

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

„BEDEUTUNG DER STRAHLENTHERAPIE IN DER BEHANDLUNG VON VESTIBULARISCHWANNOMEN“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sven Rudolf Hauck aus Münster, Deutschland

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 05.04.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Jan Regelsberger

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. Cordula Petersen

Inhaltsverzeichnis

I. Fragestellung	4
II. Einleitung	5
III. Ätiologie und Epidemiologie des Vestibularisschwannoms	6
IV. Diagnostik und Klassifikationen	8
1. Klinische Symptomatik.....	8
2. Apparative Diagnostik & Klassifikationen.....	9
V. Therapie	18
1. Konservative Therapie	18
2. Operative Therapie	19
3. Radiotherapie	20
3.1. Geräte für die Bestrahlung	20
3.2. Radiochirurgie	21
3.3. Fraktionierte Radiotherapie	22
3.4. Multisession Radiochirurgie und hypofraktionierte Radiotherapie	23
4. Kombinierte Ansätze von Operation und Bestrahlung	23
5. Medikamentöse Therapie	24
VI. Studie	25
1. Material und Methoden	25
1.1. Studiendesign und Anforderungen.....	25
1.2. Patientenkollektiv	25
1.3. Bildgebung	25
1.4. Symptomatik	26
1.5. Bestrahlungsregime	27
1.6. Statistische Auswertung.....	28
2. Ergebnisse.....	29

2.1. Patientenkollektiv	29
2.2. Bildgebung	31
2.3. Symptomatik	33
3. Diskussion	41
VII. Zusammenfassung.....	48
VIII. Abkürzungsverzeichnis	49
IX. Literaturverzeichnis	50
X. Danksagung.....	59
XI. Lebenslauf	60
XII. Eidesstattliche Erklärung	61

I. Fragestellung

Behandlungsstrategien des Vestibularisschwannoms sind neben abwartender Beobachtung, chirurgischer Exzision und experimenteller medikamentöser Therapie die Bestrahlung als nichtinvasive therapeutische Option. Die Strahlentherapie erfolgt im Wesentlichen mit zwei unterschiedlichen Ansätzen: Die stereotaktische Radiochirurgie fokussiert in einer einmaligen, oder einigen wenigen Sitzungen eine hohe Dosis Strahlung präzise auf den Tumor. Die fraktionierte Radiotherapie verteilt dagegen die Gesamtdosis auf kleinere Einzeldosen, die die Patienten in mehreren Sitzungen über einen mehrwöchigen Zeitraum hinweg mit einer deutlich höheren Kumulativdosis erhalten (Hamm et al., 2017). Zwar gibt es zu beiden Bestrahlungsverfahren schon Daten, die sie als etablierte Alternativen ausweisen, sowie leitlinienbasierte Empfehlungen. Insbesondere Unterschiede zwischen den beiden Verfahren, gerade im Hinblick auf akute Nebenwirkungen, langfristige Symptomkontrolle, Kontrolle des Tumorwachstums sowie erneute (operative) Interventionsbedürftigkeit sind jedoch noch Gegenstand aktueller Diskussion und Forschung (Goldbrunner et al., 2020). Ziel der Arbeit ist es, einen Beitrag zur Überwindung dieses Datenmangels zu leisten, indem sie beide Wege der Bestrahlungstherapie im Hinblick auf Tumorprogress, Interventionsbedürftigkeit, Nebenwirkungen sowie Symptomkontrolle unter Einbeziehung auch subjektiver Symptome wie Schwindel und Kopfschmerzen analysiert. Dazu wurden die benötigten Daten der mit Vestibularisschwannom am Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 01/2012 bis 05/2020 bestrahlten Patienten erfasst, analysiert und interpretiert. Zusätzlich soll ein genereller Überblick über das Vestibularisschwannom an sich, seine Diagnostik, sowie aktuelle Behandlungsmöglichkeiten und Entscheidungshilfen für verschiedene Therapien zusammengestellt werden.

II. Einleitung

Vestibularisschwannome haben einen großen Anteil an intrakraniellen Tumoren und machen die überwältigende Mehrheit der Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels aus (Lin et al., 2005, May N. Tsao MD et al., 2017, Halliday et al., 2018). Ihre Symptome umfassen vor allem Einschränkungen des Hörens bis hin zur Ertaubung sowie Pathologien des Gleichgewichtsinns im Rahmen von Schwindel (Coy et al., 2019). Im fortgeschrittenen Stadium kommen zu den möglichen Beeinträchtigungen Fazialisparesen, Trigeminusneuralgien, okklusiver Hydrozephalus und bei Hirnstammkompression bis zu lebensgefährliche Einschränkungen des Herz-Kreislaufsystems, hinzu (Greene and Al-Dhahir, 2020, Brown et al., 2011). Nach multimodaler Diagnostik, schwerpunktmäßig über Bildgebung in der Magnetresonanztomographie, hängt die Wahl der richtigen Therapie von etlichen Faktoren ab und ist nicht selten eine Einzelfallentscheidung, im Wesentlichen begründet durch die Expertise des jeweiligen Zentrums mit den therapeutischen Optionen, gestützt auf die Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology (EANO) zur Therapie der Vestibularisschwannome (Muzevic et al., 2014, Rosahl et al., 2017, Goldbrunner et al., 2020). Zudem hat sich in den letzten Jahrzehnten das Therapieziel eher weg von radikaler Exzision, hin zu Symptom- und Progresskontrolle sowie Erhalt der Lebensqualität gewandelt (Miller et al., 2020).

III. Ätiologie und Epidemiologie des Vestibularisschwannoms

Vestibularisschwannome sind gutartige, langsam wachsende Tumoren, meist lokalisiert im Kleinhirnbrückenwinkel (Propp et al., 2006). Sie entstehen aus den Schwannzellen des Nervus vestibulocochlearis (Hirnnerv VIII), in circa 80% aus dem vestibulären, in circa 20% aus dem cochleären Anteil (Roosli et al., 2012). In der Literatur wurden sie vor allem früher als Akustikusneurinome betitelt, da sie ätiologisch jedoch als Vestibularisschwannome zu kennzeichnen sind, werden sie in dieser Arbeit als solche geführt (Chen et al., 2016). Vestibularisschwannome zeigen ein langsames Wachstum von 1-2mm/Jahr im Schnitt auf alle Tumore gesehen. Exkludiert man nicht wachsende Tumore (die circa die Hälfte ausmachen), kommt man auf eine Wachstumsrate von 2-4mm/Jahr bei nach Diagnosestellung wachsenden Tumoren. Es gibt jedoch auch Fälle mit exzessivem Wachstum von bis zu 18mm/Jahr sowie Regression bei bis zu 5% der Patienten (Fortnum et al., 2009, Paldor et al., 2016). Die Tumolvolumenverdoppelungsrate reicht von 1,65 Jahren bis 4,4 Jahre (Varughese et al., 2012, Leon et al., 2019). Zudem wird diskutiert, ob sich die Wachstumstendenz von der Lokalisation unterscheidet. Es gibt Hinweise, dass Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel deutlich schneller wachsen als Tumoren im inneren Gehörgang (Raut et al., 2004). Teilweise konnten diese Ergebnisse allerdings nicht reproduziert werden (Paldor et al., 2016). Während Vestibularisschwannome meist sporadisch entstehen, treten sie stark gehäuft im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ 2, einer autosomal dominant vererbten Erkrankung, auf (Ardern-Holmes et al., 2017). Dieser Zusammenhang ist so deutlich, dass bilaterale Vestibularisschwannome schon fast als pathognomonisch für dieses Syndrom angesehen werden können (Coy et al., 2019). Insgesamt machen genetische Vestibularisschwannome jedoch nur etwas unter 5% der Vestibularisschwannome aus (Greene and Al-Dhahir, 2020).

Vestibularisschwannome machen 5-10% aller intrakraniellen Tumoren, sowie 80-85% der Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels, aus (Lin et al., 2005, May N. Tsao MD et al., 2017, Halliday et al., 2018). Wurde die Inzidenz früher noch mit 0,2-1,7 / 100 000 Personen angegeben, stieg diese im Verlauf der letzten Dekade durch erleichterten Zugang zum Gesundheitssystem auf bis zu 4,2 / 100 000 Personen (May N. Tsao MD et al., 2017, Marinelli et al., 2018). Damit einher ging eine Verminderung der gemessenen Durchmesser der Tumoren bei Diagnosestellung von 26mm auf 7mm sowie ein höheres Patientenalter von durchschnittlich 60

Jahren 2015 gegenüber 49 Jahren 1976 (Reznitsky et al., 2019). Da die meisten Vestibularisschwannome lange asymptomatisch bleiben, dürfte die Inzidenz bei weiter zunehmender Nutzung der Bildgebungsmöglichkeiten weiter steigen (Zabaglo and Dreyer, 2020).

Zur Geschlechterverteilung gibt es kontroverse Angaben. In den meisten Fällen wird kein Unterschied festgestellt (Stangerup et al., 2010, Matthies and Samii, 1997). Manchmal wird jedoch eine leichte Häufung bei Frauen beobachtet, die mit größeren und stärker vaskularisierten Tumoren sowie beschleunigtem Wachstum während der Schwangerschaft einhergeht. Es gibt Ansätze, dieses Phänomen durch vermehrte Östrogenrezeptorexpression der Tumoren zu erklären (Brown et al., 2011, Gaughan and Harner, 1993).

IV. Diagnostik und Klassifikationen

Durch seinen Ursprung in den Schwannzellen des Nervus vestibulocochlearis fällt das Vestibularisschwannom oft durch Symptome auf, die mit dem Hören und/oder dem Gleichgewichtssinn in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf ein Vestibularisschwannom umfasst die Diagnostik ein multimodales Konzept aus bildgebender Diagnostik, elektrophysiologischer Testung, Klassifizierung des Hörvermögens, Vestibularisdiagnostik sowie dem Messen der Fazialisfunktion (Rosahl et al., 2017).

1. Klinische Symptomatik

Die häufigsten Beschwerden, mit denen sich Patienten bei Verdacht auf Vestibularisschwannom vorstellen, sind ipsilateraler, progredienter Hörverlust sowie Tinnitus. Diese Symptome bestehen oft isoliert, teilweise schon initial kombiniert oder treten im späteren Verlauf kombiniert auf (Kentala and Pyykkö, 2001). Während der Hörverlust meist langsam und konstant voranschreitet, sind einige Fälle beschrieben, bei denen der Hörverlust plötzlich oder mit fluktuierendem Verlauf auftritt (Ogawa et al., 1991, Moffat et al., 1994, Suzuki et al., 1987). Eine Erholung der Hörfunktion ist sowohl bei plötzlichem als auch langsam progredientem Hörverlust möglich. Während die Erholung oft unter Steroidtherapie erreicht wird, ist sie teilweise auch spontan zu beobachten (Nageris and Popovtzer, 2003, Berg et al., 1986, Berenholz et al., 1992). Demnach schließt eine Erholung vom Hörverlust einen Tumor als Ursache nicht aus (Nageris and Popovtzer, 2003, Saunders et al., 1995). Weiter leidet circa die Hälfte der Patienten unter Schwindelattacken. Diese können 5 Minuten bis 4 Stunden andauern und gehen eher selten mit Übelkeit und Erbrechen einher (Kentala and Pyykkö, 2001).

Bei übermäßigem Wachstum im Kleinhirnbrückenwinkel kann der Tumor durch Kompression andere Strukturen verdrängen. Der Nervus facialis (Hirnnerv VII) wird oft erst spät beziehungsweise bei großen Tumoren beeinträchtigt. Seine Beteiligung kann zu unwillkürlichem, ipsilateralem Zucken der Gesichtsmuskulatur, vermehrtem Tränenfluss oder einer Parese führen (Greene and Al-Dhahir, 2020). Eine Kompression des Nervus Trigemini (Hirnnerv V) äußert sich in Parästhesien in den 3 Hauptnerven Nervus Ophthalmicus, Nervus Maxillaris und Nervus Mandibularis sowie der Zunge, Ausfall des Kornealreflexes oder Schmerzen, die ähnlich einer Trigemini neuralgie imponieren können (Matsuka et al., 2000). In seltenen Fällen kann der Tumor bei stark verdrängendem Wachstum zu einem

okklusivem Hydrocephalus, cerebellärer Ataxie oder einer lebensgefährlichen Hirnstammkompression führen (Brown et al., 2011).

Trotz oft typischer Symptomatik darf die Möglichkeit eines Vestibularisschwannoms auch bei uncharakteristischen Zeichen nicht außer Acht gelassen werden, da sich Vestibularisschwannome je nach Größe durchaus variabel präsentieren können (Selesnick et al., 1993). Untypische, unsichere Symptome können schon rezidivierende Kopfschmerzen oder ein stetiges Gefühl der Unsicherheit sein (Berrettini et al., 1997).

2. Apparative Diagnostik & Klassifikationen

Zur bildlichen Darstellung eines Tumors im Kleinhirnbrückenwinkel oder Meatus acusticus internus wird bei Verdacht eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Es können dabei verschiedene Sequenzen genutzt werden, wobei T1-gewichtete Sequenzen mit der Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel mit Sensitivität und Spezifität von nahezu 100% den Goldstandard darstellen. Es gibt jedoch Hinweise, dass nichtkontrastmittelhaltige T2 Sequenzen mit einer Sensitivität von 98% ähnlich effektiv in der Diagnostik, dafür aber kostengünstiger sind und bevorzugt werden könnten (Fortnum et al., 2009). Zusätzlich sollte eine diffusionsgewichtete Sequenz erfolgen, um Vestibularisschwannome von arachnoidalen oder epidermoiden Zysten abgrenzen zu können (Goldbrunner et al., 2020). Ergänzend zur Magnetresonanztomographie kommt die Computertomographie (CT) vor allem zur prätherapeutischen Diagnostik zum Einsatz. Die CT kann zusätzliche Informationen zur Planung des operativen Zugangsweges erbringen und wird zur Planung stereotaktischer Bestrahlung benötigt (Goldbrunner et al., 2020).

Vestibularisschwannome stellen sich als kompakte, knotige Läsionen meist mit Anteilen sowohl im Meatus acusticus internus als auch im Kleinhirnbrückenwinkel dar. In den T1-gewichteten Sequenzen sind sie isointens zum Hirngewebe und reichern nach Kontrastmittelgabe stark an. In T2-gewichtete Sequenzen sind sie dagegen meist leicht hyperintens. Vor allem zystische oder nekrotische Anteile kommen in der T2 Sequenz als klare Hyperintensität zur Darstellung. Hyperintense Bereiche der Tumore in T1 können durch Blutungen Zustandekommen, die manchmal bei größeren Läsionen entstehen (De Foer et al., 2010).

Zur Klassifizierung der Tumorausdehnung gibt es unterschiedliche Systeme, wobei sich im Allgemeinen die Klassifikation nach Koos bewährt hat (Tabelle 1) (Koos et al., 1998, HITSELBERGER and HOUSE, 1966).

Koos Grad	Definition
Koos Grad I	Der Tumor liegt ausschliesslich im Meatus acusticus internus.
Koos Grad II	Der Tumor wölbt sich bis zum Kleinhirnbrückenwinkel vor, ohne Beteiligung des Hirnstamms.
Koos Grad III	Der Tumor füllt den ganzen Kleinhirnbrückenwinkel aus.
Koos Grad IV	Der Tumor verlagert den Hirnstamm und die naheliegenden Hirnnerven.

Tabelle 1, Klassifikation der Tumorgröße nach Koos (Koos et al., 1998)

Zur primären Detektion einer Pathologie der Hörfunktion wird oftmals eine Hirnstammaudiometrie durchgeführt, um den Ort der Schädigung eingrenzen zu können. Dabei werden die akustisch evozierten Potentiale nach einem Schallreiz in Form von bis zu 7 verschiedenen Wellen gemessen. Diese Wellen lassen sich Regionen der Hörbahn zuordnen: Welle 1 und 2 spiegeln die Funktion des distalen (nah an der Cochlea) und des proximalen Nervus cochlearis wieder, während Welle 3 bis 7 den Verlauf im Hirnstamm darstellen. Eine schematische Darstellung zeigt Abbildung 1 (Fortnum et al., 2009).

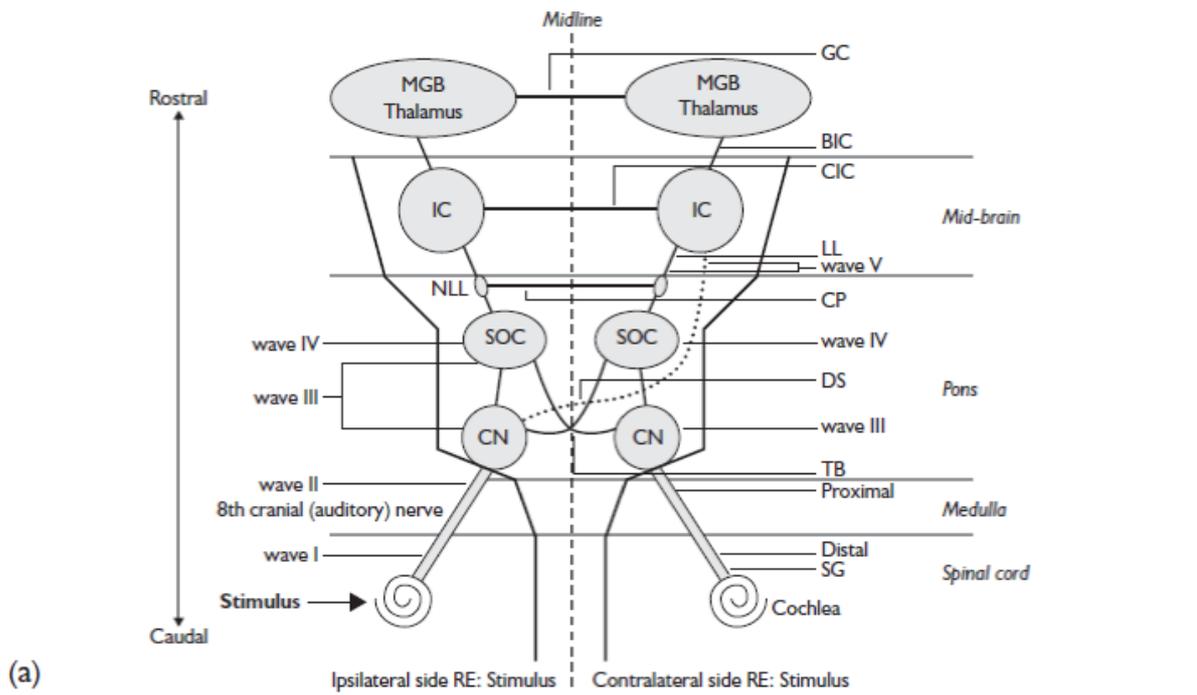


Abbildung 1, Ursprungsorte der Wellen bei Hirnstammaudiometrie (Hall, 2007)

Zur Klassifizierung der Hörfunktion gibt es im Wesentlichen zwei verschiedene, sich sehr ähnelnde Klassifikationen. Zum einen kann man sich an der Leitlinie der American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) orientieren. Das Hörvermögen wird dabei in 4 Klassen eingeteilt (siehe Tabelle 2). Es wird eine Reintonaudiometrie durchgeführt, anschließend der mittlere Hörverlust über die Frequenzen 0,5, 1, 2 und 3 kHz errechnet. Ein muldenförmiges Audiogramm mit Hörverlust vor Allem im mittleren Frequenzbereich ist dabei typisch und ein möglicher prognostischer Marker für das Vorhandensein eines Vestibularisschwannoms bei plötzlichem Hörverlust (Hosokawa et al., 2018). Zudem kann ein Sprachdiskriminationstest durchgeführt werden. Dabei sollte dem Patienten eine standardisierte Liste von mindestens 50 Wörtern in seiner Muttersprache bei 40dB über der Hörschwelle oder maximal tolerabler Lautstärke dargeboten werden. Der Prozentsatz der erkannten Wörter fließt in die Unterteilung der Klassen mit ein. Folgt man diesen Kriterien, ist ein funktionales Hörvermögen noch in den Klassen A&B gegeben (1995, Gurgel et al., 2012). Zum anderen wird die Gardner-Robertson Klassifikation angewendet, die dieselben Untersuchungen nutzt, jedoch etwas anders einteilt (siehe Tabelle 2).

AAO-HNS	Gardner–Robertson
Class A	Class I (good)
Discrimination 70–100 %	Discrimination 70–100 %
PTA < 30 dB	PTA < 30 dB
Class B	Class II (serviceable)
Discrimination 50–69 %	Discrimination > 50–69 %
PTA 31—50 dB	PTA 31—50 dB
Class C	
Discrimination 50–69 %	
PTA > 50 dB	
Class D	Class III (nonserviceable)
Discrimination < 50 %	Discrimination 5–49 %
Any PTA	PTA 51–90 dB
	Class IV (poor)
	Discrimination 1–4 %
	PTA > 91 dB
	Class V (none)
	Discrimination 0 %
	PTA none

Tabelle 2:

Vergleich zwischen AAO-HNS und Gardner Robertson Klassifikation (Sweeney et al., 2014)

Zur Klassifizierung der Beeinträchtigung des Nervus facialis wird international die 1985 von Wiliam House und Derald Brackmann aus dem Jahre 1985 genutzt (House and Brackmann, 1985). Die Parese wird dabei in VI verschiedene Grade eingeteilt, wobei der Nerv bei Grad I unter keinerlei Beeinträchtigung, bei Grad VI unter vollständiger Plegie leidet. Die genauen Stadien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Grad	Beschreibung	Charakteristika
I	normal (100%)	Normale Funktion
II	leichte Parese (75–99%)	Ruhesymmetrie Lidschluss mit minimaler Anstrengung Mundwinkel bleibt minimal zurück
III	mäßige Parese (50–75%)	Ruhesymmetrie Lidschluss mit Anstrengung Mundwinkel bleibt leicht zurück leichte Synkinesie
IV	ausgeprägte Parese (25–50%)	Ruhesymmetrie ENTSTELLUNG BEI BEWEGUNG Stirnast plegisch Lidschluss inkomplett Mundwinkel asymmetrisch bei maximaler Anstrengung
V	schwere Parese (0–25%)	IN RUHE ASYMMETRIE Stirnast plegisch Lidschluss inkomplett Mundwinkel kann noch minimal bewegt werden
VI	Plegie (0%)	keine Bewegung

Tabelle 3, vereinfachte Einteilung der Fazialisparese nach House & Brackmann mit Angabe des prozentualen Defizits (Rosahl et al., 2017)

V. Therapie

Zur Therapie des Vestibularisschwannoms gibt es vier verschiedene Ansätze, die bei Bedarf miteinander kombiniert werden können. Entweder man verfolgt eine watch-and-wait Strategie, man operiert den Tumor neurochirurgisch beziehungsweise Hals-Nasen-Ohren-ärztlich oder man therapiert ihn per Radiatio. Bei Neurofibromatose Typ 2 besteht noch die Option gezielt medikamentös mit dem Endothelwachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab zu therapieren (Halliday et al., 2018). Unabhängig von der gewählten Strategie wurde bisher kein signifikanter Unterschied zwischen Mikrochirurgie, Bestrahlung und Observierung in Bezug auf die langfristige Veränderung der Lebensqualität nach Therapie festgestellt. Es zeigte sich lediglich, dass operierte Patienten im Verlauf zu signifikant höherer Ängstlichkeit neigen (Miller et al., 2020, Breivik et al., 2012). Es gilt jedoch zu bedenken, dass Lebensqualität ein schwer zu erhebender Faktor ist und viele unterschiedliche Fragebögen zur Erhebung existieren, so dass es durchaus auch andere Ergebnisse in der Literatur gibt (Rutherford and King, 2005).

1. Konservative Therapie

Bei Patienten mit hohem Alter, schweren Komorbiditäten, kleiner Tumorgroße, asymptomatischen oder minimalsymptomatischen Tumoren, sowie bei Patientenpräferenz und initial nach Diagnosestellung wird oftmals eine watch-and-wait Strategie angewandt. Hierbei wird das Vestibularisschwannom in festen Abständen oder bei Symptomprogress per Magnetresonanztomographie kontrolliert. Bei Progredienz kann dann auf eine invasivere Strategie gewechselt werden. Diese Möglichkeit basiert auf den zwei Annahmen, dass die Vestibularisschwannome nach Diagnosestellung nicht oder nur sehr langsam weiterwachsen und dass, selbst wenn sie sich über Jahre für eine progrediente Symptomatik verantwortlich zeigen, dennoch eine höhere Funktionalität als bei einem Eingriff gewährleistet werden kann (Hoistad et al., 2001, Walsh et al., 2000). Observation ist für viele Patienten initial als angemessen anzusehen, solange keine symptomatische Hirnstammkompression vorliegt. Vor endgültiger Entscheidung zur Observation sollte noch die Compliance des Patienten miteinbezogen werden. Niedrige Compliance erhöht die Wahrscheinlichkeit, das Follow-Up nicht strategiegerecht wahrzunehmen. Bei bis zu 40% Dropoutraten in watch-and-wait Protokollen besteht die Gefahr, dass Patienten ihre Erkrankung nicht ernst nehmen, vernachlässigen und eine später entstehende Therapiebedürftigkeit übersehen

werden kann (Hillman et al., 2010). Zudem besteht bei reiner Observation das Risiko, das Fortschreiten früher Hörverlusterinschränkungen zu spät zu bemerken (Leon et al., 2019).

2. Operative Therapie

Je nach Tumorgröße, Morphologie, Symptomatik, Alter bei Diagnosestellung, Wachstumstendenz, Komorbiditäten und Präferenz des Patienten ist eine chirurgische Tumorexzision möglich oder nötig (Rutherford and King, 2005). Insbesondere Tumoren des Koos Grades IV werden primär chirurgisch behandelt, um schwere Symptomaten bis hin zu lebensbedrohlichen Verdrängungseffekten anzugehen sowie um den Tumorprogress zu stoppen. Dazu werden größere Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2,5cm generell eher chirurgisch resezziert (Sekhar et al., 2012). Kleinere Tumoren werden dagegen operiert, wenn eine zystische Degeneration vorliegt, das Ziel eine komplette Exzision ist oder der Patient eine Operation vorzieht (Goldbrunner et al., 2020). Die operationsbezogene Mortalität beträgt circa 0,5% (McClelland III et al., 2017). Die Wahrscheinlichkeit, ein präoperativ normales Gehör (Gardner-Robertson Grad A) postoperativ zu erhalten, beträgt für die ersten 5 Jahre 50-75%, nach über 10 Jahren noch 25-50% (Carlson et al., 2018). Die Gefahr einer langfristig eingeschränkten Fazialisfunktion ist sehr unterschiedlich ausgeprägt und unter anderem von Tumorgröße und vorbestehender Beeinträchtigung abhängig. Manche Studien zeigten eine postoperative Einschränkung als > Grad II im Sinne der House-Brackmann Klassifikation von nur 3%, während Fazialisparesen > Grad I in bis zu 46% beobachtet werden konnten (Morton et al., 2011, Myrseth et al., 2009). Um dieses OP-Risiko weiter zu minimieren, kommt heutzutage standardmäßig intraoperatives Neuromonitoring zum Einsatz (Acioly et al., 2013). Die Rezidivrate nach Resektion hängt vom Ausmaß und Ziel der Operation ab. Sie reicht von 3,8% bei totaler Resektion bis hin zu 26,6% bei subtotaler Resektion (Goldbrunner et al., 2020). Das Ergebnis der Operation hängt nicht zuletzt von der Expertise des Zentrums und Operateurs ab; so ist das Outcome deutlich besser in Zentren mit hohen Patientenzahlen (Barker et al., 2003).

Für die Operation werden im Wesentlichen drei verschiedene Zugangswege genutzt (Sweeney et al., 2014). Über den suboccipitalen retrosigmoidalen Zugang lassen sich Tumore des Kleinhirnbrückenwinkels sowie Tumore mit bedenklichem

Verdrängungseffekt entfernen, der Zugang zum Meatus acusticus internus ist jedoch eingeschränkt. Dieser Weg wird vor Allem von Neurochirurgen genutzt und bietet die Möglichkeit des Gehörerhalts. Der translabyrinthäre Zugang wird dagegen vor Allem von Hals-Nasen-Ohren Ärzten genutzt. Hier lässt sich der Meatus acusticus internus sehr gut erreichen, dafür wird jedoch eine Labyrinthektomie durchgeführt, die in jedem Falle den Hörverlust auf der betroffenen Seite zur Folge hat, so dass dieser Zugang nicht für Patienten geeignet ist, die sich ein Restgehör auf dieser Seite erhalten wollen. Der dritte Zugang erfolgt als transtemporaler Zugang über die mittlere Schädelgrube und bietet die Möglichkeit des Gehörerhalts. Er ist jedoch nur für kleine Tumore üblich und geht mit einem höheren Risiko einer Manipulation des Nervus facialis einher. Dennoch konnte bisher, abgesehen von dem obligaten Hörverlust beim translabyrinthären Zugang, kein signifikanter Unterschied zwischen den Zugängen bezüglich kompletter Resektion und nervalem Funktionserhalt nachgewiesen werden, so dass nach wie vor die Empfehlung von der Erfahrung des behandelnden Zentrums abhängt (Goldbrunner et al., 2020, Hadjipanayis et al., 2018).

3. Radiotherapie

Das Erkennen von Vestibularisschwannomen in früheren Stadien ließ den Ruf nach weniger invasiven Verfahren laut werden und kulminierte 1969 im Vorschlag von Leksell und Norén, die stereotaktische Radiochirurgie als Alternative zur neurochirurgischen Exzision zu nutzen (Leksell, 1971).

3.1. Geräte für die Bestrahlung

Zur Verfügung für die unterschiedlichen Therapieregime stehen 3 verschiedene Geräte, das Gamma Knife, ein stereotaktisch modifizierter Linearbeschleuniger (LINAC) und das Cyberknife.

Das Gamma Knife (GK) wurde 1968 von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelt (Leksell, 1983). Es wird zur stereotaktischen Radiochirurgie benutzt. Die Strahlungsquelle des Gamma Knife sind 201 in einen Helm verbaute radioaktive Cobalt-60 Quellen. Die Quellen werden so zueinander eingestellt, dass sich die Strahlung präzise in einem Punkt, dem Isozentrum, bündelt, um das umliegende Hirngewebe weitgehend zu schonen. Der Helm ist dabei fest am Kopf

des Patienten fixiert (Ghilescu Voica 2018). Neben dem klassischen Gamma Knife wird auch ein stereotaktisch modifizierter LINAC zur Behandlung eingesetzt. Im Gegensatz zur Gammastrahlung des GK erzeugt der Linearbeschleuniger ultraharte Röntgenstrahlen (Photonenstrahlung). Zudem liegt zwar der Patient während der Behandlung in konstanter Position, die Strahlungsquelle bewegt sich jedoch um ihn herum, während sie beim GK starr an ihm fixiert ist. Dadurch ist der LINAC auch zur Bestrahlung anderer Körperregionen geeignet (Ghilescu Voica 2018). Des Weiteren zeigt er sich in ökonomischen Gesichtspunkten vorteilhafter als das GK, geht mit einer vergleichbaren Tumorkontrollrate einher und kann auch zur fraktionierten Bestrahlung eingesetzt werden (Vesper et al., 2009, Friedman et al., 2006). Eine Weiterentwicklung des stereotaktisch modifizierten Linearbeschleunigers, die dieselbe Strahlung nutzt, ist das Cyberknife. Im Wesentlichen stellt es einen kompakteren, robotergesteuerten LINAC dar, der in mehr Freiheitsgraden beweglich ist. Hierbei sind sowohl der Patient als auch das Gerät beweglich. Durch Röntgenaufnahmen während der Radiatio und Abgleich mit Knochenstrukturen oder in den Tumor implantierten Goldteilchen wird der Tumor auch bei Bewegung getrackt und die Präzision garantiert (Ghilescu Voica 2018). Das Cyberknife hat sich ebenfalls als Alternative zur Behandlung von Vestibularisschwannomen bewährt. Es kann für die Radiochirurgie, vor allem auch für die multisession Radiochirurgie verwendet werden (Casentini et al., 2015, Hamm et al., 2017). Wegen der relativ neuen Technik ist die Datenlage jedoch noch spärlich (Mahboubi et al., 2017).

3.2. Radiochirurgie

Für die Radiochirurgie wird der Patient einmalig einer hohen Strahlendosis, meist im Rahmen von 11-14 Gy, per Hochpräzisions-Konvergenzbestrahlung ausgesetzt (Goldbrunner et al., 2020). Man spricht auch von einzeitiger Bestrahlung. Unter Verwendung des GK wird sein Kopf dabei, wie bei stereotaktischen Operationen, in einen Stereotaxiebogen eingespannt, um eine möglichst hohe Präzision zu garantieren. Ansonsten wird eine thermoplastische Maske mit vergleichbarer Genauigkeit genutzt (Ramakrishna et al., 2010). Zur konkreten Planung der stereotaktischen Bestrahlung werden Koordinaten genutzt, die vorher über eine CT gewonnen werden (Vesper et al., 2009). Seitdem das Leksell Gamma Knife (Elekta Solutions AB, Stockholm, Schweden) als Alternative zur Operation genutzt wird, haben sich mehr als 50.000 Patienten weltweit einer Therapie mit selbigem

unterzogen (Leon et al., 2019). Die Bestrahlung per Gamma Knife Surgery (GKS) geht mit einer > 95%igen Tumorkontrollrate einher (Lunsford et al., 2005, Flickinger et al., 2001). In prospektiven Studien hat sich ein besseres Outcome der GKS im Vergleich zur Operation hinsichtlich Erhalt der Fazialisfunktion sowie des Gehörs gezeigt (Myrseth et al., 2009). Nach Therapie per GK neigen Vestibularisschwannome gelegentlich zur sogenannten Pseudoprogression. Dabei kommt es zu einer geringen Volumenzunahme in zeitlicher Nähe zur Bestrahlung die jedoch nicht von Dauer ist und entweder anschließend für Jahre stabil bleibt oder von einem Volumenverlust gekennzeichnet ist (Wage et al., 2021).

3.3. Fraktionierte Radiotherapie

Wird die Radiatio fraktioniert, das heißt auf mehrere Sitzungen aufgeteilt, spricht man von stereotaktischer Radiotherapie. Dies ist neben der Radiochirurgie die zweite Möglichkeit, das Vestibularisschwannom per Bestrahlung zu therapieren (Rutherford and King, 2005). Die Einzeldosen belaufen sich meist auf 1,8 - 2 Gy. Bis zum Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis um 50 - 54 Gy wird an mehreren Tagen pro Woche über circa 2 Monate bestrahlt, klassischerweise mit 27 Dosen à 2 Gy oder 30 Dosen à 1,8 Gy (Persson et al., 2017, Hamm et al., 2017). Seit den 1980er Jahren wird eine spezielle Maske zur Fixierung verwendet, die gegenüber einem fixiertem Stereotaxierahmen etwas weniger präzise ist ($\pm 1-2$ mm Präzision, $\pm 0,3$ mm bei fixiertem Stereotaxierahmen) (Rosahl et al., 2017, Hamm et al., 2017). Um diesen Nachteil auszugleichen wird die Lagegenauigkeit durch Verwendung von ExacTrac von Brainlab verbessert (Brainlab, 10/2019, Ramakrishna et al., 2010, Gevaert et al., 2012). Die fraktionierte Radiatio dient als Alternative zur Radiochirurgie in Situationen, in denen die mit der hohen Einzeldosis verbundenen Schäden dazu führen, dass die Dosis reduziert werden muss und so keine befriedigende Tumorkontrolle gewährleistet werden kann. Das kann zum einen bei zu großer Nähe des Tumors zum Hirnstamm sein, zum anderen bei zu großen Tumoren (Hamm et al., 2017, Gérard et al., 2017). Hinsichtlich Tumorkontrolle und Symptomverschlechterung sind die beiden Therapieregime der Radiotherapie nach bisherigem Kenntnisstand vergleichbar. Problematisch ist jedoch, dass für die fraktionierte Radiotherapie deutlich weniger hochqualitative Daten vorliegen und der Vergleich daher noch auf relativ unsicherer Basis erfolgt (Persson et al., 2017, Goldbrunner et al., 2020). Dies trifft ebenfalls zu auf den Vergleich der Radiotherapie mit dem chirurgischen Vorgehen sowie mit der abwartenden

Beobachtung. Die Folge sind nach wie vor eher individuelle als evidenzbasierte Therapieentscheidungen auf der Grundlage klarer Empfehlungen (Muzevic et al., 2014).

3.4. Multisession Radiochirurgie und hypofraktionierte Radiotherapie

Um die Vorteile der etablierten Bestrahlungsschemata miteinander zu vereinen, wurden in jüngerer Zeit Anläufe unternommen, die eigentlich einzeitig durchgeführte Radiochirurgie aufzuteilen, beziehungsweise die Fraktionierung der Radiotherapie zu vermindern (Nguyen et al., 2018, Kirkpatrick et al., 2017). Beispielsweise wurde die Radiochirurgie mit einem Cyberknife auf bis zu 5 Sitzungen verteilt, um eine weitere Alternative bei großen Vestibularisschwannomen neben der Operation zu schaffen. Dabei konnte eine Tumorkontrollrate von 94%, bei sehr geringer Rate von Nebenwirkungen, erreicht werden (Casentini et al., 2015). Manche Autoren bezeichnen diese Vorgehensweise als multisession Radiochirurgie (msRS), während andere dafür den Begriff der hypofraktionierten Radiotherapie nutzen und die Radiochirurgie eher auf einzeitige Therapieregime beschränken (Patel et al., 2017).

4. Kombinierte Ansätze von Operation und Bestrahlung

Große Vestibularisschwannome stellen die behandelnden Ärzte immer wieder vor Probleme, da ihre Resektion mit erhöhtem Risiko für neurologische Defizite einhergeht, aber ebenso die stereotaktische Radiochirurgie als Alternative an Effektivität verliert und mit erhöhtem Komplikationsrisiko einhergeht. Um diesem Dilemma zu entgehen und die Vorteile beider Ansätze zu vereinen, wurde ein multimodales Therapiekonzept entworfen, die „adaptive hybrid surgery“ (AHS). Zunächst erfolgt eine lediglich subtotale Resektion, um die chirurgischen Komplikationen möglichst niedrig zu halten. Dadurch wird das Tumolvolumen jedoch so weitgehend reduziert, dass das Residuum einer adjuvanten stereotaktischen Radiochirurgie anschließend zugänglich ist. Diese Kombination verlangt jedoch sowohl dem Neurochirurgen als auch dem Strahlentherapeuten ein umfassendes Verständnis der jeweils anderen Therapie und ihrer Konsequenzen ab, um ein zielgerichtetes Zusammenarbeiten zu ermöglichen. Da die AHS noch relativ neu ist, ist sie noch nicht weit verbreitet und ihre Effektivität und genaue Indikation Gegenstand aktueller Diskussion (Cohen-Inbar and Sviri, 2018).

5. Medikamentöse Therapie

Als vierte Behandlungsstrategie wird bei der Neurofibromatose Typ 2, die fast immer mit bilateralen Vestibularisschwannomen, Taubheit und Hirnstammkompression einhergeht, Bevacizumab zur experimentellen Therapie genutzt. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Subtyp IgG1. Er bindet an alle Unterformen des Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) und inhibiert so die Aktivierung des dazugehörigen Rezeptors (VEGFR) (Gerriets and Kasi, 2020). Es konnte bei einem Anteil von 36% bis 57% der hiermit behandelten Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 eine Verbesserung der Hörantwort erreicht werden (Blakeley et al., 2016, Plotkin et al., 2009). Zudem schrumpfte das Tumolvolumen bei manchen Patienten (Plotkin et al., 2009).

VI. Studie

1. Material und Methoden

1.1. Studiendesign und Anforderungen

Die Studie ist eine unverblindete, nicht randomisierte, einzelzentrische, retrospektive Fallkontroll-Studie. Die Studie wurde gemäß allen institutionellen und legalen Anforderungen durchgeführt sowie von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bestätigt (WF - 144 / 20).

1.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus sämtlichen Patienten, die zwischen Januar 2012 bis Juni 2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie bzw. im Fachbereich Strahlentherapie des Ambulanzentrums des UKE aufgrund von histologisch oder radiologisch bestätigtem Vestibularisschwannomen bestrahlt wurden. Zur retrospektiven Datenanalyse wurden sowohl die digitalen Patientenakten (Soarian, Via Nova), als auch die analogen Patientenakten begutachtet. Neben allgemeinen epidemiologischen Daten wie Alter, Geschlecht, und Länge des Follow-up, wurden nötige Vor- und/oder Nachoperationen, das Auftreten von Neurofibromatose Typ 2, sowie bildmorphologische Parameter und Symptomatik erfasst.

Ausgeschlossen wurden 2 Patienten, die zwar bestrahlt wurden, bei denen jedoch Zweifel bestanden, ob es sich bei dem bestrahlten Tumor tatsächlich um ein Vestibularisschwannom handelt.

1.3. Bildgebung

Alle Patienten erhielten kurz vor der Bestrahlung mindestens ein Planungs-MRT- sowie ein CT (Somatom, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland). Aus diesen konnte der maximale Tumordurchmesser in mm direkt vor Bestrahlung sowie bei nicht voroperierten Patienten die Koos-Klassifikation des Tumors erhoben werden. Bei voroperierten Patienten wurde der Koos Grad als 0 definiert. Wegen der begrenzten Aussagekraft des Maximaldurchmessers mangels kugelförmiger Tumorgestalt wurden zudem das makroskopische Tumolvolumen (Gross Tumor Volume, GTV) sowie das Planungs-Zielvolumen (Planned Target Volume, PTV) als

Parameter für die Tumorgröße herangezogen (Lees et al., 2018). Während das GTV das in der bildgebenden Diagnostik unmittelbar sichtbare Volumen quantifiziert, bezieht das PTV noch einen Sicherheitssaum mit ein, um kleinsten Bewegungen, Messungenauigkeiten sowie nicht unmittelbar sichtbaren, aber vermuteten Tumorproliferationszellen Rechnung zu tragen (Schlachter et al., 2019). Zur exakten Bestrahlungsplanung wurden die vorher angefertigten Bilder per Eclipse (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, California, USA) und Elements Cranial (Brainlab, München, Deutschland) analysiert.

Im weiteren Verlauf wurde meist nach 2 - 4 Monaten, nach einem Jahr und dann in der Regel jährlich eine MRT-Kontrolle veranlasst. Hierbei wurde sowohl auf Progression in Form von Zunahme des Durchmessers, Pseudoprogession als kurzzeitiger Progress mit anschließender Regredienz als auch auf langfristige Regredienz geachtet. Progress und Regredienz wurden als Änderung des Tumordurchmessers um mehr als 2mm in jeglicher Ausdehnung im letzten Bild des Follow-up im Vergleich zur Tumorgröße vor der Bestrahlung definiert. Keine oder kleinere Veränderungen wurden als konstant definiert, um Verfälschungen durch Interobserver-Variabilität zu minimieren. Waren die Bilder als solche nicht im System zugänglich, da auswärtig gemacht und trotz mehrfacher Anforderung nicht eingespielt, wurden die jeweiligen Befunde als Referenz genommen.

1.4. Symptomatik

Zur Einschätzung des klinischen Verlaufs wurde eine Reihe von Symptomen im Rahmen von klinischen Untersuchungen, vor, während und nach der Bestrahlung erfasst. Die Nachuntersuchungen erfolgten nach circa 3, 6 und 12 Monaten nach Abschluss der Bestrahlung, sowie anschließend jährlich.

Erfasst wurden Höreinschränkung, Tinnitus, Trigemimus- und Fazialispareesen, Hemispasmus facialis, Übelkeit, Kopfschmerz und Schwindel. Im akuten Verlauf wurden ebenfalls Hautreaktionen, Alopezie, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit als strahlentherapeutische Nebenwirkungen begutachtet. Diese Symptome wurden dann in Bezug auf ihren Status vor Bestrahlung, im akuten Verlauf bis 3 Monate nach Bestrahlung, sowie im Langzeitverlauf bis zur letzten Nachuntersuchung verglichen.

Für die Höreinschränkung wird normalerweise die Klassifikation nach Gardner und Robertson verwendet. Für diese ist jedoch eine Audiometrie erforderlich, die nicht

bei allen Patienten vorlag. Daher erfolgte die Einteilung nach subjektivem Maßstab in Normakusis, Hypakusis und Anakusis, sowie im Verlauf in besser, schlechter oder konstant in Bezug auf den Status vor Bestrahlung. Der Tinnitus wurde vor Bestrahlung auf Vorhandensein abgefragt und nach Bestrahlung ebenfalls subjektiv vom Patienten als besser, schlechter oder konstant eingeschätzt. Für die Paresen der Hirnnerven V und VII ließ sich die House Brackmann Klassifikation heranziehen (siehe Tabelle 3).

In den Untersuchungsakten war der Grad jedoch nicht für alle Patienten angegeben, sodass teilweise selbst Einschätzungen aufgrund der Untersuchungsbefunde vorgenommen werden mussten. Hier wurde ebenfalls im weiteren Verlauf beurteilt, ob sich die Parese nach der Bestrahlung gebessert hat, konstant blieb oder schlechter wurde.

Die Symptome Kopfschmerz, Übelkeit und Schwindel wurden vor Bestrahlung hinsichtlich ihres Vorhandenseins erfasst und dann im chronischen Verlauf mit besser, schlechter oder konstant bewertet. Falls Patienten im Verlauf Symptome entwickelten, die sie vor Therapiebeginn noch nicht aufwiesen, wurde dies ebenfalls als Verschlechterung erfasst. Alle in der Akutphase der Bestrahlung erfassten Symptome wurden wenn möglich zusätzlich gemäß der Einteilung der Common Toxicity Criteria (CTC) unterteilt (Trotti et al., 2000).

1.5. Bestrahlungsregime

Die Patienten wurden nach ausführlicher Besprechung unter Berücksichtigung eigener Präferenzen, Voroperationen, Symptomatik, Tumorgröße und -dynamik den unterschiedlichen Bestrahlungsregimen zugeteilt. Entweder erhielten sie eine radiochirurgische Therapie als einzeitige Bestrahlung mit 11-13 Gy Gesamtdosis oder eine fraktionierte Bestrahlung mit 1,8-2 Gy Einzeldosis bei einer Gesamtdosis von 54-57,6 Gy (genauerer zu den unterschiedlichen Bestrahlungsregimen in der Einleitung). Vor Bestrahlung wurde für jeden Patienten eine spezielle Maske zur stereotaktischen Bestrahlung angefertigt (Brainlab frameless SRS mask, Brainlab, München, Deutschland) (siehe V.3.2/3). Zur Bestrahlung selbst wurde ein LINAC (Varian TrueBeam STX, Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, California, USA) eingesetzt. Zur Verbesserung der Exaktheit wurde die Software ExacTrac (Brainlab, München, Deutschland) genutzt (siehe V.3.3).

1.6. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Datenerhebung wurden zunächst in eine Exceltabelle (Microsoft, Version 2104) zusammengefasst. Anschließend wurden diese mit IBM SPSS Statistics 27 (IBM Inc., Armonk, USA) analysiert. Für statistische Vergleiche wurden Fishers Exakttest für binäre, der Mann-Whitney-U Test und einfaktorielle Varianzanalyse für ordinale und ungepaarte T-Tests für kontinuierliche Variablen verwendet. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant eingestuft, ein p-Wert < 0.01 als sehr signifikant. P-Werte wurden auf 3 Nachkommastellen abgerundet. Ergebnisse kontinuierlicher Variablen sind als Mittelwerte (\pm Standardabweichung), Ergebnisse von binären und ordinalen Variablen als Anzahl (Prozentangabe) dargestellt, falls nicht anders angegeben.

2. Ergebnisse

2.1. Patientenkollektiv

43 Patienten genügten den Einschlusskriterien. 23 Patienten ließen sich der einzeitigen Bestrahlungsgruppe zuordnen (EZ), 20 Patienten der fraktionierten Bestrahlungsgruppe (FR). Kein Patient litt unter Neurofibromatose II. Das durchschnittliche Alter der Gruppen betrug 62,3 (\pm 15,44) (EZ) Jahre versus (vs) 63,35 (\pm 12,27) (FR) Jahre ($p=0,809$). Während von der EZ Gruppe 11 Patienten männlich und 12 Patienten weiblich waren, waren es in der FR Gruppe 7 männliche und 13 weibliche Patienten ($p=0,537$). Die Einzeldosis der EZ Patienten belief sich im Schnitt auf 12,13 (\pm 0,76) Gy mit einer Gesamtdosis von ebenfalls 12,13 (\pm 0,76) Gy. Die Einzeldosis der FR Gruppe hingegen belief sich auf 1,81 (\pm 0,05) Gy bei einer Gesamtdosis von 54,9 (\pm 1,6) Gy. Die klinische Verlaufskontrolle der EZ Gruppe belief sich auf 25,17 (\pm 16,42) Monate gegenüber 25,8 (\pm 22,67) Monate in der FR Gruppe ($p=0,917$). Die apparative Verlaufskontrolle der EZ bestrahlten summierte sich auf 24,91 (\pm 16,65) Monate gegenüber 28,63 (\pm 22,79) Monate bei der FR bestrahlten Gruppe ($p=0,545$). Die Rate an voroperierten Patienten war relativ gleich, so wurden von den EZ bestrahlten 7, von den FR bestrahlten 8 vor Bestrahlungsbeginn bereits am Tumor operiert ($p=0,540$). Ein beinahe hochsignifikanter Unterschied zeigte sich in der Reoperationsrate zwischen den Bestrahlungsregimen nach Abschluss der Bestrahlung ($p=0,016$): Im weiteren Verlauf wurde kein EZ Patient reoperiert, dagegen 5 Patienten in der FR Gruppe. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4.

Variable, Einheit	Einzeitige Bestrahlung N=23	Fraktionierte Bestrahlung N=20	p-Wert
Alter, Jahre	62,3 (\pm 15,44)	63,35 (\pm 12,27)	0,809
Geschlecht			0,537
Männlich	11 (47,8%)	7 (35%)	
Weiblich	12 (52,2%)	13 (65%)	
Einzeldosis, Gy	12,13 (\pm 0,76)	1,81 (\pm 0,05)	
Gesamtdosis, Gy	12,13 (\pm 0,76)	54,9 (\pm 1,6)	
Follow-up klinisch, Monate	25,17 (\pm 16,42)	25,8 (\pm 22,67)	0,917
Follow-up apparativ, Monate	24,91 (\pm 16,65)	28,63 (\pm 22,79)	0,545
Op-prä	7 (30,4%)	8 (40%)	0,540
Op-post	0 (0%)	5 (25%)	0,016

Tabelle 4. Grundlegende Charakteristika der Patientengruppen & Bestrahlungsregime, Länge der apparativen und klinischen Verlaufskontrollen sowie Prä- und Postoperationsrate

2.2. Bildgebung

Bei den durch bildgebende Verfahren erhobenen Parametern zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Bestrahlungsregimen in den verschiedenen Variablen, um die Tumorgroße einzuschätzen. Der größte durchschnittliche Tumordurchmesser war in der FR Gruppe mit 21,59mm ($\pm 7,17$) fast doppelt so groß wie in der EZ Gruppe mit 12,87mm ($\pm 4,09$) ($p < 0,01$). Bei dem GTV und PTV war der nominelle Unterschied sogar noch um ein Vielfaches höher. Das GTV der EZ Gruppe betrug nur $0,84\text{cm}^3$ ($\pm 0,83$) im Vergleich zu $4,83\text{cm}^3$ ($\pm 3,62$) der FR Gruppe ($p < 0,01$), das PTV der EZ Gruppe $1,52\text{cm}^3$ ($\pm 0,96$) gegenüber $9,07\text{cm}^3$ ($\pm 7,64$) bei den FR bestrahlten Patienten ($p < 0,01$). Hinsichtlich der Koos Klassifikation waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,326$). Zwar gab es entsprechend den anderen Messwerten zur Größe eine klare Tendenz zu mehr Grad IV Tumoren bei der FR Gruppe, der mittlere Rangwert wurde jedoch durch die vielen Grad II Tumoren der EZ Gruppe nahezu ausgeglichen.

Das Tumorverhalten in der letzten Bildgebung nach Bestrahlung wies eine klare, wenn auch knapp nicht signifikante Tendenz zu mehr Dynamik in der FR Gruppe auf ($p = 0,056$). Zeigten sich bei den EZ bestrahlten Patienten 78,3% der Tumoren konstant, waren es nur 40% der FR bestrahlten. Eine Regredienz konnte bei 25% der FR Gruppe, eine Progression bei 30%, respektive 13% und 8,7% in der EZ Gruppe festgestellt werden. Pseudoprogression als Phänomen trat dahingegen relativ gleich verteilt bei 8,7% der EZ und 15% der FR Gruppe auf ($p = 0,644$). Eine Darstellung der durch Bildgebung erfassten Variablen enthält Tabelle 5.

Variable, Einheit	Einzeitige Bestrahlung N=23	Fraktionierte Bestrahlung N=20	p-Wert
Tumor-DM, mm	12,87 (± 4,09)	21,59 (± 7,17)	<0,01
GTV, cm ³	0,84 (± 0,83)	4,83 (± 3,62)	<0,01
PTV, cm ³	1,52 (± 0,96)	9,07 (± 7,64)	<0,01
Koos °			0,326
0	7 (30,4%)	8 (40%)	
1	5 (21,7%)	1 (5%)	
2	7 (30,4%)	1 (5%)	
3	2 (8,7%)	2 (10%)	
4	2 (8,7%)	8 (40%)	
Tumorverhalten			0,056
Post RTX			
Regredienz	3 (13%)	5 (25%)	
Konstanz	18 (78,3%)	8 (40%)	
Progression	2 (8,7%)	6 (30%)	
Pseudoprogession	2 (8,7%)	3 (15%)	0,644

Tabelle 5. Bildmorphologische Kriterien zu Therapiebeginn, während Therapie und zum letzten Zeitpunkt von Bildgebung, RTX = Radiatio

2.3. Symptomatik

Die Hörbeeinträchtigung zum Therapiebeginn war in beiden Gruppen das häufigste Symptom mit einer jeweiligen Penetranz von 100%. Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades der Hörminderung (Hypakusis EZ 73,9 % vs 55% FR, Anakusis EZ 26,1% vs 45% FR) waren nicht signifikant ($p=0,219$). Ebenso zeigte sich eine nahezu identische Dynamik bei Abschluss der klinischen Nachkontrollen hinsichtlich subjektiver Verschlechterungen von jeweils ca. 30%. Zweithäufigstes Symptom vor Bestrahlung war das Gefühl von Schwindel. 82,6% der EZ Gruppe gaben an regelmäßig unter Schwindel zu leiden im Vergleich zu 70% der FR Gruppe ($p=0,473$). In der akuten Bestrahlungsphase kam es jedoch zu signifikant unterschiedlicher Dynamik ($p=0,014$). War die Abwesenheit von Schwindel noch relativ gleich verteilt (13% EZ vs 15% FR), zeigte sich die Symptomatik bei den EZ bestrahlten großteils konstant mit 60,9%, Verschlechterung bei 17,4% und Verbesserung bei 8,7%. Im Gegensatz dazu zeichnete sich eine Konstanz bei den FR bestrahlten nur bei 15% ab, während sich ganze 45% über eine Zunahme der Symptomatik beklagten und immerhin 25% eine Verbesserung feststellen konnten. Diese unterschiedliche Verteilung glich sich zum Ende der Verlaufskontrollen jedoch wieder aus ($p=0,392$): 13% der EZ Gruppe waren schwindelfrei, im Vergleich zu 35% der FR Gruppe. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte bei 21,7% der EZ und 15% der FR Gruppe erreicht werden. Konstant war der Schwindel bei 52,2% der EZ und 35% der FR Gruppe. Ebenso gleich verteilt war eine weitere Verschlechterung der Symptomatik mit 13% EZ vs 15% FR Gruppe. Mit einigem Abstand in der Penetranz folgte als dritthäufigstes Symptom der Tinnitus der relativ gleich verteilt mit 34,8% in der EZ und 45% in der FR Gruppe auftrat ($p=0,545$). Es ergab sich jedoch eine signifikant unterschiedliche Entwicklung am Ende der Nachuntersuchungen ($p=0,027$). Waren noch ähnlich viele Patienten frei von Tinnitus (60,9% EZ vs 45% FR), zeigte sich bei der FR Gruppe eine Besserung in 20% im Vergleich zu 0% EZ, und eine Verschlechterung bei ebenfalls 20% FR im Vergleich zu 4,3% EZ. Konstant hingegen war der Tinnitus bei 34,8% EZ und 15% FR. Zusammenfassend gab es beim Tinnitus also einen deutlichen Unterschied in der Dynamik sowohl nach oben als auch nach unten, während die Beschwerden bei den EZ bestrahlten im Wesentlichen unverändert blieben. Bereits zu Behandlungsbeginn unterschiedlich ausgeprägt war das Vorhandensein von Trigeminusbeschwerden ($p<0,01$). Während keiner der EZ bestrahlten Patienten vorher Trigeminusbeschwerden angab, waren es bei den FR bestrahlten Patienten

35% mit Sensibilitätsstörungen im Bereich des Trigeminus. Dieser hochsignifikante Unterschied nivellierte sich auch im weiteren Krankheitsverlauf nicht ($p < 0,01$). Bei den EZ Patienten entwickelte nur ein Patient einen Tinnitus (4,3%). Bei den FR bestrahlten waren es hingegen 2 zusätzliche Patienten (10%), während die Beschwerden bei 15% der Patienten konstant blieben und sich bei 25% der Patienten verbesserten. Das Auftreten von Fazialisparesen und ihre jeweiligen Schweregrade unterschieden sich nicht sonderlich zwischen den Gruppen ($p = 0,612$). Eine Parese zweiten Grades trat bei 13% EZ vs 15% FR der bestrahlten Patienten, eine Parese dritten Grades bei 8,7% vs 5% und eine Parese vierten Grades bei 0% im Vergleich zu 10% der Patienten auf. Zum Ende der Nachverfolgung hin verhielten sich die Gruppen weiterhin nahezu identisch ($p = 1$). Weder in der Abwesenheit von Fazialisparesen (69,6% EZ vs 70% FR) noch in der Verbesserung (4,3% EZ vs 5% FR), in der Konstanz (17,4% EZ vs 20% FR) oder der Verschlechterung (8,7% EZ vs 5% FR) ließ sich ein Unterschied feststellen. Ähnlich gleich verteilt war das regelmäßige Auftreten von Kopfschmerz als Symptom (8,7% EZ vs 25% FR, $p = 0,222$). Auch in der akuten Bestrahlungsphase änderte sich wenig an der Symptomverteilung ($p = 0,288$). Litten 34,8% der Patienten in der EZ Gruppe an Kopfschmerzen ersten und 4,3% an Kopfschmerzen zweiten Grades, waren es bei der FR Gruppe 55% der Patienten, die Kopfschmerzen ersten Grades angaben. Am Ende der Verlaufskontrollen zeichnete sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ab ($p = 0,04$). Waren von der EZ Gruppe weiterhin 87% der Patienten frei von Kopfschmerzen, waren es bei der FR Gruppe nur mehr 50%. In der EZ Gruppe besserten und verschlechterten sich die Symptome bei jeweils 4,3% der Patienten und blieben bei demselben Anteil konstant, bei der FR Gruppe dagegen kam es bei 30% der Patienten zu einer Verschlechterung, während sich die Symptome bei je 10% der Patienten verbesserten und konstant blieben. Als letztes Baseline Symptom ist Übelkeit zu nennen, die anfangs nur marginal unterschiedlich auftrat (0% EZ vs 5% FR, $p = 0,465$). Während sich immerhin in den 3 Monaten um die Bestrahlung eine unterschiedliche Tendenz ergab, bei 13% CTC °1 in der EZ Gruppe im Vergleich zu 40% CTC °1 der FR Gruppe ($p = 0,078$), war am Ende des Beobachtungszeitraums die Verteilung wieder sehr ähnlich geworden ($p = 0,204$). 95,7% der Patienten der EZ Gruppe waren im Hinblick auf Übelkeit weiterhin beschwerdefrei gegenüber 80% der Patienten der FR Gruppe. Bei 5% der Patienten der FR Gruppe blieben die Beschwerden konstant, eine Verschlechterung ergab sich bei 15% der Patienten

der FR und 4,3% der EZ bestrahlten Patienten. Ein letztes seltenes Symptom, das manchmal im Zusammenhang mit der Bestrahlung auftritt, ist der Hemispasmus facialis. Dieser wurde jedoch nur bei einem Patienten der EZ Gruppe am Ende der Nachuntersuchungen beobachtet ($p=1$).

Während einige der klassischen Symptome, die durch Bestrahlungstherapie ausgelöst werden können, ebenso zur typischen Symptomatik des Vestibularisschwannoms gehören, gibt es auch Akutreaktionen auf die Bestrahlung, die gesondert erfasst wurden. Hochsignifikant war die ungleiche Verteilung von Müdigkeit im akuten Bestrahlungszeitraum ($<0,01$). Während nur 8,7% der Patienten der EZ Gruppe darüber klagten, waren es ganze 70% der Patienten der FR Gruppe. Ebenso signifikant unterschiedlich war das Auftreten von Konzentrationsstörungen ($p=0,01$). Während in der EZ Gruppe nur 8,7% der Patienten Störungen des zweiten Grades angaben, waren es bei der FR Gruppe 30% der Patienten, die Störungen ersten und 5% die Störungen zweiten Grades beklagten. Es gab jedoch auch Symptome, die nicht signifikant unterschiedlich verteilt waren. So traten Hautreaktionen ersten Grades bei niemandem in der EZ Gruppe und nur bei einem Patienten der FR Gruppe ($p=0,465$), Alopezie ersten Grades am Bestrahlungsort bei 15% der Patienten der FR Gruppe und bei ebenfalls niemandem in der EZ Gruppe auf ($p=0,092$). Die Symptome zum Bestrahlungsbeginn, während der ersten 3 Monate seit Bestrahlung und zum Zeitpunkt der letzten klinischen Nachuntersuchung sind als Übersicht in den Tabellen 6,7 und 8, sowie den Abbildungen 2,3 und 4 dargestellt.

Variable, Einheit	Einzeitige Bestrahlung N=23	Fraktionierte Bestrahlung N=20	p-Wert
Hörbeeinträchtigung			0,219
Hypakusis	17 (73,9%)	11 (55%)	
Anakusis	6 (26,1%)	9 (45%)	
Tinnitus	8 (34,8%)	9 (45%)	0,545
Trigeminus	0 (0%)	7 (35%)	<0,01
Fazialisparese °			0,612
II	3 (13%)	3 (15%)	
III	2 (8,7%)	1 (5%)	
IV	0 (0%)	2 (10%)	
Übelkeit	0 (0%)	1 (5%)	0,465
Kopfschmerz	2 (8,7%)	5 (25%)	0,222
Schwindel	19 (82,6%)	14 (70%)	0,473

Tabelle 6. Symptomatik der Gruppen vor Bestrahlung

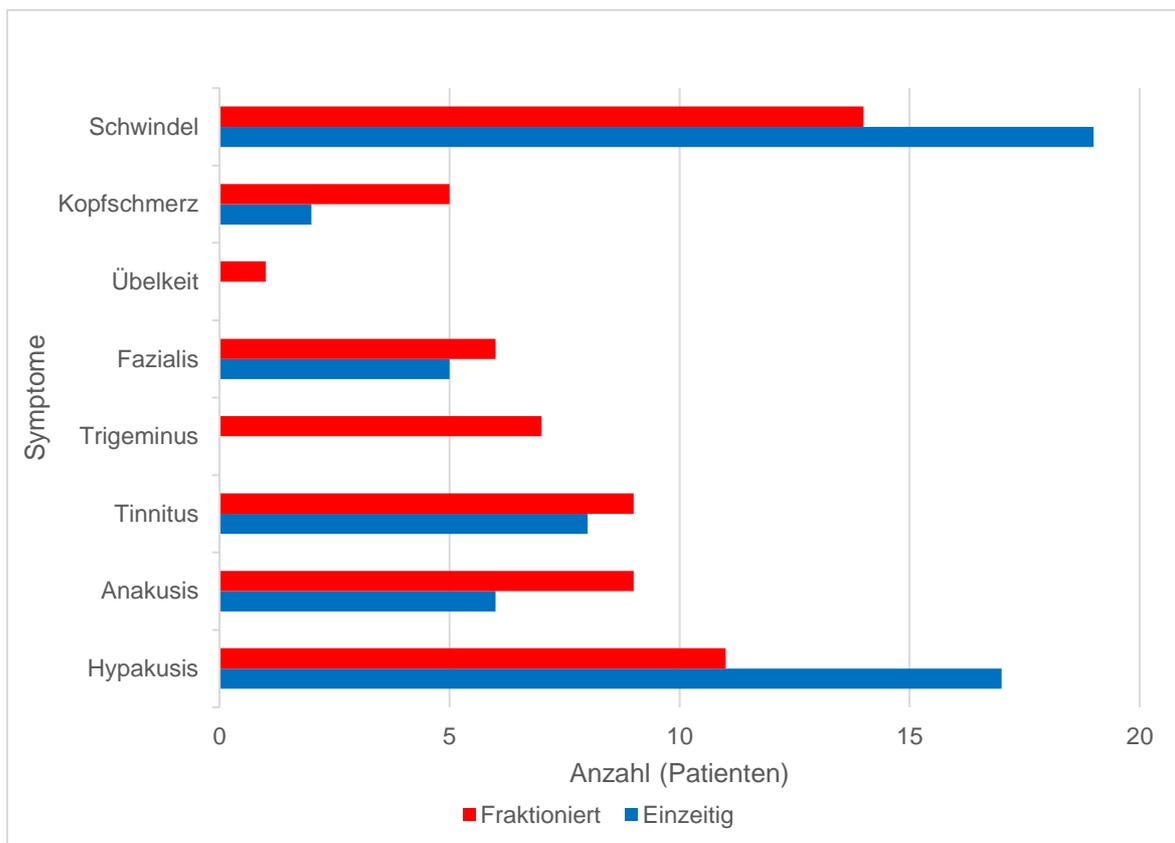


Abbildung 2. Symptomatik der Gruppen vor Bestrahlung. Zur besseren Übersicht zusätzlich als vereinfachtes Balkendiagramm

Variable, Einheit	Einzeitige Bestrahlung N=23	Fraktionierte Bestrahlung N=20	p-Wert
Übelkeit CTC ° 1	3 (13%)	8 (40%)	0,078
Kopfschmerzen CTC ° 1 CTC ° 2	8 (34,8%) 1 (4,3%)	11 (55%) 0 (0%)	0,288
Müdigkeit CTC ° 1	2 (8,7%)	14 (70%)	<0,01
Alopezie	0 (0%)	3 (15%)	0,092
Hautreaktion CTC ° 1	0	1 (5%)	0,465
Konzentrationsabnahme CTC ° 1 CTC ° 2	0 (0%) 2 (8,7%)	6 (30%) 1 (5%)	0,01
Schwindel Nicht vorhanden Besser Konstant Schlechter	3 (13%) 2 (8,7%) 14 (60,9%) 4 (17,4%)	3 (15%) 5 (25%) 3 (15%) 9 (45%)	0,014

Tabelle 7. Symptomatik der Gruppen während Bestrahlung bis 3 Monate nach Ende

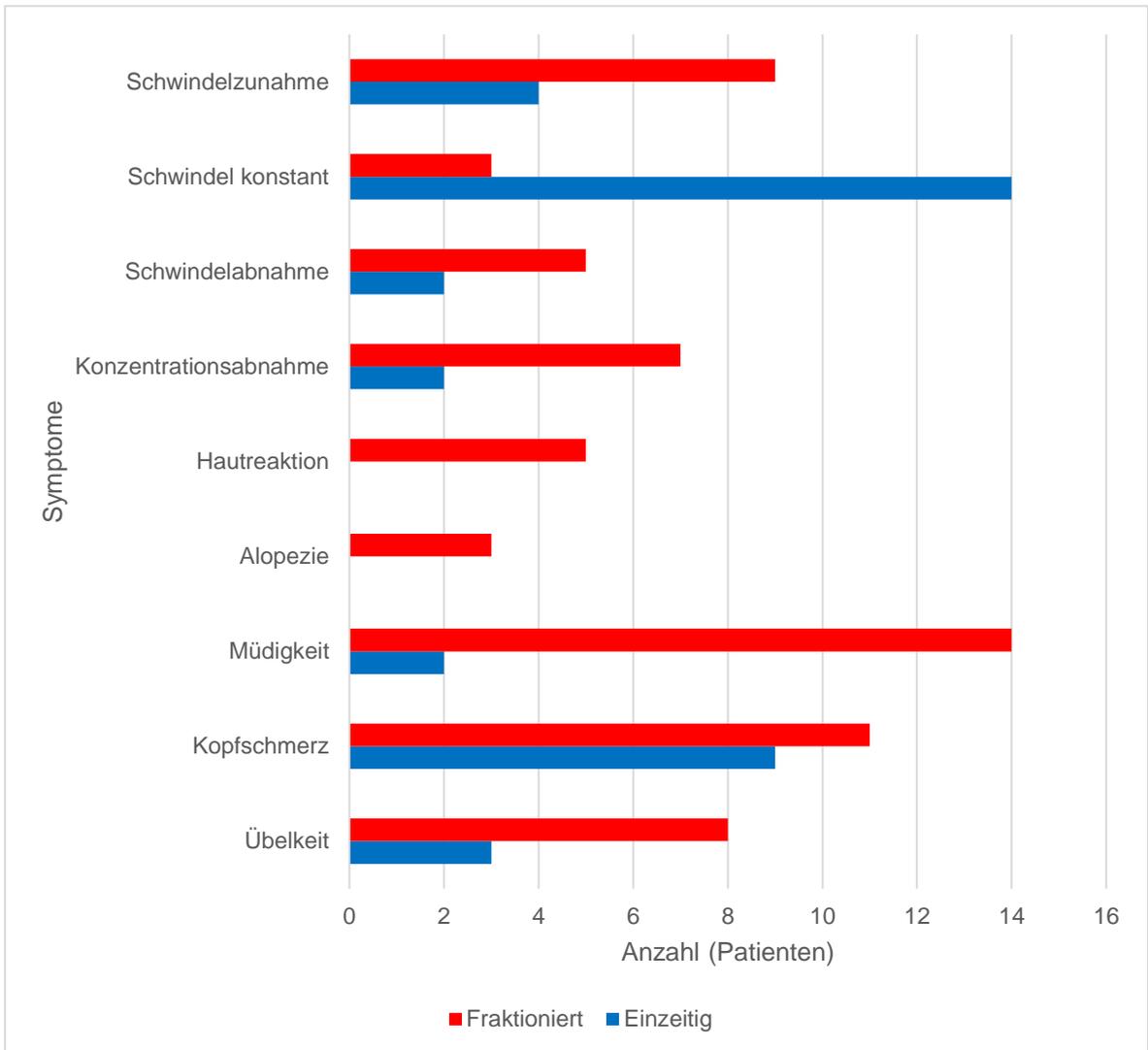


Abbildung 3. Symptomatik der Gruppen während Bestrahlung bis 3 Monate nach Ende. Zur besseren Übersicht nochmal als vereinfachtes Balkendiagramm dargestellt

Variable, Einheit	Einzeitige Bestrahlung N=23	Fraktionierte Bestrahlung N=20	p-Wert
Hören			1
Konstant	16 (69,5%)	14 (70%)	
Schlechter	7 (30,4%)	6 (30%)	
Tinnitus			0,027
Nicht vorhanden	14 (60,9%)	9 (45%)	
Besser	0 (0%)	4 (20%)	
Konstant	8 (34,8%)	3 (15%)	
Schlechter	1 (4,3%)	4 (20%)	
Trigeminus			<0,01
Nicht vorhanden	22 (95,7%)	11 (55%)	
Besser	0 (0%)	5 (25%)	
Konstant	0 (0%)	3 (15%)	
Schlechter	1 (4,3%)	2 (10%)	
Fazialis			1
Nicht vorhanden	16 (69,6%)	14 (70%)	
Besser	1 (4,3%)	1 (5%)	
Konstant	4 (17,4%)	4 (20%)	
Schlechter	2 (8,7%)	1 (5%)	
Übelkeit			0,204
Nicht vorhanden	22 (95,7%)	16 (80%)	
konstant	0 (0%)	1 (5%)	
Schlechter	1 (4,3%)	3 (15%)	
Kopfschmerz			0,04
Nicht vorhanden	20 (87%)	10 (50%)	
Besser	1 (4,3%)	2 (10%)	
Konstant	1 (4,3%)	2 (10%)	
Schlechter	1 (4,3%)	6 (30%)	
Schwindel			0,392
Nicht vorhanden	3 (13%)	7 (35%)	
Besser	5 (21,7%)	3 (15%)	
Konstant	12 (52,2%)	7 (35%)	

Schlechter	3 (13%)	3 (15%)	
Hemispasmus facialis	1 (4,3%)	0 (0%)	1

Tabelle 8. Symptomatik der Gruppen zum Zeitpunkt der letzten klinischen Nachkontrolle

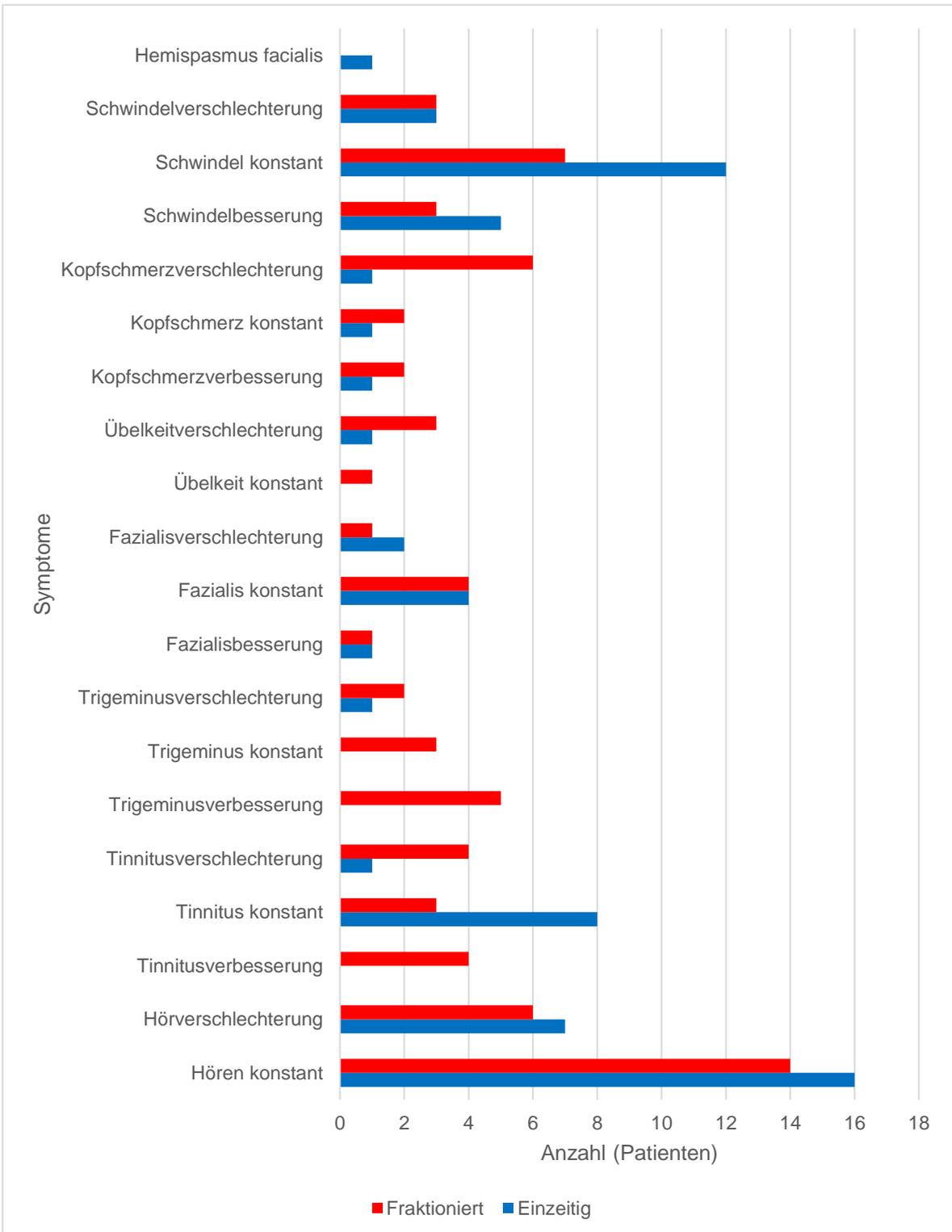


Abbildung 4. Symptomatik der Gruppen zum Zeitpunkt der letzten klinischen Nachkontrolle als vereinfachtes Balkendiagramm

3. Diskussion

Im Hinblick auf epidemiologische Faktoren wies die Zusammensetzung der beiden Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Die Patienten waren nahezu gleich alt, die Geschlechterverteilung sowie die Rate an Voroperationen war ebenso ähnlich. Es war jedoch eine leichte, wenn auch nicht signifikante Häufung von Frauen im Gesamtkollektiv erkennbar, die immer wieder fraglich diskutiert wird (Brown et al., 2011, Gaughan and Harner, 1993). Das Patientenkollektiv ist zudem nicht nur untereinander sondern auch mit klassischen Vestibularisschwannompatienten in der Literatur vergleichbar (Khattab et al., 2019, Stangerup et al., 2010, Hentschel et al., 2021, Andrews et al., 2001). Sowohl die klinische als auch bildgebende Nachuntersuchung der Patienten gelang in beiden Gruppen mit je knapp über 2 Jahren im Durchschnitt. Um mit bedeutender Sicherheit allgemeingültige Rückschlüsse auf die weitere Entwicklung ziehen zu können, reicht dieses Follow-up jedoch nur bedingt, da die meisten Ereignisse (z.B. Symptom- und/oder Tumorprogress, Toxizität) in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Bestrahlung auftreten (Meijer et al., 2003, Boari et al., 2014).

Bei gleicher Rate an voroperierten Patienten zeigten sich hochsignifikante Unterschiede in Bezug auf fast alle Größenmessungen zwischen den beiden Gruppen. Anhand von gemessenen Volumina und Maximaldurchmesser der Tumoren ist klar zu erkennen, dass die FR Gruppe unter deutlich größeren Tumoren litt. Dies schlug sich auch in einem deutlichen Trend zu mehr Grad IV Tumoren nach der Koos Klassifikation, wenn auch nicht statistisch nicht signifikant, nieder. Obwohl die gemessenen Volumina sich nicht außerhalb des typischen Rahmens der verfügbaren Literatur bewegen (Mindermann and Schlegel, 2013), sind diese Unterschiede nicht rein zufällig, sondern bereits a priori dem jeweiligen Therapieregime inhärent. Durch die hohen Einzeldosen bei der EZ Bestrahlung sind auch die Schäden für das umliegende Gewebe größer (Minniti et al., 2016). Ist der Tumor näher (weil größer) an dafür sehr empfindlichem Gewebe wie dem Hirnstamm (daher mehr Grad IV), wird sich eher für eine FR Therapie entschieden (Hamm et al., 2017, Gérard et al., 2017). Besonders deutlich tritt dieser therapielimitierende Zustand im um ein 6-fach höheres PTV der FR Gruppe gegenüber die EZ Gruppe zutage. Da letztlich in der FR eine viel höhere Gesamtdosis appliziert wird, muss dementsprechend auch ein noch höherer

Sicherheitsabstand miteinberechnet werden, der das PTV weiter ansteigen lässt (Hamm et al., 2017).

Interessant ist weiter, dass der maximale Tumordurchmesser zwar denselben Trend wie die Volumina aufweist, dies jedoch mit einem geringeren Faktor. Das stützt die These, dass aufgrund der nicht kugelförmigen Tumormorphologie besser Volumina, allen voran das GTV, als Standard für die Größenbeurteilung des Vestibularisschwannoms genutzt werden sollten (Lees et al., 2018). Selbiges kann man aus unseren Daten auch für die althergebrachte Koos Klassifikation vorschlagen, zeigt diese doch lediglich einen nicht einmal signifikanten Trend, bei hochsignifikant unterschiedlichem GTV. Tatsächlich wird in der Literatur bereits seit längerem diskutiert, dass die Koos Klassifikation nur als indirekter Parameter für die Größe eine hohe intergraduelle Variabilität bezüglich des eigentlichen Tumolvolumens darstellt und nur bis zu einem gewissen Ausmaß damit korreliert (Mindermann and Schlegel, 2013). Dem entgegenzuhalten ist jedoch, dass es bei Auswahl des Therapieregimes nicht nur um die Größe, sondern auch die Nähe zu gefährdeten Arealen geht, die zwar mit der Größe korreliert, jedoch nicht direkt abhängig ist. Die Koos-Klassifikation behält damit ihre Berechtigung, ihr Stellenwert sollte allerdings überdacht werden.

Hinsichtlich anfänglicher Symptomatik decken sich unsere Patientengruppen gut mit dem bereits publizierten Patientengut (Matthies and Samii, 1997, Hentschel et al., 2021). In Bezug auf eine subjektive Hörverschlechterung gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen nach knapp 2-jährigem Verlauf. Inwieweit die Fraktionierung einen Einfluss darauf hat, ist in der vergleichenden Literatur nach wie vor Gegenstand von Diskussion. So existieren einige Studien, die einen deutlichen Vorteil der Fraktionierung im Hörerhalt gegenüber einzeitiger Bestrahlung ausmachen konnten (Andrews et al., 2001, Khattab et al., 2019), sowie einige die ebenfalls keinen Unterschied fanden (Puataweepong et al., 2014, Meijer et al., 2003). Zudem ist die Frage aufzuwerfen ob (lediglich auf den Hörerhalt bezogen) das konservative Abwarten nicht sogar das beste Ergebnis erzielt (Coughlin et al., 2018). Verkompliziert wird diese Diskussion durch den physiologischen Hörverlust im Alter, von dem die meisten Patienten bereits betroffen sind. Dieser nimmt, sowohl bei behandeltem als auch unbehandeltem Tumor, über die Zeit zu, sodass eine einwandfreie Attributierung zu Lasten eines

Bestrahlungsregimes nur schwer möglich scheint (Coughlin et al., 2018). Einschränkend kommt bei unserer Studie das Fehlen von objektiven audiologischen Untersuchungen, sowie nötigen, noch deutlich längeren Nachkontrollen hinzu. Bei nahezu identischer subjektiver Dynamik zwischen den Gruppen, deuten unsere Ergebnisse dennoch auf keinen relevanten Unterschied des Hörvermögens, in Abhängigkeit des Bestrahlungsregimes, nach 2 Jahren hin.

Was die Schwindelsymptomatik anbelangt ist zu diskutieren, wie ein signifikanter Unterschied im akuten Bestrahlungszeitraum mit sowohl klarer Verbesserung als auch Verschlechterung der FR Gruppe zustande kommt. Da sich der Unterschied am Ende der Nachverfolgung wieder ausglich ist anzunehmen, dass die Dynamik auf akute Reaktionen der Strahlentherapie zurückzuführen ist. Einerseits kann die insgesamt deutlich erhöhte Strahlendosis, der die FR Gruppe ausgesetzt war, die Verschlechterung erklären, als eine allgemein bekannte Nebenwirkung der Radiatio (Bhandare et al., 2009, Werner-Wasik et al., 1999). Andererseits ist durch höhere Toxizität dem Tumor gegenüber und dadurch eventuell folgender Dekompression von angrenzenden Strukturen die subjektive Besserung der Schwindelsymptomatik ebenso erklärbar. Ein solcher Effekt wäre jedoch erst mit größerer Verzögerung zu erwarten.

Ein Unterschied mit sowohl mehr Verbesserung als auch Verschlechterung von Schwindel bei fraktionierter Radiotherapie ist in der Literatur jedenfalls nicht unbekannt (Udawatta et al., 2019, Combs et al., 2010). Dennoch wurden in Bezug auf die einzeitige Radiochirurgie schon höhere Besserungsraten als bei uns berichtet (Petit et al., 2001). Zusätzlich anzumerken ist, dass Schwindel als subjektives Symptom auch von dem generellen physischen und psychischen Zustand des Patienten abhängt. Im Vergleich zur einzeitigen Radiochirurgie stellt die fraktionierte Radiotherapie eine größere Belastung für den Patienten dar und liefert somit eine mögliche Erklärung für Unterschiede in Bezug auf die Schwindelsymptomatik (Ajdari et al., 2019).

Im Gegensatz dazu war die Dynamik des Tinnitus nicht akut, sondern langfristig von unterschiedlicher Entwicklung geprägt. Sowohl Verbesserung als auch Verschlechterung kamen häufiger bei der FR Gruppe vor, die sich nicht in einer bereits vorher bestehenden unterschiedlichen Verteilung bei Studienbeginn ergründen ließ. Die Studienlage hierzu ist uneindeutig, da sowohl Belege für eine

größere als auch gleiche Dynamik des Tinnitus existieren und eine abschließende Klärung noch nicht erfolgt ist (Udawatta et al., 2019, Combs et al., 2010).

Bereits zu Therapiebeginn und im weiteren Verlauf divergierend war das Auftreten von Trigeminusbeschwerden mit einem hochsignifikanten Übergewicht auf der Seite der FR behandelten Patienten. Dieses Ungleichgewicht könnte durch Nebenwirkungen von Voroperationen zustande gekommen sein, es ließ sich jedoch kein nennenswerter Zusammenhang finden ($p=0,356$). Collen et al. konnten ebenfalls die Voroperationsrate nicht als prädiktiven Faktor für Trigeminusbeschwerden erhärten (Collen et al., 2011). Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass, wie bereits etabliert, die Tumoren der FR Gruppe größer waren und ein räumlicher Zusammenhang, der für die Symptome verantwortlich gemacht werden kann, damit wahrscheinlicher wird. So hat sich gezeigt, dass eine Größenminderung von benignen, mit Trigeminusbeschwerden assoziierten Tumoren rasche und effektive Linderung bringen kann (Huang et al., 2008). Obgleich eine Tendenz zu besserem Erhalt des Nervus Trigeminus bei fraktionierter Radiotherapie teilweise möglich scheint, teilweise auch nicht beschrieben wird, zeigte sich bei uns sogar eine umgekehrte Tendenz, die in Anbetracht der geringen Patientenzahl jedoch nicht überschätzt und kritisch hinterfragt werden sollte (Meijer et al., 2003, Combs et al., 2010, Andrews et al., 2001, Lo et al., 2018).

Der fehlende Unterschied hinsichtlich des Verhaltens des Nervus facialis sowie die nur geringe Zunahme von ebensolchen Beschwerden ist nicht unerwartet und passt zur aktuellen Literatur (Andrews et al., 2001, Neves Cavada et al., 2021, Lo et al., 2018).

Für die niedrige Rate an Verschlechterung der Kopfschmerzsymptomatik der EZ Gruppe liefert die Literatur vergleichbare Ergebnisse (Boari et al., 2014, Golfinos et al., 2016). Die deutlich höhere Dynamik, vor allem bezüglich Verschlechterung, ist in unseren Daten jedoch völlig losgelöst von vergleichbaren Untersuchungen (Lo et al., 2018). Einerseits möglich als Erklärung der Divergenz ist die ebenfalls signifikant erhöhte Reoperationsrate der FR Gruppe, die durch postoperativen Kopfschmerz als häufiges Symptom die Kopfschmerzrate in die Höhe treiben könnte (Golfinos et al., 2016). Weiters anzunehmen ist ein nur zeitlich begrenzter

Unterschied der sich, bei nur 2 Jahren Nachverfolgung, im Verlauf von 5 bis 10 Jahren komplett ausgleichen könnte (Lo et al., 2018).

Das Auftreten von Übelkeit im akuten Setting bewegte sich in vergleichbaren Rahmen mit publizierten Arbeiten (Loefer et al., 1990, Werner-Wasik et al., 1999). Ähnlich wie beim Schwindel wird die Tendenz zu mehr Übelkeit bei der FR Gruppe mit der höheren physischen Belastung durch Gesamtdosis, sowie psychischen Belastung durch verlängerte Therapiedauer resultieren (Feyer et al., 2005). Selbiges dürfte außerdem für das höhere Auftreten von Müdigkeit und Konzentrationsstörungen gelten, die ebenfalls vermehrt in der FR Gruppe als typische Bestrahlungseffekte auftreten können (Mahadevan et al., 2011). Ein direkter Zusammenhang zwischen mentaler und physischer Fatigue und der Größe des Zielvolumens im Rahmen von Strahlentherapie ist bereits mehrfach beschrieben worden (Powell and McMillan, 1990, Hill, 1987, Fischer Dr. med, 2007). Indes erscheint es nur logisch das die FR Gruppe signifikant mehr unter diesen Symptomen litt, da auch die Tumorgöße hochsignifikant größer war. Ein ähnlicher Trend von stärkeren akuten Nebenwirkungen in der FR Gruppe lässt sich ebenfalls bei der Alopezie finden. Der Zusammenhang ist allerdings hier wieder auf die höhere Dosis zurückzuführen, wie bereits in der Literatur beschrieben und daher nicht unerwartet (Chidambaram et al., 2020, Huang et al., 2017, Mahadevan et al., 2015). Überraschend ist im Gegenteil, dass in unserer Studie lediglich ein Trend und keine direkte Signifikanz nachgewiesen werden konnten, wobei dies den geringen Patientenzahlen geschuldet sein dürfte.

Das völlige Fehlen von Hemispasmus Fazialis in der FR Gruppe und das einmalige Auftreten in der EZ Gruppe sind zwar etwas besser als in der Literatur beschrieben, es muss jedoch erneut die niedrige Patientenzahl als erheblicher Einflussfaktor dagegengestellt werden (Bennion et al., 2016).

Unsere Rate an Pseudoprogression mit bis zu 15% ist nicht ungewöhnlich, bei anderweitig beschriebenen Raten von 5%-72% (Wage et al., 2021, Niu et al., 2014, Lunsford et al., 2005, Hayhurst and Zadeh, 2012, Aoyama et al., 2013, Pollock, 2006, Murphy and Suh, 2011, van de Langenberg et al., 2012). Es liegen jedoch mehrere einschränkende Faktoren unsere Daten betreffend vor. So zeigte sich bei Wage et al. die Hauptpseudoprogression nach circa 31 Monaten, unsere

Nachuntersuchungen waren jedoch mit 25 Monaten etwas kürzer. Zum anderen gab es einen Patienten bei dem eine Pseudoprogession klinisch als wahrscheinlich galt, eine bestätigende Bildgebung jedoch im weiteren Verlauf vom Patienten abgelehnt wurde und er somit aus der Analyse fiel. Zudem ist nicht standardisiert wie die Pseudoprogession gemessen wird: Nahmen andere Studien eine lineare Messgröße, ähnlich der unseren, als maßgebend an (Pollock, 2006, Aoyama et al., 2013), wurden teils auch volumetrische Messungen verwendet (Hayhurst and Zadeh, 2012).

Das Tumorverhalten nach EZ oder FR Radiatio war, wie in der Literatur beschrieben, zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Persson et al., 2017, Combs et al., 2015). In unseren Daten war jedoch ein Trend zu höherer Dynamik in der FR Gruppe zu beobachten, da sowohl Regredienz als auch Progression häufiger vorkam. Gerade die Progressionsrate liegt weit über den publizierten vergleichbaren Studien (Persson et al., 2017, Combs et al., 2015, Hasegawa et al., 2013, Wangerid et al., 2014). Während teilweise Unterschiede in der jeweiligen Definition von Progression und Regredienz geltend gemacht werden können, existieren durchaus Studien die exakt dieselbe Definition benutzten und dennoch weniger Progression maßen (Wangerid et al., 2014, Hasegawa et al., 2013). Immerhin fanden Hasegawa et al. einen vergleichbaren Trend in Richtung Regredienz, der zwar noch deutlicher ausfiel, allerdings nach einem beträchtlich längeren Follow-up (Hasegawa et al., 2013). Zudem gibt es eine Studie die eine ähnlich hohe Progressrate bei fraktionierter Radiotherapie angab wie bei uns (Kapoor et al., 2011). Eine mögliche Erklärung für die höhere Dynamik sind Unterschiede in der Tumorgröße im Vergleich zur Fachliteratur. So haben etliche Publikationen, die hohe Kontrollraten in einer systematischen Begutachtung von Persson et al. aufgewiesen haben, deutlich geringere Behandlungsvolumina oder maximale Tumordurchmesser (Unger et al., 2002, Iwai et al., 2003, Hempel et al., 2006). Auch eine Auflistung verschiedener Studien zur Radiochirurgie zeigen bei niedrigerer Progressionsrate deutlich kleinere behandelte Tumorumfänge/durchmesser (Hasegawa et al., 2013). Während der Koos Grad keinen direkten Einfluss auf die Tumorkontrolle gezeigt hat, (Rueß et al., 2020, Mindermann and Schlegel, 2013) obwohl er es bei konservativer Behandlung tut, (Hentschel et al., 2021) gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass größere Tumore deutlich schlechtere Kontroll- und damit höhere Progressionsraten aufweisen (Hasegawa et

al., 2013). Es scheint daher plausibel, dass die höhere Dynamik der FR Gruppe auf die prätherapeutischen Unterschiede der Tumorgröße zurückzuführen ist. Diese These kann außerdem dadurch gestützt werden, dass die Progressionsraten in der EZ Gruppe, mit wesentlich kleineren Tumoren, weitaus mehr der vorhandenen Literatur entsprechen (Persson et al., 2017).

Zuletzt bleibt zu diskutieren, dass die FR Gruppe signifikant öfter nachoperiert wurde als die EZ Gruppe. Zum einen dürfte das den bereits besprochenen unterschiedlichen Tumorgrößen und dem damit verbundenen Wachstumsverhalten geschuldet sein. Zum anderen muss beachtet werden, dass die kleineren Tumore in der EZ Gruppe, die reoperationsbedürftig sein würden, wegen ihrer geringeren Anfangsgröße länger brauchen, bis sie eine ernsthafte OP-Indikation darstellen und dafür das Follow-up ebenfalls zu gering sein dürfte. Aus beiden genannten Gründen ist die Reoperationsrate in beobachteten Studien niedriger bei kleinen Tumoren, selbst wenn sie wachsen (Kapoor et al., 2011). Dazu kommt, dass Zwei von Fünf reoperierten Patienten Vestibularisschwannome hatten, die ein so aggressives Wachstumsverhalten zeigten, dass sie bereits vor Radiatio schon zweimalig operiert werden mussten. Ein dritter Patient wurde nicht direkt am Tumor operiert, der an sich im Wesentlichen konstant geblieben war, sondern benötigte nach Bestrahlung einen Ventrikuloperitonealen-Shunt. Exkludiert man diese Patienten gleicht sich die Rate der beschriebenen Reinterventionsrate von circa 5% an (Persson et al., 2017). Da diese Rate für beide Verfahren beschrieben ist, ist wohlwollend zu begutachten, dass unsere Rate von 0% Reintervention bei Radiochirurgie, die bereits diskutierten Faktoren geschuldigt ist, den Unterschied zur fraktionierten Radiotherapie noch einmal verstärkt.

VII. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde eine für die Erkrankung und die unterschiedlichen Therapien repräsentative Patientengruppe untersucht, mit im Wesentlichen vergleichbaren Ergebnissen zur aktuellen Literatur. Beide Therapieregime zeigen bei genauerer Betrachtung eine analoge Tumorkontrolle, deren teils unterschiedliche Dynamik bei uns durch a priori bestehende Unterschiede ausgelenkt sein dürfte. Hinsichtlich Symptomkontrolle zeigen sich im akuten Bestrahlungszeitraum stärkere Nebenwirkungen und Dynamiken bei der fraktionierten Radiotherapie die multifaktoriell eingeordnet werden müssen. Beide Therapien stellen gute Möglichkeiten mit unterschiedlichen Stärken und Schwächen dar. Die Entscheidung zugunsten einer von beiden muss weiterhin im Hinblick auf die Gesamtkonstellation, abhängig von Patientenwunsch und -verfassung, Symptomen und Tumorcharakteristika getroffen werden. Größere, längere und prospektive Studien sind für eine klarere Einordnung nötig.

In this retrospective study a patient cohort representative for the illness and the different therapies has been analyzed, with our results being mostly comparable to current literature. Both therapies are shown to have a nearly similar tumor control rate. Differences in their dynamic may be influenced by disparities of pre therapy baseline characteristics. Regarding control rate of symptoms, fractionated radiotherapy is prone to more adversary reactions within the acute phase of radiation due to multifactorial reasons. Both therapies are valuable assets with different strengths and weaknesses. The decision in favor of one of them has to be made in conjunction with the overall constellation, the patients wish and wellbeing, symptoms and tumor characteristics. Larger, longer and prospective studies are necessary for clear guidance.

VIII. Abkürzungsverzeichnis

- (AAO-HNS) American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
- (AHS) Adaptive Hybrid Surgery
- (CT) Computertomographie
- (CTC) Common Toxicity Criteria
- (EANO) European Association of Neuro-Oncology
- (EZ) Einzeitig
- (FR) Fraktioniert
- (GK) Gamma Knife
- (GKS) Gamma Knife Surgery
- (GTV) Makroskopisches Tumolvolumen, Gross Tumor Volume
- (LINAC) Linearbeschleuniger
- (MRT) Magnetresonanztomographie
- (msRS) Multisession Radiochirurgie
- (PTV), Planungs-Zielvolumen, Planned Target Volume
- (RTX) Radiatio
- (VEGF) Endothelwachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor
- (VEGF-A) Endothelwachstumsfaktor A, Vascular Endothelial Growth Factor A
- (VEGFR) Endothelwachstumsfaktorrezeptor, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- (VS) Versus

IX. Literaturverzeichnis

1995. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113, 179-80.
- ACIOLY, M. A., LIEBSCH, M., DE AGUIAR, P. H. P. & TATAGIBA, M. 2013. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World neurosurgery*, 80, e271-e300.
- AJDARI, A., NIYAZI, M., NICOLAY, N. H., THIEKE, C., JERAJ, R. & BORTFELD, T. 2019. Towards optimal stopping in radiation therapy. *Radiother Oncol*, 134, 96-100.
- ANDREWS, D. W., SUAREZ, O., GOLDMAN, H. W., DOWNES, M. B., BEDNARZ, G., CORN, B. W., WERNER-WASIK, M., ROSENSTOCK, J. & CURRAN, W. J., JR. 2001. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50, 1265-78.
- AOYAMA, H., ONODERA, S., TAKEICHI, N., ONIMARU, R., TERASAKA, S., SAWAMURA, Y. & SHIRATO, H. 2013. Symptomatic outcomes in relation to tumor expansion after fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas: single-institutional long-term experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 85, 329-334.
- ARDERN-HOLMES, S., FISHER, G. & NORTH, K. 2017. Neurofibromatosis Type 2. *J Child Neurol*, 32, 9-22.
- BARKER, F. G., CARTER, B. S., OJEMANN, R. G., JYUNG, R. W., POE, D. S. & MCKENNA, M. J. 2003. Surgical excision of acoustic neuroma: patient outcome and provider caseload. *The Laryngoscope*, 113, 1332-1343.
- BENNION, N. R., NOWAK, R. K., LYDEN, E. R., THOMPSON, R. B., LI, S. & LIN, C. 2016. Fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas: Dosimetric factors predictive of hearing outcomes. *Pract Radiat Oncol*, 6, e155-e162.
- BERENHOLZ, L. P., ERIKSEN, C. & HIRSH, F. A. 1992. Recovery from repeated sudden hearing loss with corticosteroid use in the presence of an acoustic neuroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101, 827-31.
- BERG, H. M., COHEN, N. L., HAMMERSCHLAG, P. E. & WALTZMAN, S. B. 1986. Acoustic neuroma presenting as sudden hearing loss with recovery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 94, 15-22.
- BERRETTINI, S., RAVECCA, F., RUSSO, F., BRUSCHINI, P. & SELLARI-FRANCESCHINI, S. 1997. Some uncharacteristic clinical signs and symptoms of acoustic neuroma. *J Otolaryngol*, 26, 97-103.
- BHANDARE, N., MENDENHALL, W. M. & ANTONELLI, P. J. 2009. Radiation effects on the auditory and vestibular systems. *Otolaryngol Clin North Am*, 42, 623-34.
- BLAKELEY, J. O., YE, X., DUDA, D. G., HALPIN, C. F., BERGNER, A. L., MUZIKANSKY, A., MERKER, V. L., GERSTNER, E. R., FAYAD, L. M., AHLWAT, S., JACOBS, M. A., JAIN, R. K., ZALEWSKI, C., DOMBI, E., WIDEMANN, B. C. & PLOTKIN, S. R. 2016. Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. *J Clin Oncol*, 34, 1669-75.

- BOARI, N., BAILO, M., GAGLIARDI, F., FRANZIN, A., GEMMA, M., DEL VECCHIO, A., BOLOGNESI, A., PICOZZI, P. & MORTINI, P. 2014. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg*, 121 Suppl, 123-42.
- BRAINLAB 10/2019. Potential and challenges of SGRT. <https://www.brainlab.com/de/radiochirurgie-produkte/exactrac/> 06.09.2020.
- BREIVIK, C. N., VARUGHESE, J. K., WENTZEL-LARSEN, T., VASSBOTN, F. & LUND-JOHANSEN, M. 2012. Conservative management of vestibular schwannoma--a prospective cohort study: treatment, symptoms, and quality of life. *Neurosurgery*, 70, 1072-80; discussion 1080.
- BROWN, C. M., AHMAD, Z. K., RYAN, A. F. & DOHERTY, J. K. 2011. Estrogen receptor expression in sporadic vestibular schwannomas. *Otol Neurotol*, 32, 158-62.
- CARLSON, M. L., VIVAS, E. X., MCCRACKEN, D. J., SWEENEY, A. D., NEFF, B. A., SHEPARD, N. T. & OLSON, J. J. 2018. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on hearing preservation outcomes in patients with sporadic vestibular schwannomas. *Neurosurgery*, 82, E35-E39.
- CASENTINI, L., FORNEZZA, U., PERINI, Z., PERISSINOTTO, E. & COLOMBO, F. 2015. Multisession stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas. *J Neurosurg*, 122, 818-24.
- CHEN, M., FAN, Z., ZHENG, X., CAO, F. & WANG, L. 2016. Risk Factors of Acoustic Neuroma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*, 57, 776-83.
- CHIDAMBARAM, S., MACALUSO, D. & PANNULLO, S. C. 2020. Alopecia following cranial stereotactic radiosurgery: A comprehensive review of the literature. *J Clin Neurosci*, 80, 203-206.
- COHEN-INBAR, O. & SVIRI, G. E. 2018. Adaptive Hybrid Surgery: Paradigm Shift for Patient-centered Neurosurgery. *Rambam Maimonides Med J*, 9.
- COLLEN, C., AMPE, B., GEVAERT, T., MOENS, M., LINTHOUT, N., DE RIDDER, M., VERELLEN, D., D'HAENS, J. & STORME, G. 2011. Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 81, e503-e509.
- COMBS, S. E., ENGELHARD, C., KOPP, C., WIEDENMANN, N., SCHRAMM, O., PROKIC, V., DEBUS, J., MOLLS, M. & GROSU, A. L. 2015. Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas - pooled results from 3 large German centers. *Radiother Oncol*, 114, 378-83.
- COMBS, S. E., WELZEL, T., SCHULZ-ERTNER, D., HUBER, P. E. & DEBUS, J. 2010. Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, 193-200.
- COUGHLIN, A. R., WILLMAN, T. J. & GUBBELS, S. P. 2018. Systematic Review of Hearing Preservation After Radiotherapy for Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol*, 39, 273-283.
- COY, S., RASHID, R., STEMMER-RACHAMIMOV, A. & SANTAGATA, S. 2019. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol*.
- DE FOER, B., KENIS, C., VAN MELKEBEKE, D., VERCRUYSSSE, J.-P., SOMERS, T., POUILLON, M., OFFECIERS, E. & CASSELMAN, J. W.

2010. Pathology of the vestibulocochlear nerve. *European journal of radiology*, 74, 349-358.
- FEYER, P., MARANZANO, E., MOLASSIOTIS, A., CLARK-SNOW, R. A., ROILA, F., WARR, D. & OLVER, I. 2005. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer*, 13, 122-8.
- FISCHER DR. MED, S. 2007. *Zum Einfluss strahlentherapeutisch-medizinischer Parameter auf die Fatigue von Tumorpatienten: eine prospektive Studie.*
- FLICKINGER, J. C., KONDZIOLKA, D., NIRANJAN, A. & LUNSFORD, L. D. 2001. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *Journal of neurosurgery*, 94, 1-6.
- FORTNUM, H., O'NEILL, C., TAYLOR, R., LENTHALL, R., NIKOLOPOULOS, T., LIGHTFOOT, G., O'DONOGHUE, G., MASON, S., BAGULEY, D., JONES, H. & MULVANEY, C. 2009. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess*, 13, iii-iv, ix-xi, 1-154.
- FRIEDMAN, W. A., BRADSHAW, P., MYERS, A. & BOVA, F. J. 2006. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery*, 105, 657-661.
- GAUGHAN, R. K. & HARNER, S. G. 1993. Acoustic neuroma and pregnancy. *Am J Otol*, 14, 88-91.
- GÉRARD, M., JUMEAU, R., PICHON, B., BIAU, J., BLAIS, E., HORION, J. & NOËL, G. 2017. Hippocampus, brainstem and brain dose-volume constraints for fractionated 3-D radiotherapy and for stereotactic radiation therapy: Limits and perspectives. *Cancer Radiother*, 21, 636-647.
- GERRIETS, V. & KASI, A. 2020. Bevacizumab. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- GEVAERT, T., VERELLEN, D., TOURNEL, K., LINTHOUT, N., BRAL, S., ENGELS, B., COLLEN, C., DEPUYDT, T., DUCHATEAU, M., REYNDERS, T., STORME, G. & DE RIDDER, M. 2012. Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, 1627-35.
- GHILESCU VOICA, S. E. 2018. Cyberknife, Gamma-Knife oder "Linac-Knife"? *Der Patient - Zeitung des Klinikums Heidenheim.*
- GOLDBRUNNER, R., WELLER, M., REGIS, J., LUND-JOHANSEN, M., STAVRINOU, P., REUSS, D., EVANS, D. G., LEFRANC, F., SALLABANDA, K. & FALINI, A. 2020. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro-oncology*, 22, 31-45.
- GOLFINOS, J. G., HILL, T. C., ROKOSH, R., CHOUDHRY, O., SHINSEKI, M., MANSOURI, A., FRIEDMANN, D. R., THOMAS ROLAND, J., JR. & KONDZIOLKA, D. 2016. A matched cohort comparison of clinical outcomes following microsurgical resection or stereotactic radiosurgery for patients with small- and medium-sized vestibular schwannomas. *J Neurosurg*, 125, 1472-1482.
- GREENE, J. & AL-DHAHIR, M. A. 2020. Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- 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.

- HADJIPANAYIS, C. G., CARLSON, M. L., LINK, M. J., RAYAN, T. A., PARISH, J., ATKINS, T., ASHER, A. L., DUNN, I. F., CORRALES, C. E. & VAN GOMPEL, J. J. 2018. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on surgical resection for the treatment of patients with vestibular schwannomas. *Neurosurgery*, 82, E40-E43.
- HALL, J. W. 2007. *New handbook of auditory evoked responses*, Pearson.
- HALLIDAY, J., RUTHERFORD, S. A., MCCABE, M. G. & EVANS, D. G. 2018. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Rev Neurother*, 18, 29-39.
- HAMM, K., HEROLD, H. U., SURBER, G. & ROSAHL, S. 2017. Radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy of vestibular schwannoma. *Hno*, 65, 434-442.
- HASEGAWA, T., KIDA, Y., KATO, T., IIZUKA, H., KURAMITSU, S. & YAMAMOTO, T. 2013. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*, 118, 557-65.
- HAYHURST, C. & ZADEH, G. 2012. Tumor pseudoprogession following radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neuro-oncology*, 14, 87-92.
- HEMPEL, J. M., HEMPEL, E., WOWRA, B., SCHICHOR, C., MUACEVIC, A. & RIEDERER, A. 2006. Functional outcome after gamma knife treatment in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 263, 714-8.
- HENTSCHEL, M. A., HANNINK, G., STEENS, S. C. A., MULDER, J. J. S., ROVERS, M. M. & KUNST, H. P. M. 2021. Development of a model to predict vestibular schwannoma growth: An opportunity to introduce new wait and scan strategies. *Clin Otolaryngol*, 46, 273-283.
- HILL, R. 1987. *Cellular basis of radiotherapy*, New York, NY: Pergamon.
- HILLMAN, T. A., CHEN, D. A., QUIGLEY, M. & ARRIAGA, M. A. 2010. Acoustic tumor observation and failure to follow-up. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 142, 400-404.
- HITSELBERGER, W. E. & HOUSE, W. F. 1966. Classification of Acoustic Neuromas: Supplement to the Monograph on Transtemporal Bone Microsurgical Removal of Acoustic Neuromas. *Archives of Otolaryngology*, 84, 245-246.
- HOISTAD, D. L., MELNIK, G., MAMIKOGLU, B., BATTISTA, R., O'CONNOR, C. A. & WIET, R. J. 2001. Update on conservative management of acoustic neuroma. *Otol Neurotol*, 22, 682-5.
- HOSOKAWA, K., HOSOKAWA, S., TAKEBAYASHI, S. & MINETA, H. 2018. Trough-Shaped Audiograms Are Common in Patients with Acoustic Neuroma and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Audiol Neurootol*, 23, 58-62.
- HOUSE, J. W. & BRACKMANN, D. E. 1985. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93, 146-7.
- HUANG, C. F., TU, H. T., LIU, W. S. & LIN, L. Y. 2008. Gamma Knife surgery for trigeminal pain caused by benign brain tumors. *J Neurosurg*, 109 Suppl, 154-9.
- HUANG, W.-Y., LAI, S.-F., CHIU, H.-Y., CHANG, M., PLIKUS, M. V., CHAN, C.-C., CHEN, Y.-T., TSAO, P.-N., YANG, T.-L. & LEE, H.-S. 2017. Mobilizing transit-amplifying cell-derived ectopic progenitors prevents hair loss from chemotherapy or radiation therapy. *Cancer research*, 77, 6083-6096.

- IWAI, Y., YAMANAKA, K., SHIOTANI, M. & UYAMA, T. 2003. Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. *Neurosurgery*, 53, 282-288.
- KAPOOR, S., BATRA, S., CARSON, K., SHUCK, J., KHARKAR, S., GANDHI, R., JACKSON, J., WEMMER, J., TEREZAKIS, S., SHOKEK, O., KLEINBERG, L. & RIGAMONTI, D. 2011. Long-term outcomes of vestibular schwannomas treated with fractionated stereotactic radiotherapy: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81, 647-53.
- KENTALA, E. & PYYKKÖ, I. 2001. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx*, 28, 15-22.
- KHATTAB, M. H., SHERRY, A. D., WHITAKER, R., WHARTON, D. M., WEAVER, K. D., CHAMBLESS, L. B., CMELAK, A. J. & ATTIA, A. 2019. A Retrospective Cohort Study of Longitudinal Audiologic Assessment in Single and Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery*, 85, E1078-e1083.
- KIRKPATRICK, J. P., SOLTYS, S. G., LO, S. S., BEAL, K., SHRIEVE, D. C. & BROWN, P. D. 2017. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro Oncol*, 19, ii38-ii49.
- KOOS, W. T., DAY, J. D., MATULA, C. & LEVY, D. I. 1998. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *Journal of neurosurgery*, 88, 506-512.
- 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*, 159, 535-542.
- LEKSELL, L. 1971. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand*, 137, 763-5.
- LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 797-803.
- LEON, J., LEHRER, E. J., PETERSON, J., VALLOW, L., RUIZ-GARCIA, H., HADLEY, A., HERCHKO, S., LUNDY, L., CHAICHANA, K., VIBHUTE, P., SHEEHAN, J. P. & TRIFILETTI, D. M. 2019. Observation or stereotactic radiosurgery for newly diagnosed vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. *J Radiosurg SBRT*, 6, 91-100.
- LIN, D., HEGARTY, J. L., FISCHBEIN, N. J. & JACKLER, R. K. 2005. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131, 241-4.
- LO, A., AYRE, G., MA, R., HSU, F., AKAGAMI, R., MCKENZIE, M., VALEV, B., GETE, E., VALLIERES, I. & NICHOL, A. 2018. Population-Based Study of Stereotactic Radiosurgery or Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for Vestibular Schwannoma: Long-Term Outcomes and Toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 100, 443-451.
- LOEFER, J. S., SIDDON, R. L., WEN, P. Y., NEDZI, L. A. & ALEXANDER III, E. 1990. Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiotherapy and Oncology*, 17, 311-321.
- LUNSFORD, L. D., NIRANJAN, A., FLICKINGER, J. C., MAITZ, A. & KONDZIOLKA, D. 2005. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *Journal of neurosurgery*, 102, 195-199.

- MAHADEVAN, A., FLOYD, S., WONG, E., CHEN, C. & KASPER, E. 2011. Clinical outcome after hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT) for benign skull base tumors. *Comput Aided Surg*, 16, 112-20.
- MAHADEVAN, A., SAMPSON, C., LAROSA, S., FLOYD, S. R., WONG, E. T., UHLMANN, E. J., SENGUPTA, S. & KASPER, E. M. 2015. Dosimetric analysis of the alopecia preventing effect of hippocampus sparing whole brain radiation therapy. *Radiation Oncology*, 10, 1-7.
- MAHBOUBI, H., SAHYOUNI, R., MOSHTAGHI, O., TADOKORO, K., GHAVAMI, Y., ZIAI, K., LIN, H. W. & DJALILIAN, H. R. 2017. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 157, 7-15.
- MARINELLI, J. P., LOHSE, C. M. & CARLSON, M. L. 2018. Incidence of Vestibular Schwannoma over the Past Half-Century: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 159, 717-723.
- MATSUKA, Y., FORT, E. T. & MERRILL, R. L. 2000. Trigeminal neuralgia due to an acoustic neuroma in the cerebellopontine angle. *J Orolfac Pain*, 14, 147-51.
- MATTHIES, C. & SAMII, M. 1997. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*, 40, 1-9; discussion 9-10.
- MAY N. TSAO MD, A. S. M., WEI XU, ANTONIO DE SALLES MD, MOTOHIRO HAYASHI,, MARC LEVIVIER MD, L. M. P., ROBERTO MARTINEZ MD, JEAN RÉGIS MD, SAM RYU MD, & MSC, B. J. S. M. A. I. P. 2017. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline.
- MCCLELLAND III, S., KIM, E., MURPHY, J. D. & JABOIN, J. J. 2017. Operative mortality rates of acoustic neuroma surgery: a national cancer database analysis. *Otology & Neurotology*, 38, 751-753.
- MEIJER, O. W., VANDERTOP, W. P., BAAYEN, J. C. & SLOTMAN, B. J. 2003. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56, 1390-6.
- MILLER, L. E., BRANT, J. A., NAPLES, J. G., BIGELOW, D. C., LEE, J. Y. K. & RUCKENSTEIN, M. J. 2020. Quality of Life in Vestibular Schwannoma Patients: A Longitudinal Study. *Otol Neurotol*, 41, e256-e261.
- MINDERMANN, T. & SCHLEGEL, I. 2013. Grading of vestibular schwannomas and corresponding tumor volumes: ramifications for radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 155, 71-4; discussion 74.
- MINNITI, G., SCARINGI, C., PAOLINI, S., LANZETTA, G., ROMANO, A., CICONE, F., OSTI, M., ENRICI, R. M. & ESPOSITO, V. 2016. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95, 1142-8.
- MOFFAT, D. A., BAGULEY, D. M., VON BLUMENTHAL, H., IRVING, R. M. & HARDY, D. G. 1994. Sudden deafness in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol*, 108, 116-9.
- MORTON, R. P., ACKERMAN, P. D., PISANSKY, M. T., KREZALEK, M., LEONETTI, J. P., RAFFIN, M. J. & ANDERSON, D. E. 2011. Prognostic factors for the incidence and recovery of delayed facial nerve palsy after vestibular schwannoma resection. *Journal of neurosurgery*, 114, 375-380.

- MURPHY, E. S. & SUH, J. H. 2011. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79, 985-997.
- MUZEVIC, D., LEGCEVIC, J., SPLAVSKI, B. & CAYÉ-THOMASEN, P. 2014. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd009897.
- MYRSETH, E., MØLLER, P., PEDERSEN, P.-H. & LUND-JOHANSEN, M. 2009. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery*, 64, 654-663.
- NAGERIS, B. I. & POPOVTZER, A. 2003. Acoustic neuroma in patients with completely resolved sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112, 395-7.
- NEVES CAVADA, M., FOOK-HO LEE, M., JUFAS, N. E., HARVEY, R. J. & PATEL, N. P. 2021. Intracanalicular Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutics Outcomes. *Otol Neurotol*, 42, 351-362.
- NGUYEN, T., DUONG, C., SHEPPARD, J. P., LEE, S. J., KISHAN, A. U., LEE, P., TENN, S., CHIN, R., KAPREALIAN, T. B. & YANG, I. 2018. Hypofractionated stereotactic radiotherapy of five fractions with linear accelerator for vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*, 166, 116-123.
- NIU, N. N., NIEMIERKO, A., LARVIE, M., CURTIN, H., LOEFFLER, J. S., MCKENNA, M. J. & SHIH, H. A. 2014. Pretreatment growth rate predicts radiation response in vestibular schwannomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 89, 113-119.
- OGAWA, K., KANZAKI, J., OGAWA, S., TSUCHIHASHI, N. & INOUE, Y. 1991. Acoustic neuromas presenting as sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl*, 487, 138-43.
- PALDOR, I., CHEN, A. S. & KAYE, A. H. 2016. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 32, 1-8.
- PATEL, M. A., MARCISCANO, A. E., HU, C., JUSUÉ-TORRES, I., GARG, R., RASHID, A., FRANCIS, H. W., LIM, M., REDMOND, K. J., RIGAMONTI, D. & KLEINBERG, L. R. 2017. Long-term Treatment Response and Patient Outcomes for Vestibular Schwannoma Patients Treated with Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy. *Front Oncol*, 7, 200.
- PERSSON, O., BARTEK, J., JR., SHALOM, N. B., WANGERID, T., JAKOLA, A. S. & FÖRANDER, P. 2017. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*, 159, 1013-1021.
- PETIT, J. H., HUDES, R. S., CHEN, T. T., EISENBERG, H. M., SIMARD, J. M. & CHIN, L. S. 2001. Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. *Neurosurgery*, 49, 1299-306; discussion 1306-7.
- 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.
- POLLOCK, B. E. 2006. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery*, 58, 241-248.
- POWELL, S. & MCMILLAN, T. J. 1990. DNA damage and repair following treatment with ionizing radiation. *Radiother Oncol*, 19, 95-108.

- PROPP, J. M., MCCARTHY, B. J., DAVIS, F. G. & PRESTON-MARTIN, S. 2006. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*, 8, 1-11.
- PUATAWEEPONG, P., DHANACHAI, M., DANGPRASERT, S., NARKWONG, L., SITATHANEE, C., SAWANGSILPA, T., JANWITYANUJIT, T. & YONGVITHISATID, P. 2014. Linac-based stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: comparative observations of 139 patients treated at a single institution. *J Radiat Res*, 55, 351-8.
- RAMAKRISHNA, N., ROSCA, F., FRIESEN, S., TEZCANLI, E., ZYGMANSZKI, P. & HACKER, F. 2010. A clinical comparison of patient setup and intra-fraction motion using frame-based radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. *Radiother Oncol*, 95, 109-15.
- RAUT, V. V., WALSH, R. M., BATH, A. P., BANCE, M. L., GUHA, A., TATOR, C. H. & RUTKA, J. A. 2004. Conservative management of vestibular schwannomas - second review of a prospective longitudinal study. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 29, 505-14.
- REZNITSKY, M., PETERSEN, M., WEST, N., STANGERUP, S. E. & CAYE-THOMASEN, P. 2019. Epidemiology Of Vestibular Schwannomas - Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. *Clin Epidemiol*, 11, 981-986.
- ROOSLI, C., LINTHICUM JR, F. H., CUREOGLU, S. & MERCHANT, S. N. 2012. What is the site of origin of cochleovestibular schwannomas? *Audiology and Neurotology*, 17, 121-125.
- ROSAHL, S., BOHR, C., LELL, M., HAMM, K. & IRO, H. 2017. Diagnosis and Management of Vestibular Schwannomas - An Interdisciplinary Challenge. *Laryngorhinootologie*, 96, S152-s182.
- RUEß, D., PÖHLMANN, L., GRAU, S., HAMISCH, C., HOEVELS, M., TREUER, H., BAUES, C., KOCHER, M. & RUGE, M. 2020. Outcome and toxicity analysis of single dose stereotactic radiosurgery in vestibular schwannoma based on the Koos grading system. *Sci Rep*, 10, 9309.
- RUTHERFORD, S. & KING, A. 2005. Vestibular schwannoma management: what is the 'best' option? *British journal of neurosurgery*, 19, 309-316.
- SAUNDERS, J. E., LUXFORD, W. M., DEVGAN, K. K. & FETTERMAN, B. L. 1995. Sudden hearing loss in acoustic neuroma patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113, 23-31.
- SCHLACHTER, M., RAIDOU, R. G., MUREN, L. P., PREIM, B., PUTORA, P. M. & BÜHLER, K. 2019. State-of-the-Art Report: Visual Computing in Radiation Therapy Planning. *Computer Graphics Forum*, 38, 753-779.
- SEKHAR, L. N., TARIQ, F. & FERREIRA, M. 2012. Giant acoustic neuromas and their treatment. *World neurosurgery*, 77, 629-630.
- SELESNICK, S. H., JACKLER, R. K. & PITTS, L. W. 1993. The changing clinical presentation of acoustic tumors in the MRI era. *Laryngoscope*, 103, 431-6.
- STANGERUP, S. E., TOS, M., THOMSEN, J. & CAYE-THOMASEN, P. 2010. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery*, 67, 1335-40; discussion 1340.
- SUZUKI, M., SAKAI, T., HIRAKAWA, K., OYA, T., YAJIN, K., HARADA, Y. & KANZAKI, J. 1987. Acoustic neuroma presenting with sudden and fluctuating hearing loss--a case report. *Auris Nasus Larynx*, 14, 165-70.
- SWEENEY, A. D., CARLSON, M. L., EHTESHAM, M., THOMPSON, R. C. & HAYNES, D. S. 2014. Surgical approaches for vestibular schwannoma. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 2, 256-264.

- TROTTI, A., BYHARDT, R., STETZ, J., GWEDE, C., CORN, B., FU, K., GUNDERSON, L., MCCORMICK, B., MORRIS, M. & RICH, T. 2000. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 47, 13-47.
- UDAWATTA, M., KWAN, I., PREET, K., NGUYEN, T., ONG, V., SHEPPARD, J. P., DUONG, C., ROMIYO, P., LEE, P., TENN, S., KAPREALIAN, T., GOPEN, Q. & YANG, I. 2019. Hearing Preservation for Vestibular Schwannomas Treated with Stereotactic Radiosurgery or Fractionated Stereotactic Radiotherapy. *World Neurosurg*, 129, e303-e310.
- UNGER, F., WALCH, C., PAPAETHYMIU, G., EUSTACCHIO, S., FEICHTINGER, K., QUEHENBERGER, F. & PENDL, G. 2002. Long term results of radiosurgery for vestibular schwannomas. *Zentralbl Neurochir*, 63, 52-8.
- VAN DE LANGENBERG, R., DOHMEN, A. J., DE BONDT, B. J., NELEMANS, P. J., BAUMERT, B. G. & STOKROOS, R. J. 2012. Volume changes after stereotactic LINAC radiotherapy in vestibular schwannoma: control rate and growth patterns. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 84, 343-349.
- VARUGHESE, J. K., BREIVIK, C. N., WENTZEL-LARSEN, T. & LUND-JOHANSEN, M. 2012. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *J Neurosurg*, 116, 706-12.
- VESPER, J., BÖLKE, E., WILLE, C., GERBER, P., MATUSCHEK, C., PEIPER, M., STEIGER, H., BUDACH, W. & LAMMERING, G. 2009. Current concepts in stereotactic radiosurgery-a neurosurgical and radiooncological point of view. *European journal of medical research*, 14, 93.
- WAGE, J., MIGNANO, J. & WU, J. 2021. Tufts Medical Center Experience With Long-Term Follow-Up of Vestibular Schwannoma Treated With Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery: Novel Finding of Delayed Pseudoprogression. *Advances in Radiation Oncology*, 6, 100687.
- WALSH, R. M., BATH, A. P., BANCE, M. L., KELLER, A., TATOR, C. H. & RUTKA, J. A. 2000. The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 25, 28-39.
- WANGERID, T., BARTEK, J., JR., SVENSSON, M. & FÖRANDER, P. 2014. Long-term quality of life and tumour control following gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Acta Neurochir (Wien)*, 156, 389-96.
- WERNER-WASIK, M., RUDOLER, S., PRESTON, P. E., HAUCK, W. W., DOWNES, B. M., LEEPER, D., ANDREWS, D., CORN, B. W. & CURRAN, W. J. 1999. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 43, 299-304.
- ZABAGLO, M. & DREYER, M. A. 2020. Neuroma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.

X. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir den erfolgreichen Abschluss meines Studiums und dieser Doktorarbeit ermöglicht haben.

Frau Prof. Dr. Cordula Petersen danke ich für die Möglichkeit diese Promotion an ihrer Klinik zu verfassen und mir individuellen Spielraum und kontinuierliche Unterstützung in ihrer Ausarbeitung zu bieten.

Herrn Dr. Marvin Henze danke ich für seinen unermüdlichen Einsatz und stete Hilfsbereitschaft für meine thematische und praktische Einarbeitung, ideelle Anregungen und die freundschaftliche und persönliche Arbeitsatmosphäre, trotz höchster eigener beruflicher und privater Beanspruchung.

Herrn Prof. Dr. Regelsberger danke ich für die Vermittlung der Arbeit unter persönlichem Einsatz und ideelle Hilfestellung.

Herrn Prof. Dr. Martin Funovics danke ich für weiterführende wissenschaftliche und menschliche Ausbildung, Motivation und Zeit, die mir das Verfassen der Promotion erheblich erleichterte.

Frau Dr. Julia Deinsberger danke ich für die Einführung in Grundlagen der Statistik. Meinen Freunden, im Besonderen Michael Gebauer, Max Bossemeyer, Albert von der Lieth, Julian Gutsfeld, Sissy Waschkowski, Maya Reinecke und Christian Winkler danke ich für fruchtbare Gespräche, Hilfestellung in allen Lebenslagen, Zeit und Verständnis.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern und Geschwistern, allen voran meinem Vater Prof. Dr. Ernst Hauck und Bruder Lars Albert Hauck, für die immerwährende Unterstützung in jedweden Belangen auch in schwierigen Zeiten. Ohne euer Zutun hätte meine Ausbildung niemals einen so glücklichen Abschluss finden können.

Zuletzt danke ich Frau Dr. Theresa-Marie Dachs, die mir in ihrer Konstanz, Leistungsbereitschaft und ihrem Durchhaltewillen stets ein leuchtendes Vorbild war, mir viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte und mich in harten Zeiten zu stützen wusste.

XI. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Publikationen

Hauck et al. Endovascular Stent-Graft Repair of the Ascending Aorta: Assessment of a Specific Novel Stent-Graft Design in Phantom, Cadaveric, and Clinical Application. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021 Sep;44(9):1448-1455. doi: 10.1007/s00270-021-02859-5. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34180002; PMCID: PMC8382630.

XII. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: