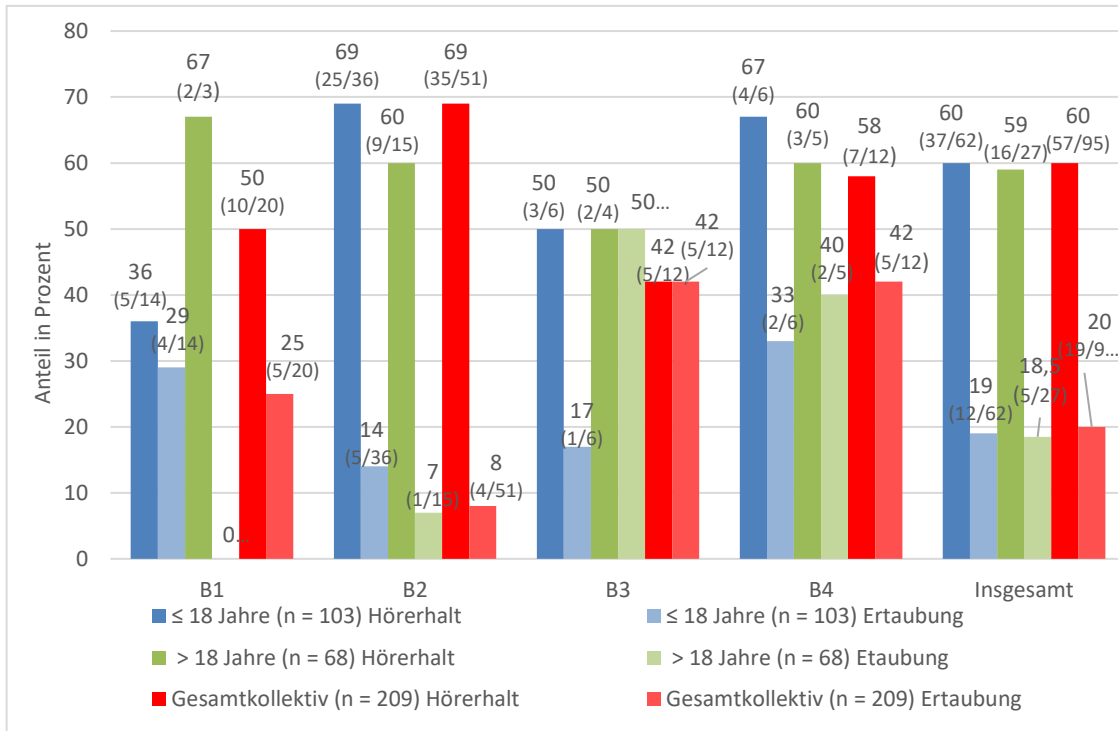


Abb. 14: Darstellung der Erhaltungs- und Ertaubungsrate bezüglich des präoperativen Hörvermögens im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose für die einzelnen Klassen des Brainstem auditory evoked Potentials (BAEP)-Klassifikationssystems (Matthies and Samii, 1997b).

Zahlen in der Klammer geben jeweils die Ohren mit erhaltener Klasse/Ertaubung an, die Zahl darüber den entsprechenden prozentualen Anteil. Die Differenz zu 100 % einer BAEP-Klasse eines Kollektivs entspricht dem prozentualen Anteil der Ohren, deren Hörvermögen sich durch eine Operation verschlechterte.

n = Anzahl operierter Ohren pro Kollektiv insgesamt. Für 38 Patienten lagen keine Informationen zum Alter bei Diagnose vor, weshalb sie hier nicht gesondert betrachtet wurden.

für das ältere Kollektiv (7 %) galt. In diesem war die Erhaltungsrate mit 67 % für die Klasse B1 am höchsten. Patienten mit dem Diagnosealter ≤ 18 Jahre und der präoperativen Klasse B1 verschlechterten sich in 29 % (5/14) der Fälle um eine Klasse (B2), was die niedrige Erhaltungsrate dieser Klasse erklärt.

Werden die Erhaltungsrate der Klassen B1 und B2 mit jenen der Klassen B3 und B4 zusammengenommen, so ergibt sich im Gesamtkollektiv für die Klassen B1 und B2 eine Erhaltungsrate der präoperativ abgeleiteten Hirnstammsignale von 63 % (45/71) und 50 % (12/24) für die Klassen B3 und B4. Deutlicher wird der Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Ertaubung: 13 % (9/71) in den Klassen B1 und B2 versus 48 % (10/21) in den Klassen B3 und B4. Folglich erhöhten präoperativ besser ableitbare Hirnstammaudiometrien der Klassen B1 und B2 die Wahrscheinlichkeit für einen Hörerhalt und

sentken das Risiko einer Ertaubung. Ein genereller Unterschied hinsichtlich des Alters bei Diagnose ließ sich nicht feststellen.

3.6.2 Postoperative Funktion des Nervus facialis

Der operative Outcome wurde auch anhand der prä- und postoperativen Funktion des N. facialis mithilfe der H&B-Skala bewertet. Insgesamt gehörten 80 % (167/209) der Nn. faciales der jeweils operierten Seite (davon 93 ≤ 18 a, 56 > 18 a bei Diagnose) präoperativ noch mindestens dem Grad V der H&B-Skala an. Zwei Nerven waren bereits präoperativ plegisch (Grad VI) und zu 40 Nerven (19 %) (davon 10 ≤ 18 a, 12 > 18 a bei Diagnose) lagen keine Informationen zum präoperativen Zustand vor. Eine Übersicht über die Erhaltungs-/Verbesserungs- sowie Verschlechterungs-/Plegierate nach VS-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose sowie im Gesamtkollektiv in Bezug auf den präoperativen Grad der H&B-Skala zeigt Abbildung 15.

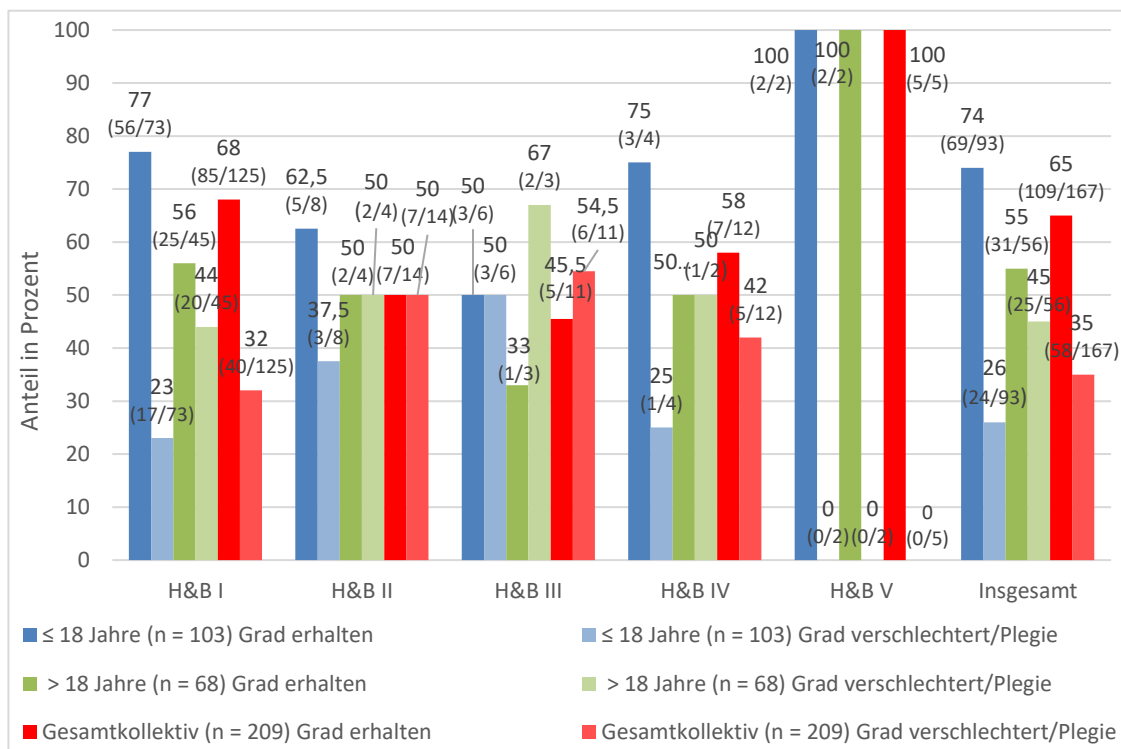


Abb. 15: Darstellung der Erhaltungs-/Verbesserungs- und Verschlechterungs-/Plegierate bezüglich der präoperativen Funktion des N. facialis im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose für die einzelnen Grade der House and Brackmann-(H&B)-Skala (House and Brackmann, 1985). Insgesamt waren postoperativ nur drei Nn. faciales plegisch. Zahlen in der Klammer geben jeweils die Nervi faciales mit erhaltenem Grad/Verschlechterung an, die Zahl darüber den entsprechenden prozentualen Anteil (zusammen je 100 %). n = Anzahl operierter Vestibularisschwannome pro Kollektiv insgesamt. Für 38 Patienten lagen keine Informationen zum Alter bei Diagnose vor, weshalb sie hier nicht gesondert betrachtet wurden.

Im Gesamtkollektiv war die Erhaltungs- und Verbesserungsrate der Funktion des N. facialis der Grade I-III höher, je besser die Funktion präoperativ war: Grad I: 68 % > Grad II: 50 % > Grad III: 45,5 %. Dementsprechend niedriger zeigte sich auch die Verschlechterungs-/Plegierate, je besser der präoperative Grad war. Für die Grade IV und V konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Für Grad V konnte die minimale präoperative Restfunktion in 100 % (5/5) der Operationen erhalten werden.

In der Gruppe der Patienten ≤ 18 Jahre bei Diagnosestellung wurde die präoperative Funktion des N. facialis in insgesamt 74 % (69/93) der Operationen am häufigsten erhalten oder verbessert. Im älteren Kollektiv war dies lediglich in 55 % (31/56) der Operationen der Fall und im Gesamtkollektiv bei 65 % (109/167) der Fälle. Vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv zeigten sich die Erhaltungs- und Verschlechterungsraten im jüngeren Kollektiv höher, je besser der präoperative Grad der H&B-Skala war. Ausnahmen bildeten ebenfalls die Grade IV und V.

Im älteren Kollektiv waren die Erhaltungs- und Verbesserungsraten stets niedriger und die Verschlechterungsraten höher als im jüngeren Kollektiv, mit der Ausnahme von H&B Grad V (je 100 % (2/2) präoperativer Funktionserhalt). Im jüngeren und älteren Kollektiv zeigte sich postoperativ je ein N. facialis plegisch (präoperativ H&B IV und H&B I). Präoperative bestehende und durch eine Operation entstandene Plegien kamen in allen Untergruppen selten vor und wurden im Laufe der Erkrankung operativ durch eine Reinnervation therapiert.

3.6.3 Operatives Resektionsausmaß

Alle 209 VS-Operationen wurden ihrem prozentualen Resektionsausmaß entsprechend einer Kategorie zugeordnet, was in Tab.15 aufgeführt wird.

Tab. 15: Unterschiedliches Resektionsausmaß bei 209 Vestibularisschwannom-Operationen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung sowie im Gesamtkollektiv.
n = Anzahl operierter Vestibularisschwannome. IAC = engl.: Internal Auditory Canal = Innerer Gehörgang.

Resektionsausmaß	Insgesamt (n = 209)	≤ 18 Jahre (n = 103)	> 18 Jahre (n = 68)	Unbekanntes Alter (n = 38)
1. Lediglich Eröffnung des knöchernen IAC	5	4	1	0
2. Dekompression durch Laserkoagulation	5	4	1	0
3. Teilresektion	86, davon:	48, davon:	30, davon:	8, davon:
a. < 10 %	a. 2	a. 2	a. 0	a. 0
b. ≥10 % – <30 %	b. 11	b. 8	b. 3	b. 0
c. ≥30 % – <50 %	c. 19	c. 16	c. 2	c. 1
d. ≥50 % – <70 %	d. 21	d. 14	d. 5	d. 2
e. ≥70 % – <90 %	e. 33	e. 8	e. 20	e. 5
4. Dekompression des IAC und subtotale Resektion (≥90 % – <95 %)	11	5	5	1
5. Dekompression des IAC und beinahe Kompletresektion (≥95 % – <100 %)	26	13	10	3
6. Dekompression des IAC und Kompletresektion (100 %) inklusive Tumorkapsel	10	5	4	1
Keine Aussage möglich	66	25	17	25

Am häufigsten wurde in 41 % (86/209) der Operationen eine Teilresektion mit verschiedenen Ausmaßen durchgeführt. Im jüngeren Kollektiv erfolgten in 8 % (8/103) der Fälle häufiger keine oder minimale Volumenreduktionen (Kategorie 1 und 2) als im älteren Kollektiv mit 3 % (2/68). Eine Teilresektion wurde in beiden Kollektiven ungefähr gleich häufig durchgeführt: 47 % (48/103) der Operationen im jüngeren und 44 % (30/68) im älteren Kollektiv. In letzterem erfolgten mit 21 % (14/68) etwas häufiger als bei den früher Diagnostizierten mit 17,5 % (18/103) Operationen mit einer Volumenreduktion von ≥ 95 % (Kategorien 5 und 6).

Diese waren auch im Gesamtkollektiv gesehen seltener durchgeführt worden (36 Fälle in den Kategorien 5 und 6) als Operationen mit einer subtotalen oder geringeren

Volumenreduktion (107 Fälle in den Kategorien 1,2, 3 und 4). Von letzteren 107 Ohren war das präoperative Hörvermögen bei 103 Ohren bekannt. Davon konnten 78 (76 %) präoperativ noch hören (G&R 4 und besser), postoperativ hatten sich acht verschlechtert (10 %) und 16 (20 %) waren ertaubt. Von den 36 Ohren, welche mit einem höheren Resektionsausmaß operiert wurden, lag ein Hörvermögen für 31 Ohren vor einer Operation vor. Davon konnten präoperativ noch 20 (64,5 %) hören (G&R 4 und besser), postoperativ waren 14 (70 %) ertaubt und zwei (10 %) hatten sich verschlechtert. Dies zeigte deutlich, dass ein höheres Resektionsausmaß (≥ 95 %) mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Ertaubung einhergeht. Ebenso gelang ein Hörerhalt bei Kompletresektion deutlich seltener als bei subtotaler Resektion oder noch geringerem Resektionsausmaß (20 % versus 69 %). Insgesamt korrelierte (Korrelationskoeffizient nach Spearman) ein höheres Resektionsmaß mit einer postoperativ höheren Hörschwelle ($r = 0,38$, $p = 0,019$) und niedrigerem Sprachverständnis ($r = -0,298$, $p = 0,012$).

3.7 Auswirkung der einzelnen Interventionen auf Tumorzvolumen, Tumorzvolumenzvachsamsrate und Hörvermögen im Langzeitverlauf

Insgesamt wurden 2108 MRT-Untersuchungen volumetrisch ausgewertet und daraus das jährliche Tumorzvolumen sowie die jährliche Wachstamsrate der VS ermittelt. Darüber hinaus standen 1285 PTA- und 1173 SDS-Werte zur Auswertung zur Verfügung, um das durchschnittliche Hörvermögen in Abhängigkeit von der Therapie zu monitoren.

Insgesamt wurden auch 1131 Hirnstammaudiometrien erfasst, jedoch eigneten sich diese nicht zur Bildung von Durchschnittswerten und damit zum Vergleich der Therapiemodalitäten. Im Folgenden wurde deshalb nicht darauf eingegangen.

3.7.1 Beobachtungsgruppe

3.7.1.1 Tumorwachstum und natürlicher Krankheitsverlauf

61 VS waren bis zum Ende der Datenerhebung ausschließlich beobachtet worden. Davon befanden sich 30 in der jüngeren, 20 in der älteren Kohorte und zu elf VS lag keine Information zum Alter bei Diagnose vor. Ein tabellarischer Vergleich der Werte der Volumina und Wachstumsraten von 35 VS zu Beginn und nach 48 Monaten Beobachtung zeigt Tab. 16.

Tab. 16: Tumorvolumen in cm³ und Wachstumsrate in cm³/Jahr zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und nach 48 Monaten im Gesamtkollektiv und nach Diagnosealter aufgeteilt. VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl vorhandener Datensets. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (61 VS)	≤ 18 Jahre (30 VS)	> 18 Jahre (20 VS)	Unbekanntes Alter (11 VS)
Tumorvolumen [cm ³] (mean ± SD; range) zu Beginn	0,57 ± 1,00 0,02–4,31 n = 35	0,65 ± 1,16 0,03–4,31 n = 13	0,68 ± 1,00 0,02–3,17 n = 16	0,09 ± 0,03 0,06–0,13 n = 6
Tumorvolumen [cm ³] (mean ± SD; range) nach 48 Monaten	1,67 ± 3,65 0,01–16,81 n = 35	2,34 ± 4,44 0,09–16,81 n = 13	1,69 ± 3,46 0,01–14,54 n = 16	0,17 ± 0,09 0,06–0,30 n = 6
Wachstumsrate [cm ³ /Jahr] (mean ± SD; range) über 48 Monate gemittelt	0,18 ± 0,51 -0,14–2,76 n = 35	0,35 ± 0,73 0,005–2,76 n = 13	0,11 ± 0,33 -0,14–1,36 n = 16	0,01 ± 0,008 -0,0003–0,0234 n = 6

Es ließ sich feststellen, dass das Tumorvolumen sowohl im Gesamtdurchschnitt als auch in den beiden Gruppen mit bekanntem Diagnosealter im Langzeitverlauf stetig zunahm. Im Gesamtdurchschnitt aller beobachteten VS lag das Durchschnittsalter bei Diagnose bei 17,88 Jahren (1–46 Jahre) und die durchschnittliche Volumenzunahme in vier Jahren bei 193 %. In der jüngeren Kohorte (Durchschnittsalter bei Diagnose: 10,10 Jahre) nahm das Tumorvolumen innerhalb der 48 Monate um durchschnittlich 260 % zu. In der älteren Kohorte (Diagnosealter im Mittel: 29,55 Jahre) war das Ausgangs-Tumorvolumen zu Beobachtungsbeginn geringfügig größer als in der jüngeren Kohorte, jedoch fiel die Volumenzunahme mit durchschnittlich 148 % des Ausgangswertes geringer aus.

Zwischen Alter bei Diagnose und Ausgangs- sowie Endvolumen nach 48 Monaten ließ sich kein signifikanter Zusammenhang herstellen.

Jedoch korrelierte das Tumorzvolumen zu Beobachtungsbeginn stark mit dem Tumorzvolumen nach sechs ($r = 0,938$; $p < 0,001$) und nach 48 Monaten ($r = 0,833$; $p < 0,001$). Dementsprechend ergab eine Varianzanalyse nach Friedman für die Volumenzunahme über die Zeit im Gesamtkollektiv mit $p = 4,62 \cdot 10^{-8}$ ein stark signifikantes Ergebnis. Dies lässt darauf schließen, dass die Zeit während des Beobachtungszeitraumes einen statistisch signifikanten Einfluss auf das durchschnittliche Tumorzvolumen hat.

Die jährliche Wachstumsrate der VS wurde über den Beobachtungszeitraum (48 Monate) gemittelt und war im älteren Kollektiv niedriger als im jüngeren. Dies deutet auf ein geringeres Tumorzvolumen der später diagnostizierten Patienten bei Beobachtung hin, was sich auch in der geringeren Volumenzunahme der VS im älteren Kollektiv zeigte. Die durchschnittliche, jährliche Tumorzvolumenwachstumsrate wies dementsprechend eine statistisch signifikante, negative Korrelation ($r = -0,36$; $p = 0,012$) mit dem Alter bei Diagnosestellung auf. Ferner korrelierte die Wachstumsrate stark mit dem Tumorzvolumen zu Beobachtungsbeginn ($p < 0,001$; $r = 0,626$) sowie nach sechs ($p < 0,001$; $r = 0,832$) und 48 ($r = 0,828$; $p < 0,001$) Monaten.

Zur Veranschaulichung des natürlichen Tumorzvolumenwachstums im Langzeitverlauf wurden die durchschnittlichen, auf ein Lebensjahr bezogenen Volumenwerte und Tumorzvolumenwachstumsraten unabhängig vom Alter bei Diagnose und einer anschließenden Therapie grafisch abgebildet (Abb. 16 und 17). Die Auswertung ergab für 187 VS im Beobachtungszeitraum insgesamt 695 Tumorzvolumina (103 VS ohne Informationen zum unbehandelten Zustand). Für 140 VS konnten insgesamt 635 Wachstumsraten ohne vorherige Therapiemaßnahmen ermittelt werden (150 VS ohne Wachstumsraten vor einer Therapie).

Abb. 16 zeigt, dass das Tumorzvolumen im frühen Kindesalter kaum zunimmt, dann mit Beginn der Pubertät jedoch an Dynamik gewinnt und im Alter von 15 Jahren einen Peak ($3,55 \pm 8,66 \text{ cm}^3$) erreicht. Im jungen Erwachsenenalter steigt die Kurve abgesehen von einigen Schwankungen weiter an und erreicht Peaks im Alter von 24 Jahren ($4,58 \pm 8,90 \text{ cm}^3$) und 27 Jahren ($6,27 \pm 7,97 \text{ cm}^3$).

Das Maximum erreicht die Kurve bei 36 Jahren ($6,32 \pm 10,95 \text{ cm}^3$). Danach sinkt das durchschnittliche Tumorzvolumen und stabilisiert sich bei etwa $0,5 \text{ cm}^3$, abgesehen von zwei weiteren Peaks im höheren Erwachsenenalter bei 48 Jahren ($3,65 \pm 8,69 \text{ cm}^3$) und 57 Jahren ($2,32 \pm 2,78 \text{ cm}^3$).

Die Kurve der Wachstumsrate der VS folgt jener der Volumen-Kurve. Auch sie zeigt ihr Maximum bei 36 Jahren ($1,62 \pm 3,64 \text{ cm}^3/\text{a}$). Im Alter von 48 ($-0,011 \pm 0,049 \text{ cm}^3/\text{a}$) und 49 Jahren ($-0,018 \pm 0,049 \text{ cm}^3/\text{a}$) wird die Wachstumsrate negativ, was bedeutet, dass die VS ohne Therapiemaßnahmen im Durchschnitt schrumpften.

Das Tumorwachstum schien also mit der Pubertät zu beginnen und setzte sich unabhängig vom Alter weiter fort. Es erreichte ohne Intervention im mittleren Erwachsenenalter seinen Höhepunkt und verlangsamte sich erst im hohen Erwachsenenalter. Im höheren Erwachsenenalter zeigte sich kaum Tumorprogress, die VS neigten sogar dazu, ohne Intervention zu schrumpfen.

Eine Beobachtungsstrategie ist dementsprechend bei kleinen VS im höheren Erwachsenenalter sinnvoll. Vorher tritt stetiges Wachstum auf und führt letztendlich zu einer Interventionsnotwendigkeit.

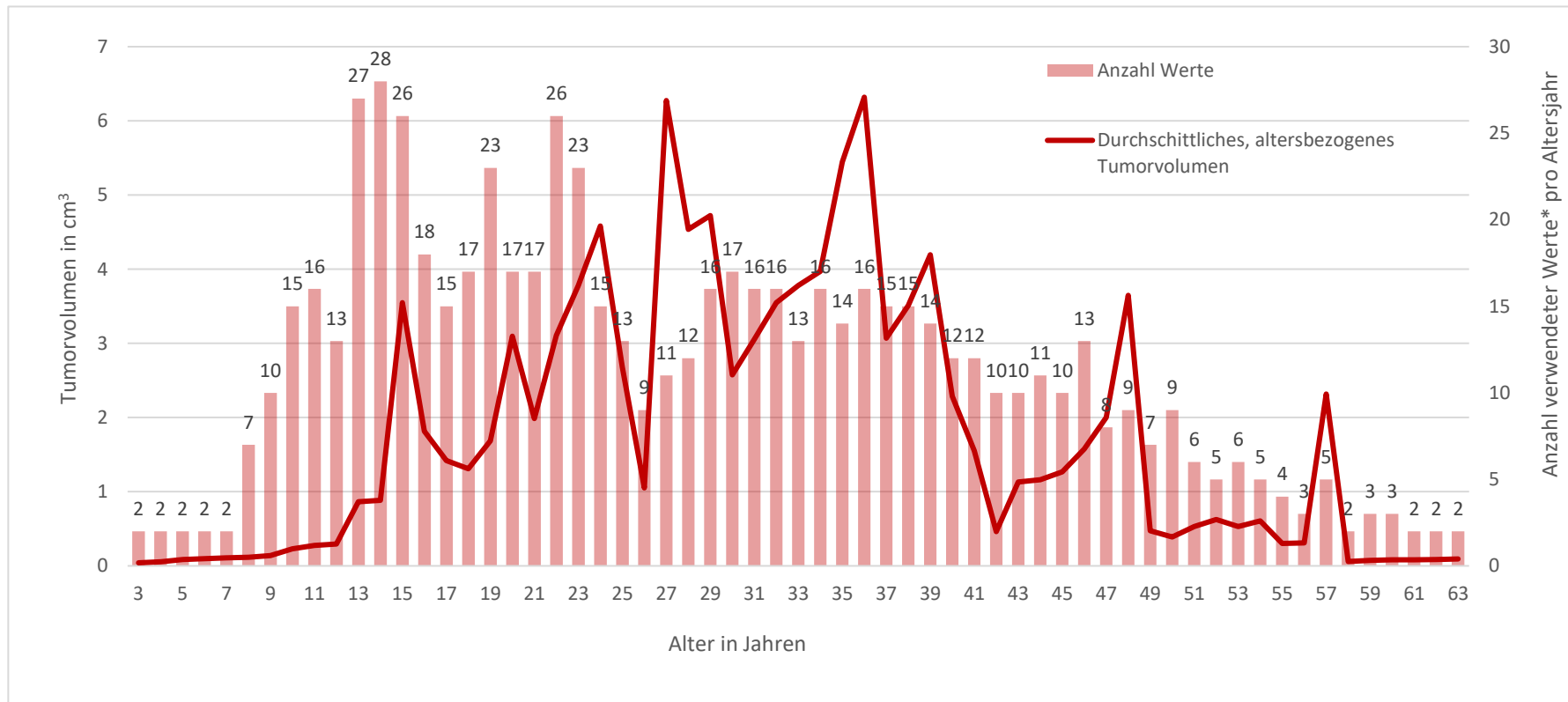


Abb. 16: Natürlicher Verlauf des Tumorwachstums anhand des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorstadiums ohne Therapiemaßnahmen sowie der Anzahl der pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore). Für die Jahre 1 und 2 lagen keine Stadiumwerte vor.

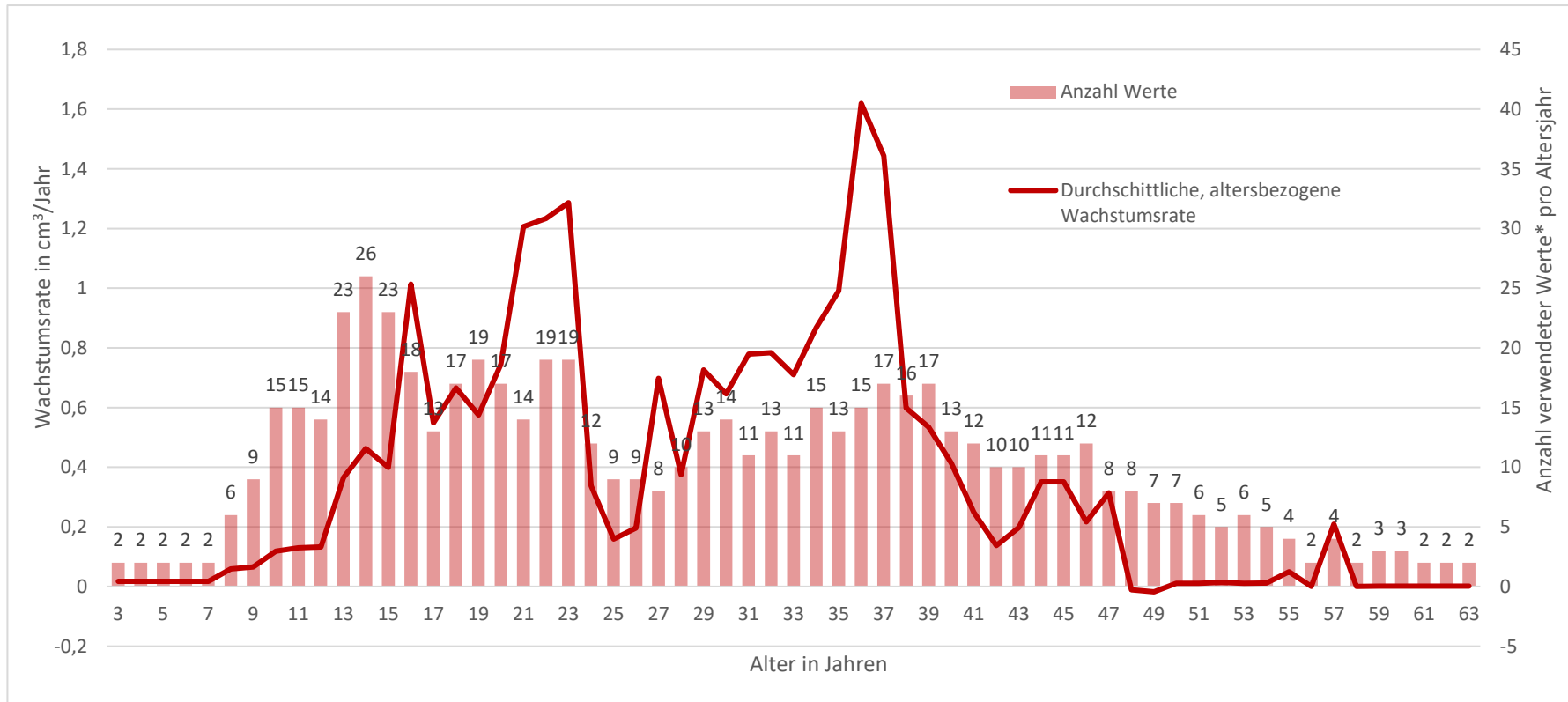


Abb. 17: Natürlicher Verlauf des Tumorwachstums anhand der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate ohne Therapiemaßnahmen sowie der Anzahl der pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore). Für die Jahre 1 und 2 lagen keine Wachstumsraten vor.

3.7.1.2 Hörschwelle und Sprachverständnis bei Beobachtung

Das Hörvermögen wurde anhand der durchschnittlichen PTA- und SDS-Werte (Tab. 17) im Verlauf von 48 Monaten bemessen.

Tab. 17: Hörvermögen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und nach 48 Monaten im Gesamtkollektiv und nach Diagnosealter aufgeteilt.

PTA = Pure Tone Average, Durchschnittswert der Hörschwelle in dB; SDS = Speech Discrimination Score, Wortverständnis in %. VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl vorhandener Datensets. SD = Standardabweichung

	Gesamt (61 VS)	≤ 18 Jahre (30 VS)	> 18 Jahre (20 VS)	Unbekanntes Alter (11 VS)
PTA [dB] (mean ± SD; range) zu Beginn	11,29 ± 13,86 1,25–60,0 n = 26	6,40 ± 2,89 1,25–10,0 n = 11	13,18 ± 14,55 1,25–52,0 n = 10	18,30 ± 21,18 5,0–60,0 n = 5
PTA [dB] (mean ± SD; range) nach 48 Monaten	22,10 ± 26,28 5,0–95,0 n = 26	18,12 ± 20,03 5,0–74,50 n = 11	22,93 ± 29,59 5,0–95,0 n = 10	29,20 ± 29,53 5,0–77,50 n = 5
SDS [%] (mean ± SD; range) zu Beginn	94,46 ± 15,86 40,0–100,0 n = 26	99,73 ± 0,62 98,0–100,0 n = 11	93,10 ± 17,76 40,0–100,0 n = 10	85,60 ± 23,09 40,0–100,0 n = 5
SDS [%] (mean ± SD; range) nach 48 Monaten	84,65 ± 28,02 0,0–100,0 n = 26	87,27 ± 23,78 30,0–100,0 n = 11	85,90 ± 31,00 0,0–100,0 n = 10	76,40 ± 28,79 30,0–100,0 n = 5

Das Hörvermögen war bei den früher Diagnostizierten zu Beobachtungsbeginn besser (niedrigere Hörschwelle, besseres Wortverständnis) als bei den später Diagnostizierten. Über den Beobachtungszeitraum verschlechterten sich sowohl die Hörschwelle als auch das Sprachverständnis in beiden Gruppen. Die Hörschwelle hatte sich im jüngeren Kollektiv nach vier Jahren Beobachtung im Durchschnitt um 11,72 dB und im älteren Kollektiv um 9,75 dB erhöht. Das Sprachverständnis verschlechterte sich bei den früher Diagnostizierten um 12,46 Prozentpunkte. Im älteren Kollektiv lag der Endwert dagegen 7,2 Prozentpunkte unter dem Ausgangswert. Das Alter bei Diagnose schien jedoch insgesamt keinen Zusammenhang mit den Hörwerten zu zeigen (keine signifikante Korrelation). Alle Patienten beider Alters-Gruppen und auch im Gesamtdurchschnitt wiesen sowohl zu Beginn als auch am Ende der Beobachtung im Durchschnitt ein Hörvermögen der G&R-Klasse 1 auf.

Generell lagen die Dezibel-Werte der Hörschwelle nach 48 Monaten höher, je höher sie bereits zu Beobachtungsbeginn gewesen waren ($r = 0,679$; $p < 0,001$). Ein ähnlicher, signifikanter Zusammenhang ließ sich für die SDS-Werte nicht herstellen ($r = 0,281$; $p = 0,164$). Die Werte der Hörschwelle zu Beobachtungsbeginn waren signifikant negativ mit den Werten des Sprachverständnisses zu Beobachtungsbeginn ($r = -0,441$, $p = 0,02$) und auch nach 48 Monaten korreliert ($r = -0,389$, $p = 0,05$).

Ein weiterer Zusammenhang ließ sich herstellen zwischen Tumorzvolumen und Hörwerten. Je größer die VS bei Beobachtungsbeginn waren, desto höher lagen die Ausgangs- ($r = 0,478$; $p < 0,001$) und Endwerte (nach 48 Monaten) ($r = 0,451$; $p = 0,24$) der Hörschwelle. Das Sprachverständnis nach 48 Monaten war ebenfalls schlechter, je größer die VS zu Beginn ($r = -0,6$; $p = 0,002$) und nach vier Jahren ($r = -0,43$; $p = 0,032$) der Beobachtung gewesen waren. Die Wachstumsrate korrelierte nur zu Beobachtungsbeginn statistisch signifikant mit den Ausgangswerten der Hörschwelle ($r = 0,372$, $p = 0,012$).

Die Varianzanalyse nach Friedman ergab für die Veränderung der Hörwerte über die Zeit in der Gesamtheit lediglich beim Vergleich der Ausgangs- und der Endwerte nach 48 Monaten ein statistisch signifikantes Ergebnis (PTA: $p < 0,001$; SDS: $p = 0,034$), nicht jedoch für den Vergleich der Ausgangshörwerte mit jenen nach sechs Monaten.

Abschließend ist festzuhalten, dass eine beobachtende Strategie bei funktionalem Hörvermögen und niedrigen Tumorzvolumina eine in Erwägung zu ziehende Strategie für einen Hörerhalt ist und nicht vom Alter bei Diagnose abhängt. Aufgrund der höheren Wachstumsrate im jüngeren Patientenkollektiv sowie dem stetig fortschreitenden Wachstum der VS muss eine beobachtende Strategie bei jungen Patienten besonders regelmäßig reevaluiert und die Wachstumsdynamik der VS kontrolliert werden.

3.7.2 Operationsgruppe

3.7.2.1 Tumorzvolumen und Wachstumsrate vor und nach Operation

Von den 209 operierten VS wurden 12 vorbestrahlte VS ausgeschlossen und die restlichen 197 VS nach Diagnosealter in Gruppen eingeteilt. Eine Übersicht zwischen Ausgangs-Tumorzvolumen und -Wachstumsrate vor der ersten Operation und den postoperativen Werten im Sechsmonats-Follow-up zeigt Tab. 18.

Tab. 18: Einfluss der chirurgischen Intervention auf Tumorzvolumen und Tumorzvolumenzvachsamsrate. Übersicht über Durchschnittswerte vor Erstoperation und jeweils postoperativ nach sechs beziehungsweise zwölf Monaten im Gesamtkollektiv von 197 Vestibularisschwannomen und in drei Patientengruppen abhängig vom Alter bei Diagnose. VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl jeweils vorhandener Datensets. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (197 VS)	≤ 18 Jahre (99 VS)	> 18 Jahre (64 VS)	Unbekanntes Alter (34 VS)
Tumorzvolumen in cm ³ (mean ± SD; range) Präoperativ	6,68 ± 9,89 0,11–50,86 n = 102	5,47 ± 9,44 0,11–50,86 n = 63	8,33 ± 10,22 0,43–41,66 n = 36	12,50 ± 10,28 0,14–25,30 n = 3
Tumorzvolumen in cm ³ (mean ± SD; range) Postoperativ (6 Monate)	1,76 ± 3,27 0,0–24,84 n = 102	1,91 ± 3,87 0,0–24,84 n = 63	1,58 ± 1,98 0,0–8,59 n = 36	0,66 ± 0,82 0,001–1,81 n = 3
Wachstumsrate in cm ³ /Jahr (mean ± SD; range) Präoperativ	1,27 ± 2,02 -0,08–7,82 n = 54	1,04 ± 1,80 0,02–7,59 n = 33	1,40 ± 1,92 -0,08–6,74 n = 19	3,91 ± 3,90 0,01–7,82 n = 2
Wachstumsrate in cm ³ /Jahr (mean ± SD; range) Postoperativ (12 Monate)	0,37 ± 0,82 -0,43–5,64 n = 54	0,49 ± 1,0 -0,01–5,64 n = 33	0,18 ± 0,35 -0,43–1,12 n = 19	0,16 ± 0,09 0,08–0,25 n = 2

Durch eine Operation ließ sich sowohl das Tumorzvolumen als auch die Tumorzvolumenzvachsamsrate unabhängig vom Diagnosealter deutlich reduzieren. Jedoch ließ sich feststellen, dass das Alter bei Diagnose positiv mit dem präoperativen Tumorzvolumen sowie der präoperativen Wachstumsrate korreliert war (vgl. Tab. 19).

Im Gesamtkollektiv lag das Durchschnittsalter bei Diagnose bei 17,6 ± 8,9 Jahren (1–46 Jahre) und die operative Volumenreduktion bei 74 % (p < 0,001). Die jährliche, präoperative Wachstumsrate konnte durch die Operation um 71 % reduziert werden (p < 0,001).

Im jüngeren Kollektiv (Diagnosealter 11,92 ± 4,45, 1–18 Jahre) fiel die operative Reduktion des Tumorzvolumens und der Wachstumsrate mit 65 % (p < 0,001) und 53 % (p = 0,088) geringer aus als im älteren Kollektiv (26,28 ± 6,60, 19–46 Jahre) mit 81 % (p < 0,001) und 87 % (p < 0,001). Bei den später Diagnostizierten erfolgte somit eine größere Volumenreduktion bei präoperativ höheren Volumenwerten und gleichzeitig eine stärkere Verminderung der Wachstumsrate. Die postoperative Wachstumsrate zeigte dementsprechend eine negative Korrelation mit dem Alter bei Diagnose. Auch das Tumorzvolumen nach 48 Monaten wies eine steigende Tendenz mit jüngeren Diagnosealter auf.

Bezüglich einer Zweitoperation ließ sich feststellen, dass diese im jüngeren Kollektiv häufiger durchgeführt wurde. So wurden bei 41 volumetrisch erfassten VS Folgeoperationen notwendig, von denen 22 (54 %) bei Patienten ≤ 18 a bei Diagnose erfolgten. Auch eine Rezidivoperation verringerte im Durchschnitt unabhängig vom Alter das Tumorumfassen sowie die Wachstumsrate.

Tab. 19: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen des Tumorumfassens der Vestibularisschwannome mit verschiedenen Faktoren. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Positive Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Alter bei Diagnose und präoperative/s Wachstumsrate/Tumorumfassen	$r = 0,362/0,393; p = 0,003/< 0,001$
- Präoperatives Tumorumfassen und präoperative Wachstumsrate	$r = 0,893; p < 0,001$
- Tumorumfassen präoperativ und postoperativ nach 6 Monaten	$r = 0,571; p < 0,001$
- Tumorumfassen postoperativ nach 6 und nach 48 Monaten	$r = 0,862; p < 0,001$
- präoperative Wachstumsrate und Tumorumfassen postoperativ nach 6 Monaten	$r = 0,515; p < 0,001$
- Tumorumfassen postoperativ nach 6 Monaten und postoperative Wachstumsrate nach 12/48 Monaten	$r = 0,435/0,419; p < 0,001/0,004$
- Tumorumfassen postoperativ nach 48 Monaten und postoperative Wachstumsrate nach 12/48 Monaten	$r = 0,756/0,711; p < 0,001$
Negative Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Alter bei Diagnose und postoperatives Tumorumfassen nach 48 Monaten	$r = -0,262; p = 0,028$
- Alter bei Diagnose und postoperative Wachstumsrate nach 12 Monaten	$r = -0,248; p = 0,015$

Die Ergebnisse bezüglich der Erstoperation werden ergänzt durch die grafische Darstellung des Langzeitverlaufes des prä- und postoperativen Tumorumfassens (Abb. 18, 282 prä- und 678 postoperative Tumorumfassungen) sowie der jährlichen Wachstumsrate (Abb. 19, 240 prä- und 675 postoperative Wachstumsraten).

Das postoperative Tumorumfassen lag im Durchschnitt bis auf wenige Ausnahmen deutlich unter dem präoperativen. Letzteres war im jungen Erwachsenenalter (Peak bei 28 Jahren, $7,0 \pm 9,48 \text{ cm}^3$) und mittleren Erwachsenenalter (Peak bei 35 Jahren, $13,87 \pm 16,08 \text{ cm}^3$) deutlich höher als bei den Jugendlichen des Kollektivs (Peak bei 15 Jahren,

4,38 ± 9,55 cm³). Die Volumenreduktion fiel bei größeren präoperativen Tumervolumina wesentlich höher aus, jedoch lag auch der postoperative Wert höher (positive Korrelation von prä- und postoperativem Tumervolumen, vgl. Tab. 19).

Auch die Wachstumsrate verläuft postoperativ deutlich unter der präoperativen. Eine operative Intervention verlangsamte somit das jährliche Wachstum der VS. Der Verlauf folgt dabei jenem der Volumenkurven. Am niedrigsten war die postoperative Wachstumsrate im Jugend- und sehr jungen Erwachsenenalter (15–20 Jahre) (um 0,2 cm³/a) sowie im mittleren Erwachsenenalter ab ca. 40 Jahren und auch im höheren Erwachsenenalter ab 50 Jahren und darüber hinaus (postoperative Wachstumsraten zwischen 0,1 und 0,3 cm³/a). Eine Ausnahme davon zeigte sich im Alter von 14 Jahren (1,39 ± 3,86 cm³/a, 22 beobachtete Tumore), in dem die postoperative Wachstumsrate die präoperative überstieg. Im Altersbereich von 20 bis 40 Jahren lag die postoperative Wachstumsrate aufgrund des hohen präoperativen Tumervolumens vergleichsweise hoch (zwischen 0,5 und 1 cm³/a).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass eine Operation für alle Altersgruppen eine geeignete Maßnahme zur Volumenreduktion sowie -stabilisierung darstellte. Je höher das präoperative Tumervolumen war, desto höher lagen auch die postoperativen Werte von Volumen- und Wachstumsrate. Dies deutet darauf hin, dass eine möglichst frühe operative Intervention sinnvoll sein kann.

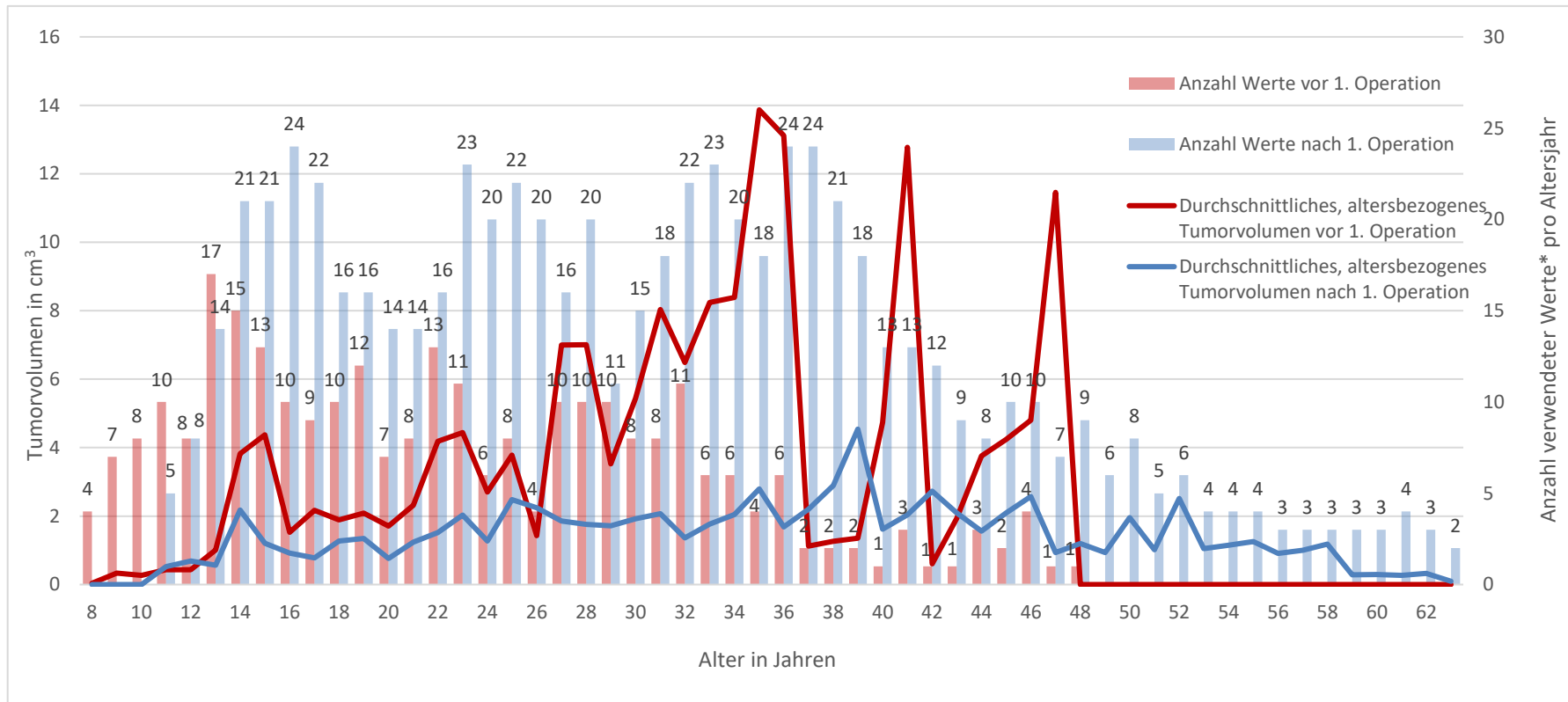


Abb. 18: Langzeitverlauf des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorvolumens vor und nach der jeweils ersten Operation aller 197 operierten und nicht vorbestrahlten Vestibularisschwannome. Ferner sind die pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore) aufgezeigt. Präoperative Werte lagen vor im Alter zwischen acht und 48 Jahren, postoperative im Alter zwischen zehn und 63 Jahren. Für 83 der 209 Vestibularisschwannome lagen vor Erstoperation und für 35 ebenfalls danach keine Informationen über das jeweilige Tumorvolumen vor.

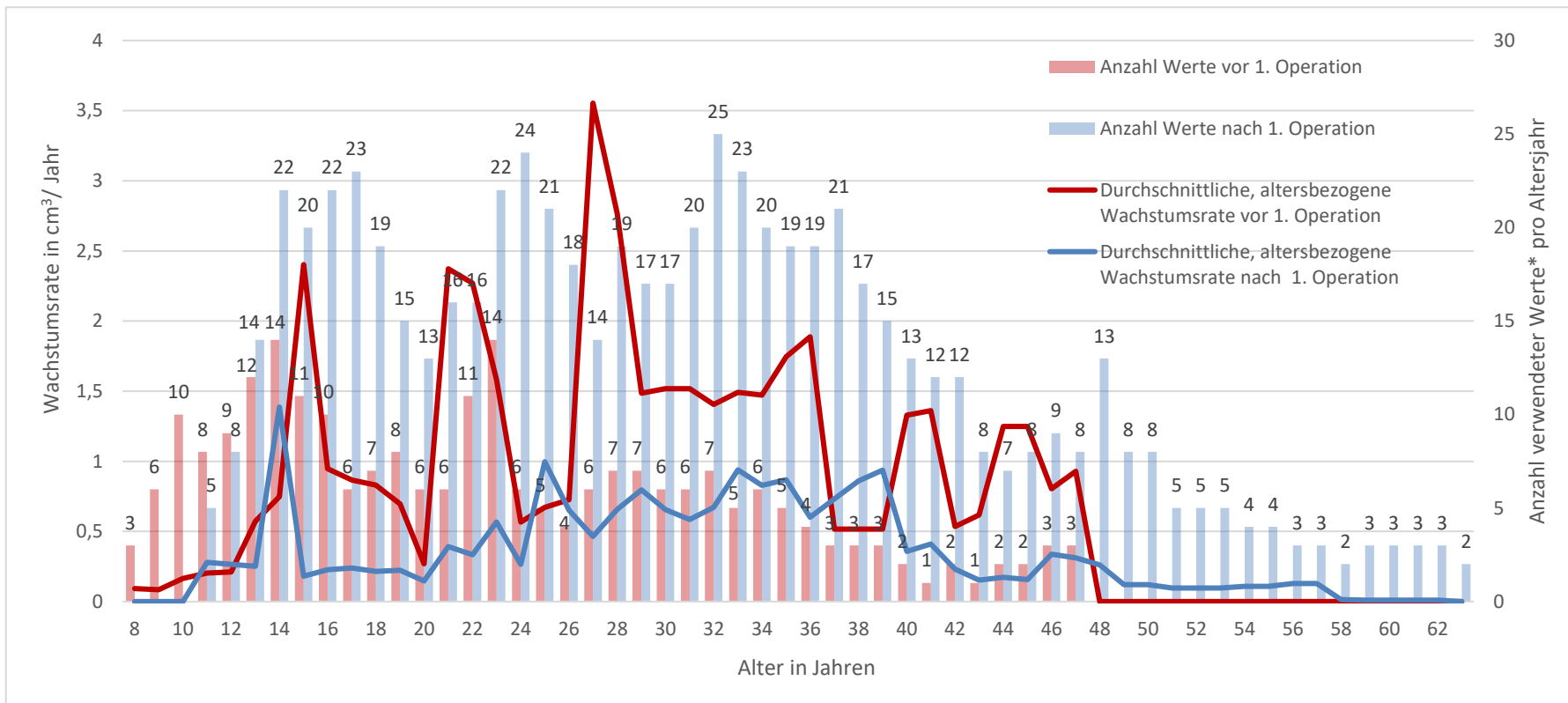


Abb. 19: Langzeitverlauf der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate vor und nach der jeweils ersten Operation aller 197 operierten und nicht vorbestrahlten Vestibularisschwannome. Ferner sind die pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore) aufgezeigt. Präoperative Werte lagen vor im Alter zwischen acht und 48 Jahren, postoperative im Alter zwischen zehn und 63 Jahren. Zu 121 Vestibularisschwannomen vor und 51 nach Erstoperation lagen keinerlei Informationen zur Tumorwachstumsrate vor.

3.7.2.2 Auswirkung der Operation auf Hörschwelle und Sprachverständnis

Die Auswirkung der Erstoperation auf das Hörvermögen wurde mit Hilfe der durchschnittlichen prä- und postoperativen PTA- und SDS-Werte im Sechsmonats-Follow-up sowie am Ende der Auswertungszeit (nach 48 Monaten) erfasst (s. Tab. 20).

Tab. 20: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Hörvermögen nach sechs und 48 Monaten. Dargestellt sind die durchschnittliche Hörschwelle (PTA = Pure Tone Average) in Dezibel und das durchschnittliche Sprachverständnis (SDS = Speech Discrimination Score) in Prozent für das Gesamtkollektiv sowie für die nach Diagnosealter unterschiedenen Untergruppen. VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl jeweils verwendeter Datensets. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (197 VS)	≤ 18 Jahre (99 VS)	> 18 Jahre (64 VS)	Unbekanntes Alter (34 VS)
PTA in dB (mean ± SD; range) präoperativ	27,85 ± 22,87 1,25–90 n = 80	25,53 ± 22,00 1,25–90,0 n = 53	35,14 ± 23,91 1,25–90 n = 24	10,42 ± 1,56 8,75–12,5 n = 3
PTA in dB (mean ± SD; range) Postoperativ nach 6 Monaten	32,79 ± 23,27 1,25–107,5 n = 80	30,00 ± 21,34 1,25–85,3 n = 53	41,81 ± 25,20 2,67–107,5 n = 24	10,08 ± 3,65 6,25–15,0 n = 3
PTA in dB (mean ± SD; range) Postoperativ nach 48 Monaten	49,23 ± 26,44 5,75–113,75 n = 37	42,42 ± 21,37 5,75–76,25 n = 24	66,13 ± 27,13 21,25–113,75 n = 12	10,0 – n = 1
SDS in % (mean ± SD; range) präoperativ	82,22 ± 26,86 0,0–100,0 n = 76	82,42 ± 28,49 0,0–100,0 n = 50	79,56 ± 27,32 0,0–100,0 n = 23	99,33 ± 0,94 98,0–100,0 n = 3
SDS in % (mean ± SD; range) Postoperativ nach 6 Monaten	76,66 ± 27,71 0,0–100,0 n = 76	77,87 ± 29,55 0,0–100,0 n = 50	71,04 ± 26,40 0,0–100,0 n = 23	99,67 ± 0,47 99,0–100,0 n = 3
SDS in % (mean ± SD; range) Postoperativ nach 48 Monaten	65,86 ± 30,76 0,0–100,0 n = 35	71,39 ± 27,42 0,0–100,0 n = 23	51,18 ± 32,46 0,0–100,0 n = 11	100,0 – n = 1

Die durchschnittliche Hörschwelle war in der jüngeren Alterskohorte präoperativ niedriger als in der älteren Kohorte und im Gesamtdurchschnitt. Sie hatte sich durch die Operation unabhängig vom Diagnosealter erhöht und war nach 48 Monaten weiter angestiegen. So lag die Hörschwelle im jüngeren Kollektiv im Durchschnitt nach sechs Monaten um 4,47 dB ($p < 0,001$) und im älteren Kollektiv um 6,67 dB ($p < 0,001$) höher. Deutlicher fiel der Unterschied nach 48 Monaten aus: im jüngeren Kollektiv hatte sich die

Hörschwelle um weitere 12,42 dB erhöht, im älteren Kollektiv dagegen um 24,32 dB. Insgesamt lag die präoperative Hörschwelle höher, je älter die Patienten bei Diagnose gewesen waren. Auch waren die postoperativen PTA-Werte höher, je höher die Hörschwelle präoperativ bereits gelegen hatte (Tab. 21).

Tab. 21: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen der Hörwerte mit verschiedenen Faktoren. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman/ nach Pearson (*) für normalverteilte Werte. PTA = Pure Tone Average, Hörschwelle in Dezibel; SDS = Speech Discrimination Score, Sprachverständnis in Prozent.

Positive Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Alter bei Diagnose und präoperative PTA-Werte	$r = 0,307^*$; $p = 0,002$
- Alter bei Diagnose und PTA-Werte nach 6/48 Monaten	$r = 0,363^*/0,473^*$; $p = 0,001/0,003$
- präoperative PTA-Werte und PTA-Werte nach 6/48 Monaten	$r = 0,928^*/0,740^*$; $p < 0,001$
- PTA-Werte nach 6 und PTA-Werte nach 48 Monaten	$r = 0,796^*$; $p < 0,001$
- präoperative SDS-Werte und SDS-Werte nach 6/48 Monaten	$r = 0,768/0,721$; $p < 0,001$
- SDS-Werte nach 6 und SDS-Werte nach 48 Monaten	$r = 0,865$; $p < 0,001$
- Präoperative PTA-Werte und präoperatives Tumolvolumen	$r = 0,451$; $p < 0,001$
- Präoperative PTA-Werte und präoperative Wachstumsrate	$r = 0,366$; $p = 0,004$
- Präoperatives Tumolvolumen und PTA-Werte nach 6 Monaten	$r = 0,265$; $p = 0,028$
Negative Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Alter bei Diagnose und präoperative SDS-Werte	$r = -0,218$; $p = 0,031$
- Alter bei Diagnose und SDS-Werte nach 6/48 Monaten	$r = -0,287/-0,395^*$; $p = 0,014/0,019$
- Präoperative PTA-Werte und präoperative SDS-Werte	$r = -0,749$; $p < 0,001$
- Präoperative PTA-Werte und SDS-Werte nach 6/48 Monaten	$r = -0,734/-0,712^*$; $p < 0,001$
- PTA-Werte nach 6 Monaten und SDS-Werte nach 6/48 Monaten	$r = -0,774 /-0,728$; $p < 0,001$
- PTA-Werte nach 48 Monaten und SDS-Werte nach 6/48 Monaten	$r = -0,770 /-0,796^*$; $p < 0,001$
- Präoperative SDS-Werte und präoperatives Tumolvolumen	$r = -0,303$; $p = 0,04$

Ähnlich verhielten sich die Werte hinsichtlich des Sprachverständnisses. Dieses hatte sich im jüngeren Kollektiv um 4,55 Prozentpunkte ($p < 0,001$) verschlechtert und im

älteren Kollektiv um 8,52 Prozentpunkte ($p = 0,008$). Nach 48 Monaten war eine weitere Verschlechterung um durchschnittlich 6,48 Prozentpunkte bei den früher und um 19,86 bei den später Diagnostizierten eingetreten. Das prä- und postoperative Sprachverständnis war schlechter, je älter die Patienten bei Diagnose gewesen waren (Tab. 21).

Die niedrigere, präoperative Hörschwelle in der jüngeren Kohorte konnte dementsprechend durch die Erstoperation länger erhalten werden und verschlechterte sich im Verlauf weniger stark als bei den bei Diagnose Älteren. Auch das vor Erstoperation bessere Sprachverständnis blieb im jüngeren Kollektiv über den Langzeitverlauf gesehen nach der Erstoperation stabiler und verschlechterte sich in einem geringeren Maße.

Ein insgesamt besseres präoperatives Hörvermögen blieb folglich nach der Erstoperation länger erhalten als ein präoperativ schlechteres Hörvermögen. Trotz Operation war die Verschlechterung des Hörvermögens im Langzeitverlauf (nach 48 Monaten) im jüngeren Kollektiv (PTA +17 dB/SDS -11 Prozentpunkte) vergleichbar zu den Hörwerten bei Beobachtung gewesen (PTA +12 dB/SDS -12,5 Prozentpunkte). Im älteren Kollektiv war die beobachtende Strategie bei gutem Hörvermögen erfolgreicher gewesen als eine Operation bei schlechterem, präoperativem Hörvermögen: Beobachtung nach 48 Monaten PTA +9,75 dB/SDS -7 Prozentpunkte versus Operation nach 48 Monaten PTA +31 dB/SDS -28 Prozentpunkte.

Insgesamt konnte zudem nachgewiesen werden, dass ein präoperativ größeres Tumorumfang sowie eine höhere Wachstumsrate mit einem schlechteren präoperativen Hörvermögen einhergingen (höhere Hörschwelle, schlechteres Sprachverständnis). Auch postoperativ zeigten sich höhere Dezibel-Werte der Hörschwelle, je größer das Tumorumfang präoperativ gewesen war (s. Tab. 19). Um ein gutes Hörvermögen möglichst lange zu erhalten, ist dementsprechend eine frühere Operation bei besserem Hörvermögen und kleinerem Tumorumfang anzustreben.

3.7.3 Bevacizumabgruppe

64 Patienten des Kollektivs erhielten Bevacizumab über einen durchschnittlichen Zeitraum von $27,56 \pm 20,08$ ($R = 2-77$) Monaten. Eine Übersicht über den Zeitpunkt der Behandlung und Unterschiede im Hinblick auf das Alter bei Diagnose zeigt Tab. 22.

Tab. 22: Zeitpunkt und Dauer der Behandlung mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab. Einteilung nach Alter bei Erstdiagnose (keine mit Bevacizumab therapierten Patienten und unbekanntem Diagnosealter). VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl jeweils vorhandener Werte. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (64 VS)	≤ 18 Jahre bei Diagnose (42 VS)	> 18 Jahre bei Diagnose (22 VS)
Therapiedauer mit Bevacizumab präoperativ in Monaten (mean ± SD; range)	25,17 ± 17,40 6–48 n = 6	13,75 ± 7,95 6–27 n = 4	48,00 ± 0,00 – n = 2
Therapiedauer mit Bevacizumab postoperativ in Monaten (mean ± SD; range)	24,15 ± 18,71 2–72 n = 41	24,93 ± 18,89 2–60 n = 29	22,25 ± 18,13 3–72 n = 12
Therapiedauer mit Bevacizumab solitär in Monaten (mean ± SD; range)	36,65 ± 21,30 6–77 n = 17	32,22 ± 25,58 6–77 n = 9	41,63 ± 13,48 19–72 n = 8

Hieraus geht hervor, dass sich mit rund 66 % der Großteil der mit Bevacizumab therapierten Patienten (42/64) in der bei Diagnosestellung jüngeren Kohorte befand.

Die solitäre Behandlung mit Bevacizumab (17 VS) dauerte im Gesamtdurchschnitt am längsten. Am häufigsten kam das Medikament postoperativ bei 41 VS zum Einsatz.

Die Latenzzeit zwischen der ersten MRT-Untersuchung und der Einleitung einer solitären Bevacizumab-Therapie dauerte in der jüngeren Kohorte mit $41,25 \pm 36,0$ Monaten im Gegensatz zur älteren Kohorte mit $34,1 \pm 24,8$ Monaten länger.

Zwischen einer präoperativ eingeleiteten, medikamentösen Therapie und einer anschließenden Operation dagegen lagen bei den jüngeren Patienten durchschnittlich $20 \pm 9,93$ Monate und bei den älteren Patienten durchschnittlich $29,5 \pm 3,5$ Monate.

Auch die Latenzzeit zwischen einer Operation und der anschließenden Therapie mit Bevacizumab war im jüngeren Kollektiv mit $47,9 \pm 48,8$ Monaten kürzer als im älteren Kollektiv mit $66,8 \pm 50,8$ Monaten.

Bei den bei Diagnose jüngeren Patienten wurde dementsprechend eine Operation nach Einleitung der Therapie mit Bevacizumab sowie eine postoperative, medikamentöse Therapie durchschnittlich früher notwendig.

3.7.3.1 Tumolvolumen und Wachstumsrate vor und nach einer Therapie mit Bevacizumab

Tab. 23 zeigt den Vergleich des Tumolvolumens und der jährlichen Wachstumsrate vor Einleitung der Bevacizumab-Therapie und nach 48 Monaten Therapie.

Tab. 23: Vergleich des Tumolvolumens und der Wachstumsrate vor Therapiebeginn und nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie.

Übersicht über Durchschnittswerte in der Gesamtgruppe sowie eingeteilt in den beiden Untergruppen nach Diagnosealter (keine Patienten mit unbekanntem Diagnosealter und Bevacizumab-Therapie). VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl jeweils verwendeter Datensets. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (64 VS)	≤ 18 Jahre bei Diagnose (42 VS)	> 18 Jahre bei Diagnose (22 VS)
Tumolvolumen in cm ³ (mean ± SD; range) vor Bevacizumab	2,92 ± 3,37 0,15–12,34 n = 24	2,32 ± 1,89 0,29–7,03 n = 14	3,76 ± 4,58 0,15–12,34 n = 10
Tumolvolumen in cm ³ (mean ± SD; range) nach 48 Monaten Bevacizumab	3,66 ± 3,75 0,22–15,85 n = 24	3,78 ± 2,90 0,32–11,48 n = 14	3,50 ± 4,69 0,22–15,85 n = 10
Wachstumsrate in cm ³ /Jahr (mean ± SD; range) vor Bevacizumab	0,49 ± 0,50 0,01–1,75 n = 20	0,62 ± 0,54 0,006–1,75 n = 10	0,36 ± 0,41 0,007–1,134 n = 10
Wachstumsrate in cm ³ /Jahr (mean ± SD; range) nach 48 Monaten Bevacizumab	0,08 ± 0,49 -1,77–1,02 n = 20	0,22 ± 0,15 0,03–0,54 n = 10	-0,05 ± 0,65 -1,77–1,02 n = 10

Hieraus geht hervor, dass das durchschnittliche Tumolvolumen in der jüngeren Gruppe (Durchschnittsalter 11,86 ± 4,26, 1–17 Jahre) trotz Bevacizumab-Therapie um 63 % ($p < 0,001$) anstieg. In der bei Diagnose älteren Kohorte (Durchschnittsalter 29,64 ± 7,42, 19–44 Jahre) hingegen war das Tumolvolumen nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie durchschnittlich um 7 % gesunken ($p = 0,721$). Eine signifikante Korrelation zwischen dem Diagnosealter und dem Tumolvolumen vor oder nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie ließ sich nicht feststellen. Jedoch korrelierte das prätherapeutische Tumolvolumen genauso wie in der Operationsgruppe positiv mit der prätherapeutischen Wachstumsrate sowie mit dem Tumolvolumen am Ende der Therapiezeit (Tab. 24).

In Bezug auf die Wachstumsrate zeigte sich eine Verlangsamung des Wachstums der VS durch Reduktion der Wachstumsrate unabhängig vom Alter. Sie wurde durch die Bevacizumab-Therapie im jüngeren um durchschnittlich 64 % ($p = 0,017$) und im älteren

Kollektiv um 114 % ($p=0,093$) (negative Wachstumsrate, Schrumpfen der VS) reduziert. Die Wachstumsraten vor Beginn der medikamentösen Therapie und auch nach 48 Monaten Therapie zeigten eine negative Korrelation mit dem Diagnosealter (Tabelle 24).

Tab. 24: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen des Tumorumfanges bezüglich der Therapie mit Bevacizumab und verschiedenen Faktoren. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman. BVZ = Bevacizumab.

Positive Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Volumen vor BVZ-Therapie und Volumen nach 48 Monaten Therapie	$r = 0,948; p < 0,001$
- Volumen vor BVZ-Therapie und Wachstumsrate vor BVZ-Therapie	$r = 0,854; p < 0,001$
- Volumen nach 48 Monaten BVZ-Therapie und Wachstumsrate vor BVZ- /nach 48 Monaten BVZ-Therapie	$r = 0,749/0,523; p < 0,001/ = 0,009$
Negative Korrelation	Korrelationskoeffizient; p-Wert
- Alter bei Diagnose und Wachstumsrate vor BVZ- /nach 48 Monaten BVZ-Therapie	$r = -0,341/-0,453; p = 0,036/0,026$

Insgesamt schien die Bevacizumab-Therapie bei den später Diagnostizierten bei größeren Ausgangsvolumina effektiver zu sein als im jüngeren Kollektiv.

Einen insgesamt geringen Effekt der Behandlung mit Bevacizumab auf das durchschnittliche, altersbezogene Tumorumfang im Langzeitverlauf aller 64 mit Bevacizumab behandelten VS zeigt Abb. 20 (178 Tumorumfänge vor Therapiebeginn, 182 Tumorumfänge während der Therapie). Für vier VS lagen jeweils vor und unter der Therapie keine Tumorumfänge vor.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen mit vergleichbaren Werten (bei 22 ($4,0 \pm 1,61 \text{ cm}^3$), 25 ($9,42 \pm 0,54 \text{ cm}^3$), 26 ($2,24 \pm 1,04 \text{ cm}^3$) und 57 Jahren ($5,02 \pm 3,57 \text{ cm}^3$)) verläuft die Kurve des Tumorumfanges unter Bevacizumab-Therapie stets über derjenigen vor Bevacizumabgabe. Bis zum Alter von 17 Jahren ($9,12 \pm 11,75 \text{ cm}^3$) und nach einem Abfall nochmals bis zum Alter von 24 Jahren ($7,30 \pm 5,55 \text{ cm}^3$) gibt es einen sehr steilen Anstieg der Wachstumsrate trotz VEGF-Antikörpertherapie. Erst ab dem Alter von 25 Jahren scheint es zu einer Verlangsamung der Volumenzunahme unter Bevacizumab zu kommen, welche sich bis zu einem Alter von ca. 38 Jahren fortsetzt. Danach sind die Kurven aufgrund der fehlenden Daten nicht mehr gut vergleichbar.

Den Langzeitverlauf der jährlichen, altersbezogenen Wachstumsrate der VS vor und unter der Behandlung mit Bevacizumab zeigt Abb. 21 (166 Wachstumsraten im prätherapeutischen Zeitraum, 175 Wachstumsraten unter Bevacizumab-Therapie). Für 16 VS vor Bevacizumabgabe und für zwölf VS unter Bevacizumabgabe lagen keine Tumorstadiumswachstumsraten vor.

Im Gegensatz zum Tumorstadiumswachstum liegen die Kurven der Wachstumsrate näher beieinander und die Kurve der Wachstumsrate während der VEGF-Antikörpertherapie verläuft über weite Strecken unter der prätherapeutischen. Die Therapie-Kurve überragt die prätherapeutische Kurve im Abschnitt bis 40 Jahre (vergleichbare Werte) an vier Stellen: bei 15 ($1,73 \pm 1,92 \text{ cm}^3/\text{a}$), 17 ($0,85 \pm 1,54 \text{ cm}^3/\text{a}$), 24 ($0,93 \pm 1,46 \text{ cm}^3/\text{a}$) und 25 Jahren ($0,88 \pm 1,35 \text{ cm}^3/\text{a}$). Ansonsten verläuft sie stetig unter der prätherapeutischen. Nach dem Anstieg im Alter um 25 Jahre, sinkt die Wachstumsrate unter Bevacizumabgabe deutlich ab auf unter $0,15 \text{ cm}^3/\text{a}$ und wird dann bei 30 Jahren negativ (entspricht Schrumpfen der VS) mit einem Spitzenwert bei 34 Jahren ($-0,89 \pm 0,88 \text{ cm}^3/\text{a}$) (jedoch nur zwei vorhandene Werte). Gleiches galt für den negativen Peak bei 51 Jahren (zwei vorhandene Werte).

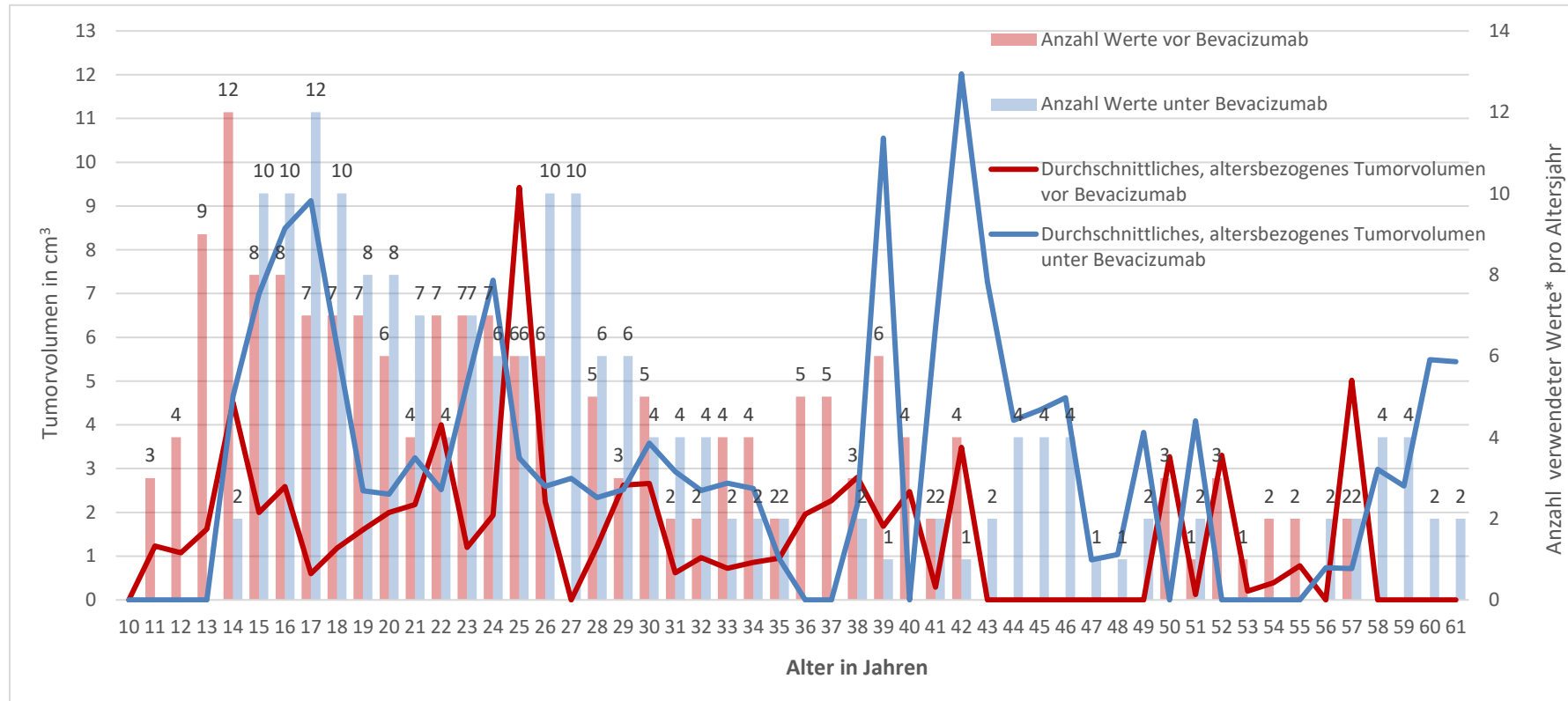


Abb. 20: Langzeitverlauf des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorvolumens vor und unter der Behandlung mit Bevacizumab. Ferner ist die Anzahl der pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore) aufgetragen. Werte vor Therapiebeginn lagen vor im Alter zwischen elf und 57 Jahren, Werte unter Therapie im Alter zwischen 14 und 61 Jahren.

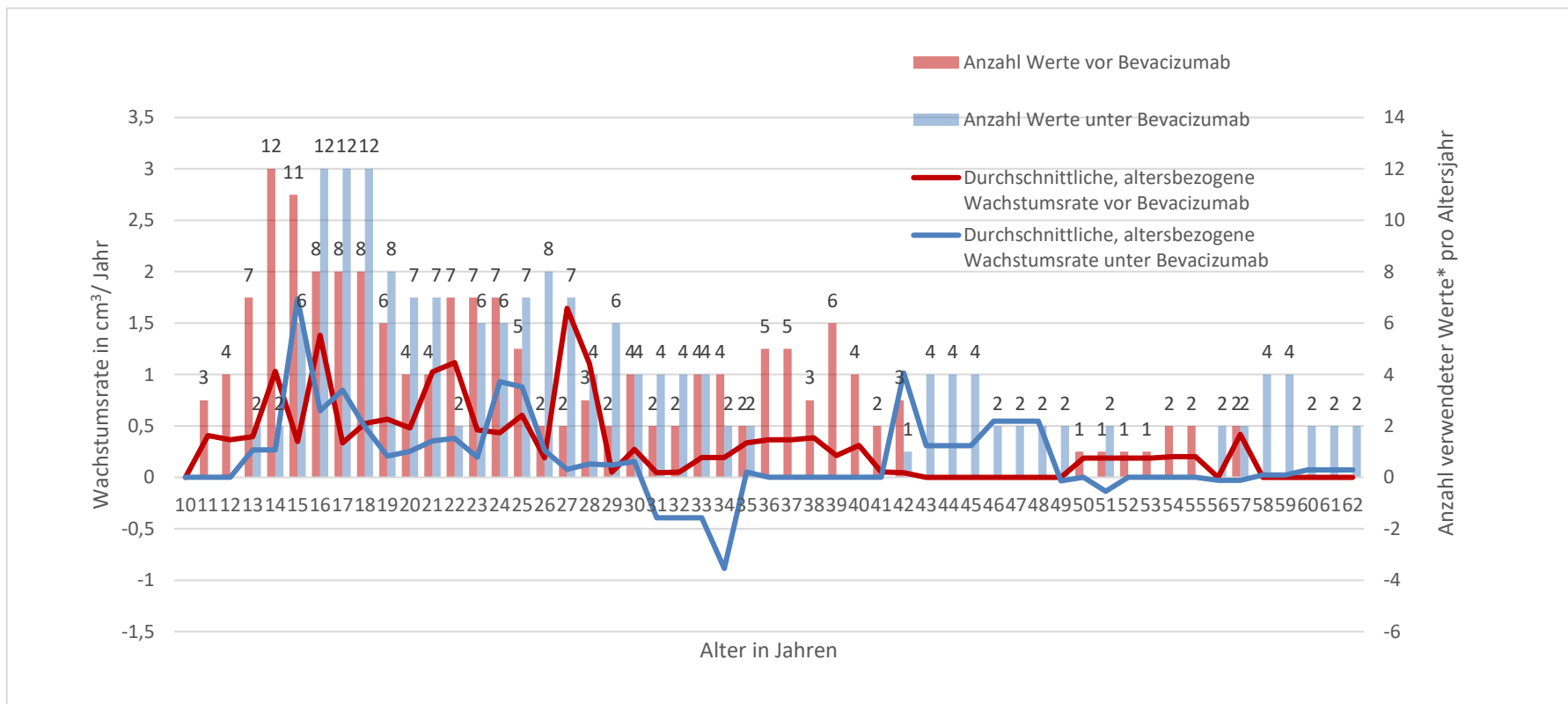


Abb. 21: Langzeitverlauf der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate vor und unter der Behandlung mit Bevacizumab. Ferner ist die Anzahl der pro Lebensjahr verwendeten Werte (*beobachteten Tumore) aufgetragen. Werte vor Therapiebeginn lagen vor im Alter zwischen elf und 57 Jahren, Werte unter Therapie im Alter zwischen 13 und 62 Jahren.

Im Altersbereich zwischen 40 und 50 Jahren steigt die posttherapeutische Wachstumskurve noch einmal auf bis zu 1,01 cm³/a an, jedoch gab es keine vergleichbaren, prätherapeutischen Wachstumsraten.

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass eine Bevacizumab-Therapie in einigen Altersbereichen eine Verlangsamung des Tumorwachstums erzielte. Hinsichtlich der Wachstumsrate zeigte die Antikörpertherapie einen deutlichen Effekt. Insbesondere im jungen Erwachsenenalter, von 18-23 Jahren sowie ab 26 Jahren wurde die Wachstumsrate gesenkt und im mittleren und hohen Erwachsenenalter die VS zum Schrumpfen veranlasst.

3.7.3.2 Hörschwelle und Sprachverständnis vor und unter Bevacizumab-Therapie

Auch das Hörvermögen wurde hinsichtlich der Bevacizumab-Therapie anhand der PTA- und SDS-Werte bewertet (Tab. 25).

Tab. 25: Vergleich des Hörvermögens vor und nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie. Untersucht wurde die durchschnittliche Hörschwelle (PTA = Pure Tone Average) und das durchschnittliche Sprachverständnis (SDS = Speech Discrimination Score) für das Gesamtkollektiv und die beiden nach Diagnosealter eingeteilten Gruppen (keine Patienten mit unbekanntem Diagnosealter und Bevacizumab-Therapie). VS = Vestibularisschwannome. n = Anzahl jeweils verwendeter Datensets. SD = Standardabweichung.

	Gesamt (64 VS)	≤ 18 Jahre bei Diagnose (42 VS)	> 18 Jahre bei Diagnose (22 VS)
PTA [dB] (mean ± SD; range) vor Bevacizumab	46,75 ± 21,89 7,0–80,0 16	44,80 ± 21,57 7,0–77,50 10	50,00 ± 22,04 20–80 6
PTA [dB] (mean ± SD; range) nach 48 Monaten Bevacizumab	60,05 ± 21,69 16,0–104,0 16	64,86 ± 20,95 33,75–104,0 10	52,04 ± 20,51 16–78,75 6
SDS [%] (mean ± SD; range) vor Bevacizumab	68,50 ± 24,63 17,0–100,0 16	67,10 ± 24,97 17,0–99,0 10	70,83 ± 23,88 30–100 6
SDS [%] (mean ± SD; range) nach 48 Monaten Bevacizumab	44,50 ± 30,17 0,0–98,0 16	38,80 ± 28,26 0,0–80,0 10	54,00 ± 30,86 20–98 6

Vor Beginn der Bevacizumab-Therapie lag die Hörschwelle im jüngeren Kollektiv unter jener des älteren. Nach 48 Monaten jedoch hatte sich die durchschnittliche Hörschwelle im jüngeren Kollektiv stark verschlechtert und lag über den Werten der bei Diagnose Älteren. Bei den Patienten ≤ 18 Jahre bei Diagnose hatte sich die Hörschwelle im Durchschnitt um 20,06 dB ($p < 0,001$) verschlechtert, bei den Patienten > 18 Jahre bei Diagnose um lediglich 2,04 dB ($p = 0,491$).

Ähnlich den PTA-Werten verhielt sich die Veränderung der SDS-Werte. Das Sprachverständnis war im jüngeren Patientenkollektiv vor Einleiten der Bevacizumab-Therapie geringfügig schlechter als im älteren Kollektiv. Nach 48 Monaten hatte sich das Sprachverständnis im jüngeren Kollektiv um 28,3 Prozentpunkte ($p < 0,001$) verschlechtert, im älteren Kollektiv dagegen um lediglich 16,8 Prozentpunkte ($p = 0,039$).

In beiden nach Diagnosealter getrennten Gruppen hatte sich die G&R-Klasse im Durchschnitt formal von 2 zu 3 verschlechtert. Im älteren Kollektiv waren die Werte jedoch deutlich besser geblieben, was auf einen positiven Einfluss der Bevacizumab-Therapie auf das Hörvermögen bei älteren Patienten hindeutet. Hierfür ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen Hörwerten und Alter bei Diagnose finden. Gleiches galt für Hörwerte und Tumorzellen sowie Wachstumsrate.

Bezüglich der Hörwerte untereinander ergaben sich jedoch signifikante Korrelationen (Korrelationskoeffizient nach Pearson). Je höher die Hörschwelle vor Therapie gelegen hatte, desto höher lag sie auch nach 48 Monaten Therapie mit Bevacizumab ($r = 0,832$; $p < 0,001$). Je besser das Ausgangs-Sprachverständnis gewesen war, desto besser war es auch am Ende der Auswertung ($r = 0,861$; $p < 0,001$). Je niedriger die Hörschwelle vor Beginn der Therapie gelegen hatte, desto besser war das Sprachverständnis prätherapeutisch und auch am Ende der Bevacizumab-Therapie ($r = -0,694/-0,627$; $p < 0,001/p = 0,009$).

4 Diskussion

4.1 Demografie und Erstsymptomatik

Die Analyse der demografischen Daten, besonders des Alters bei Symptombeginn und bei Diagnosestellung, der Latenzzeit dazwischen sowie der Symptome und Manifestationen bei Erstdiagnose der NF2 kann prognostische Anhaltspunkte für den Krankheitsverlauf geben (Ardern-Holmes et al., 2017; Gugel et al., 2020b).

Das Alter bei Symptombeginn (14,9 Jahre), bei Diagnosestellung (18,2 Jahre) und die durchschnittliche Latenzzeit (3,7 Jahre) dazwischen waren im vorliegenden Gesamtkollektiv jeweils deutlich geringer als in früheren Arbeiten (Evans et al., 1992a; Parry et al., 1994; Mautner et al., 1996). Ein frühzeitiges Erkennen der NF2 und die folgende Diagnosestellung sind generell wichtig, besonders jedoch bei Kindern, da es bei ihnen gilt, die Erkrankung früh zu detektieren, zu überwachen und einen unausweichlichen Hörverlust durch adäquate Therapie möglichst lange hinauszuzögern (Gugel et al., 2020c; Bonne et al., 2016; Evans, 2009). Insgesamt galt in der vorliegenden Studie, dass je früher Symptome aufgetreten waren, desto schneller wurde die Diagnose NF2 gestellt und desto früher war auch eine VS-Operation notwendig geworden. Die Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung lag im jüngeren Patientenkollektiv bei durchschnittlich 2,7 Jahren und war mit anderen Studien mit pädiatrischen Patienten vergleichbar (Ruggieri et al., 2005; Nunes and MacCollin, 2003; Gaudio et al., 2019). Bei den bei Diagnosestellung Erwachsenen des Kollektivs erfolgte die Diagnosestellung nach Symptombeginn durchschnittlich später nach 4,9 Jahren.

Darüber hinaus bestätigte die vorliegende Arbeit, dass die Ausprägungen der NF2 sehr variabel sind und sich in der Kindheit von der Symptomatik bei Erwachsenen in vielerlei Hinsicht unterscheiden (Ruggieri et al., 2016; Parry et al., 1994; Choi et al., 2014). Im Erwachsenenalter äußert sich die NF2 besonders häufig durch Hörverlust, Tinnitus oder Gleichgewichtsstörungen (Ruggieri et al., 2016; Gaudio et al., 2019; Nunes and MacCollin, 2003; Parry et al., 1994). Dementsprechend traten die für eine NF2 typischen, VS-assoziierten Symptome in der älteren Kohorte (57 %) beinahe doppelt so oft auf wie in der jüngeren (30 %). Dennoch müssen Einschränkungen des Hörens auch bei Kindern stets an eine NF2 denken lassen. So zeigten beispielsweise Bonne et. al und Bosch et al. in ihren Studien, dass bei 32 % (8/25) bzw. bei 22 % (4/18) der von NF2 betroffenen

Kindern als Erstsymptomatik ein meist einseitiger Hörverlust und/oder Tinnitus vorlagen (Bonne et al., 2016; Bosch et al., 2006).

Patienten vor der Pubertät werden allerdings klassischerweise durch ophthalmologische Pathologien, Hauttumore, oder neurologische Symptome als Folge von NVS auffällig (Ruggieri et al., 2016; Gugel et al., 2020a; Choi et al., 2014). Auch dies konnte mit der vorliegenden Studie belegt werden, da 50 % der bei Diagnose jüngeren und lediglich 8 % der älteren Patienten von einer ophthalmologischen Pathologie (juvenile Katarakt, retinale Hamartome, Epiretinale Gliose/Makulopathie, idiopathischer Strabismus) betroffen waren. Bosch et al. ermittelten bei 39 % der pädiatrischen Fälle (7/18) ophthalmologische Symptome (Bosch et al., 2006), bei Ruggieri et al. fanden sich eine Katarakt und/oder Veränderungen der Retina sogar in 40 % bis 70 % aller berichteten Fälle (Ruggieri et al., 2016). Daneben waren 70 % der Veränderungen an der Haut bei den pädiatrischen Patienten registriert worden, von denen 43 % betroffenen waren.

Zusammenfassend liegt die Schwierigkeit bei der Diagnosestellung NF2 darin, dass nicht vom VIII. Hirnnerven ausgehende Symptome nicht immer direkt der NF2 zugeordnet werden, sondern erst später, wenn typische Symptome hinzukommen oder eine positive Familienanamnese vorliegt (Ruggieri et al., 2005). In allen medizinischen Fachdisziplinen muss deshalb eine höhere Aufmerksamkeit für die NF2 geschaffen werden, um auch unspezifische Symptome richtig zuzuordnen. Ophthalmologische und kutane Auffälligkeiten dienen bei pädiatrischen Patienten als früher Indikator für eine NF2 und können aufgrund des frühzeitigen Symptombeginns ein Prognosekriterium für den Wishart-Verlaufstyp sein (Slattery et al., 2007; Nunes and MacCollin, 2003; Parry et al., 1994; Otsuka et al., 2003). Jedoch eröffnet sich durch das frühzeitige Erkennen und die richtige Zuordnung der Symptome zur NF2 eine maßgebliche Chance, den Krankheitsprogress, insbesondere einen Hörverlust, bei regelmäßiger Diagnostik und rechtzeitig eingeleiteter Therapie zu verzögern (Gugel et al., 2020b).

4.2 Familienanamnese und Mutationsanalyse

Die Erhebung der Familienanamnese spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik der NF2, da sie einen klaren Hinweis auf das Vorliegen dieser autosomal-dominant vererbten Krankheit gibt (Ruggieri et al., 2016; Gaudioso et al., 2019). Gaudisio et al. gaben an,

dass Kinder mit positiver Familienanamnese früher klinisch vorgestellt werden und früher die Diagnose NF2 erhalten als jene mit negativer Familienanamnese (Gaudio et al., 2019). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit teilweise bestätigt werden, da die Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnose bei Betroffenen mit positiver Familienanamnese kürzer war. Das Alter bei Symptombeginn und Diagnose waren jedoch jeweils bei den Betroffenen mit negativer Familienanamnese niedriger. Ein Grund für die spätere Diagnose trotz positiver Familienanamnese könnte ein abwartendes, verdrängendes Verhalten der Eltern betroffener Kinder hinsichtlich regelmäßiger Nachsorge bei Ausbleiben von NF2-typischen Symptomen darstellen (Gugel et al., 2020a). Zudem werden Mutationen, die in einem milderem Phänotyp der NF2 resultieren (späteres Auftreten, geringere Tumorlast, weniger einschränkende Symptome), eher an nachfolgende Generationen vererbt, was dann in einem späteren Auftreten der Erkrankung resultiert (Evans et al., 1998).

Neben der Familienanamnese kann die zugrundeliegende Mutation aufgrund der Genotyp-Phänotyp-Korrelation zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden (Selvanathan et al., 2010; Evans et al., 1998). Die der NF2 jeweils zugrundeliegende Mutation konnte bei insgesamt 67 Patienten (46 %) nachgewiesen werden, was ziemlich genau der Detektionsrate von 43 % von Evans et al. entspricht (Evans et al., 1998). Einem Großteil der nicht nachgewiesenen, krankheitsauslösenden Mutationen, liegen wahrscheinlich Mosaik-Mutationen zugrunde (Ruggieri et al., 2005), welche für eher mildere Verläufe (späteres Auftreten von Symptomen, geringere Tumorlast) sorgen (Evans et al., 2011; Gugel et al., 2020a) und in der vorliegenden Arbeit 46 % der nachgewiesenen Mutationen ausmachten (65 % der Mutationen > 18 a bei Diagnose versus 28 % der Mutationen ≤ 18 a). Zudem gehen Missense-Mutationen mit einem späteren Einsetzen von Symptomen einher (Hoa and Slattery, 2012; Evans, 2009). Sie lagen in der aktuellen Studie ausschließlich im älteren Kollektiv vor.

Der Anteil an schwerwiegenden Nonsense- und Frameshift-Mutationen, die mit der Wishart-Verlaufsform der NF2 assoziiert sind (Selvanathan et al., 2010; Evans et al., 2011), waren dagegen in der Kohorte der Kinder mit 33 % besonders hoch (9 % der Mutationen > 18 a bei Diagnose). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten somit die in der Literatur beschriebene Genotyp-Phänotyp-Korrelation nachweisen.

4.3 Tumorlast der Patienten

Insgesamt stimmten die Ergebnisse bezüglich Tumorlast in der vorliegenden Dissertation mit den Angaben der Literatur weitgehend überein. In Bezug auf das Auftreten intrakranieller Meningeome ist von einer Spannweite von 45 %-62 % der NF2-Patienten auszugehen (Asthagiri et al., 2009; Parry et al., 1994; Hilton and Hanemann, 2014; Mautner et al., 2002), was sich mit dem Ergebnis von 65 % der Patienten mit intrakraniellen Meningeomen deckt.

Das Auftreten von NVS bei 42 % (62/147) der NF2-Betroffenen trifft zudem sehr genau mit dem Ergebnis von Mautner et al. überein, die NVS bei 38 % der Patienten ihres Kollektivs fanden (Mautner et al., 1996). Fischer et al. kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit NVS deutlich jünger bei Diagnosestellung waren als Patienten ohne diese Entität (Fisher et al., 2007). Dies untermauert das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, da 61 % der Patienten mit NVS (38/62) bei Diagnosestellung 18 Jahre alt oder jünger waren. NVS waren auch mit 53,5 % versus 29 % bei den jünger diagnostizierten Patienten deutlich häufiger aufgetreten als bei den älteren.

Spinale Tumore, d.h. intra- und/oder extramedulläre Tumore kamen Hoa und Slattery, Evans et al. sowie Mautner et al. zufolge bei bis zu 90 % der NF2-Patienten vor (Hoa and Slattery, 2012; Evans et al., 1999; Mautner et al., 1996). Im vorliegenden Kollektiv waren spinale Manifestationen mit 78 % etwas seltener vertreten. Patronas et al. untersuchten spinale Manifestationen bei NF2 genauer und ermittelten bei 49 Betroffenen einen Anteil von 53 % für intramedulläre und von 55 % für extramedulläre Tumore (Patronas et al., 2001). Intramedulläre Tumore kamen im vorliegenden Kollektiv mit 35 % der Patienten seltener vor und extramedulläre Manifestationen mit 70 % der Patienten häufiger. Ependymome traten bei Kindern deutlich häufiger auf (61 % der Ependymome im jüngeren Kollektiv) als bei Erwachsenen. Auch extramedulläre Manifestationen waren im jüngeren Kollektiv (77,5 % Betroffene) öfter vorhanden als im älteren (65 % Betroffene). Li et al. fanden diesbezüglich einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von spinalen Tumoren, einem früheren Krankheitsauftreten und Protein-verkürzenden Mutationen (Li et al., 2015).

Als Ergebnis ließ sich festhalten, dass die Patienten, die früher die Diagnose NF2 erhalten hatten, aufgrund einer generell höheren Tumorlast schwerer betroffen waren, da

abgesehen von intrakraniellen Meningeomen alle Tumorentitäten in der jüngeren Diagnosegruppe häufiger aufgetreten waren. Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied beim Auftreten von spinalen Tumoren und NVS. Das Auftreten von Tumoren des zentralen Nervensystems allein erlaubt zwar noch keine Zuordnung zur Wishart- oder Gardner-Verlaufsform der NF2. Jedoch gibt die Kombination aus frühem Symptombeginn und der höheren Tumorlast jüngerer Patienten Hinweise auf einen schwerwiegenderen, klinischen Verlauf der NF2 und ist mit einer geringeren Überlebenszeit vergesellschaftet (Otsuka et al., 2003; Evans et al., 1992a).

4.4 Operationsergebnis hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß

Bei einer Operation muss stets eine Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen zusätzlicher Schädigung und Funktionserhalt oder -verbesserung der Nerven erfolgen (Rosahl et al., 2017). Die Chance, das Hörvermögen bei einer Operation zu erhalten, ist bei kleinen Tumoren und präoperativ gut erhaltenem Hörvermögen am höchsten (Samii and Matthies, 1997; Slattey et al., 2007; Chen et al., 2018; Gugel et al., 2019a).

Im jüngeren Kollektiv der vorliegenden Studie wurden mit einem Anteil von 36 % der Erstoperationen T1- und T2-Tumore deutlich häufiger operiert, wohingegen in der später diagnostizierten Gruppe häufiger hirnstammkomprimierende Tumore (T4 in 50 % der Fälle) vorlagen.

Dementsprechend lag in der früher diagnostizierten Gruppe mit 81 % der hörenden Ohren im Gegensatz zu 57 % im älteren Kollektiv präoperativ häufiger ein funktionales Hörvermögen vor. In beiden Gruppen konnte das präoperativ funktionale Hörvermögen mit 75 % der Operationen gleich häufig erhalten werden. Insgesamt war die Rate des Hörerhaltes ($\hat{=}$ G&R-Klasse 4 und besser) bei den früher Diagnostizierten mit 67 % im Vergleich zu 60 % bei den später Diagnostizierten etwas besser. Bei Letzteren war jedoch die Ertaubungsrate mit 34 % im Gegensatz zu 22 % höher. Insgesamt konnte bestätigt werden, dass je besser das präoperative Hörvermögen gewesen war, desto höher war auch die postoperative Erhaltungs- und desto geringer war die Ertaubungsrate.

Dieser Zusammenhang ließ sich hinsichtlich der BAEP-Klassifikation nicht so klar herstellen und ein Unterschied zwischen den Altersgruppen ergab sich nicht. Jedoch war die Ertaubungsrate für die Klassen B1 und B2 wesentlich geringer als für die Klassen B3 und B4 (13 % in den Klassen B1 und B2 versus 48 % in den Klassen B3 und B4). Ein präoperativ fragiles neurophysiologisches Monitoring stellte somit einen Risikofaktor für eine postoperative Ertaubung dar. Patienten mit präoperativen Potenzialableitungen der Klassen B1 und B2 haben demzufolge eine höhere Wahrscheinlichkeit, auch postoperativ hören zu können (Tatagiba and Acioly, 2008; Gugel et al., 2019a). Auch intraoperativ spielen die BAEP eine wichtige Rolle (Matthies and Samii, 1997b). Insgesamt sollte eine Operation möglichst früh bei erhaltenen oder nur geringfügig beeinträchtigten BAEP erfolgen, um so eine größtmögliche Chance für einen Hörerhalt zu haben und intraoperativ das Resektionsmaß in Abhängigkeit der BAEP festzulegen (Gugel et al., 2021).

So spielt neben dem präoperativen Hörvermögen auch das Resektionsausmaß eine entscheidende Rolle bei der Wahrscheinlichkeit, das präoperative Hörvermögen zu erhalten (Lloyd et al., 2017; Gugel et al., 2020c). Samii et al. ermittelten einen Hörerhalt für 73 % der Ohren bei subtotaler Tumorsektion und lediglich 30 % der Ohren bei einer Komplettresektion (Samii et al., 1997). In der aktuellen Studie wurden ähnliche Werte ermittelt. Ein Hörerhalt bei subtotaler oder geringerer Tumorsektion gelang in 69 % der Fälle, wohingegen er bei Komplettresektion lediglich in 20 % gelang. Ein höheres Resektionsausmaß korrelierte signifikant mit einem schlechteren, postoperativen Hörvermögen.

Auch beim Erhalt der Funktion des N. facialis ist ein möglichst früher Eingriff bei kleinen Tumoren am vielversprechendsten (Chen et al., 2018). So ließ sich feststellen, dass je besser die Funktion des Gesichtsnervs vor einer Operation war, desto höher war tendenziell die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Funktion erhalten oder sogar verbessert wurde. Im bei Diagnose jüngeren Kollektiv war die Erhaltungs- und Verbesserungsrate durchweg höher als im älteren Kollektiv (insgesamt: 74 % versus 55 %). Aufgrund der größeren präoperativen VS im älteren Kollektiv war dementsprechend auch die Verschlechterungsrate mit 45 % versus 26 % deutlich höher.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin und bestätigen damit vorhergehende Studien, dass nur eine möglichst frühe Diagnose bei kleinen Tumoren und ein früher Therapiebeginn an einem spezialisierten Zentrum die Chance auf den Erhalt einer möglichst

umfassenden neurologischen Funktionalität wahren (Samii et al., 1997; Slattery et al., 2007). Gugel et al. wiesen zusammenfassend darauf hin, dass ein Hörerhalt bei einer VS-Operation am erfolgversprechendsten ist, wenn möglichst früh bei kleinen Tumoren und bei präoperativ gutem Hörvermögen operiert wird, am besten, sobald sich erste Veränderungen in den BAEP zeigen, noch bevor sich PTA- oder SDS-Werte verschlechtern (Gugel et al., 2020c).

4.5 Bewertung der einzelnen Therapieoptionen bezüglich Tumorzvolumen, Tumorzvolumenzunahme und Hörvermögen im Langzeitverlauf

4.5.1 Beobachtungsgruppe und natürlicher Krankheitsverlauf

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass das natürliche Tumorzvolumenzunahme über die Zeit fortschreitet und die VS unabhängig vom Alter bei Diagnose an Größe zunehmen. Die Tumorzvolumenzunahme definiert als jährliche Volumenänderung war dabei insgesamt höher, je größer das Tumorzvolumen war. Dies deckt sich mit früheren Arbeiten, die eine höhere absolute Wachstumsrate bei größerem Ausgangsvolumen der VS nachwiesen (Li et al., 2015; Lawson McLean and Rosahl, 2017; Selvanathan et al., 2010).

Über das Verhältnis zwischen Patientenalter und der Wachstumsrate der VS gibt es unterschiedliche Literaturangaben (Dirks et al., 2012). So kamen einige Studien zu dem Ergebnis, dass die Wachstumsrate bei jüngeren Patienten mit früherem Symptombeginn höher sei (Baser et al., 2002b; Mautner et al., 2002; Peyre et al., 2013) und eine andere wies dies für ältere Patienten nach (Abaza et al., 1996). Die vorliegende Studie ergab einen höheren, jährlichen Volumenzuwachs bei früher diagnostizierten Patienten im Sinne einer negativen Korrelation zwischen Patientenalter und Wachstumsrate. Jia et al. sowie Peyre et al. postulierten ebenfalls eine mit steigendem Alter abnehmende Wachstumsrate (Jia et al., 2018; Peyre et al., 2013).

Bezüglich des Hörvermögens der Patienten bei Beobachtung ließ sich feststellen, dass ein größeres Tumorzvolumen zu Beginn und auch am Ende der Beobachtungszeit mit einem schlechteren Hörvermögen einherging. Allerdings blieb das Hörvermögen bei allen eingeschlossenen Patienten ($n = 26$), unabhängig vom Alter bei Diagnose, im Durchschnitt über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren funktional. Zwischen Alter und

Hörvermögen bestand kein signifikanter Zusammenhang. Dies bestätigt eine vergleichbare Studie von Peyre et al., die keine Korrelation zwischen der Abnahme des Hörvermögens und Alter bei Diagnose fanden und bei einem Großteil der betrachteten Ohren funktionales Hörvermögen nachwiesen (Peyre et al., 2013).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass eine beobachtende Strategie bei funktionalem Hörvermögen und kleinen VS eine geeignete Strategie für einen Hörerhalt ist. Lloyd et al., Jia et al. und Rosahl et al. kommen in ihren Studien für radiologisch stabile und kleine Tumore zum selben Ergebnis (Lloyd et al., 2017; Jia et al., 2018; Rosahl et al., 2017). Der Hörehalt hing dabei in der aktuellen Studie nicht vom Diagnosealter ab. Jedoch hatte sich sowohl die Hörschwelle als auch das Sprachverständnis durchschnittlich im älteren Kollektiv weniger verschlechtert als im jüngeren. Die VS schienen im höheren Erwachsenenalter eine geringere Dynamik hinsichtlich Tumorwachstum (negative Korrelation zwischen Diagnosealter und Wachstumsrate, Schrumpfen der VS) und Verschlechterung des Hörvermögens zu zeigen, weshalb hier ein beobachtendes Vorgehen unter regelmäßiger, radiologischer Kontrolle besonders effektiv zu sein scheint. Insbesondere bei jüngeren Patienten, deren Hörvermögen essenziell ist für Ausbildung und soziales Leben sowie mit Hinblick auf eine lebenslange Wachstumstendenz der VS, sollte eine beobachtende Strategie besonders engmaschig und streng reevaluiert werden. Diese Strategie kommt nur in Frage bei kleinen Tumoren mit geringer Wachstumsrate und ohne Hirnstammkompression sowie gutem und stabilem Hörvermögen.

4.5.2 Operationsgruppe

Unabhängig vom Diagnosealter konnte gezeigt werden, dass eine Operation das Wachstum der VS sehr effektiv verlangsamte, da durch die operative Volumenreduktion ebenfalls die Wachstumsrate verringert worden war. Auch Lawson McLean und Rosahl fanden eine geringere Wachstumsrate bei operierten VS (Lawson McLean and Rosahl, 2017). Die Reduktion von Tumolvolumen und Wachstumsrate fiel bei den später Diagnostizierten des Kollektivs mit 81 % und 87 % deutlicher aus als bei den jüngeren Patienten mit 65 % und 53 %. Es ließ sich (anders als in der Beobachtungsgruppe) eine positive Korrelation von Tumolvolumen und Wachstumsrate vor einer Operation mit steigendem Alter bei Diagnose nachweisen. Jüngere Patienten wiesen dementsprechend kleinere

VS vor einer Operation auf, die mit einer geringeren Wachstumsrate wuchsen. Dies entspricht dem Ergebnis von Li et al., die eine präoperativ geringere Wachstumsrate bei jüngeren Patienten gefunden hatten (Li et al., 2015). Postoperativ dagegen zeigte sich bei durchschnittlich größerem Resttumor bei jüngeren Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen Wachstumsrate und Alter bei Diagnose ($r = -0,248$; $p = 0,015$). Ito et al. sahen ebenfalls tendenziell ein stärkeres Wachstum der VS nach einer Operation oder Bestrahlung bei jüngeren Patienten (Ito et al., 2009). Generell steht der VS-Chirurg, insbesondere bei Kindern, vor dem Dilemma, möglichst viel der neurologischen Funktion zu erhalten und deshalb ein geringeres Resektionsmaß des Tumors erreichen zu können, was dann zu erwartbaren Folgeoperationen führt (MacNally et al., 2009).

Bezüglich der Auswirkungen einer VS-Operation auf das Hörvermögen wurde festgestellt, dass ein präoperativ größeres Tumolvolumen mit einem schlechteren prä- und auch postoperativen Hörvermögen korrelierte. Analog dazu fanden Plotkin et al. und Patel et al. heraus, dass das Risiko für einen Hörverlust bei größeren, primären Tumorumfängen höher ist (Plotkin et al., 2014b; Patel et al., 2020).

Eine möglichst frühe Operation der NF2-assoziierten VS mit dem Ziel des Hörerhaltes wirkt sich zudem positiv auf den Langzeitverlauf des Hörvermögens aus (Gugel et al., 2019a). So hatte sich das bessere präoperative Hörvermögen im jüngeren Kollektiv im Langzeitverlauf weniger verschlechtert als jenes im älteren Kollektiv. Die Hörwerte der früher Diagnostizierten waren sogar vergleichbar mit den Hörwerten des jüngeren Kollektivs der Beobachtungsgruppe nach vier Jahren. Im älteren Kollektiv dagegen hatten sich die Hörwerte bei größerem, präoperativen Tumorumfangen und schlechterem Hörvermögen deutlicher verschlechtert.

Eine Operation der VS bei geringeren Tumorumfängen und gutem präoperativen Hörvermögen verschlechterte also nicht zwangsläufig das Hörvermögen, sondern verzögerte den schleichenden Hörverlust und bremste das Tumorstadium (Gugel et al., 2019a). Besonders bei jungen NF2-Patienten, die früher oder später eine hörerhaltende Operation benötigen, sollte diese deshalb möglichst früh erfolgen (Gugel et al., 2020c).

4.5.3 Bevacizumabgruppe

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten unterschiedliche Effekte der Therapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose. So wurde das Tumolvolumen bei den bei Diagnose älteren Patienten im Durchschnitt durch die medikamentöse Therapie reduziert (-7 %; $p = 0,721$), wohingegen dies für das jüngere Kollektiv (+63 %; $p < 0,001$) nicht beobachtet werden konnte. Letzteres bestätigt die Studie von Morris et al., die bei Patienten unter 18 Jahren ein fortschreitendes Wachstum trotz Bevacizumab-Therapie beschrieben (Morris et al., 2016). Der Großteil der medikamentös therapierten VS wurde nach einer Operation (64 %) mit Bevacizumab therapiert, weshalb insgesamt eher kleinere Tumorumfänge untersucht wurden.

Deutlicher als auf das Tumolvolumen schien sich die medikamentöse Therapie auf die Tumorstadiumsrate auszuwirken. Diesen positiven Effekt der VEGF-Antikörper-Therapie bestätigte die Studie von Killeen et al., in der die Tumorstadiumsrate durch eine Bevacizumab-Therapie von 0.013–3.74 cm^3/a auf -0.92–0.41 cm^3/a reduziert wurde (Killeen et al., 2019). Auch Gugel et al. beschrieben eine tendenzielle, nicht signifikante Reduktion der Tumorstadiumsrate durch Bevacizumab (Gugel et al., 2019c). In der aktuellen Studie verringerte sich die Tumorstadiumsrate sowohl im jüngeren (0,006-1,75 cm^3/a auf 0,03-0,54 cm^3/a) als auch im älteren (0,007-1,134 cm^3/a auf -1,77-1,02 cm^3/a) Patientenkollektiv im Vergleich zum Ausgangswert. In der älteren Gruppe wurde allerdings mit $p = 0,093$ das Signifikanzniveau nicht erreicht. Tendenziell zeigte sich die Bevacizumab-Therapie bei den später Diagnostizierten bei größeren Ausgangsvolumina effektiver als im jüngeren Kollektiv. Alter und Tumorumfang scheinen dementsprechend einen Einfluss auf die Effektivität der Bevacizumab-Therapie zu haben (Morris et al., 2016). Die Tumorstadiumsrate vor und am Ende der medikamentösen Therapie korrelierte negativ mit dem Alter bei Diagnose, was auf ein rascheres Wachstum der VS bei diesen jüngeren Patienten hindeutet.

Hinsichtlich des Hörvermögens wurde gezeigt, dass es sich (sowohl Hörschwelle als auch Sprachverständnis) im bei Diagnose älteren Kollektiv stabilisierte und weniger verschlechterte als im jüngeren Kollektiv. Das Signifikanzniveau wurde jedoch für den Vergleich der Werte der Hörschwelle im älteren Kollektiv nicht erreicht ($p = 0,491$). Der bessere Outcome in Bezug auf das Hörvermögen in Abhängigkeit vom Alter wurde in

Studien von Plotkin et al. sowie Hochart et al. ebenfalls nachgewiesen, in denen Plotkin et al. bei 57 % der VS bei überwiegend Erwachsenen eine Verbesserung des Sprachverständnisses fanden und Hochart et al. dieselben Effekte lediglich bei 14 % der eingeschlossenen Kinder (Plotkin et al., 2009; Hochart et al., 2015).

Für Patienten mit drohendem Hörverlust als letzte Therapieoption ist Bevacizumab dennoch in Erwägung zu ziehen, da es sich individuell positiv auf das Tumorwachstum und das Hörvermögen auswirken kann und damit die Lebensqualität verbessert (Morris et al., 2016; Mautner et al., 2010; Killeen et al., 2019). Kinder scheinen jedoch schlechter auf die Therapie anzusprechen als Erwachsene (Lu et al., 2019). Deshalb sollte eine Therapie mit Bevacizumab möglichst lange hinausgezögert werden, da ein Absetzen zu einem erneuten Anstieg des Tumorwachstums führen könnte und potenzielle Nebenwirkungen auf Wachstum und Fruchtbarkeit immer noch untersucht werden (Evans et al., 2017; Plotkin et al., 2009).

4.6 Beschränkungen der Studie

Am Ende der Arbeit soll hier auf einige Limitierungen der vorliegenden Studie hingewiesen werden. Die wichtigste liegt in der volumetrischen Bemessung der VS aufgrund der stets subjektiven und damit fehleranfälligen Bewertung und Segmentierung der Tumorgrenzen (Lawson McLean and Rosahl, 2017).

Für die Volumetrierung der VS wurde die computer-basierte, halbautomatische, volumetrische 3D-Quantifizierung der Tumervolumina verwendet, welche den tatsächlichen Größenverhältnissen am nächsten kommt und trotz eines höheren Zeitaufwandes in die klinische Routine eingehen sollte (Gaonkar et al., 2015; Lees et al., 2018; Harris et al., 2008; Lawson McLean, 2016). Frühere Studien verwendeten eine Volumenbemessung, die auf dem linearen Durchmesser der Tumore basierte (Li et al., 2015; Peyre et al., 2013; Slattery et al., 2004), was die direkte Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Ergebnissen mitunter limitieren könnte. Zudem wurde das Ausmaß der Wachstumsrate der VS mit Methoden, die den Tumordurchmesser verwendeten, deutlich unterbewertet (Harris et al., 2008). Eine möglichst genaue Tumorwachstumsrate spielt jedoch eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für eine Therapie und kann auch ein Prognosekriterium für einen möglichen, zukünftigen Hörerhalt sein (Rosahl et al., 2017).

Darüber hinaus war die Unterscheidung verschiedener Altersgruppen nicht in jeder Studie gegeben, was eine Vergleichbarkeit mit den ermittelten Ergebnissen der Dissertation limitiert. In früheren Studien variierte beispielsweise das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn zwischen 5,5 Jahren und 29,1 Jahren und es wurde nicht immer zwischen Alter bei Symptombeginn oder Alter bei Diagnose unterschieden (Ruggieri et al., 2005; Bonne et al., 2016; Ito et al., 2009; Peyre et al., 2011; Li et al., 2015). Einige Studien wiederum untersuchten ausschließlich pädiatrische Patienten (Ruggieri et al., 2005; Bonne et al., 2016; Choi et al., 2014).

Kritisch muss ebenfalls darauf hingewiesen werden, dass für die aktuelle Bewertung des Operationsergebnisses hinsichtlich Hörvermögen, Facialisfunktion und Resektionsausmaß aufgrund fehlender Daten nicht immer nur die Erstoperation betrachtet werden konnte, sondern mitunter Folgeoperationen am Universitätsklinikum Tübingen. Es ist davon auszugehen, dass ältere Patienten mit größeren Tumorumfängen oder Folgeoperation einen schlechteren operativen Outcome erzielten als junge Patienten bei Erstoperation kleiner Tumore. Teilweise wurden auch Daten externer Kliniken verwendet, weshalb auch nicht immer dieselben Operateure den jeweils betrachteten Eingriff vorgenommen hatten.

Darüber hinaus war die Schwankungsbreite der Hörparameter in der vorliegenden Studie sehr groß. Allerdings gibt es wenige Studien, die PTA- und SDS-Werte auswerten, was jedoch wichtig ist, da so feinere Veränderungen des Hörvermögens detektiert werden können, was anhand gängiger Klassifikationen nicht möglich ist (Gurgel et al., 2012). Außerdem werden nicht an jeder Klinik dieselben Untersuchungen, wie z.B. die Evaluation des Sprachverständnisses, durchgeführt und oft auch in unterschiedlichen Abständen, was eine Limitation der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien darstellt (Plotkin et al., 2014b).

Schließlich nimmt die Anzahl der vorhandenen Daten in der vorhandenen Studie für den jeweils betrachteten klinischen Endpunkt im Laufe des Auswertungszeitraumes stets ab, da sich beispielsweise eine Änderung in der Therapie ergab (z.B. Bevacizumab → Operation), die Betroffenen im Langzeitverlauf gesehen nicht regelmäßig zur Kontrolle kamen, oder die Patienten ertaubten und somit der Betrachtung fehlten. Auch könnte eine mangelnde Compliance von weniger schwer Betroffenen zu einer Überrepräsentation

schwer betroffener Patienten geführt haben und dadurch die Ergebnisse verzerren (Iwatate et al., 2017). Ferner kam es möglicherweise bei Betrachtung der Hörwerte und der Werte von Volumen und Wachstumsrate im Langzeitverlauf zu einem Selektions-Bias, da nur Ohren mit gutem Hörvermögen und stabile VS für den gesamten untersuchten Zeitraum zur Verfügung standen.

Insgesamt ist ein zentrales Datenregister von NF2-Betroffenen, in das alle Untersuchungsbefunde externer Praxen und Kliniken eingespielt werden, sinnvoll, um longitudinale Ergebnisse einer größeren Zahl NF2-Betroffener zu erhalten.

Abschließend soll kritisch darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Studie alle Werte unter Bevacizumab-Therapie unabhängig der Vorbehandlung verwendet wurden. Somit wurde nicht darauf eingegangen, ob Bevacizumab einen unterschiedlichen Effekt in Abhängigkeit von der Vorbehandlung hat.

5 Zusammenfassung und Fazit

Die Neurofibromatose Typ 2 (NF2) ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumor-Syndrom, welches mit verschiedenen Neoplasien des zentralen und peripheren Nervensystems einhergeht. Pathognomonisch für die Diagnose NF2 sind bilaterale Vestibularis-schwannome (VS), welche bei etwa 95 % der Patienten auftreten.

Die Therapieoptionen der VS beinhalten Mikrochirurgie, stereotaktische Bestrahlung, medikamentöse Off-Label-Therapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab und Beobachtung. Der chirurgische Therapieansatz nimmt dabei eine zentrale Rolle ein, da die meisten VS früher oder später operiert werden müssen. Das primäre Ziel der chirurgischen Therapie ist insbesondere bei jungen Patienten der Erhalt des Hörvermögens und der Funktion des Gesichtsnervs, da von der neurologischen Funktion die soziale, persönliche und berufliche Entwicklung abhängen.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, mit Hilfe retrospektiv erhobener Patientenmerkmale (Alter bei Symptombeginn, Diagnose und Operation, Geschlecht, Familienanamnese, Seite der Tumore, Dauer des radiologischen Follow-up, individuelle Tumorlast der Patienten, volumetrische Einteilung der VS) mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf abzuleiten. Zudem wurden die Patienten in zwei Gruppen in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose eingeteilt: ≤ 18 Jahre und > 18 Jahre bei Diagnose, um mögliche Assoziationen mit dem Alter bei Diagnose aufzudecken.

Darüber hinaus wurde eine Bewertung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten der VS bei NF2 vorgenommen. Das Operationsergebnis wurde hinsichtlich des Erhalts der neurologischen Funktion (Hörvermögen, N. facialis) sowie des Resektionsmaßes der VS beleuchtet. Ferner wurden die Auswirkungen eines beobachtenden Vorgehens, der mikrochirurgischen Therapie und des medikamentösen Ansatzes mit Bevacizumab auf Tumolvolumen, Tumorstadium, Tumorstadium und Hörvermögen auch im Langzeitverlauf untersucht und verglichen. Dazu wurden die Tumolvolumina der VS aus MRT-Untersuchungen halbautomatisch, softwaregestützt ermittelt und daraus die Tumorstadiumsrate berechnet. Ferner wurden durchschnittliche Hörwerte (Hörschwelle [dB] und Wortverständnis-Score [%]) verwendet, um das Hörvermögen der Patienten zu beurteilen.

Als Ergebnis ließ sich festhalten, dass die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung umso kürzer war, je früher Symptome aufgetreten waren. Auch eine positive

Familienanamnese verkürzte die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose. Darüber hinaus konnte die in der Literatur beschriebene Genotyp-Phänotyp-Korrelation bestätigt und ein Zusammenhang zwischen proteinverkürzenden Mutationen und einem früheren Auftreten der NF2 nachgewiesen werden.

Auch die in der Literatur beschriebenen Unterschiede in den Ausprägungen der NF2 zwischen Kindern und Erwachsenen wurden bestätigt. So traten VS-assoziierte Symptome in der älteren Kohorte beinahe doppelt so oft auf wie in der jüngeren. Letztere wurden häufiger durch ophthalmologische Pathologien und Hautveränderungen auffällig. Eine frühzeitig richtig zugeordnete Erstsymptomatik sowie das Einordnen von demografischen Auffälligkeiten dienen somit einer möglichst raschen Diagnosestellung. Dies ist essenziell, um VS frühzeitig zu detektieren, regelmäßig zu überwachen und so rechtzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Ferner wurde gezeigt, dass Patienten, die früher die Diagnose NF2 erhielten, insgesamt eine höhere Tumorlast aufwiesen, da abgesehen von intrakraniellen Meningeomen alle für eine NF2 gängigen Tumorentitäten in der jüngeren Diagnosegruppe häufiger aufgetreten waren. Eine höhere Tumorlast bei früherem Symptom- und Diagnosebeginn kann somit als Prognosekriterium für einen schwerwiegenderen klinischen Verlauf gesehen werden.

Bezüglich einer Operation ließ sich feststellen, dass je besser das präoperative Hörvermögen (G&R-Klassifikation) war, desto höher war auch dessen postoperative Erhaltungsrate und desto geringer war die Ertaubungsrate. Ein präoperativ funktionales Hörvermögen konnte in beiden Altersgruppen gleich häufig erhalten werden, lag jedoch im jüngeren Kollektiv deutlich häufiger vor (81 % versus 57 %).

Auch die Ableitung von Hirnstammpotenzialen (AEP) spielt für die VS-Chirurgie eine wichtige Rolle. So stellten präoperativ fragile neurophysiologische Hirnstammableitungen einen Risikofaktor für eine postoperative Ertaubung dar. Intraoperativ sollte der Chirurg stets auf Veränderungen der Hirnstammpotenziale achten und insbesondere bei schlechter Ableitbarkeit ein eher defensives Herangehen bei der Operation wählen. So konnte aktuell gezeigt werden, dass das Resektionsausmaß ein wichtiges Kriterium für einen Hörerhalt darstellt. Bei subtotaler oder geringerer Tumorresektion gelang in 69 % der Fälle der Hörerhalt, wohingegen er bei Komplettresektion lediglich in 20 % gelang.

Für den N. facialis galt ebenfalls, dass je besser die Funktion des Gesichtsnervs vor der Operation war, desto häufiger konnte die Funktion erhalten oder sogar verbessert werden.

Beim Vergleich der einzelnen Therapiemodalitäten wurde gezeigt, dass VS bei Beobachtung weiter an Volumen zunahm. Dabei korrelierte die Wachstumsrate der VS stark mit dem zugrundeliegenden Volumen. Im älteren Kollektiv zeigten die VS ein geringeres Wachstum über den Beobachtungszeitraum (signifikante negative Korrelation zwischen Patientenalter und Wachstumsrate). Auch das Hörvermögen verschlechterte sich geringfügiger im älteren als im jüngeren Kollektiv. Deshalb ist eine beobachtende Strategie eher geeignet für ältere NF2-Patienten mit kleinen VS (T1 und T2) und geringer Wachstumstendenz sowie stabilem und lediglich gering beeinträchtigtem Hörvermögen.

Durch die Erstoperation ließ sich sowohl das Tumolvolumen als auch die Tumorstadiumsrate unabhängig vom Diagnosealter deutlich reduzieren. Im älteren Kollektiv erfolgte eine jedoch größere Reduktion von Volumen und Wachstumsrate der VS bei präoperativ höheren Volumenwerten. Das präoperative Tumolvolumen korrelierte signifikant mit dem Alter bei Diagnose und war mit einem schlechteren Hörvermögen vor einer Operation assoziiert. Eine möglichst frühe operative Intervention bei präoperativ noch funktionalem Hörvermögen ist deshalb besonders sinnvoll. Bezüglich des Hörvermögens im jüngeren Patientenkollektiv ließ sich feststellen, dass es sich im Langzeitverlauf nach einer Operation den Werten bei Beobachtung annäherte.

Die Therapie mit Bevacizumab zeigte unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose. Der Großteil der VS war postoperativ mit dem VEGF-Antikörper behandelt worden. Bei den später Diagnostizierten konnte bei höheren Ausgangstumolvolumina ein größerer Effekt nachgewiesen werden. So nahm das Tumolvolumen durch die Gabe des VEGF-Antikörpers ab und die Wachstumsrate wurde negativ. Auch das Hörvermögen verschlechterte sich im älteren Kollektiv weniger stark als im jüngeren. Eine Therapie mit Bevacizumab sollte deshalb besonders bei jüngeren Patienten im Hinblick auf wahrscheinliche Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung als Zweitlinientherapie erfolgen, um beste Voraussetzungen für eine hörerhaltende Operation zu schaffen.

Zusammenfassend ist darauf hinzuweisen, dass jeder NF2-Betroffene individuell beraten werden muss. Insbesondere Kinder, junge Erwachsene, Patienten mit schnell wachsenden Tumoren, sich verschlechterndem Hörvermögen oder unter Bevacizumab-

Therapie müssen engmaschig kontrolliert werden, um rechtzeitig eine Therapie an einem spezialisierten Zentrum einzuleiten. Der Hörerhalt steht dabei im Vordergrund, weshalb eine Operation mit Reduktion der Tumormasse unter neurophysiologischem Monitoring eher defensiv erfolgen sollte.

Die vorliegende Arbeit konnte dazu beitragen, einige, bereits bekannte Zusammenhänge der NF2 zu bestätigen und den Verlauf der Erkrankung besser zu verstehen. Insbesondere der Vergleich der Therapieoptionen im Langzeitverlauf konnte dazu neue Erkenntnisse beisteuern. Weitere, longitudinale Studien mit höheren Patientenzahlen und regelmäßigem Follow-up sind jedoch notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Eine länder- oder zumindest institutsübergreifende Datenbank ist ein sinnvoller Ansatz, um mehr Daten für zukünftige Studien bereitzustellen.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Klinische Manifestationen der Neurofibromatose Typ 2. Quelle: (Asthagiri et al., 2009)	5
Abb. 2: Transversalschnitte zweier Magnetresonanztomografie-Aufnahmen des Schädels mit bilateralen Vestibularisschwannomen unterschiedlicher Größe. Quelle: (Tatagiba and Acioly, 2008)	6
Abb. 3: Beispiel für eine halbautomatische, volumetrische 3D-Quantifizierung des Volumens eines Vestibularisschwannoms der linken Seite. Quelle: (Lees et al., 2018)	16
Abb. 4: Typische Wellenform eines akustisch evozierten Potenzials mit der zeitlichen Zuordnung zur entsprechenden, stimulierten anatomischen Region. Quelle: (Behrbohm et al., 2009)	18
Abb. 5: Exemplarische Schritte der Vestibularisschwannom-Chirurgie. Quelle: (Rhoton, 1986)	22
Abb. 6: Übersicht über die für die Studie erfasste Anzahl der Patienten und Vestibularisschwannome	31
Abb. 7: Übersicht der Zuteilung der 290 Vestibularisschwannome zur jeweiligen Therapiegruppe	32
Abb. 8: Softwaregestützte Ermittlung der Tumorumfänge durch manuelle Umrandung der Grenzen des Vestibularisschwannoms in unterschiedlichen Schnitten	33
Abb. 9: Exemplarische Untersuchung des Hörvermögens des Patienten 43	35
Abb. 10: Häufigkeit NF2-typischer Tumormanifestationen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung	54
Abb. 11: Prozentualer Anteil der Betroffenen mit der jeweiligen Klasse der radiologischen Tumorausbreitung vor Erstoperation im jüngeren Kollektiv	57
Abb. 12: Prozentualer Anteil der Betroffenen mit der jeweiligen Klasse der radiologischen Tumorausbreitung vor Erstoperation im älteren Kollektiv	57
Abb. 13: Darstellung des prozentualen Anteils der Erhaltungs- und Ertaubungsrate bezüglich des präoperativen Hörvermögens in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose für die einzelnen Gardner&Robertson-Klassen (Gardner and Robertson, 1988)	60
Abb. 14: Darstellung der Erhaltungs- und Ertaubungsrate bezüglich des präoperativen Hörvermögens in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose für die einzelnen Klassen des Brainstem auditory evoked Potentials-Klassifikationssystems (Matthies and Samii, 1997b)	61
Abb. 15: Darstellung der Erhaltungs-/Verbesserungs- und Verschlechterungs-/Plegierate bezüglich der präoperativen Funktion des N. facialis in Abhängigkeit vom Alter bei	

Diagnose für die einzelnen Grade der House and Brackmann-Skala (House and Brackmann, 1985)	62
Abb. 16: Natürlicher Verlauf des Tumorwachstums anhand des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumolvolumens ohne Therapiemaßnahmen	69
Abb. 17: Natürlicher Verlauf des Tumorwachstums anhand der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate ohne Therapiemaßnahmen	70
Abb. 18: Langzeitverlauf des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumolvolumens vor und nach der jeweils ersten Operation aller 197 operierten und nicht vorbestrahlten Vestibularisschwannome.....	76
Abb. 19: Langzeitverlauf der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate vor und nach der jeweils ersten Operation aller 197 operierten und nicht vorbestrahlten Vestibularisschwannome	77
Abb. 20: Langzeitverlauf des durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumolvolumens vor und unter der Behandlung mit Bevacizumab	85
Abb. 21: Langzeitverlauf der durchschnittlichen, jährlichen, altersbezogenen Tumorwachstumsrate vor und unter der Behandlung mit Bevacizumab	86

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Aktuelle Diagnosekriterien für die <i>NF2</i> -bedingte Schwannomatose. Englische Originaltabelle aus (Plotkin et al., 2022).....	7
Tab. 2: Diagnosekriterien der <i>SMARCB1</i> - and <i>LZTR1</i> -bedingten Schwannomatose. Englische Originaltabelle aus (Plotkin et al., 2022).....	10
Tab. 3: Unterschiede zwischen <i>NF2</i> -assoziierten und sporadisch auftretenden Vestibularisschwannomen. Eigene Zusammenstellung nach (Sobel, 1993; Samii et al., 1997; Irving et al., 1997; Baser et al., 2002b; Neff et al., 2006; Evans et al., 2009; Hoa and Slattery, 2012; Chen et al., 2014; Kresak and Walsh, 2016; Ardern-Holmes et al., 2017; Greene J, 2017; Rowe et al., 2008)	14
Tab. 4: Hannover-Klassifikation der Tumorausbreitung. Quelle: (Matthies and Samii, 1997a)	15
Tab. 5: Die Gardner und Robertson-Skala sowie die Klassifikation der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery zur Einteilung des Hörvermögens. Quellen: (Gardner and Robertson, 1988; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 1995).....	17
Tab. 6: Einteilung der Funktion des N. facialis. Quelle: (House and Brackmann, 1985)	19
Tab. 7: Nordstadt's Brainstem Auditory Evoked Potentials-Klassifikationssystem. Quelle: (Matthies and Samii, 1997b)	36
Tab. 8: Einteilung des Resektionsausmaßes Neurofibromatose Typ 2-assoziiierter Vestibularisschwannome nach Kanzaki et al. (Kanzaki et al., 2003), modifiziert nach Gugel et al. (Gugel et al., 2019b).....	37
Tab. 9: Übersichtstabelle der demografischen Daten für 147 Patienten (290 Vestibularisschwannome) mit Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung	43
Tab. 10: Übersichtstabelle zur Erstsymptomatik bei 109 Patienten und bekanntem Alter bei Diagnose.....	47
Tab. 11: Übersichtstabelle zur ursächlichen Pathologie, welche die Erstsymptomatik der 109 Patienten mit bekanntem Alter bei Diagnose auslöste	50
Tab. 12: Familienanamnese und nachgewiesene Mutationen für 147 Patienten mit Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung	52
Tab. 13: Darstellung der Unterschiede zwischen Alter bei Symptombeginn und Erstdiagnosestellung sowie der dazwischenliegenden Latenzzeit in Abhängigkeit von der Familienanamnese.....	53
Tab. 14: Radiologisch erfasste Tumorausdehnung präoperativ bei insgesamt 209 operierten Vestibularisschwannomen.....	56

Tab. 15: Unterschiedliches Resektionsausmaß bei 209 Vestibularisschwannom-Operationen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung	64
Tab. 16: Tumolvolumen und Wachstumsrate zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und nach 48 Monaten in Abhängigkeit vom Diagnosealter.....	66
Tab. 17: Hörvermögen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und nach 48 Monaten in Abhängigkeit vom Diagnosealter.....	71
Tab. 18: Einfluss der chirurgischen Intervention auf Tumolvolumen und Tumorstadium.....	73
Tab. 19: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen des Tumolvolumens der Vestibularisschwannome mit verschiedenen Faktoren	74
Tab. 20: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Hörvermögen nach sechs und 48 Monaten	78
Tab. 21: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen der Hörwerte mit verschiedenen Faktoren.....	79
Tab. 22: Zeitpunkt und Dauer der Behandlung mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab.....	81
Tab. 23: Vergleich des Tumolvolumens und der Wachstumsrate vor Therapiebeginn und nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie	82
Tab. 24: Übersicht über statistisch signifikante Korrelationen des Tumolvolumens bezüglich der Therapie mit Bevacizumab und verschiedenen Faktoren.....	83
Tab. 25: Vergleich des Hörvermögens vor und nach 48 Monaten Bevacizumab-Therapie.....	87

Literaturverzeichnis

ABAZA, M. M., MAKARIOU, E., ARMSTRONG, M. & LALWANI, A. K. 1996. Growth rate characteristics of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis type 2. *Laryngoscope*, 106, 694-9.

AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY FOUNDATION, N. A. L. 1995. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113, 179-80.

ANSARI, S. F., TERRY, C. & COHEN-GADOL, A. A. 2012. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus*, 33, E14.

ARDERN-HOLMES, S., FISHER, G. & NORTH, K. 2017. Neurofibromatosis Type 2. *J Child Neurol*, 32, 9-22.

ASTHAGIRI, A. R., PARRY, D. M., BUTMAN, J. A., KIM, H. J., TSILOU, E. T., ZHUANG, Z. & LONER, R. R. 2009. Neurofibromatosis type 2. *The Lancet*, 373, 1974-1986.

BAE, C. W., CHO, Y. H., HONG, S. H., KIM, J. H., LEE, J. K. & KIM, C. J. 2007. The anatomical location and course of the facial nerve in vestibular schwannomas : a study of 163 surgically treated cases. *J Korean Neurosurg Soc*, 42, 450-4.

BASER, M. E., FRIEDMAN, J. M., JOE, H., SHENTON, A., WALLACE, A. J., RAMSDEN, R. T. & EVANS, D. G. 2011. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med*, 13, 576-81.

BASER, M. E., FRIEDMAN, J. M., WALLACE, A. J., RAMSDEN, R. T., JOE, H. & EVANS, D. G. 2002a. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*, 59, 1759-65.

BASER, M. E., KURAMOTO, L., JOE, H., FRIEDMAN, J. M., WALLACE, A. J., GILLESPIE, J. E., RAMSDEN, R. T. & EVANS, D. G. R. 2004. Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study. *American journal of human genetics*, 75, 231-239.

BASER, M. E., MAKARIOU, E. V. & PARRY, D. M. 2002b. Predictors of vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*, 96, 217-22.

BEHRBOHM, H., KASCHKE, O. & NAWKA, T. 2009. Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart, 2009: Thieme, 15-65.

BLAKELEY, J. 2012. Development of drug treatments for neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 20, 372-379.

BLAKELEY, J. O., EVANS, D. G., ADLER, J., BRACKMANN, D., CHEN, R., FERNER, R. E., HANEMANN, C. O., HARRIS, G., HUSON, S. M., JACOB, A., KALAMARIDES, M., KARAJANNIS, M. A., KORF, B. R., MAUTNER, V. F., MCCLATCHEY, A. I., MIAO, H., PLOTKIN, S. R., SLATTERY, W., 3RD, STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., WELLING, D. B., WEN, P. Y., WIDEMANN, B., HUNTER-SCHAEDLE, K. & GIOVANNINI, M. 2012.

Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet A*, 158a, 24-41.

BONNE, N., ABOUKAIS, R., BARONCINI, M., HOCHART, A., LEBLOND, P., BROLY, F., DUBRULLE, F., LEJEUNE, J. P. & VINCENT, C. 2016. Pediatric neurofibromatosis type 2: clinical and molecular presentation, management of vestibular schwannomas, and hearing rehabilitation. *Childs Nerv Syst*, 32, 2403-2413.

BOSCH, M. M., BOLTSHAUSER, E., HARPES, P. & LANDAU, K. 2006. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol*, 141, 1068-1077.

CHANG, L.-S., OBLINGER, J. L., SMITH, A. E., FERRER, M., ANGUS, S. P., HAWLEY, E., PETRILLI, A. M., BEAUCHAMP, R. L., RIECKEN, L. B., ERDIN, S., POI, M., HUANG, J., BESSLER, W. K., ZHANG, X., GUHA, R., THOMAS, C., BURNS, S. S., GILBERT, T. S. K., JIANG, L., LI, X., LU, Q., YUAN, J., HE, Y., DIXON, S. A. H., MASTERS, A., JONES, D. R., YATES, C. W., HAGGARTY, S. J., LA ROSA, S., WELLING, D. B., STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., PLOTKIN, S. R., GUSELLA, J. F., GUINNEY, J., MORRISON, H., RAMESH, V., FERNANDEZ-VALLE, C., JOHNSON, G. L., BLAKELEY, J. O., CLAPP, D. W. & SYNODOS FOR, N. F. C. 2021. Brigatinib causes tumor shrinkage in both NF2-deficient meningioma and schwannoma through inhibition of multiple tyrosine kinases but not ALK. *PLoS one*, 16, e0252048-e0252048.

CHEN, H., ZHANG, X., ZHANG, Z., YANG, T., WANG, Z. & WU, H. 2014. The role of NF2 gene mutations and pathogenesis-related proteins in sporadic vestibular schwannomas in young individuals. *Mol Cell Biochem*, 392, 145-52.

CHEN, L.-H., ZHANG, H.-T., XU, R.-X., ZHANG, L., LI, W.-D. & SUN, K. 2018. Microsurgery for patients diagnosed with neurofibromatosis type 2 complicated by vestibular schwannomas: Clinical experience and strategy for treatments. *Medicine*, 97, e0270.

CHOI, J. W., LEE, J. Y., PHI, J. H., WANG, K.-C., CHUNG, H.-T., PAEK, S. H., KIM, D. G., PARK, S.-H. & KIM, S.-K. 2014. Clinical course of vestibular schwannoma in pediatric neurofibromatosis Type 2. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 13, 650.

CHUNG, L. K., NGUYEN, T. P., SHEPPARD, J. P., LAGMAN, C., TENN, S., LEE, P., KAPREALIAN, T., CHIN, R., GOPEN, Q. & YANG, I. 2018. A Systematic Review of Radiosurgery Versus Surgery for Neurofibromatosis Type 2 Vestibular Schwannomas. *World Neurosurgery*, 109, 47-58.

COSETTI, M. K., GOLFINOS, J. G. & ROLAND, J. T., JR. 2015. Quality of Life (QoL) Assessment in Patients with Neurofibromatosis Type 2 (NF2). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 153, 599-605.

CUEVA, R. A. 2012. Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Auditory Evaluation of Patients with Acoustic Neuroma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 285-290.

DIRKS, M. S., BUTMAN, J. A., KIM, H. J., WU, T., MORGAN, K., TRAN, A. P., LONER, R. R. & ASTHAGIRI, A. R. 2012. Long-term natural history of neurofibromatosis Type 2-associated intracranial tumors. *J Neurosurg*, 117, 109-17.

ELHAMMADY, M. S., TELISCHI, F. F. & MORCOS, J. J. 2012. Retrosigmoid Approach: Indications, Techniques, and Results. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 375-397.

- EVANS, D. G. 2009. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*, 4, 16.
- EVANS, D. G., BIRCH, J. M. & RAMSDEN, R. T. 1999. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child*, 81, 496-9.
- EVANS, D. G., BIRCH, J. M., RAMSDEN, R. T., SHARIF, S. & BASER, M. E. 2006. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*, 43, 289-94.
- EVANS, D. G., HUSON, S. M., DONNAI, D., NEARY, W., BLAIR, V., NEWTON, V. & HARRIS, R. 1992a. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med*, 84, 603-18.
- EVANS, D. G., HUSON, S. M., DONNAI, D., NEARY, W., BLAIR, V., TEARE, D., NEWTON, V., STRACHAN, T., RAMSDEN, R. & HARRIS, R. 1992b. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet*, 29, 841-6.
- EVANS, D. G., KALAMARIDES, M., HUNTER-SCHAEDLE, K., BLAKELEY, J., ALLEN, J., BABOVIC-VUSKANOVIC, D., BELZBERG, A., BOLLAG, G., CHEN, R., DITOMASO, E., GOLFINOS, J., HARRIS, G., JACOB, A., KALPANA, G., KARAJANNIS, M., KORF, B., KURZROCK, R., LAW, M., MCCLATCHEY, A., PACKER, R., ROEHM, P., RUBENSTEIN, A., SLATTERY, W., 3RD, TONSGARD, J. H., WELLING, D. B., WIDEMANN, B., YOHAY, K. & GIOVANNINI, M. 2009. Consensus recommendations to accelerate clinical trials for neurofibromatosis type 2. *Clin Cancer Res*, 15, 5032-5039.
- EVANS, D. G., MORAN, A., KING, A., SAEED, S., GURUSINGHE, N. & RAMSDEN, R. 2005. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol*, 26, 93-7.
- EVANS, D. G., TRUEMAN, L., WALLACE, A., COLLINS, S. & STRACHAN, T. 1998. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. *J Med Genet*, 35, 450-5.
- EVANS, D. G. R., SALVADOR, H., CHANG, V. Y., EREZ, A., VOSS, S. D., DRUKER, H., SCOTT, H. S. & TABORI, U. 2017. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res*, 23, e54-e61.
- EVANS, G. R., LLOYD, S. K. & RAMSDEN, R. T. 2011. Neurofibromatosis type 2. *Adv Otorhinolaryngol*, 70, 91-8.
- FARSCHTSCHI, S., MAUTNER, V. F., LAWSON MCLEAN, A. C., SCHULZ, A., FRIEDRICH, R. E. & ROSAHL, S. K. 2020. The neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 117, 354-60.
- FARSCHTSCHI, S., MERKER, V. L., WOLF, D., SCHUHMANN, M., BLAKELEY, J., PLOTKIN, S. R., HAGEL, C. & MAUTNER, V. F. 2016. Bevacizumab treatment for symptomatic spinal ependymomas in neurofibromatosis type 2. *Acta Neurol Scand*, 133, 475-80.
- FERNER, R. E. & GUTMANN, D. H. 2013. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*, 115, 939-55.

FERNER, R. E., SHAW, A., EVANS, D. G., MCALEER, D., HALLIDAY, D., PARRY, A., RAYMOND, F. L., DURIE-GAIR, J., HANEMANN, C. O., HORNIGOLD, R., AXON, P. & GOLDING, J. F. 2014. Longitudinal evaluation of quality of life in 288 patients with neurofibromatosis 2. *Journal of Neurology*, 261, 963-969.

FISHER, L. M., DOHERTY, J. K., LEV, M. H. & SLATTERY, W. H., 3RD 2007. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol*, 28, 1083-90.

FRIEDMAN, J. M. 1993. Neurofibromatosis 1. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A., WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., STEPHENS, K. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews((R))*. Seattle (WA). University of Washington, Seattle

University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

FRISCHER, J. M., GRUBER, E., SCHOFFMANN, V., ERTL, A., HOFTBERGER, R., MALLOUHI, A., WOLFSBERGER, S., ARNOLDNER, C., EISNER, W., KNOSP, E., KITZ, K. & GATTERBAUER, B. 2018. Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: a single-center study. *J Neurosurg*, 1-10.

GAONKAR, B., MACYSZYN, L., BILELLO, M., SADAGHIANI, M. S., AKBARI, H., ATTHIAH, M. A., ALI, Z. S., DA, X., ZHAN, Y., O'ROURKE, D., GRADY, S. M. & DAVATZIKOS, C. 2015. Automated tumor volumetry using computer-aided image segmentation. *Acad Radiol*, 22, 653-661.

GARDNER, G. & ROBERTSON, J. H. 1988. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 97, 55-66.

GAUDIOSO, C., LISTERNICK, R., FISHER, M. J., CAMPEN, C. J., PAZ, A. & GUTMANN, D. H. 2019. Neurofibromatosis 2 in children presenting during the first decade of life. *Neurology*, 93, e964-e967.

GIANOLI, G. J. & SOILEAU, J. S. 2012. Acoustic Neuroma Neurophysiologic Correlates:: Vestibular-Preoperative, Intraoperative, and Postoperative. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 307-314.

GREENE J, A.-D. M. 2017. Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma).

GUGEL, I., GRIMM, F., HARTJEN, P., BREUN, M., ZIPFEL, J., LIEBSCH, M., LÖWENHEIM, H., ERNEMANN, U., KLUWE, L., MAUTNER, V. F., TATAGIBA, M. & SCHUHMANN, M. U. 2021. Risk Stratification for Immediate Postoperative Hearing Loss by Preoperative BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) and Audiometry in NF2-Associated Vestibular Schwannomas. *Cancers (Basel)*, 13.

GUGEL, I., GRIMM, F., LIEBSCH, M., ZIPFEL, J., TEUBER, C., KLUWE, L., MAUTNER, V. F., TATAGIBA, M. & SCHUHMANN, M. U. 2019a. Impact of Surgery on Long-Term Results of Hearing in Neurofibromatosis Type-2 Associated Vestibular Schwannomas. *Cancers (Basel)*, 11, 1-9.

GUGEL, I., GRIMM, F., TEUBER, C., KLUWE, L., MAUTNER, V.-F., TATAGIBA, M. & SCHUHMANN, M. U. 2019b. Management of NF2-associated vestibular schwannomas in children and young adults: influence of surgery and clinical factors on tumor volume and growth rate. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 24, 584-592.

GUGEL, I., GRIMM, F., TEUBER, C., ZIPFEL, J., TATAGIBA, M., MAUTNER, V. F., SCHUHMANN, M. U. & KLUWE, L. 2020a. Presenting symptoms in children with neurofibromatosis type 2. *Childs Nerv Syst*, 36, 2463-2470.

GUGEL, I., GRIMM, F., ZIPFEL, J., TEUBER, C., ERNEMANN, U., KLUWE, L., TATAGIBA, M., MAUTNER, V. F. & SCHUHMANN, M. U. 2020b. Age at Onset and Presenting Symptoms of Neurofibromatosis Type 2 as Prognostic Factors for Clinical Course of Vestibular Schwannomas. *Cancers (Basel)*, 12, 1-12.

GUGEL, I., KLUWE, L., ZIPFEL, J., TEUBER, C., TATAGIBA, M., MAUTNER, V. F., SCHUHMANN, M. U. & GRIMM, F. 2019c. Minimal Effect of Bevacizumab Treatment on Residual Vestibular Schwannomas after Partial Resection in Young Neurofibromatosis Type 2 Patients. *Cancers (Basel)*, 11, 1-17.

GUGEL, I., ZIPFEL, J., HARTJEN, P., KLUWE, L., TATAGIBA, M., MAUTNER, V.-F. & SCHUHMANN, M. U. 2020c. Managing NF2-associated vestibular schwannomas in children and young adults: review of an institutional series regarding effects of surgery and bevacizumab on growth rates, tumor volume, and hearing quality. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 36, 2471-2480.

GURGEL, R. K., JACKLER, R. K., DOBIE, R. A. & POPELKA, G. R. 2012. A new standardized format for reporting hearing outcome in clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147, 803-7.

HAHLBROCK, K.-H. 1953. Über Sprachaudiometrie und neue Wörtertteste. *Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde*, 162, 394-431.

HALPIN, C. F. 2008. Measuring Audiometric Outcomes. In: SHIN, J. J., HARTNICK, C. J., RANDOLPH, G. W., CUNNINGHAM, M. J., KENNA, M., WILLGING, J. P., NADOL, J. B., RAUCH, S. D., PICCIRILLO, J. F., RANDOLPH, G. W., JOHNSON, J. T. & RANDOLPH, G. W. (eds.) *Evidence-Based Otolaryngology*. New York, NY: Springer New York.

HAMADA, M. & SANNA, M. 2011. *Atlas of Acoustic Neurinoma Microsurgery*, Stuttgart, Thieme.

HANEMANN, C. O., BLAKELEY, J. O., NUNES, F. P., ROBERTSON, K., STEMMER-RACHAMIMOV, A., MAUTNER, V., KURTZ, A., FERGUSON, M., WIDEMANN, B. C., EVANS, D. G., FERNER, R., CARROLL, S. L., KORF, B., WOLKENSTEIN, P., KNIGHT, P. & PLOTKIN, S. R. 2016. Current status and recommendations for biomarkers and biobanking in neurofibromatosis. *Neurology*, 87, S40-8.

HARDER, A., WESEMANN, M., HAGEL, C., SCHITTENHELM, J., FISCHER, S., TATAGIBA, M., NAGEL, C., JEIBMANN, A., BOHRING, A., MAUTNER, V. F. & PAULUS, W. 2012. Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. *Am J Surg Pathol*, 36, 702-9.

HARRIS, G. J., PLOTKIN, S. R., MACCOLLIN, M., BHAT, S., URBAN, T., LEV, M. H. & SLATTERY, W. H. 2008. Three-dimensional volumetrics for tracking vestibular schwannoma growth in neurofibromatosis type II. *Neurosurgery*, 62, 1314-9; discussion 1319-20.

HILTON, D. A. & HANEMANN, C. O. 2014. Schwannomas and their pathogenesis. *Brain Pathol*, 24, 205-20.

HOA, M. & SLATTERY, W. H. 2012. Neurofibromatosis 2. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 315-332.

HOCHART, A., GAILLARD, V., BARONCINI, M., ANDRÉ, N., VANNIER, J.-P., VINCHON, M., DUBRULLE, F., LEJEUNE, J.-P., VINCENT, C., NÈVE, V., SUDOUR BONNANGE, H., BONNE, N. X. & LEBLOND, P. 2015. Bevacizumab decreases vestibular schwannomas growth rate in children and teenagers with neurofibromatosis type 2. *Journal of Neuro-Oncology*, 124, 229-236.

HOFMANN, E. & CHONE, L. 2011. [Imaging of acoustic neuroma (vestibular schwannoma). Breakthrough or dilemma?]. *Hno*, 59, 9-15.

HORNIGOLD, R. E., GOLDING, J. F., LESCHZINER, G., OBHOLZER, R., GLEESON, M. J., THOMAS, N., WALSH, D., SAEED, S. & FERNER, R. E. 2012. The NFTI-QOL: A Disease-Specific Quality of Life Questionnaire for Neurofibromatosis 2. *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, 73, 104-111.

HOUSE, J. W. & BRACKMANN, D. E. 1985. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93, 146-7.

HUANG, X., XU, M., XU, J., ZHOU, L., ZHONG, P., CHEN, M., JI, K., CHEN, H. & MAO, Y. 2017. Complications and Management of Large Intracranial Vestibular Schwannomas Via the Retrosigmoid Approach. *World Neurosurg*, 99, 326-335.

IRVING, R. M., HARADA, T., MOFFAT, D. A., HARDY, D. G., WHITTAKER, J. L., XUEREBA, J. H. & MAHER, E. R. 1997. Somatic neurofibromatosis type 2 gene mutations and growth characteristics in vestibular schwannoma. *Am J Otol*, 18, 754-60.

ITO, E., SAITO, K., YATSUYA, H., NAGATANI, T. & OTSUKA, G. 2009. Factors predicting growth of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2. *Neurosurg Rev*, 32, 425-33.

IWATATE, K., YOKOO, T., IWATATE, E., ICHIKAWA, M., SATO, T., FUJII, M., SAKUMA, J. & SAITO, K. 2017. Population Characteristics and Progressive Disability in Neurofibromatosis Type 2. *World Neurosurg*, 106, 653-660.

JIA, H., EL SAYED, M. M. E., SMAIL, M., MOSNIER, I., WU, H., STERKERS, O., KALAMARIDES, M. & BERNARDESCHI, D. 2018. Neurofibromatosis type 2: Hearing preservation and rehabilitation. *Neurochirurgie*, 64, 348-354.

KANZAKI, J., TOS, M., SANNA, M., MOFFAT, D. A., MONSELL, E. M. & BERLINER, K. I. 2003. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*, 24, 642-8; discussion 648-9.

KARAJANNIS, M. A., LEGAULT, G., HAGIWARA, M., BALLAS, M. S., BROWN, K., NUSBAUM, A. O., HOCHMAN, T., GOLDBERG, J. D., KOCH, K. M., GOLFINOS, J. G., ROLAND, J. T. & ALLEN, J. C. 2012. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*, 14, 1163-70.

KEHRER-SAWATZKI, H., FARSCHTSCHI, S., MAUTNER, V.-F. & COOPER, D. N. 2017. The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Human Genetics*, 136, 129-148.

- KEHRER-SAWATZKI, H., KLUWE, L., FRIEDRICH, R. E., SUMMERER, A., SCHAFER, E., WAHLLANDER, U., MATTHIES, C., GUGEL, I., FARSCHTSCHI, S., HAGEL, C., COOPER, D. N. & MAUTNER, V. F. 2018. Phenotypic and genotypic overlap between mosaic NF2 and schwannomatosis in patients with multiple non-intradermal schwannomas. *Hum Genet.*
- KILLEEN, D. E., KLESSE, L., TOLISANO, A. M., HUNTER, J. B. & KUTZ, J. W., JR. 2019. Long-Term Effects of Bevacizumab on Vestibular Schwannoma Volume in Neurofibromatosis Type 2 Patients. *J Neurol Surg B Skull Base*, 80, 540-546.
- KLUWE, L., MACCOLLIN, M., TATAGIBA, M., THOMAS, S., HAZIM, W., HAASE, W. & MAUTNER, V. F. 1998. Phenotypic variability associated with 14 splice-site mutations in the NF2 gene. *Am J Med Genet*, 77, 228-33.
- KLUWE, L. & MAUTNER, V. F. 1998. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. *Hum Mol Genet*, 7, 2051-5.
- KRESAK, J. L. & WALSH, M. 2016. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*, 5, 98-104.
- LAWSON MCLEAN, A. C. 2016. *Growth Dynamics of Neurofibromatosis-Type-2-Associated Tumors of the Central Nervous System*. Medizinische Dissertationsschrift, Albert-Ludwigs-Universität. Freiburg im Breisgau.
- LAWSON MCLEAN, A. C. & ROSAHL, S. K. 2017. Growth Dynamics of Intracranial Tumors in Patients with Neurofibromatosis Type 2. *World Neurosurgery*, 98, 152-161.
- LEE, J. M., CHANG, J. W., CHOI, J. Y., CHANG, W. S. & MOON, I. S. 2016. Hearing Restoration in Neurofibromatosis Type II Patients. *Yonsei Medical Journal*, 57, 817-823.
- LEES, K. A., TOMBERS, N. M., LINK, M. J., DRISCOLL, C. L., NEFF, B. A., VAN GOMPEL, J. J., LANE, J. I., LOHSE, C. M. & CARLSON, M. L. 2018. Natural History of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Volumetric Study of Tumor Growth. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 194599818770413.
- LEGATT, A. D. 2018. Electrophysiology of Cranial Nerve Testing: Auditory Nerve. *J Clin Neurophysiol*, 35, 25-38.
- LI, H., HAO, S. Y., WANG, L., LI, D., WU, Z., ZHANG, L. W. & ZHANG, J. T. 2015. Factors influencing the growth rate of vestibular schwannoma in patients with neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir (Wien)*, 157, 1983-90.
- LIM, S. H., ARDERN-HOLMES, S., MCCOWAGE, G. & DE SOUZA, P. 2014. Systemic therapy in neurofibromatosis type 2. *Cancer Treat Rev*, 40, 857-61.
- LINK, M. J., DRISCOLL, C. L. W., FOOTE, R. L. & POLLOCK, B. E. 2012. Radiation Therapy and Radiosurgery for Vestibular Schwannomas:: Indications, Techniques, and Results. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 353-366.
- LLOYD, S. K. & EVANS, D. G. 2013. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*, 115, 957-67.

LLOYD, S. K. W., KING, A. T., RUTHERFORD, S. A., HAMMERBECK-WARD, C. L., FREEMAN, S. R. M., MAWMAN, D. J., O'DRISCOLL, M. & EVANS, D. G. 2017. Hearing optimisation in neurofibromatosis type 2: A systematic review. *Clin Otolaryngol*, 42, 1329-1337.

LU, V. M., RAVINDRAN, K., GRAFFEO, C. S., PERRY, A., VAN GOMPEL, J. J., DANIELS, D. J. & LINK, M. J. 2019. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Neurooncol*, 144, 239-248.

MACNALLY, S. P., RUTHERFORD, S. A., KING, A. T., FREEMAN, S., THORNE, J., MAWMAN, D., O'DRISCOLL, M. P., EVANS, D. G. & RAMSDEN, R. T. 2009. Outcome from surgery for vestibular schwannomas in children. *British Journal of Neurosurgery*, 23, 226-231.

MATTHIES, C. 2008a. Functional Microsurgery of Vestibular Schwannomas, in: Samii's Essentials in Neurosurgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, hg. von Ramina, R., Aguiar, P.H.P., Tatagiba, M., 189-203.

MATTHIES, C. 2008b. Preservation and Restitution of Auditory Function in Neurofibromatosis Type 2, in: Samii's Essentials in Neurosurgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, hg. von Ramina, R., Aguiar, P.H.P., Tatagiba, M., 49-58.

MATTHIES, C. & SAMII, M. 1997a. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*, 40, 1-9; discussion 9-10.

MATTHIES, C. & SAMII, M. 1997b. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for evaluation and prediction of auditory function in 420 cases. *Neurosurgery*, 40, 919-29; discussion 929-30.

MAUTNER, V. F., BASER, M. E., THAKKAR, S. D., FEIGEN, U. M., FRIEDMAN, J. M. & KLUWE, L. 2002. Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis Type 2: a longitudinal study. *J Neurosurg*, 96, 223-8.

MAUTNER, V. F., LINDENAU, M., BASER, M. E., HAZIM, W., TATAGIBA, M., HAASE, W., SAMII, M., WAIS, R. & PULST, S. M. 1996. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*, 38, 880-5; discussion 885-6.

MAUTNER, V. F., NGUYEN, R., KUTTA, H., FUENSTERER, C., BOKEMEYER, C., HAGEL, C., FRIEDRICH, R. E. & PANSE, J. 2010. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol*, 12, 14-8.

MERKER, V. L., BERGNER, A. L., VRANCEANU, A. M., MUZIKANSKY, A., SLATTERY, W., 3RD & PLOTKIN, S. R. 2016. Health-related Quality of Life of Individuals With Neurofibromatosis Type 2: Results From the NF2 Natural History Study. *Otol Neurotol*, 37, 574-9.

MORRIS, K. A., GOLDING, J. F., AXON, P. R., AFRIDI, S., BLESING, C., FERNER, R. E., HALLIDAY, D., JENA, R., PRETORIUS, P. M., EVANS, D. G., MCCABE, M. G. & PARRY, A. 2016. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. *Neurooncol Pract*, 3, 281-289.

NAGER, G. T. 1969. Acoustic neurinomas: Pathology and differential diagnosis. *Archives of Otolaryngology*, 89, 252-279.

NEARY, W. J., HILLIER, V. F., FLUTE, T., STEPHENS, D., RAMSDEN, R. T. & EVANS, D. G. 2010a. Use of a closed set questionnaire to measure primary and secondary effects of neurofibromatosis type 2. *J Laryngol Otol*, 124, 720-8.

NEARY, W. J., HILLIER, V. F., FLUTE, T., STEPHENS, S. D., RAMSDEN, R. T. & EVANS, D. G. 2010b. The relationship between patients' perception of the effects of neurofibromatosis type 2 and the domains of the Short Form-36. *Clin Otolaryngol*, 35, 291-9.

NEELY, J. G. 1981. Gross and microscopic anatomy of the eighth cranial nerve in relationship to the solitary schwannoma. *Laryngoscope*, 91, 1512-31.

NEFF, B. A., WELLING, D. B., AKHMAMETYEVA, E. & CHANG, L. S. 2006. The molecular biology of vestibular schwannomas: dissecting the pathogenic process at the molecular level. *Otol Neurotol*, 27, 197-208.

NOWAK, A., DZIEDZIC, T., CZERNICKI, T., KUNERT, P., MORAWSKI, K., NIEMCZYK, K. & MARCHEL, A. 2015. Strategy for the surgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49, 295-301.

NUNES, F. & MACCOLLIN, M. 2003. Neurofibromatosis 2 in the Pediatric Population. *Journal of Child Neurology*, 18, 718-724.

OH, T., NAGASAWA, D. T., FONG, B. M., TRANG, A., GOPEN, Q., PARSA, A. T. & YANG, I. 2012. Intraoperative neuromonitoring techniques in the surgical management of acoustic neuromas. *Neurosurg Focus*, 33, E6.

OTSUKA, G., SAITO, K., NAGATANI, T. & YOSHIDA, J. 2003. Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*, 99, 480-3.

PARRY, D. M., ELDRIDGE, R., KAISER-KUPFER, M. I., BOUZAS, E. A., PIKUS, A. & PATRONAS, N. 1994. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet*, 52, 450-61.

PARRY, D. M., MACCOLLIN, M. M., KAISER-KUPFER, M. I., PULASKI, K., NICHOLSON, H. S., BOLESTA, M., ELDRIDGE, R. & GUSELLA, J. F. 1996. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet*, 59, 529-39.

PATEL, C. M., FERNER, R. & GRUNFELD, E. A. 2011. A qualitative study of the impact of living with neurofibromatosis type 2. *Psychol Health Med*, 16, 19-28.

PATEL, N. S., HUANG, A. E., DOWLING, E. M., LEES, K. A., TOMBERS, N. M., LOHSE, C. M., MARINELLI, J. P., VAN GOMPEL, J. J., NEFF, B. A., DRISCOLL, C. L. W., LINK, M. J. & CARLSON, M. L. 2020. The Influence of Vestibular Schwannoma Tumor Volume and Growth on Hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 162, 530-537.

PATRONAS, N. J., COURCOUSAKIS, N., BROMLEY, C. M., KATZMAN, G. L., MACCOLLIN, M. & PARRY, D. M. 2001. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology*, 218, 434-42.

PEYRE, M., GOUTAGNY, S., BAH, A., BERNARDESCHI, D., LARROQUE, B., STERKERS, O. & KALAMARIDES, M. 2013. Conservative Management of Bilateral Vestibular Schwannomas in Neurofibromatosis Type 2 Patients: Hearing and Tumor Growth Results. *Neurosurgery*, 72, 907-914.

PEYRE, M., GOUTAGNY, S., IMBEAUD, S., BOZORG-GRAYELI, A., FELCE, M., STERKERS, O. & KALAMARIDES, M. 2011. Increased growth rate of vestibular schwannoma after resection of contralateral tumor in neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol*, 13, 1125-32.

PLOTKIN, S. R., ALBERS, A. C., BABOVIC-VUKSANOVIC, D., BLAKELEY, J. O., BREAKFIELD, X. O., DUNN, C. M., EVANS, D. G., FISHER, M. J., FRIEDMAN, J. M., GIOVANNINI, M., GUTMANN, D. H., KALAMARIDES, M., MCCLATCHEY, A. I., MESSIAEN, L., MORRISON, H., PARKINSON, D. B., STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., VAN RAAMSDONK, C. D., RICCARDI, V. M., ROSSER, T., SCHINDELER, A., SMITH, M. J., STEVENSON, D. A., ULLRICH, N. J., VAN DER VAART, T., WEISS, B., WIDEMANN, B. C., ZHU, Y., BAKKER, A. C. & LLOYD, A. C. 2014a. Update from the 2013 International Neurofibromatosis Conference. *Am J Med Genet A*, 164a, 2969-78.

PLOTKIN, S. R., ARDERN-HOLMES, S. L., BARKER, F. G., 2ND, BLAKELEY, J. O., EVANS, D. G., FERNER, R. E., HADLOCK, T. A. & HALPIN, C. 2013a. Hearing and facial function outcomes for neurofibromatosis 2 clinical trials. *Neurology*, 81, S25-32.

PLOTKIN, S. R., BLAKELEY, J. O., EVANS, D. G., HANEMANN, C. O., HULSEBOS, T. J. M., HUNTER-SCHAEDLE, K., KALPANA, G. V., KORF, B., MESSIAEN, L., PAPI, L., RATNER, N., SHERMAN, L. S., SMITH, M. J., STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., VITTE, J. & GIOVANNINI, M. 2013b. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161, 405-416.

PLOTKIN, S. R., DUDA, D. G., MUZIKANSKY, A., ALLEN, J., BLAKELEY, J., ROSSER, T., CAMPIAN, J. L., CLAPP, D. W., FISHER, M. J., TONSGARD, J., ULLRICH, N., THOMAS, C., CUTTER, G., KORF, B., PACKER, R. & KARAJANNIS, M. A. 2019. Multicenter, Prospective, Phase II and Biomarker Study of High-Dose Bevacizumab as Induction Therapy in Patients With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannoma. *J Clin Oncol*, 37, 3446-3454.

PLOTKIN, S. R., MERKER, V. L., MUZIKANSKY, A., BARKER, F. G., 2ND & SLATTERY, W., 3RD 2014b. Natural history of vestibular schwannoma growth and hearing decline in newly diagnosed neurofibromatosis type 2 patients. *Otol Neurotol*, 35, e50-6.

PLOTKIN, S. R., MESSIAEN, L., LEGIUS, E., PANCZA, P., AVERY, R. A., BLAKELEY, J. O., BABOVIC-VUKSANOVIC, D., FERNER, R., FISHER, M. J., FRIEDMAN, J. M., GIOVANNINI, M., GUTMANN, D. H., HANEMANN, C. O., KALAMARIDES, M., KEHRER-SAWATZKI, H., KORF, B. R., MAUTNER, V. F., MACCOLLIN, M., PAPI, L., RAUEN, K. A., RICCARDI, V., SCHORRY, E., SMITH, M. J., STEMMER-RACHAMIMOV, A., STEVENSON, D. A., ULLRICH, N. J., VISKOCHIL, D., WIMMER, K., YOHAY, K., HUSON, S. M., WOLKENSTEIN, P. & EVANS, D. G. 2022. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet Med*, 24, 1967-1977.

PLOTKIN, S. R., STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., BARKER, F. G., 2ND, HALPIN, C., PADERA, T. P., TYRRELL, A., SORENSEN, A. G., JAIN, R. K. & DI TOMASO, E. 2009. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med*, 361, 358-67.

PRELL, J., STRAUSS, C., PLONTKE, S. K. & RAMPP, S. 2017. [Intraoperative monitoring of the facial nerve : Vestibular schwannoma surgery]. *Hno*, 65, 404-412.

RHOTON, A. L., JR. 1986. Microsurgical anatomy of the brainstem surface facing an acoustic neuroma. *Surg Neurol*, 25, 326-39.

ROEHM, P. C., MALLEN-ST CLAIR, J., JETHANAMEST, D., GOLFINOS, J. G., SHAPIRO, W., WALTZMAN, S. & ROLAND, J. T., JR. 2011. Auditory rehabilitation of patients with neurofibromatosis Type 2 by using cochlear implants. *J Neurosurg*, 115, 827-34.

ROSAHL, S., BOHR, C., LELL, M., HAMM, K. & IRO, H. 2017. Diagnostics and therapy of vestibular schwannomas - an interdisciplinary challenge. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 16, Doc03.

ROSAHL, S. & EßER, D. 2017. Vestibularisschwannom – Management und mikrochirurgische Ergebnisse. *HNO*, 65, 381-387.

ROULEAU, G. A., MEREL, P., LUTCHMAN, M., SANSON, M., ZUCMAN, J., MARINEAU, C., HOANG-XUAN, K., DEMCZUK, S., DESMAZE, C., PLOUGASTEL, B. & ET AL. 1993. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature*, 363, 515-21.

ROWE, J., RADATZ, M. & KEMENY, A. 2008. Radiosurgery for type II neurofibromatosis. *Prog Neurol Surg*, 21, 176-82.

RUGGIERI, M., IANNETTI, P., POLIZZI, A., LA MANTIA, I., SPALICE, A., GILIBERTO, O., PLATANIA, N., GABRIELE, A. L., ALBANESE, V. & PAVONE, L. 2005. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics*, 36, 21-34.

RUGGIERI, M., PRATICO, A. D., SERRA, A., MAIOLINO, L., COCUZZA, S., DI MAURO, P., LICCIARDELLO, L., MILONE, P., PRIVITERA, G., BELFIORE, G., DI PIETRO, M., DI RAIMONDO, F., ROMANO, A., CHIARENZA, A., MUGLIA, M., POLIZZI, A. & EVANS, D. G. 2016. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 36, 345-367.

SAMII, M., GERGANOV, V. & SAMII, A. 2008. Microsurgery management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2: indications and results. *Prog Neurol Surg*, 21, 169-75.

SAMII, M. & MATTHIES, C. 1997. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery*, 40, 248-60; discussion 260-2.

SAMII, M., MATTHIES, C. & TATAGIBA, M. 1997. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*, 40, 696-705; discussion 705-6.

SCHICK, U. & UNTERBERG, A. 2011. [Acoustic neuroma (vestibular schwannoma). Treatment from a neurosurgical perspective]. *Hno*, 59, 16, 18-21.

SCHWAGER, K. 2011. [Acoustic neuroma (vestibular schwannoma) therapy from an oto-rhino-laryngological perspective]. *Hno*, 59, 22, 24-30.

SEIZINGER, B. R., MARTUZA, R. L. & GUSELLA, J. F. 1986. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature*, 322, 644-7.

SELVANATHAN, S. K., SHENTON, A., FERNER, R., WALLACE, A. J., HUSON, S. M., RAMSDEN, R. T. & EVANS, D. G. 2010. Further genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis 2. *Clin Genet*, 77, 163-70.

SLATTERY, W. H. 2015. Neurofibromatosis type 2. *Otolaryngol Clin North Am*, 48, 443-60.

SLATTERY, W. H., 3RD, FISHER, L. M., HITSELBERGER, W., FRIEDMAN, R. A. & BRACKMANN, D. E. 2007. Hearing preservation surgery for neurofibromatosis Type 2-related vestibular schwannoma in pediatric patients. *J Neurosurg*, 106, 255-60.

SLATTERY, W. H., 3RD, FISHER, L. M., IQBAL, Z. & OPPENHIEMER, M. 2004. Vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis type 2 natural history consortium subjects. *Otol Neurotol*, 25, 811-7.

SOBEL, R. A. 1993. Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuropathol Exp Neurol*, 52, 106-13.

SUN, M. Z., OH, M. C., SAFAEE, M., KAUR, G. & PARSA, A. T. 2012. Neuroanatomical correlation of the House-Brackmann grading system in the microsurgical treatment of vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus*, 33, E7.

SWARTZ, J. D. 2004. Lesions of the cerebellopontine angle and internal auditory canal: diagnosis and differential diagnosis. *Semin Ultrasound CT MR*, 25, 332-52.

TATAGIBA, M. & ACIOLY, M. A. 2008. Vestibular Schwannoma: Current State of the Art, in: Samii's Essentials in Neurosurgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, hg. von Ramina, R., Aguiar, P.H.P., Tatagiba, M., 175-187.

TERRY, A. R. & PLOTKIN, S. R. 2012. Chemotherapy: Present and Future. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45, 471-486.

TROFATTER, J. A., MACCOLLIN, M. M., RUTTER, J. L., MURRELL, J. R., DUYAO, M. P., PARRY, D. M., ELDRIDGE, R., KLEY, N., MENON, A. G., PULASKI, K. & ET AL. 1993. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell*, 72, 791-800.

TROTTER, M. I. & BRIGGS, R. J. 2010. Cochlear implantation in neurofibromatosis type 2 after radiation therapy. *Otol Neurotol*, 31, 216-9.

UNGER, F., DOMINIKUS, K. & HASELSBERGER, K. 2011. [Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy of acoustic neuromas]. *Hno*, 59, 31-7.

WENTWORTH, S., PINN, M., BOURLAND, J. D., DEGUZMAN, A. F., EKSTRAND, K., ELLIS, T. L., GLAZIER, S. S., MCMULLEN, K. P., MUNLEY, M., STIEBER, V. W., TATTER, S. B. & SHAW, E. G. 2009. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 208-13.

ZHANG, Z., WANG, Z., SUN, L., LI, X., HUANG, Q., YANG, T. & WU, H. 2014. Mutation spectrum and differential gene expression in cystic and solid vestibular schwannoma. *Genet Med*, 16, 264-70.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Martin Schuhmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Isabel Gugel, Fachärztin für Neurochirurgie.

Die Volumetrie der Vestibularisschwannome sowie Erhebung der klinischen Daten der Patienten wurden von mir mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Isabel Gugel durchgeführt.

Die Analysen und Auswertungen der erhobenen Daten wurden von mir in Zusammenarbeit und Unterstützung von Frau Dr. med. Isabel Gugel durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Beratung durch Frau Lina María Serna Higuera vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Leipzig, den 30.09.2023

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Isabel Gugel für die regelmäßige und verständnisvolle Betreuung sowie die konstruktive Kritik bei der Anfertigung der Dissertation.

Daneben danke ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Schuhmann für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen durchführen zu können.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Lina María Serna Higueta vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Auch möchte ich meinen Eltern, meinen beiden Brüdern sowie meinen Freunden meinen Dank aussprechen, die mich im Rahmen des Prozesses der Anfertigung der Dissertation motiviert und unterstützt haben.

Zum Schluss danke ich von ganzem Herzen meiner Partnerin Isabell Bittermann, die mir stets eine große Stütze war und mich oft animiert hat, nicht aufzugeben.