

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
des HELIOS Klinikums Berlin-Buch

DISSERTATION

Subjektive Beeinträchtigung und objektive funktionsdiagnostische  
Befunde vestibulärer Störungen bei Vestibularisschwannom

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paris Papakostas

aus Nikosia/Zypern

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abstrakt .....	VII
Abstract .....	IX
1. Einleitung .....	1
1.1 Vestibularisschwannome – Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese .....	1
1.2 Diagnostische Verfahren bei Vestibularisschwannomen .....	2
1.2.1 Bildgebung .....	2
1.2.2 Audiologische Diagnostik .....	4
1.2.3 Vestibuläre Diagnostik .....	5
1.3 Therapeutische Optionen bei Vestibularisschwannomen .....	12
1.4 Lebensqualität .....	12
1.4.1 Lebensqualität bei Vestibularisschwannom-Patienten .....	12
1.4.2 Der Dizziness-Handicap-Inventory (DHI) .....	13
1.4.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) .....	14
1.5 Zielsetzung und Hypothesen .....	14
2. Material und Methode .....	16
2.1 Rekrutierung und Einschlusskriterien .....	16
2.2 Bildgebung und Stadieneinteilung .....	16
2.3 Diagnostik des VOR mittels vKIT .....	18
2.4 Bestimmung der Lebensqualität .....	20
2.4.1 Dizziness Handicap Inventory – Deutsche Version .....	20
2.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D).....	21
2.5 Datenauswertung .....	21
3. Ergebnisse .....	23
3.1 Stadieneinteilung und Fundussituation .....	23
3.2 Video-Kopfimpulstest (vKIT) .....	24
3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D).....	27
3.4 Dizziness Handicap Inventory (DHI).....	30
3.5 Vergleich objektiver VOR-Diagnostik mit der Lebensqualität.....	33
4. Diskussion .....	35

4.1 Hintergrund .....	35
4.2 Subjektive Beeinträchtigung .....	36
4.2.1 Dizziness Handicap Inventory .....	36
4.2.2 Dizziness Handicap Inventory in Relation zum Tumorstadium und Erreichen des Fundus	37
4.2.3 Dizziness Handicap Inventory in Bezug auf den Video-Kopfimpulstest .....	37
4.2.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) .....	37
4.2.5 HADS-D in Relation zum Tumorstadium und zur Funduserreichung.....	39
4.2.6 HADS-D in Relation auf Ergebnisse des Video-Kopfimpulstests.....	39
4.2.7 Korrelation des DHI und des HADS-D.....	39
4.3 Objektive funktionsdiagnostische Befunde.....	40
4.3.1 Video-Kopfimpulstest .....	40
4.3.2 Der vKIT in Relation zum Tumorstadium und zur Funduserreichung .....	41
5. Zusammenfassung.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	46
Lebenslauf .....	64
Eidesstattliche Versicherung .....	65
Danksagung.....	66

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b>	Tumorklassifikation nach Koos	17
<b>Tabelle 2:</b>	Verteilung nach Tumorstadium und Erreichen des Fundus durch den Tumor	24
<b>Tabelle 3:</b>	Richtig negative (blau) und richtig positive (gelb) Ergebnisse des vKIT	24
<b>Tabelle 4:</b>	Übersicht des vKIT in Bezug auf das Funduserreichen	26
<b>Tabelle 5:</b>	DHI <sub>Subscore</sub> in Bezug auf das Tumorstadium	31
<b>Tabelle 6:</b>	DHI <sub>Subscore</sub> in Bezug auf das Funduserreichen	33
<b>Tabelle 7:</b>	Übersicht der vKIT-Ergebnisse in Relation zum DHI-Score	34
<b>Tabelle 8:</b>	Übersicht über vKIT-Ergebnisse in Relation zum HADS-D-Score	34

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> cMRT: T2-Wichtung	3
<b>Abbildung 2:</b> T1-Wichtung vor Gadoliniumgabe	3
<b>Abbildung 3:</b> T1-Wichtung nach intravenöser Gadoliniumgabe	4
<b>Abbildung 4:</b> Die bilaterale Verschaltung des vestibulookulären Reflexes	6
<b>Abbildung 5:</b> Video-KIT zur Untersuchung des VOR	10
<b>Abbildung 6:</b> Dokumentation einer Messung bei pathologischem vKIT	10
<b>Abbildung 7:</b> Pathologischer vKIT mit Covert- (roter Pfeil) und Overt-Sakkade (gelber Pfeil)	11
<b>Abbildung 8:</b> Tumorklassifikation und Abbildung nach Koos	17
<b>Abbildung 9:</b> EyeSeeCam-Videookulographiebrille	19
<b>Abbildung 10:</b> Durchführung des vKIT in unserem Labor	20
<b>Abbildung 11:</b> Verteilung der Patienten nach Tumorstadium	23
<b>Abbildung 12:</b> Übersicht des vKIT in Bezug auf das Tumorstadium	25
<b>Abbildung 13:</b> vKIT-Ergebnisse in Relation zum Erreichen des Fundus durch den Tumor	26
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung nach Tumorstadium und HADS-D/A <sub>Subscore</sub>	28
<b>Abbildung 15:</b> Verteilung nach Tumorstadium und HADS-D/D <sub>Subscore</sub>	28
<b>Abbildung 16:</b> Verteilung nach Funduserreichen und HADS-D/A <sub>Subscore</sub>	29
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung nach Funduserreichen und HADS-D/D <sub>Subscore</sub>	30
<b>Abbildung 18:</b> DHI <sub>Gesamtscore</sub> in Bezug auf das Tumorstadium	31
<b>Abbildung 19:</b> DHI <sub>Gesamtscore</sub> in Bezug auf das Funduserreichen	32

## Abkürzungsverzeichnis

<b>aVOR</b>	angulärer Vestibulookulärer Reflex
<b>DHI</b>	Dizziness-Handicap-Inventory
<b>DHI<sub>Gesamtscore</sub></b>	Gesamtscore des Dizziness-Handicap-Inventory
<b>DHI<sub>Subscore-E</sub></b>	Subscore der emotionalen Skala des DHI
<b>DHI<sub>Subscore-F</sub></b>	Subscore der funktionellen Skala des DHI
<b>DHI<sub>Subscore-P</sub></b>	Subscore der physikalischen Skala des DHI
<b>Evtl.</b>	Eventuell
<b>FAEP</b>	Frühe Akustische Evozierte Potentiale
<b>HADS-D</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
<b>HADS-D/D</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version, Depressions-Skala
<b>HADS-D/A</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version, Angst-Skala
<b>HIT</b>	Head-Impulse-Test
<b>vHIT</b>	Video Head-Impulse-Test
<b>Hz</b>	Hertz (SI-System)
<b>KIT</b>	Kopf-Impuls-Test
<b>vKIT</b>	Video-Kopf-Impuls-Test
<b>LARP</b>	Left Anterior Right Posterior
<b>cMRT</b>	craniale Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>RALP</b>	Right Anterior Left Posterior
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>VEMP</b>	Vestibulär Evozierte Myogene Potentiale
<b>cVEMP</b>	cervikal Vestibulär Evozierte Myogene Potentiale
<b>oVEMP</b>	okular Vestibulär Evozierte Myogene Potentiale

<b>VOR</b>	Vestibulookulärer Reflex
<b>hVOR</b>	horizontaler Vestibulookulärer Reflex
<b>tVOR</b>	torsionaler Vestibulookulärer Reflex
<b>vVOR</b>	vertikaler Vestibulookulärer Reflex
<b>VS</b>	Vestibularisschwannom

## **Abstrakt**

Das Vestibularisschwannom (VS) ist eine gutartige, proliferative Erkrankung, die von den sogenannten Schwannschen Zellen ausgeht, welche die Myelinscheide bilden. VS werden durch das Ausüben von Druck auf nervale Strukturen symptomatisch. Die Symptome hängen von der Lokalisation und Größe des VS ab und können einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben. Schwindel ist der stärkste Prädiktor für eine reduzierte Lebensqualität bei VS-Patienten. Ziel dieser prospektiven Studie war die Korrelation objektiver vestibulärer Befunde mit der subjektiven Beeinträchtigung der VS-Patienten.

## **Patienten und Methoden**

In die Studie wurden 189 Patienten mit einem einseitigen, sporadisch aufgetretenen VS eingebunden. Als objektive Parameter wurden der Gain und das Auftreten von Sakkaden im Video-Kopfimpulstest (vKIT) sowie das Tumorstadium und die Fundusobliteration des Meatus acusticus internus durch das VS erfasst. Subjektive Parameter schlossen den Score des *Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)* und den *Hospital-Anxiety and Depression Scale (HADS)* ein, die statistisch ausgewertet wurden.

## **Ergebnisse**

Gemäß der Koos-Klassifikation bestand bei 70 % aller VS-Patienten ein T1/T2-Stadium und bei 30 % ein T3/T4-Stadium. In 31 % der Fälle fand sich ein pathologischer vKIT. Der DHI-Score ergab bei 45 % der Patienten kein Handicap und der HADS-Score in 74 % der Fälle ein unauffälliges Ergebnis. Es wurde keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im vKIT und dem VS-Stadium oder einer Fundusobliteration durch das VS festgestellt. Auch ein Zusammenhang zwischen DHI- und HADS-Scores einerseits sowie VS-Stadium, Fundusobliteration oder vKIT andererseits konnte nicht beobachtet werden.

## **Diskussion**

Als Bestandteil des therapeutischen Managements von VS gewinnt die konservative Behandlung des VS im Sinne der sog. „*Wait-and-watch*“-Strategie zunehmend an Popularität. Die vorliegende Studie wurde durch objektive Daten erweitert und aus vKIT-Ergebnissen sowie Fragebogenanalysen, bisherigen Kenntnissen über das VS und die hierdurch verursachte subjektive Beeinträchtigung der Patienten gewonnen.



Die Kombination der Selbstbeurteilungsfragebögen DHI und HADS bietet eine integrierte Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung und kann als ein diagnostisches Instrument im Rahmen der ersten Einschätzung und Therapieplanung, aber auch als Verlaufskontrolle gelten.

Der vKIT ist nicht als alleinige Untersuchung zur Diagnose des VS geeignet.

Die mittels vKIT gemessene Vestibularfunktion korrelierte nicht mit der Größe des VS. Daher kann aus dem Vorhandensein eines pathologischen Befundes im vKIT nicht auf die Tumorgröße geschlossen werden. Die Lebensqualität war weder von der VS-Größe und der Funduserreichung noch vom Ausmaß der Pathologie im vKIT abhängig. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die objektiven vestibulären Befunde nicht mit der subjektiven Beeinträchtigung bei VS-Patienten korrelieren.

## **Abstract**

Vestibular schwannoma (VS) is a benign, proliferative disease arising from the Schwann cells that form the myelin sheath. VS cause symptoms depending on the localization and size by exerting pressure on neural structures and can have a negative impact on patients' quality of life. Vertigo is the strongest predictive factor for a reduced quality of life in VS-patients. Aim of this prospective study was to correlate objective parameters with the subjective impairment of the VS-patients.

## **Patient and methods**

A total of 189 patients with an ipsilateral sporadic VS were included in the study. A pathological Video-Head-Impulse-Test (vHIT), the stadium of the tumor and the obliteration of the fundus of the meatus acusticus internus by the VS were acquired as objective parameters. The subjective parameters included the score of the *Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)* and of the *Hospital-Anxiety and Depression Scale (HADS)*, that were statistically analysed.

## **Results**

According to the Koos-Classifikation 70 % of the VS-patients had a T1/T2-Stadium and 30% of the patients a T3/T4-Stadium. In 31 % of the cases the vHIT was pathologic. The DHI showed no handicap in 45 %, and 74 % of the patients did not have a pathological score in the HADS. There was no correlation between the results of the vHIT and the VS-stadium or an obliteration of the fundus. A correlation between the DHI- and HADS-scores and the VS-stadium, obliteration of the fundus or the vHIT could not be observed.

## **Discussion**

The "wait and watch" approach for the therapeutic management of VS, gains popularity. The study expands current knowledge about the VS with objective data and analyses of questionnaires from the patients' perspective. The combination of the DHI and the HADS allows an evaluation of the subjective impairment and can be used as a diagnostic tool for first assessment, planning of therapy but also for the follow-up. The vHIT is insufficient as single diagnostic instrument but can be used as a first examination to evaluate the vestibular function in VS-patients. The results of the vHIT did not correlate with the size of the VS. Therefore, it is not possible to determine the size of the VS by the presence of a pathologic result in the vHIT. A reduced quality of life in patients with VS did not correlate with the tumor size, the obliteration of the fundus or pathological vHIT-

results. In summary, objective vestibular results did not correlate with subjective impairments of VS-patients.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Vestibularisschwannome – Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese**

Das Vestibularisschwannom (VS) ist ein neuroektodermaler, meist sporadisch und unilateral auftretender, gutartiger Tumor des inneren Gehörgangs bzw. des Kleinhirnbrückenwinkels. Bilaterale VS treten bei weniger als 5 % der Patienten auf und sind mit der autosomal-dominant vererbten Neurofibromatose Typ 2 assoziiert. Eine Mutation des Neurofibromin-2-Gens auf dem Chromosom 22q12-2, welches die Schwann-Zellproduktion negativ reguliert, ist dabei ursächlich (1). Diese Mutation führt zu einer Funktionsstörung des Suppressorproteins Merlin mit einer hieraus resultierenden Überproduktion von Schwann-Zellen des betroffenen Trägers (2). Eine reduzierte Expression und Produktion des Merlin-Proteins konnte auch im Gewebe von sporadisch auftretenden VS nachgewiesen werden (3). Der Tumor geht von den peripheren Schwann-Zellen des Nervus vestibulocochlearis aus und betrifft ca. 90 % aller Nervenscheidentumoren (4). Mit einem Anteil von 80-90 % an allen Kleinhirnbrückenwinkeltumoren ist das VS der häufigste Tumor dieser anatomischen Region (5, 6). Der Anteil von VS bezogen auf alle intrakraniellen Tumoren beträgt 6-10 % (6, 7). Topografischer Ursprung ist am häufigsten die Pars vestibularis inferior (70-80 %), die Pars vestibularis superior (20-30 %) und der Nervus cochlearis (1 %) hingegen sind seltener betroffen (8, 9). Die in der Literatur angegebene durchschnittliche Wachstumsrate des VS beträgt 1-2 mm/Jahr, obwohl es kein definiertes Wachstumsmuster gibt (10, 11).

Der histologische Aufbau des VS wurde erstmals 1920 von Nils Ragnar Antoni beschrieben (12). Mikroskopisch zeigten sich zwei unterschiedliche Muster der zellulären Architektur des VS, die später als Antoni-A- und Antoni-B-Regionen klassifiziert wurden. Die Antoni-A-Regionen sind zellreich mit parallel angeordneten Zellen und palisadenförmigen Kernen. Im Gegensatz hierzu sind die Antoni-B-Regionen zellarm und das Volumen der Region variiert. Veränderte Tumorareale mit herdförmigen fettigen Degenerationsarealen und mikrozystisch aufgelockertem Retikulinfasernetz sind weitere Charakteristika der Antoni-B-Regionen (1, 13).

Die Inzidenzrate des diagnostizierten, sporadischen Vestibularisschwannoms ist über die letzten Jahrzehnte durch das gesteigerte Bewusstsein für VS in Kombination mit der Verfügbarkeit und dem größeren Detailauflösungsvermögen der Kernspintomographie des Schädels (cMRT) deutlich angestiegen (14) und befindet sich aktuell bei 0,2-1,9/100,000 (4, 7, 14). Der Altersmedian liegt um das 50. Lebensjahr und die Prävalenz ist für beide Geschlechter gleich (15). Durch das progressive Tumorwachstum und die Lokalisation (siehe auch Kapitel 3.1) entstehen trotz des

histologisch gutartigen Charakters des VS eine lokale Destruktion und Dysfunktion der umgebenden Strukturen. Neben der Störung der Mikrozirkulation durch Nervenkompression verursacht das VS Labyrinthschäden durch Freisetzung von Toxinen oder Kaliumionen mit resultierender Degeneration des Corti-Organs und der Stria vascularis sowie Veränderungen der Innenohrhomöostase und des sekundären endolymphatischen Hydrops (16-18). Diese Pathomechanismen führen zu klinischen Symptomen, wie einseitigem Hörverlust (50-84 %), Schwindel (5-50 %), Tinnitus (8-40 %), Hörsturz (6-15 %), peripherer Fazialisparese (1-5 %), hemifazialem Spasmus (0,4 %) und Hypästhesie im Bereich des äußeren Gehörgangs (0,1 %) (6, 19, 20).

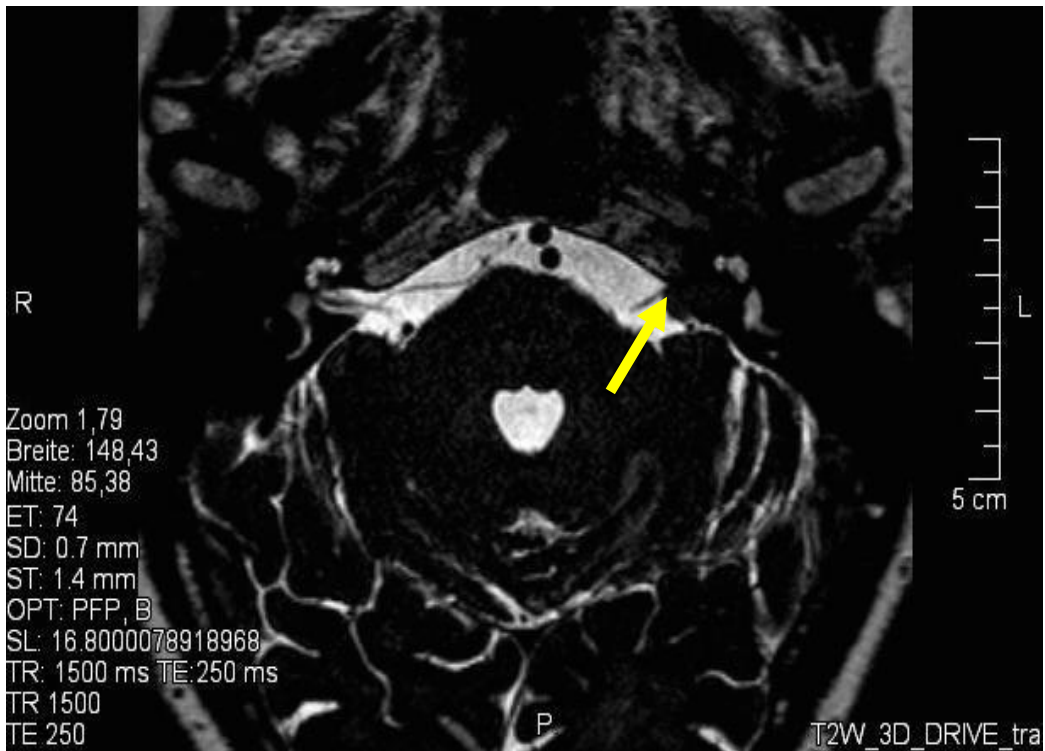
## **1.2 Diagnostische Verfahren bei Vestibularisschwannomen**

### **1.2.1 Bildgebung**

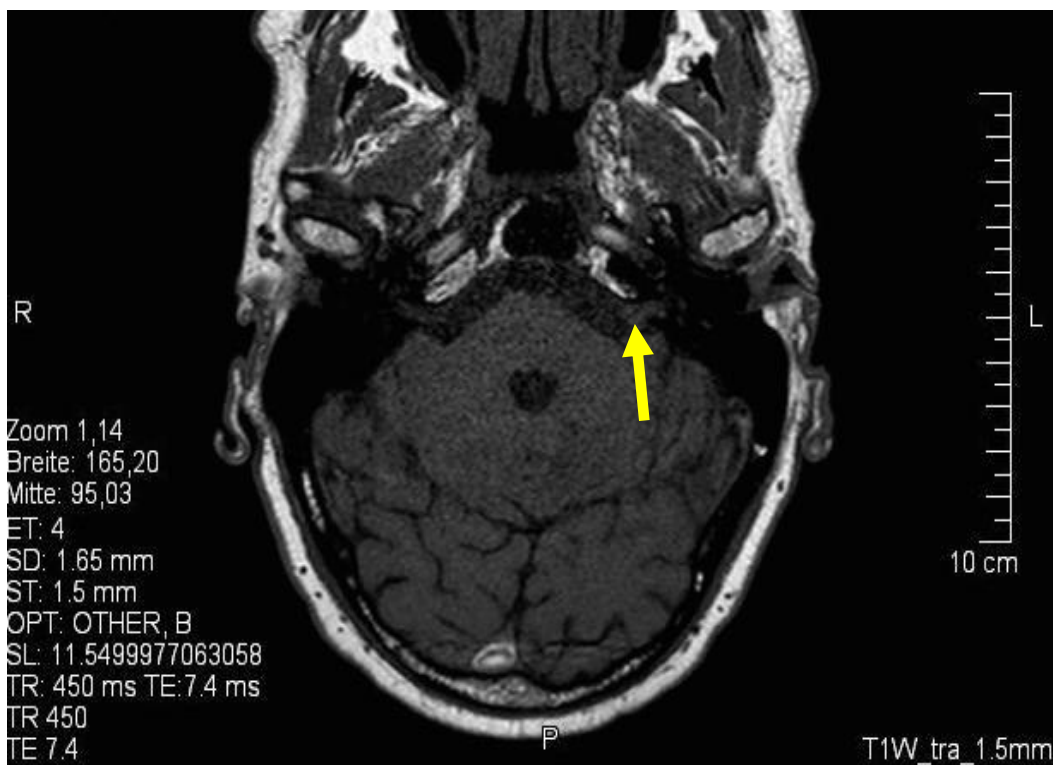
Die Anamnese, die differenzierte klinische Untersuchung sowie die audiologische und otoneurologische Diagnostik können nur indirekte diagnostische Hinweise auf ein VS geben. Die eigentliche Diagnosestellung erfolgt mittels cMRT nach Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung liegt bei fast 100 %. Erforderlich ist eine hochaufgelöste T2-gewichtete Messung in Kombination mit hochaufgelösten T1-gewichteten Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe (21).

In der T2-gewichteten Messung (**Abbildung 1**) zeigt sich das VS im Vergleich zum Hirngewebe als vorwiegend leicht hyperintens und in der nativen T1-gewichteten Sequenz vor Kontrastmittelgabe (**Abbildung 2**) als hypo- oder isointens. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe (**Abbildung 3**) wird ein deutliches Enhancement sichtbar (22).

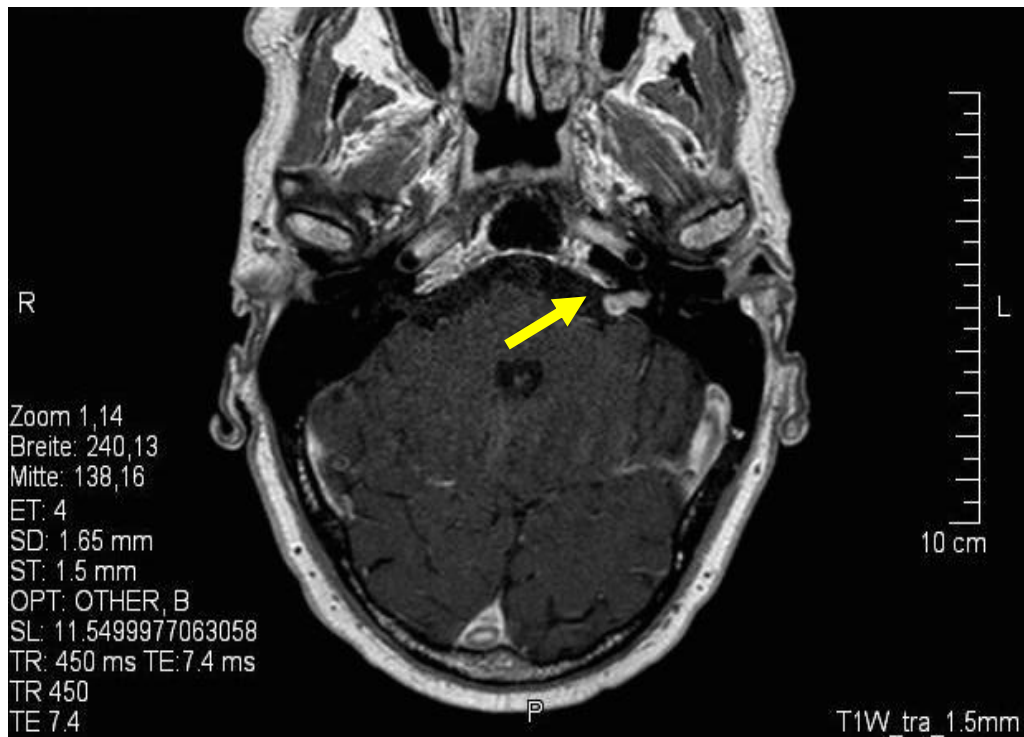
Neben der Diagnosestellung können durch die cMRT weitere wichtige Informationen über das VS, wie Lokalisation, Tumorgröße und zeitlicher Verlauf zum Wachstumsverhalten, gewonnen werden. Diese Informationen erlauben u. a. die Einteilung in Tumorstadien. Die Ausdehnung des VS nach medial und lateral insbesondere bei großen Tumoren ist entscheidend für die Therapieplanung und hat zudem Einfluss auf die Prognose im Fall einer interventionellen Therapie. Lateral weit ausgedehnte Tumoren, die den Fundus des inneren Gehörgangs erreichen und obliterieren, sind mit einer schlechteren Prognose bzgl. der Erhaltung des Hörvermögens und der Funktion des Nervus facialis verbunden (23).



**Abbildung 1:** cMRT: T2-Wichtung



**Abbildung 2:** cMRT: T1-Wichtung vor Gadoliniumgabe



**Abbildung 3:** cMRT: T1-Wichtung nach intravenöser Gadoliniumgabe

### 1.2.2 Audiologische Diagnostik

Die tonschwellaudiometrische Untersuchung liefert wichtige Informationen über das Hörvermögen bei VS-Patienten. Eine einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit bzw. eine seitenasymmetrische Schallempfindungshörschwelle ist der häufigste Befund (24, 25). Eine symmetrische Hörschwelle ist bei ca. 5 % aller VS-Patienten zu beobachten (25). Die häufigste Konfiguration der Hörkurve im Tonschwellenaudiogramm ist eine zu den höheren Frequenzen hin größer werdende Schallempfindungsschwerhörigkeit auf der betroffenen Seite (6).

Die Sprachaudiometrie zeigt typischerweise eine schlechte, mit dem Tonaudiogramm nicht korrelierende Sprachdiskrimination. Die Sensitivität des Sprachdiskriminationsverlustes ist zur Diagnose von VS bei kleinen VS deutlich geringer als bei großen (26).

Weitere objektive, funktionsdiagnostische Methoden sind im Rahmen der Diagnostik beim Vorliegen eines VS hilfreich. Die frühen akustischen evozierten Potentiale (FAEP) wurden im Jahr 1977 erstmals beschrieben (27). Sie erlauben eine Beurteilung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis und können zur Unterscheidung von cochleären und retrocochleären Pathologien beitragen. Hierfür entscheidend ist der Vergleich der Latenzen der Wellen nach Jewett

(I-V) und speziell der Interpeaklatenzen der Wellen I-III, III-V und I-V mit denen eines gesunden Normalkollektivs. Eine im Vergleich verlängerte Interpeaklatenz und intraindividuell signifikante Seitendifferenz ( $> 0,3$  ms) werden für ein VS als auffällig bewertet. Insgesamt haben die FAEP neben der cMRT eine Sensitivität von nahezu 100 % für retrokochleäre Läsionen, die durch  $VS > 2$  cm bedingt sind (28). Sie zeigen aber eine geringe Sensitivität bei kleinen VS. Daher sollten normale FAEP nicht als Kriterium zur Entscheidung über die Durchführung einer cMRT bei Verdacht auf VS benutzt werden (28, 29).

Der Stapediusreflex kann bei einer zentral-neuralen Schwerhörigkeit trotz einer Hörminderung erhalten sein. Dagegen ist die Reflexbahn bei VS (peripher-neurale Schwerhörigkeit) gestört und äußert sich durch einen Ausfall des Reflexes ipsi- und kontralateral. Ein Ausfall des Stapediusreflexes hat mehrere wahrscheinliche Ursachen. Somit können die Stapediusreflexe nur Hinweise auf das Vorliegen einer retrokochleären Hörstörung geben (30).

### **1.2.3 Vestibuläre Diagnostik**

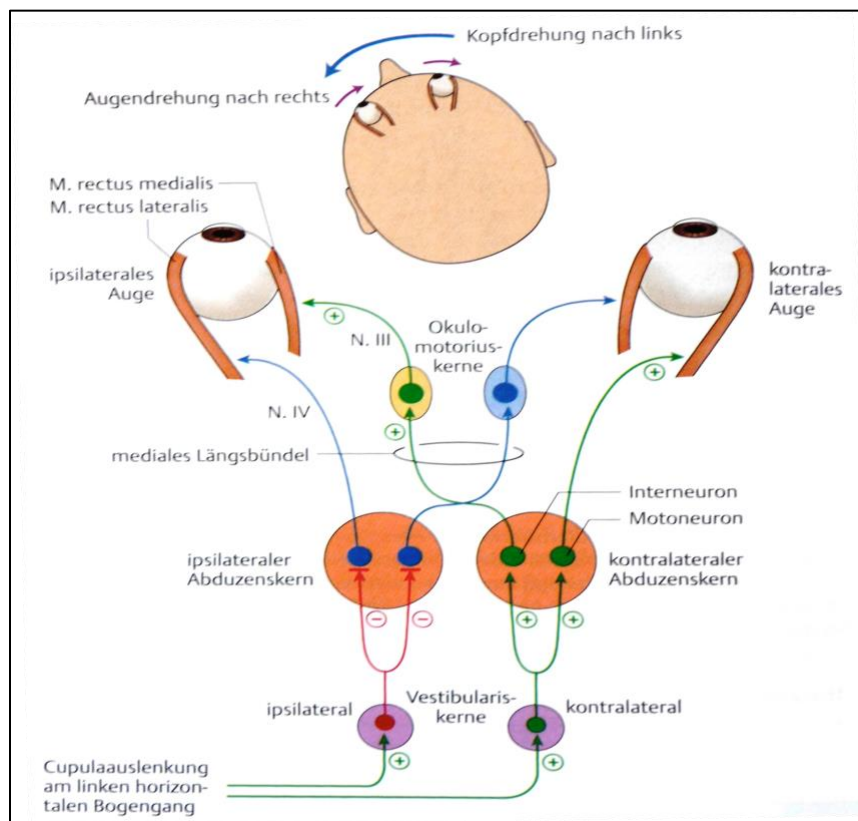
Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP) bieten eine zusätzliche Möglichkeit zur Überprüfung der Funktion des Sacculus und des N. vestibularis inferior (cVEMP) sowie des Utriculus (oVEMP). Die Rolle der VEMPs liegt bei VS nicht primär in der Diagnosestellung, sondern in der Einschätzung und Dokumentation der Funktion des Nervus vestibularis inferior und superior vor einer therapeutischen Intervention (31).

Der vestibulookuläre Reflex ist ein phylogenetisch alter und strukturell einfacher. Die einfache neuronale Anordnung garantiert eine schnelle und effiziente Kopf-Auge-Übertragung. Er dient dazu, den Blick bei schnellen und hochfrequenten Kopfbewegungen mit einer Latenzzeit von lediglich 7-10 ms zu stabilisieren (32). Die neurale Verbindung des VOR erfolgt über 3 Neuronen (33). Die Reflexbahn besteht aus der vestibulären Haarzelle, einem primären sensorischen pseudobipolaren afferenten Neuron im Ganglion vestibulare (1. Neuron), einem Neuron im Nuclei vestibulares (2. Neuron) und einem okkulomotorischen Neuron (3. Neuron) im Bereich der Augenmuskelkerne im Hirnstamm (33). Beim VOR wird zwischen angulärem und linearem VOR unterschieden. Die Bogengänge werden durch anguläre Kopfbeschleunigungen stimuliert. Der Sacculus und Utriculus messen lineare Beschleunigungen, die durch den linearen VOR in Bezug auf die Schwerkraft konvertiert werden. Der anguläre VOR generiert reflektorische und ausgleichende Augenbewegungen. Die Interaktion beider Systeme ermöglicht zusammen mit einem intakten Visus die Blickstabilisierung und die stabile Körperhaltung (33). Im Folgenden wird der anguläre VOR als VOR bezeichnet.



Der VOR ermöglicht die Blickstabilisierung durch ein „Push-pull-Prinzip“. Voraussetzung hierfür sind der ungestörte VOR und die intakten vestibulären Rezeptoren. Der Mechanismus beruht auf der antagonistischen Aktivität der spiegelbildlich angeordneten Bogengangspaare. Eine induzierte Beschleunigung bei Kopfdrehung nach links führt zu einer Reizung des horizontalen Bogengangspaares und dadurch zur Aktivierung („push“) des linken und Hemmung („pull“) des rechten Nervus vestibularis (33, 34). Die linke Bogengangsafferenz erregt Neuronen des Nucleus vestibularis, die weiterhin Neuronen des rechten (kontralateralen) Abduzenskerns aktivieren (33, 34). Der Muskel rectus lateralis des rechten Auges wird durch motorische Neuronen des rechten Nucleus abduzens aktiviert, wobei Verschaltungsneurone motorische Neurone im linken Nucleus okulomotorius in Gang setzen, der wiederum den Muskel rectus medialis des linken Auges tätig werden lässt. Diese Steuerung führt zu einer synchronen Augenbewegung nach rechts.

In der **Abbildung 4** wird die bilaterale Verschaltung des vestibulookulären Reflexes schematisch verdeutlicht. Dargestellt ist die Steuerung der kompensatorischen Augenbewegungen nach rechts bei einer Kopfdrehung nach links, die durch die horizontalen Bogengänge des Vestibulären Systems registriert wird (34).



**Abbildung 4:** Die bilaterale Verschaltung des vestibulookulären Reflexes (34)

Durch Kopfbewegungen werden mehrere Bogengangspaare gereizt. Die horizontalen Bogengänge sind achsensymmetrisch angeordnet und werden bei horizontaler Bewegung in der horizontalen Ebene stimuliert. Die vertikalen Bogengänge stellen zwei weitere optimale Stimulationsebenen dar: die sog. RALP-Ebene („right anterior left posterior“) und LARP („left anterior right posterior“) (33). Eine Stimulation durch Impulse in der RALP- oder LARP-Ebene provoziert kompensatorische Augenbewegungen mit vertikalen und torsionalen Komponenten (35, 36). Entsprechend dieser Aufteilung unterscheidet man den horizontalen (hVOR), den vertikalen (vVOR) und den torsionalen Vestibulookulären Reflex (tVOR) (33).

Werden Defizite beim VOR festgestellt, finden sich folgende Fälle: erstens der oben beschriebene Ablauf bei Blickfixation und Kopfdrehung. Zweitens erfolgt, wenn sich die Augen in die gleiche Richtung mit dem Kopf bewegen, eine Blick-Refixation bzw. „Catch-up-Sakkade“, die synergistisch zur Blickstabilisierung wirkt. Eine Sakkade wirkt als eine schnelle Rückbewegung der Augen nach einer Bewegung der Bulbi, bei der ein Objekt fixiert wird. Weiterhin sind entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens zwei verschiedene Sakkaden-Typen zu unterscheiden. Früh und simultan mit der VOR-Antwort auftretende Sakkaden erscheinen, wenn sich der Kopf während eines Kopfpulses noch in Bewegung befindet, und werden als „Covert-Sakkaden“ bezeichnet. Spät auftretende Sakkaden im Anschluss an die Kopfbewegung mit Blickfixation werden als „Overt-Sakkaden“ definiert (37).

Die kalorische oder thermische Prüfung ist eine zuverlässige Untersuchung zur Bewertung der Funktion des horizontalen Bogengangs, der Funktion des Nervus vestibularis superior und damit des horizontalen vestibulookulären Reflexes. Erstmals wurde die Methode 1906 von Bárány beschrieben (38). Die thermische Prüfung ist ein quantitatives Verfahren, das mittels eines unphysiologischen, thermischen Stimulus im Bereich des äußeren Gehörgangs durch eine thermisch induzierte Flüssigkeitsbewegung einen artifiziellen Reiz von Sinneszellen im horizontalen Bogengang hervorruft. Die induzierte Reaktion entspricht einer Stimulation des hVOR und die reflektorischen Augenbewegungen können elektro- oder videonystagmografisch aufgezeichnet und objektiviert werden. Zur objektiven und quantitativen Beurteilung von Schwindelbeschwerden und insbesondere des hVOR bei VS-Patienten ist bisher die kalorische Prüfung der Goldstandard. Das Ausmaß der Seitenasymmetrie bei der kalorischen Prüfung korreliert mit dem Tumorstadium des VS und dem Hörvermögen (39). Aus dynamischer Sicht erfasst die thermische Reizung nur den niederfrequenten Bereich der physiologischen Reizverarbeitung des hVOR (ca.  $< 0,01$  Hz) (33). Daher ist zu erwarten, dass zusätzliche Testverfahren die neurootologische Diagnostik bei VS-Patienten in Zukunft erweitern werden, um

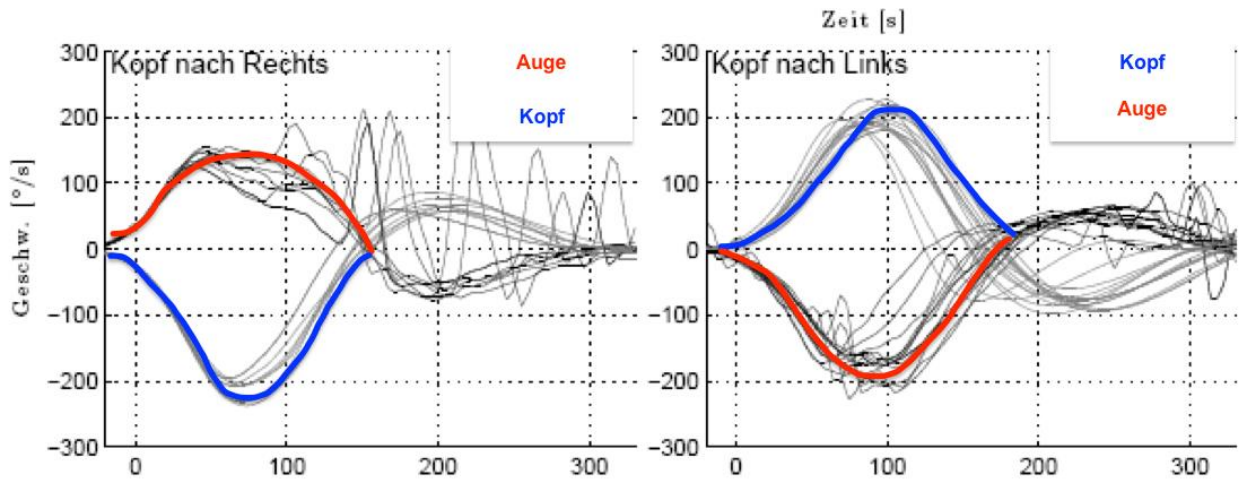
weitere funktionelle Bereiche der geprüften Rezeptoren ebenfalls zu erfassen und zu bewerten.

Halmagyi und Curthoys stellten 1988 den Kopfpulstest (KIT) als ein neuartiges Testverfahren zur klinischen, seitengetrenten Messung des hVOR vor (40). Über die Jahre hat sich diese Methode als Verfahren etabliert und ist obligatorischer Bestandteil der Gleichgewichtsdiagnostik geworden. Der KIT ist einfach und schnell durchführbar, reproduzierbar sowie rezeptorspezifisch und bietet seitengetrente Informationen über die Integrität des hVOR. Damit wird neben der Bogengangsfunktion auch die Fähigkeit zur Blickfixierung bei Kopfbeschleunigungen in der sog. yaw bzw. der horizontalen Achse geprüft. Der KIT ist als Untersuchungsmethode für alle Altersgruppen geeignet und kann in fast jeder Situation und somit auch bettseitig vorgenommen werden (33).

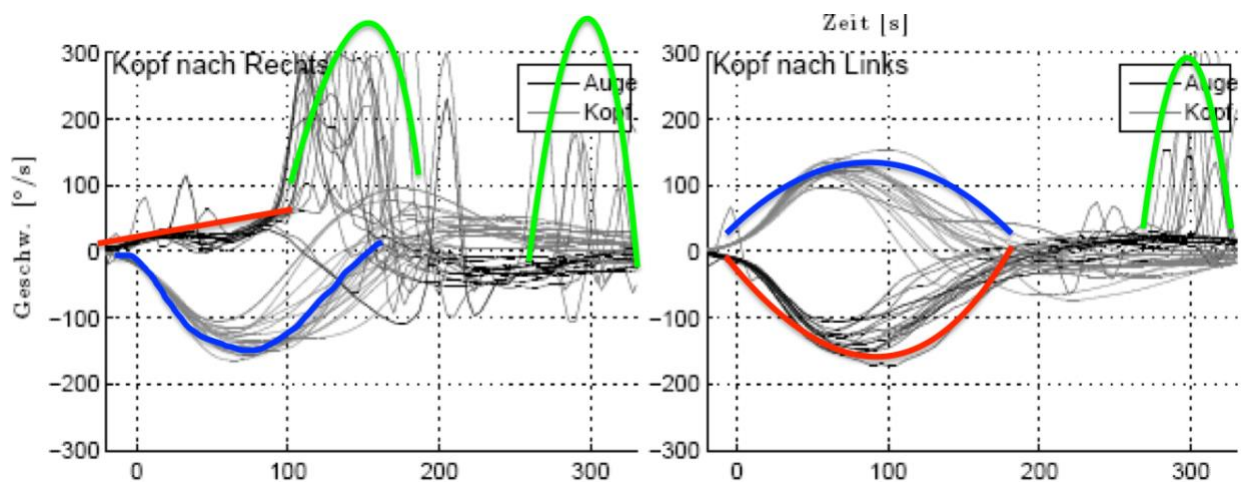
Bei der Durchführung sitzen sich Patient und Untersucher gegenüber. Der Kopf des Patienten wird seitlich mit den Händen umfasst und der Patient wird angewiesen, die Region zwischen den Augen bzw. die Nase des Untersuchers zu fixieren. Der Kopf des Patienten wird durch den Untersucher nach lateral um 10-20° ausgelenkt und nachfolgend impulsartig mit hoher Geschwindigkeit ( $> 150^\circ/\text{s}$ ) nach median zurück in die Kopfmittelstellung gebracht. Die laterale Auslenkung des Kopfes sollte die 20° aufgrund von okulär induzierten Augenbewegungen, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, nicht überschreiten. Bei Kopfpulsen mit einer Beschleunigung auf eine Winkelgeschwindigkeit von unter  $100^\circ/\text{s}$  ist das Blickfolgesystem noch aktiv, daher sind hohe Beschleunigungen mit Winkelgeschwindigkeiten von über  $150^\circ/\text{s}$  für eine erfolgreiche Durchführung des KIT erforderlich (33). Insgesamt sollten 10-20 passive, impulsartige, unregelmäßige, nicht seitenprädiktive Kopfbewegungen erfolgen. Ein Defizit des VOR zeigt sich als ausgleichende Refixations- oder „Catch-up“-Sakkade. Offene Rückstellsakkaden oder „Catch-up-overt-Sakkaden“ treten im Anschluss an die Kopfbewegung auf und sind für den Untersucher sichtbar, wobei die während der Kopfbewegung auftretenden „Catch-up-covert-Sakkaden“ für die visuelle Beurteilung verdeckt sind (41). Im Fall eines Defizits des hVOR mit einer visuell beurteilbaren „Catch-up-overt-Sakkade“ zeigt sich diese mit einer geringen Latenz nach der impulsartigen Kopfbewegung als Korrektursakkade zur kontralateralen Seite. Die betroffene Seite entspricht, bei Vorliegen eines Defizits, der Richtung des Kopfpulses. Bei einem pathologischen bzw. positiven KIT liegt fast immer eine periphere vestibuläre Störung vor. Zentrale Läsionen des Kleinhirns oder des lateralen Ponsbereichs können in seltenen Fällen jedoch auch vorliegen (42). Bei einem negativen bzw. physiologischen KIT mit vorliegenden Zeichen einer peripheren vestibulären Störung ist diese durch evtl. nicht visuell beurteilbare „Catch-up-covert-Sakkaden“ ebenfalls nicht komplett ausgeschlossen.

Die Entwicklung von Techniken zur objektiven Messung des vestibulookulären Reflexes als Antwort auf die Winkelbeschleunigung des Kopfes liefert wertvolle Instrumente für die unilaterale oder bilaterale Identifizierung von Funktionsverlusten der Bogengangsrezeptoren. Bis vor wenigen Jahren war die „Search-coil-Technik“ der Goldstandard für quantitative KIT-Messungen (43-45). Während der Untersuchung werden bei dieser Methode spezielle Magnetspulen in Form einer Kontaktlinse auf das Auge aufgebracht. Die durch torsionale Augenbewegungen induzierten elektrischen Spannungen werden dreidimensional gemessen. Die Technik ist eine zuverlässige, aber auch zeitintensive, teure, invasive und nicht für akut erkrankte Patienten geeignete Methode. Der Video-Kopfimpulstest (vKIT) als computerunterstützte Methode wurde von Weber et al. 2009 vorgestellt. Eine leichtgewichtige, rutschfeste Brille mit integriertem Hochgeschwindigkeits-Video-Okulographie-System ermöglicht hierbei die Messung der Augenbeschleunigung während horizontaler Kopfimpulse (46). Die Kopfbeschleunigungen werden mit Hilfe von Mini-Gyroskopen gemessen. Dieses System bietet die Möglichkeit der Visualisierung des VOR in seinem zeitlichen Verlauf und damit der schnellen, einfachen und genauen Objektivierung und Quantifizierung einer Rezeptorfunktionsstörung (47-49). Dabei werden sowohl „Catch-up-overt-Sakkaden“ als auch „Catch-up-covert-Sakkaden“ bei Patienten mit Defiziten des VOR entdeckt. Die Aussagekraft des vKIT in Bezug auf die Analyse des hVOR bei Rezeptorfunktionsstörungen ist im Vergleich zu der „Search-coil-Technik“ gleichwertig, wobei die praktische Durchführung deutlich einfacher und praktikabler ist (47).

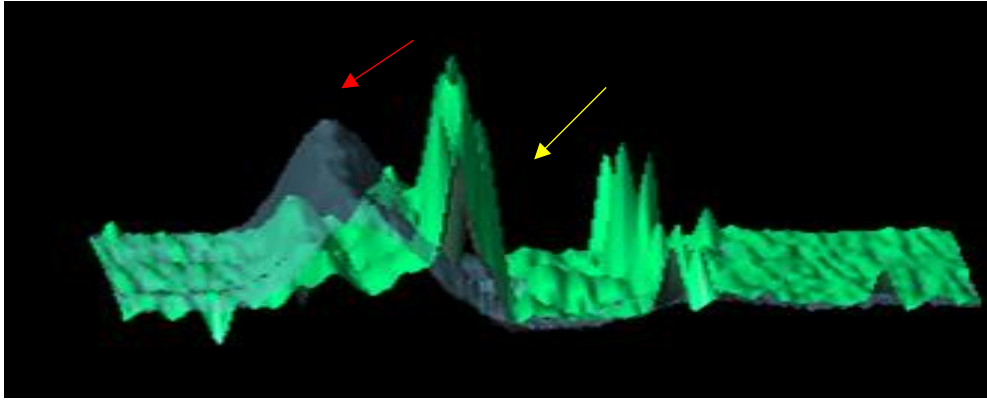
Ein intakter VOR garantiert die Blickstabilisierung, indem die Kopf-Auge-Übertragung ohne Zeitverzögerung stattfindet. In den Abbildungen 5-7 ist der zeitliche Verlauf der Augen- und Kopf-Geschwindigkeit zu sehen.



**Abbildung 5:** Video-KIT zur Untersuchung des VOR. Der zeitliche Verlauf von Kopf- und Augenbewegungen während impulsartig ausgeführten horizontalen Kopfbewegungen wird beim Video-KIT dargestellt. In der Abbildung wurde mit blauer Farbe die Kopfbewegung und mit roter Farbe die Augenbewegung verdeutlicht. Bei intaktem VOR sind die Kopf- und Augenbewegung nach ca. 100-200 ms beendet.



**Abbildung 6:** Grafische Darstellung einer Messung bei pathologischem vKIT. Es zeigt sich, dass bei gestörtem VOR die Augenbewegung nicht gegenläufig zur Kopfbewegung erfolgt, sondern es lassen sich pathologische „Catch-up-covert-Sakkaden“ und „Overt-Sakkaden“ im Zeitverlauf des VOR beobachten (grün markiert).



**Abbildung 7:** Pathologischer vKIT mit Covert- (roter Pfeil) und Overt-Sakkade (gelber Pfeil). Der Zeitverlauf der Kopf- und Augenbewegung beim vKIT ist dreidimensional abgebildet. Mit grüner Farbe ist die Augengeschwindigkeit ( $^{\circ}/s$ ) und mit blauer die Kopfgeschwindigkeit ( $^{\circ}/s$ ) markiert. Der rote Pfeil verweist auf eine Covert-Sakkade, der gelbe auf eine Overt-Sakkade.

Die quantitative Bewertung der Ergebnisse des vKIT findet über die Auswertung des Verstärkungsfaktors (engl.: Gain) statt. Dieser beschreibt das Verhältnis der Augengeschwindigkeit zur Kopfgeschwindigkeit und ist dimensionslos (33).

Der Gain wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Gain} = \text{Augengeschwindigkeit} / \text{Kopfgeschwindigkeit}$$

Im Zusammenhang mit der Rotationsachse der Oculi und des Kopfes bzw. des Abstands des festen Sehziels sowie der Lichtsituation liegt der Gain-Wert bei Gesunden zwischen 0,8 und 1 für die horizontalen Bogengänge; für die vertikalen Bogengänge sind die Werte etwas niedriger (33). Der Gain-Wert selbst ist altersunabhängig (50).

Im Rahmen mehrerer Studien wurde die Eignung des vKIT als Instrument zur Diagnose von peripheren vestibulären Störungen überprüft und validiert (41, 46, 47, 51, 52). Obwohl die Anwendung des vKIT im Rahmen der präoperativen Diagnostik bei VS-Patienten verbreitet ist, gibt es nur wenige Studien, die diese Methode als diagnostisches Instrument in dieser Patientenpopulation evaluiert haben. Blödow et al. zeigten, dass bei VS die kalorische Prüfung eine höhere Sensitivität als der vKIT (72 % versus 41 %) besitzt und die Korrelation beider Testverfahren nur gering ist. Im Gegensatz dazu konnte eine Korrelation zwischen der Tumorgroße und dem Hörvermögen mit der kalorischen Prüfung, nicht jedoch mit dem vKIT, nachgewiesen werden (39). Drei weitere Studien zeigten im Gegensatz hierzu, dass die Tumorgroße mit dem vKIT korreliert (53-55). Zusätzlich ist bekannt, dass der vKIT einen anderen Frequenzbereich (5-7 Hz) des VOR prüft als die kalorische Prüfung und damit das Spektrum der Rezeptorfunktionsprüfungen erweitert (33). Die Wertigkeit des vKIT als diagnostische Untersuchung bei VS-Patienten sollte daher weitergehend erforscht werden.

### **1.3 Therapeutische Optionen bei Vestibularisschwannomen**

Das therapeutische Management des VS ist über die letzten Jahrzehnte vielseitiger geworden. Die bisher etablierten Methoden der Mikrochirurgie und Strahlentherapie inklusive der Cyber-knife-Behandlung werden durch einen zunehmenden Trend zur sog. „Wait-and-scan“-Option ergänzt. Letztere Strategie ergibt sich aus der Tatsache, dass VS mittlerweile häufiger in frühen Stadien diagnostiziert werden. Dies kann durch die gute Verfügbarkeit hochwertiger MRTs erklärt werden, mit deren Hilfe die Mehrheit der VS-Patienten frühzeitig mit kleinen bis mittelgroßen Tumoren und häufig nur leichter Symptomatik diagnostiziert wird (56, 57). Aus diesem Umstand ist auch verständlich, dass die Toleranz für eine therapieassoziierte Morbidität signifikant geringer geworden ist. Die Therapieentscheidung muss somit auf der Basis einer differenzierten Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten getroffen werden. Dabei werden Faktoren wie Tumorgöße, Lokalisation, Tumorwachstumstendenz, Lebensalter, allgemeiner Gesundheitszustand, Hörvermögen, vestibuläre Funktion und nicht zuletzt die subjektive Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität in den Entscheidungsprozess einbezogen.

### **1.4 Lebensqualität**

#### **1.4.1 Lebensqualität bei Vestibularisschwannom-Patienten**

Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Lebensqualität als die individuelle Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben im Zusammenhang mit der Kultur und dem Wertesystem der Gesellschaft, in der sie lebt, und in Bezug auf die persönlichen Ziele, Erwartungen, Standards und Interessen. Die Lebensqualität ist ein komplexer Begriff. Sie wird beeinflusst in einer Art und Weise durch die physische Gesundheit, den individuellen psychologischen Zustand, den Grad der Selbstständigkeit, die sozialen Beziehungen und die Verbindungen der Person zu den wesentlichen Merkmalen ihrer Umwelt (58).

In der modernen Medizin werden die Ergebnisse einer Therapie zu einem großen Teil durch die Erfassung der erreichten Lebensqualität bestimmt. Obwohl es in der medizinischen Literatur keine allgemeine Einigkeit bezüglich der Definition des Begriffes Lebensqualität gibt, ist es generell akzeptiert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität die individuelle Wahrnehmung des Einflusses einer Erkrankung auf den physischen und psychologischen Zustand sowie das soziale Wohlbefinden beinhaltet (59).

Die subjektive Beeinträchtigung der durch das VS hervorgerufenen Symptome und die damit einhergehende Verminderung der Lebensqualität ist einer der entscheidenden Faktoren für eine

Veranlassung der Therapie. VS-Patienten haben eine reduzierte Lebensqualität unmittelbar nach der Diagnosefeststellung (60). Durch das langsame Tumorwachstum und den gutartigen Charakter des Tumors ist das VS eine chronische, irreversible Erkrankung, die potentiell eine große psychologische und funktionelle Belastung für den Patienten darstellen kann. Die Lebensqualität von VS-Patienten ist auch im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen reduziert (60-64). Weitere Studien demonstrierten, dass der Schwindel als Symptom bei VS-Patienten der stärkste Prädiktor für eine reduzierte Lebensqualität ist (65-68). Die durch die vestibuläre Dysfunktion bei VS-Patienten verursachten Symptome sind im Vergleich zur cochleären Dysfunktion mit einem größeren Handicap assoziiert (69).

Dementsprechend ist die Erforschung der Auswirkung der Erkrankung hinsichtlich der vestibulären Symptomatik auf die Lebensqualität der VS-Patienten von großer Bedeutung, um sicherzustellen, dass die Patienten die optimale Therapie und die benötigte psychologische Unterstützung erhalten.

Wenngleich eine Vielzahl von wissenschaftlichen Publikationen zur Symptomatik, den objektiven diagnostischen Parametern und den klinischen Untersuchungsergebnissen existiert (19, 70-73), sind die Patientenperspektive im Sinne der Analyse der subjektiven Beeinträchtigungen und der hieraus resultierende Einfluss auf die Lebensqualität aktuell nur unzureichend erforscht.

Aus diesem Grund bildet die Messung und Objektivierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität schon bei der Erstdiagnose von VS-Patienten eine wichtige Maßnahme. Sie liefert die Basis für das folgende Management und zur weiteren Verlaufskontrolle. Derzeit gibt es bislang nur wenige gut entwickelte prospektive Analysen, die sich mit diesem Thema befassen (65, 74-78). In zwei weiteren großen Studien wurden die Patienten retrospektiv untersucht, was die Aussagekraft über die subjektive Beeinträchtigung limitiert (20, 79).

Die komplexe Interaktion zwischen den objektiven Befunden und der individuellen, wenig berechenbaren subjektiven Beeinträchtigung des VS-Patienten ist eine wichtige Herausforderung für den behandelnden Arzt. Die richtige Interpretation dieser Variablen liefert die wichtigste Information für eine individuelle patientenorientierte Therapieplanung und sollte daher weiter erforscht werden.

#### **1.4.2 Der Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)**

Der Dizziness-Handicap-Inventory (DHI) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und wurde von Jacobson und Newman 1990 entworfen (80). Anschließend wurde der DHI in mehrere Sprachen übersetzt und adaptiert. Alle Sprachversionen des DHI zeigen eine sehr gute bis exzellente Test-



Retest-Reliabilität und Konsistenz (81-87). Es existieren derzeit 2 validierte deutschsprachige Übersetzungen (83, 84).

Ziel der Erhebung des DHI ist die quantitative Evaluierung der durch Gleichgewichtsstörungen verursachten subjektiven Beeinträchtigung des Patienten. Bei dem DHI handelt sich um ein multidimensionales, zuverlässiges, schnell vom Patienten auszufüllendes, einfach interpretierbares und informationsreiches Frageninventar (80, 83, 84). Friscia et al. zeigten, dass zwischen den vier häufig in der Evaluierung der vestibulären Dysfunktion eingesetzten Frageninventaren der DHI die Änderungen des subjektiven schwindelinduzierten Handicaps effizienter demonstriert werden können als unter Zuhilfenahme anderer Fragebogeninstrumente (88).

### **1.4.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

Verschiedene Studien ergaben, dass Patienten mit chronischem Hörverlust, Tinnitus, Schwindel und Fazialisparese häufiger unter Angst und Depression leiden (89-94). Die Einschätzung und Beurteilung der schwindelinduzierten, subjektiven Beeinträchtigung bei VS-Patienten sollte daher mit Selbstbeurteilungsfragebogen, die nicht nur die Schwindelsymptomatik in Betracht ziehen, vorgenommen werden. Der DHI ist bei der Einschätzung von phobischen Komponenten im Rahmen einer vestibulären Störung nicht ausreichend (95). Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein komprimiertes Frageninventar zur Screening-Untersuchung von Angst und Depression bei körperlich erkrankten Patienten (96).

Die HADS wurde in mehrere Sprachen übersetzt und adaptiert. Die deutschsprachige Version wurde erstmals 1991 von Hermann veröffentlicht (97). Die verschiedenen Sprachversionen der HADS zeigen eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität und Konsistenz (98-104).

Die HADS konnte sich im Laufe der Jahre als zuverlässiges und valides diagnostisches Screening-Instrument zur Einschätzung von Angststörungen und Depression in verschiedenen Patientengruppen beweisen (104, 105).

## **1.5 Zielsetzung und Hypothesen**

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden Patienten mit einem einseitigen sporadischen VS bei der Erstdiagnose der Erkrankung untersucht. Die objektive Messung der Gleichgewichtsfunktion erfolgte mittels vKIT und die Einteilung in Tumorstadien mit Hilfe von cMRT. Des Weiteren wurde eine Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch den Tumor untersucht. Zur Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung und daher der Lebensqualität

haben die Patienten zwei international verwendete und validierte Selbstbeurteilungsfragebögen beantwortet.

Zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit und Effektivität der verschiedenen Methoden im Rahmen der Diagnostik vor der Therapieentscheidung bei VS-Patienten sollten die Korrelation

- der mittels vKIT objektiv gemessenen, vestibulären Funktion mit der subjektiven Beeinträchtigung von VS-Patienten, gemessen mittels DHI- und HADS-Scores,
- zwischen dem Tumorstadium und der mittels vKIT gemessenen Gleichgewichtsfunktion,
- zwischen dem Tumorstadium und der subjektiven Beeinträchtigung,
- zwischen der Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS und der mittels vKIT gemessenen Gleichgewichtsfunktion,
- zwischen der Obliteration des Fundus durch das VS und der subjektiven Beeinträchtigung untersucht und statistisch ausgewertet werden.

Hypothesen:

- Es ist zu erwarten, dass die Befunde des Video-KIT mit der Tumorgröße des VS nicht korrelieren (39).
- Es ist anzunehmen, dass die Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS einen Einfluss auf den mittels Video-KIT gemessenen VOR haben kann.
- Es ist naheliegend, dass die o. g. objektiven Parameter einen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Rekrutierung und Einschlusskriterien**

Es wurden insgesamt 189 Patienten, davon 110 Frauen (58,2 %) und 79 Männer (41,8 %), in die klinische, prospektiv angelegte Studie einbezogen. Die Studie wurde in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Die Patienten wurden aus dem Patientengut der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des HELIOS Klinikums Berlin-Buch zwischen Oktober 2010 und Juni 2015 rekrutiert.

#### Einschlusskriterien

1. Einwilligungsfähige Patienten mit einem mittels cMRT diagnostizierten, einseitigen, sporadisch aufgetretenem VS,
2. Patienten, die nicht bereits operativ, strahlentherapeutisch oder mittels Gentamycininstillation aufgrund des diagnostizierten Vestibularisschwannoms behandelt worden sind.

#### Ausschlusskriterien

1. Patienten mit einem akuten vestibulären Defizit bis 2 Wochen vor der Untersuchung,
2. Patienten mit einer peripher- oder zentral-vestibulären Nebendiagnose,
3. Patienten mit Neurofibromatose Typ 1/2,
4. Erfolgte Einnahme von zentral dämpfenden Medikamenten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

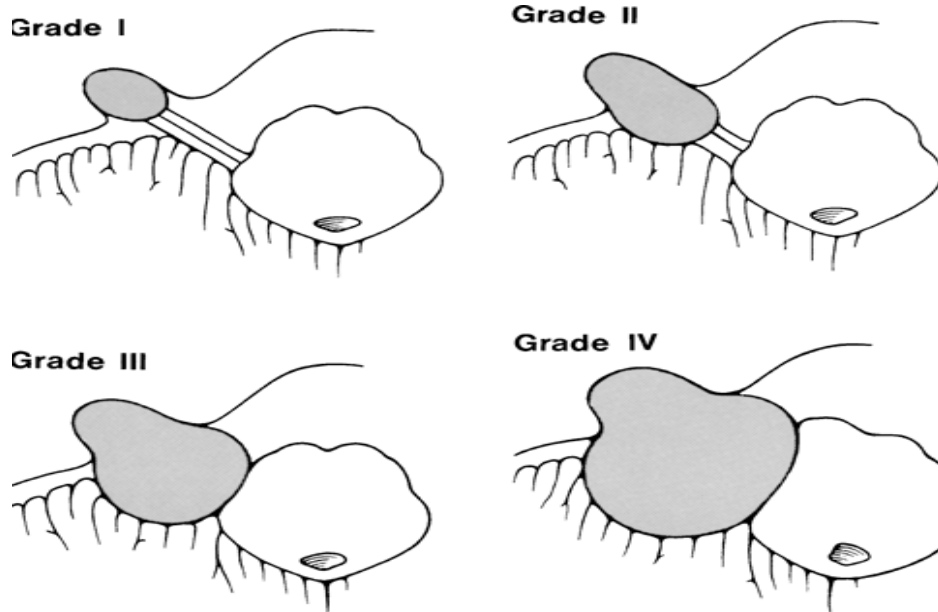
Sofern sich aus der Anamnese und der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Untersuchung kein Anhaltspunkt für ein Ausschlusskriterium ergab, wurden die Patienten in mündlicher und schriftlicher Form über die Studie informiert und aufgeklärt. Bei schriftlicher Zusage wurden sie in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt (Ethikantrag 4/210/17) .

### **2.2 Bildgebung und Stadieneinteilung**

Bei allen Patienten wurde zur Diagnosestellung eine cMRT durchgeführt. Anhand der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors erfolgte die weitere Einteilung in Tumorstadien entsprechend der Klassifikation nach Koos (106). In der Literatur sind mehrere Einteilungen des VS vorhanden. Die am häufigsten verwendete ist diejenige nach Koos (**Tabelle 1, Abbildung 8**) (107).

**Tabelle 1:** Tumorklassifikation nach Koos (107)

<b>Tumorstadium (Grad)</b>	<b>Lokalisation</b>
T1 (Grad I)	Kleine intrameatale Tumoren
T2 (Grad II)	Kleine intra- und extrameatal gelegene Tumoren ohne Kontakt zum Hirnstamm
T3 (Grad III)	Tumoren in der Kleinhirnbrückenzysterne mit Kontakt, aber ohne Kompression des Hirnstamms
T4 (Grad IV)	Große Tumoren mit Impression bzw. Kompression des Hirnstamms



**Abbildung 8:** Tumorklassifikation und Abbildung nach Koos (107)

Die Fundussituation bzw. die Obliteration des Fundus durch den lateralen Anteil des VS wurde kernspintomografisch bestimmt. Als Fundus wird der laterale Anteil des inneren Gehörgangs unmittelbar medial der Cochlea bezeichnet. Um eine Obliteration bzw. ein Erreichen des Fundus durch das VS zu erkennen, muss in der T2-gewichteten Messung nach einem Liquorsaum zwischen dem lateralen Tumorrand und dem Fundus gesucht werden (21). Bei vollständiger Obliteration des Fundus durch das VS wurde die Erreichung des Fundus anhand des Befundes als positiv gewertet. VS, die nur partiell den Fundus erreichten, wiesen einen im cMRT unterbrochenen Liquorsaum zwischen dem lateralen Tumorrand und dem Fundus auf. Die Funduserreichung wurde in diesem Fall als partiell klassifiziert. VS, die einen ununterbrochenen Liquorsaum zwischen dem lateralen Tumorrand und dem Fundus aufwiesen, erreichten den Letzteren nicht. Entsprechend wurde die Funduserreichung als negativ klassifiziert.

### **2.3 Diagnostik des VOR mittels vKIT**

Zur Prüfung des hVOR erfolgte die Realisierung des vKIT. Die Durchführungsbestimmungen für den Ablauf und die Auswertung der Untersuchung wurden anhand der im Vestibularislabor etablierten und publizierten Methode umgesetzt (41).

Das EyeSeeCam®-Videookulographie-System (University of Munich Hospital, Clinical Neuroscience) wurde für die Messungen verwendet. Der Patient trug eine modifizierte Videookulographiebrille (Abtastrate von 250 Hz, Gewicht 100 g) zur Aufzeichnung der Augenbewegung und integrierten Minigyroskopen zur Messung der Kopfbewegung (**Abbildung 9**).



**Abbildung 9:** EyeSeeCam-Videookulographiebrille

Der Patient befand sich während der Untersuchung in sitzender Position, wobei der Untersucher hinter ihm stand. Vor Beginn der Untersuchung wurden Kopfbewegungseinschränkungen anamnestisch und durch vorsichtige Kopfdrehungen ausgeschlossen.

Nach der Kalibrierung des Messsystems wurde der Patient aufgefordert, ein nahes, stationäres Blickziel in einer Entfernung von 1,2 m zu fixieren (Abbildung 10). Anschließend wurden ohne Seitenprädiktion kurze, horizontale Kopfdrehimpulse nach links und nach rechts appliziert. Es wurden 10-15 Impulse pro Seite mit seitlicher Kopfdrehung von etwa  $10-15^\circ$  und maximaler Winkelgeschwindigkeit von  $150-200^\circ/s$  durchgeführt. Die Erfahrung des Untersuchers spielt bei der Durchführung der Analyse eine wichtige Rolle und stellt eine potentielle Einflussgröße auf das Ergebnis dar. Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten, wurden alle Untersuchungen in der Studie nur von einer Person durchgeführt. Während der Untersuchung wurde die induzierte Kopf- und Augenbewegung über den Monitor des Computers beobachtet. Die Winkelgeschwindigkeit ( $^\circ/s$ ) des Auges (monookuläre Ableitung links oder rechts) und des Kopfes wurde zu den Zeitpunkten 40, 60 und 80 ms nach Beginn des Impulses gemessen und ermittelt.



**Abbildung 10:** Durchführung des vKIT in unserem Labor

Für die quantitative Messung der vKIT-Ergebnisse wurde der Verstärkungsfaktor (Gain) berechnet.

Der durchschnittliche Gain des hVOR in der Studie wurde aus dem Mittelwert (MW) des Gains bei 40, 60 und 80 ms eruiert. Ein normaler Gain reflektiert die Integrität des hVOR. Rezeptorfunktionsstörungen oder Störungen des hVOR führen zu einer verminderten Augengeschwindigkeit beim KIT, die eine Verminderung des Gain nach sich zieht. Der vKIT für den hVOR wurde als pathologisch bewertet, wenn der Gainwert  $< 0,79$  war und mindestens eine Rückstellsakkade auftrat. Rückstellsakkaden ohne pathologischen Gain ergaben kein pathologisches vKIT-Testergebnis und wurden als normal bewertet.

## **2.4 Bestimmung der Lebensqualität**

### **2.4.1 Dizziness Handicap Inventory – Deutsche Version**

In unserer Studie wurde der DHI als diagnostisches Instrument zur Einschätzung der schwindelbezogenen subjektiven Beeinträchtigung von VS-Patienten verwendet.

Der DHI umfasst 25 Fragen. Jede Frage kann mit „ja“, „gelegentlich“ oder „nein“ beantwortet werden. Eine „Ja“-Antwort entspricht 4 Punkten, eine „Gelegentlich“-Antwort 2 Punkten und eine „Nein“-Antwort 0 Punkten. Daher hat der  $DHI_{Gesamtscore}$  eine Spannweite (range) von 0-100. Die

25 Fragen sind in eine physikalische Skala mit 7 Fragen, eine emotionale Skala mit 9 Fragen und eine funktionelle Skala mit 9 Fragen eingeteilt.

Der Schweregrad der subjektiven Beeinträchtigung wurde in 4 Stufen kategorisiert. Ein  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  von 0-16 entspricht keinem Handicap, 16-34 einem milden Handicap, 38-54 einem moderaten Handicap und  $> 54$  einem schweren Handicap.

#### **2.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)**

Die Einschätzung und Beurteilung der schwindelinduzierten, subjektiven Beeinträchtigung bei VS-Patienten sollte aufgrund der multidimensionalen Symptomatik mit einem zweiten Selbstbeurteilungsfragebogen hinsichtlich im DHI nicht erfasster Aspekte erweitert werden. In unserer Studie verwendeten wir die deutschsprachige Version nach Kurre et al., die sich als die in der klinischen Praxis am häufigsten gebrauchte etabliert hat (83).

Der Selbstbeurteilungsfragebogen HADS-D enthält 14 Fragen mit jeweils einer vierstufigen Antwortmöglichkeit (0-3) und wechselnder Schlüsselrichtung. Der Fragebogen ist in 2 Subskalen unterteilt und jede Subskala enthält 7 Fragen (in alternierender Reihenfolge). Es ergibt sich daher ein Score von 0-21 für jede Subskala. Die HADS-D/A entspricht der Angstskala und die HADS-D/D der Depressionsskala.

Werte von  $\leq 7$  werden auf jeder Subskala als unauffällig bewertet. Werte zwischen 8 und 10 werden als grenzwertig, solche zwischen 11 und 14 als schwere Symptomatik und Werte von 15-21 als sehr schwere Symptomatik angesehen (108).

#### **2.5 Datenauswertung**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte anhand der klinischen und funktionsdiagnostischen Untersuchungsergebnisse (Tumorstadium, Funduserreichung, Video-Kopfimpulstest) und der Gesamtscores und Subscores des DHI und HADS.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 für Windows durchgeführt. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) vorgegeben. Ein statistisch signifikantes Ergebnis lag vor, wenn der berechnete p-Wert  $\leq \alpha$  war.

Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Prüfung von statistisch signifikanten Zusammenhängen zwischen nominalen Merkmalen verwendet.



Die statistische Signifikanz bei Gruppenunterschieden wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test im 2-Gruppen-Fall und bei mehr als 2 Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft.

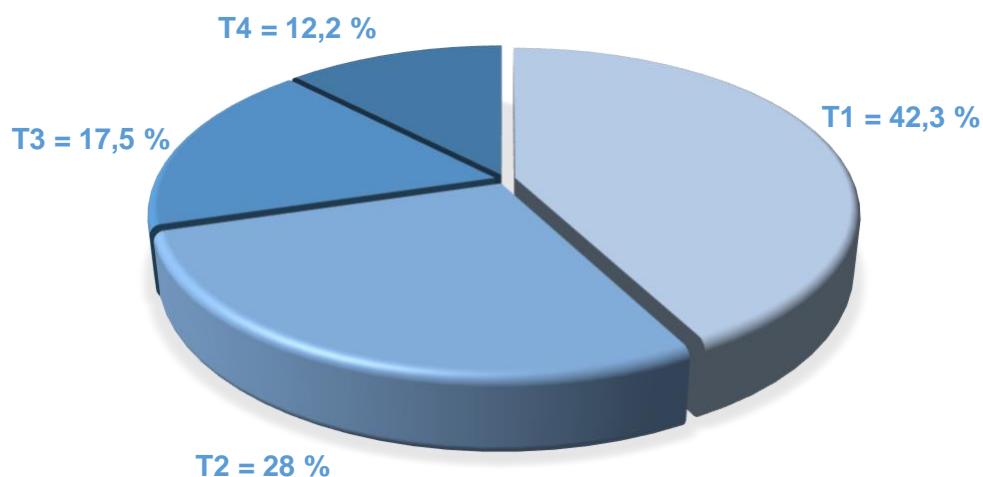
Die Prüfung auf das Vorliegen eines Trends für Gruppen mit ordinalem Skalenniveau erfolgte mit dem Jonckheere-Terpstra-Test mit o. g. alpha. Zur Prüfung von statistisch signifikanten Zusammenhängen zwischen ordinalen Merkmalen wurde die Korrelation von Spearman verwendet. Der Korrelationskoeffizient beschreibt die Stärke des Zusammenhangs. Bei Werten  $> 0,7$  spricht man von einem starken Zusammenhang, bei solchen  $< 0,3$  von einem schwachen Zusammenhang.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Stadieneinteilung und Fundussituation

Insgesamt wurden 189 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 79 Männer (41,8 %) und 110 Frauen (58,2 %). Das mittlere Alter aller Patienten betrug 59,11 Jahre. Der jüngste Patient war 27 und der älteste 90 Jahre alt.

Die Einteilung der Patienten nach Tumorstadien erfolgte entsprechend der Klassifikation von KOOS (107). Bei 42,3 % bestand ein T1-Stadium, bei 28,0 % ein T2-, bei 17,5 % ein T3- und bei 12,2 % ein T4-Stadium (**Abbildung 11**).



**Abbildung 11:** Verteilung der Patienten nach Tumorstadium

Hinsichtlich des Ausmaßes des Erreichens des Fundus des inneren Gehörgangs durch den Tumor wurde eine weitere Einordnung notwendig. Die laterale Ausdehnung des Tumors in den inneren Gehörgang wurde kernspintomografisch untersucht und ein Funduserreichen des VS mit „nein“, „partiell“ oder „ja“ definiert. Bei 37,6 % der Patienten erreichte der Tumor den Fundus nicht, bei 19,6 % nur partiell und bei 42,9 % war der Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS vollständig obliteriert. Die Verteilung nach Tumorstadien in Bezug auf ein Erreichen des Fundus ist in der Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Verteilung nach Tumorstadium und Erreichen des Fundus durch den Tumor

			Tumorstadium				
			gesamt	T1	T2	T3	T4
Funduserreichung	nein	%	37,6	33,8	41,5	33,3	47,8
		n	71	27	22	11	11
	ja	%	42,9	43,8	45,3	48,5	26,1
		n	81	35	24	16	6
	partiell	%	19,6	22,5	13,2	18,2	26,1
		n	37	18	7	6	6
	gesamt	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		n	189	80	53	33	23

### 3.2 Video-Kopfimpulstest (vKIT)

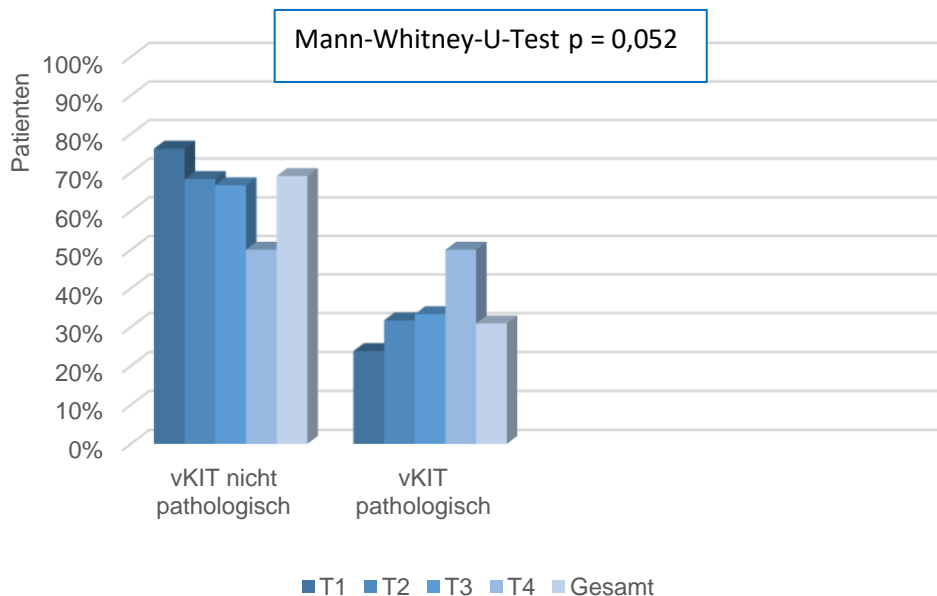
Insgesamt wurden 152 Patienten mittels vKIT untersucht. In 47 Fällen fand sich ein pathologischer vKIT auf der betroffenen Seite, was 30,9 % entspricht. Insgesamt zeigten 147 Patienten einen unauffälligen vKIT auf der gesunden Seite, was mit 98,0 % richtig negativen Testergebnissen gleichkommt (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Richtig negative (blau) und richtig positive (gelb) Ergebnisse des vKIT

			Diagnose	
			Nein	Ja
Pathologisch gesamt	Nicht pathologisch	%	98,0	69,1
		n	149	105
	Pathologisch	%	2,0	30,9
		n	3	47
	Gesamt	%	100,0	100,0
		n	152	152

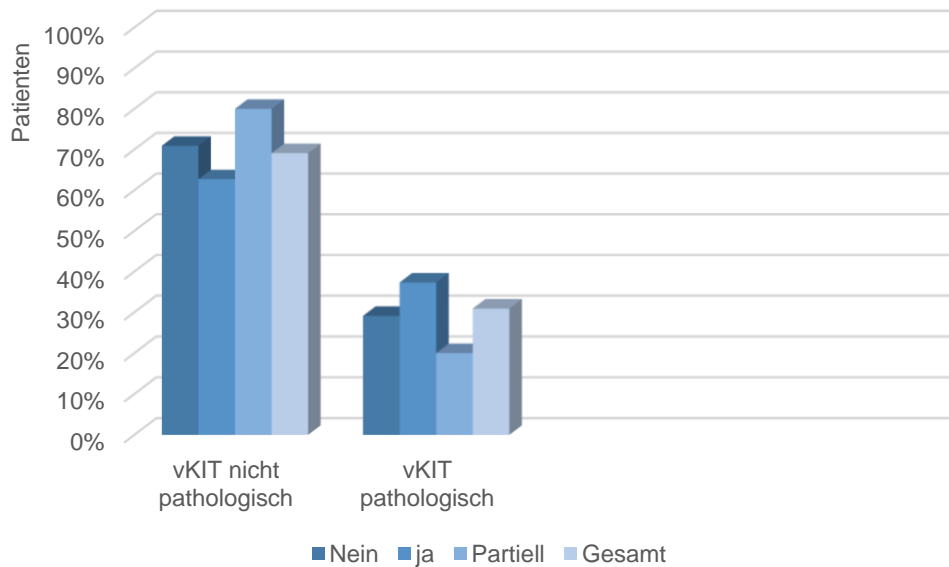
Eine Übersicht zum vKIT-Ergebnis in Relation zum Tumorstadium findet sich in der **Abbildung 12**. In dem Diagramm wurden die Patienten nach pathologischem oder nicht pathologischem vKIT kategorisiert und nach Tumorstadium eingeteilt.

Die Prüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorstadien und dem vKIT-Ergebnis erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Mit einem p-Wert von 0,052 lag das Ergebnis an der Grenze zur Signifikanz. Dies bedeutet, dass der vKIT und daher der hochfrequente Bereich des hVOR nicht durch das Tumorstadium im untersuchten Patientenkollektiv beeinflusst wurde.



**Abbildung 12:** Übersicht des vKIT in Bezug auf das Tumorstadium

Die vKIT-Ergebnisse wurden in Bezug auf das Erreichen des Fundus des Tumors statistisch analysiert und ausgewertet. Die **Abbildung 13** demonstriert die Patientenverteilung entsprechend der Funduserreichung und der vKIT-Ergebnisse. Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass das Erstere keinen Einfluss auf die Ergebnisse im vKIT und daher den hochfrequenten Bereich des hVOR hatte.



**Abbildung 13:** vKIT-Ergebnisse in Relation zum Erreichen des Fundus durch den Tumor

Weiterhin wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Funduserreichung und dem vKIT-Ergebnis vorhanden ist. Mit einem p-Wert von 0,233 konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Übersicht des vKIT in Bezug auf das Erreichen des Fundus

Chi-Quadrat-Test p = 0,233			vKIT		
			gesamt	nicht pathologisch	pathologisch
Funduserreichung	nein	%	37,6	37,1	34,0
		n	71	39	16
	ja	%	42,9	40,0	
		n	81	42	25
	partiiell	%	19,6	22,9	12,8
		n	37	24	6
	gesamt	%	100,0	100,0	100,0
		n	189	105	47

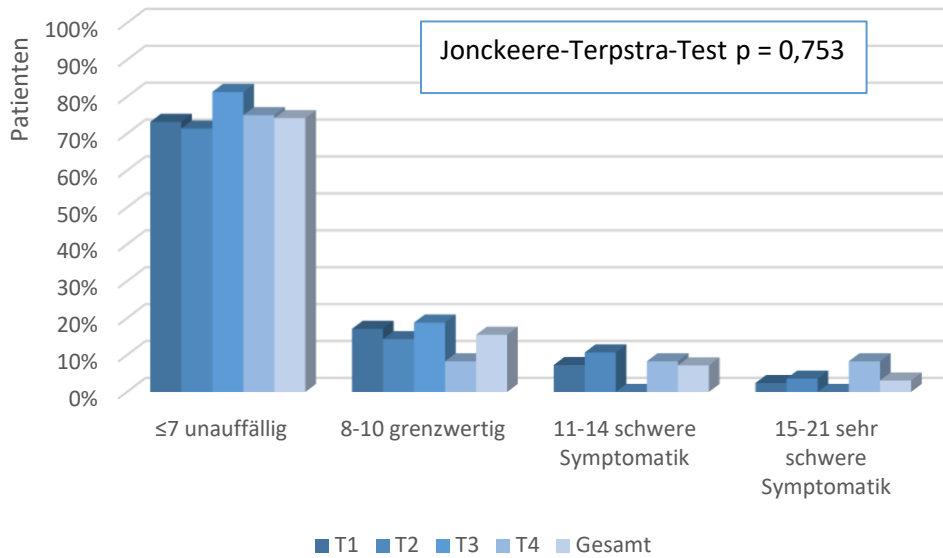
### 3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)

Insgesamt 97 Patienten haben den HADS-D-Fragebogen ausgefüllt. Der MW des HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> erreichte einen Wert von 9,4 und war damit als unauffällig zu bezeichnen. Mit einer Standardabweichung von 7,2 zeigte sich eine große Heterogenität im untersuchten Patientenkollektiv. Der MW des HADS-D/A<sub>Subscore</sub> erreichte einen Wert von 5,3 mit einer Standardabweichung von 3,9 und der MW des HADS-D/D<sub>Subscore</sub> betrug 4,1 mit einer Standardabweichung von 4 (**Tabelle 5**). Somit waren auch die MW für beide Subskalen als unauffällig zu bewerten. Die Standardabweichung zeigte eine relativ große Heterogenität auch innerhalb der Subgruppen.

Der HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> sowie der HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und HADS-D/D<sub>Subscore</sub> wurden außerdem in Bezug auf das Tumorstadium analysiert. Mit dem Jonckheere-Terpstra-Test wurde evaluiert, ob ein Trend des Scores hinsichtlich bestimmter Tumorstadien vorlag.

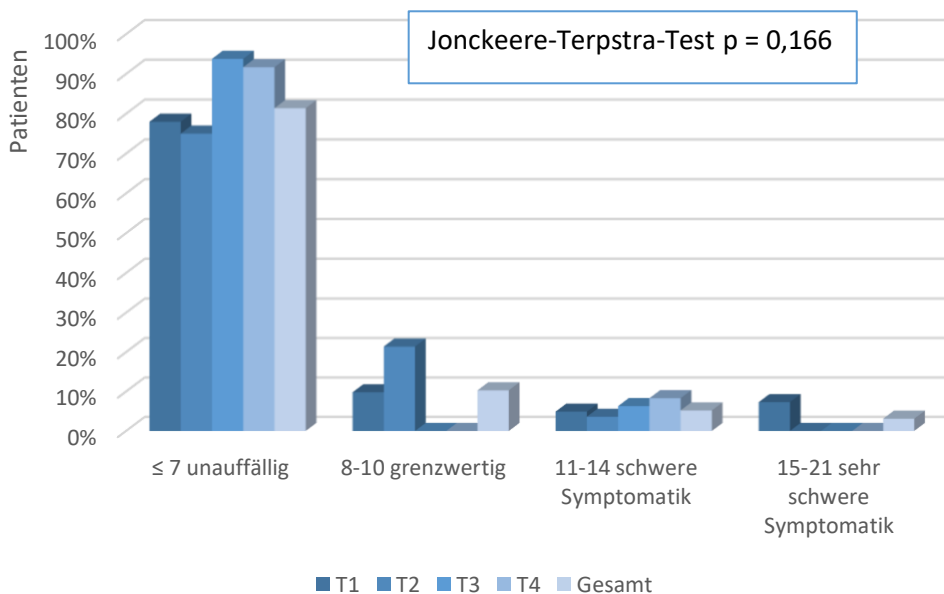
Mit einem p-Wert von 0,413 konnte kein Trend zwischen den Tumorstadien und dem HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> nachgewiesen werden.

Die Patientenverteilung bezüglich des HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und des Tumorstadiums ist in **Abbildung 14** dargestellt. 74,2 % der Patienten hatten einen HADS-D/A<sub>Subscore</sub>  $\leq 7$  und konnten damit als unauffällig eingestuft werden. 15,5 % waren grenzwertig, 7,2 % zeigten einen HADS-D/A<sub>Subscore</sub> zwischen 11 und 14 und mussten dementsprechend als Patienten mit einer schweren Symptomatik bewertet werden. Weitere 3,1 % der Patienten wiesen einen HADS-D/A<sub>Subscore</sub> von 15-21 auf, welcher einer sehr schweren Symptomatik entspricht. Aus **Abbildung 14** ist darüber hinaus zu entnehmen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen dem HADS-D/A<sub>Subscore</sub> bei den verschiedenen Tumorstadien vorliegt. Die Prüfung einer möglichen Korrelation mit dem Jonckheere-Terpstra-Test ergab einen p-Wert von 0,753. Somit konnte kein Trend zwischen den Tumorstadien nachgewiesen werden (**Abbildung14**).



**Abbildung 14:** Verteilung nach Tumorstadium und HADS-D/ASubscore

Die Patientenverteilung bezüglich des HADS-D/D<sub>Subscore</sub> und des Tumorstadiums ist in **Abbildung 15** zu sehen. Auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen, hatten 81,4 % keine, 10,3 % eine grenzwertige, 5,2 % eine schwere und 3,1 % eine sehr schwere Symptomatik. Zur Prüfung auf das Vorliegen eines Trends zwischen den verschiedenen Tumorstadien wurde der Jonckere-Terpstra-Test durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,166 konnte kein Trend nachgewiesen werden (**Abbildung 15**).

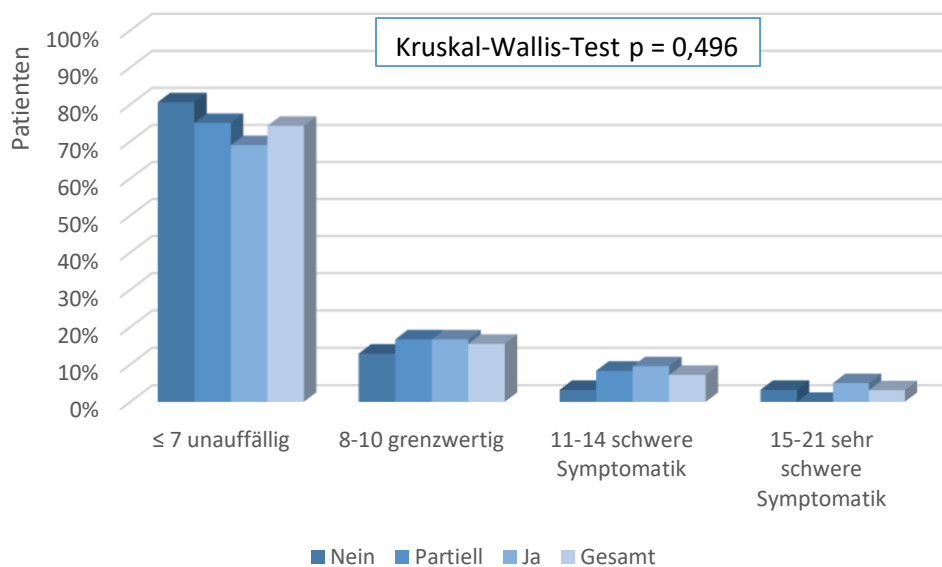


**Abbildung 15:** Verteilung nach Tumorstadium und HADS-D/D<sub>Subscore</sub>

Der HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> sowie der HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und HADS-D/D<sub>Subscore</sub> wurden in Bezug auf das Erreichen des Fundus analysiert. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde geprüft, ob sich der Score hinsichtlich der Funduserreichung unterscheidet. Mit einem p-Wert von 0,674 für den HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick darauf nachgewiesen werden.

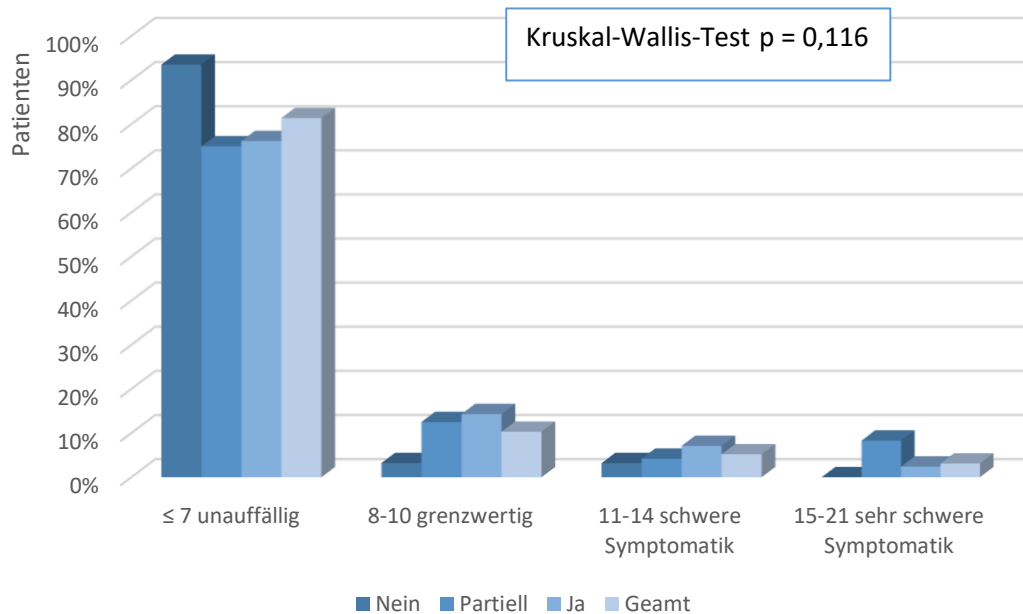
Die Patientenverteilung bezüglich des HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und der Funduserreichung ist in **Abbildung 16** dargestellt. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde der HADS-D/A<sub>Subscore</sub> in dieser Hinsicht untersucht. Mit einem p-Wert von 0,496 konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (**Abbildung 16**).

Die Patientenverteilung bezüglich des HADS-D/D<sub>Subscore</sub> und der Funduserreichung ist in **Abbildung 17** dargestellt. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde der HADS-D/D<sub>Subscore</sub> hinsichtlich dessen untersucht. Mit einem p-Wert von 0,116 konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (**Abbildung 17**).



**Abbildung 16:** Verteilung nach Funduserreichung und HADS-D/A<sub>Subscore</sub>





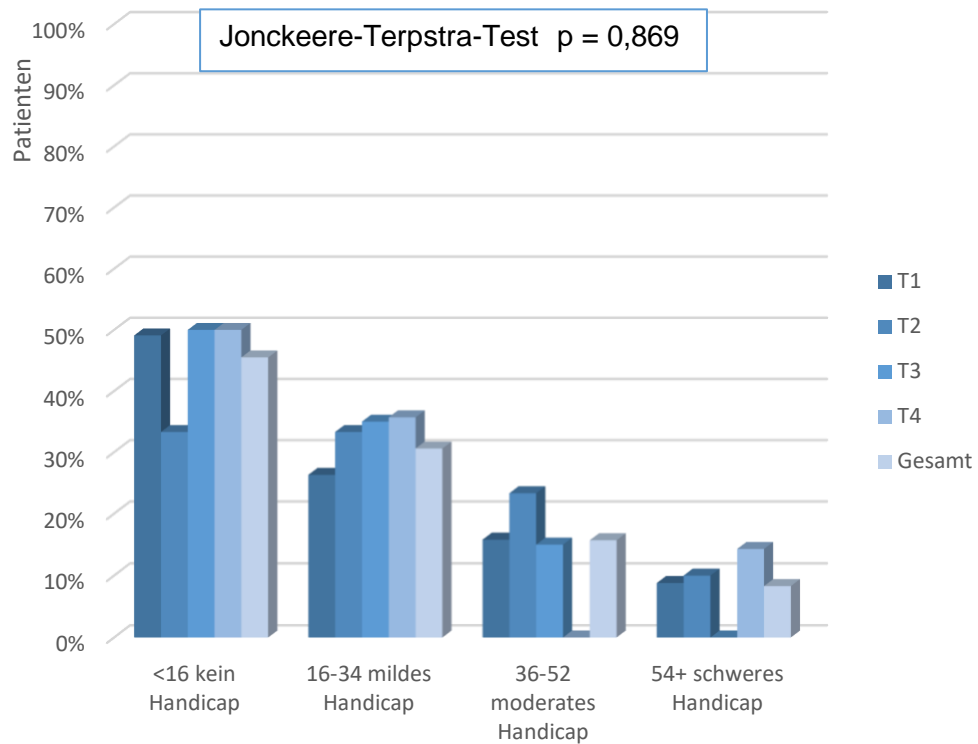
**Abbildung 17:** Verteilung nach Funduserreichung und HADS-D/D<sub>Subscore</sub>

### 3.4 Dizziness Handicap Inventory (DHI)

Von insgesamt 121 Patienten wurde der DHI vollständig ausgefüllt. Der Ergebnisscore zeigte bei 45,5 % kein Handicap sowie bei 30,6 % ein mildes, bei 15,7 % ein moderates und bei 8,3 % aller Patienten ein schweres Handicap. Die Korrelation des DHI<sub>Gesamtscore</sub> mit dem Tumorstadium ist in **Abbildung 17** veranschaulicht. Zur Prüfung auf das Vorliegen eines Trends zwischen den Tumorstadien und dem DHI<sub>Gesamtscore</sub> wurde der Jonckere-Terpstra-Test durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,869 konnte ein Trend nicht nachgewiesen werden.

Der MW des DHI<sub>Gesamtscore</sub> aller Patienten ergab mit 22,26 ein mildes Handicap. Die Auswertung von nach Tumorstadium klassifizierten Patientengruppen belegte bei allen Gruppen ein dem MW entsprechendes mildes Handicap. Die Standardabweichung des DHI<sub>Gesamtscore</sub> in allen Tumorstadien zeigte eine große Heterogenität.

Der MW des DHI<sub>Gesamtscores</sub> und die MW der DHI<sub>Subscores</sub> für die 3 Subskalen wurden in Bezug auf das Tumorstadium analysiert und auf das Vorliegen eines möglichen Trends zwischen den verschiedenen Tumorstadien mit dem Jonckere-Terpstra-Test geprüft. Für den DHI<sub>Gesamtscore</sub> zeigte sich ein p-Wert von 0,919, für die physische Subskala (DHI<sub>Subscore-P</sub>) einer von 0,912, für die emotionale Subskala (DHI<sub>Subscore-E</sub>) ergab sich dieser zu 0,394 und für die funktionelle Subskala (DHI<sub>Subscore-F</sub>) zu 0,840 (Jonckere-Terpstra-Test). Daher konnte kein Trend zwischen den verschiedenen Tumorstadien und Subskalen nachgewiesen werden (**Tabelle 5**).

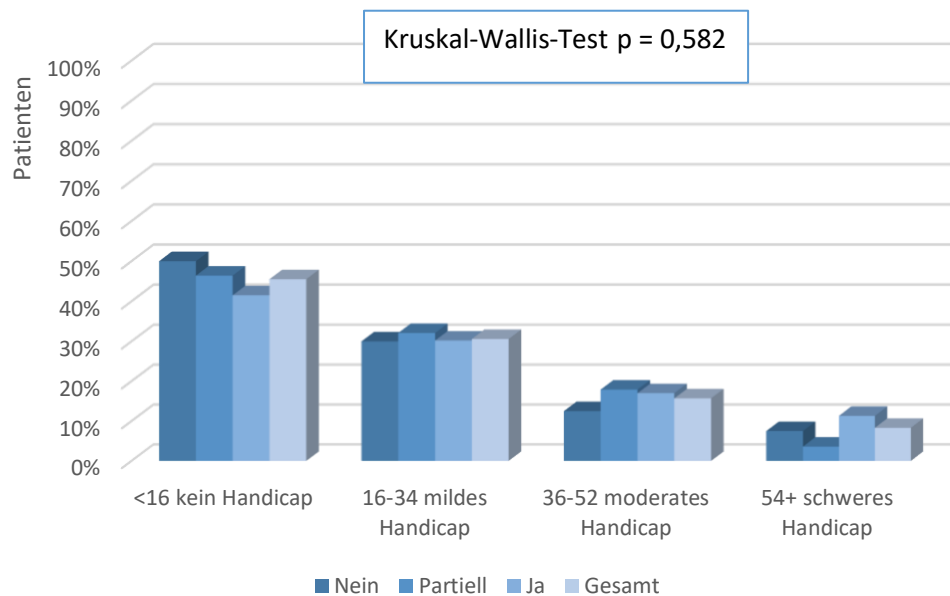


**Abbildung 18:** DHI<sub>Gesamtscore</sub> in Bezug auf das Tumorstadium

**Tabelle 5:** DHI<sub>Subscore</sub> in Bezug auf das Tumorstadium

		Tumorstadium					Jonckere Terpstra- Test
		Gesamt	T1	T2	T3	T4	
DHI <sub>Gesamtscore</sub>	MW±SD	22,3±21,1	22,1±21,9	25,6±21,0	16,6±13,7	23,9±26,5	<b>p = 0,919</b>
	MED	18,0	18,0	21,0	12,0	17,0	
DHI <sub>Subscore-P</sub>	MW±SD	7,4±6,8	6,8±6,6	9,7±7,1	6,1±5,8	7,0±8,0	<b>p = 0,912</b>
	MED	6,0	6,0	10,0	5,0	4,0	
DHI <sub>Subscore-E</sub>	MW±SD	6,8±7,6	7,6±8,1	6,6±7,3	4,1±4,6	7,6±9,0	<b>p = 0,394</b>
	MED	4,0	6,0	4,0	2,0	6,0	
DHI <sub>Subscore-F</sub>	MW±SD	7,9±8,5	7,7±8,8	9,3±8,4	5,7±6,0	9,3±10,7	<b>p = 0,840</b>
	MED	6,0	4,0	6,0	4,0	8,0	
	n	121	57	30	20	14	

Die Patientenverteilung nach dem  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  in Bezug auf das Erreichen des Fundus ist in der **Abbildung 19** zu finden. Die Prüfung auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Fundus durch das VS und dem  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Mit einem p-Wert von 0,582 zeigte sich, dass ein solches Erreichen keinen Einfluss auf den  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  hatte.



**Abbildung 19:**  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  in Bezug auf die Funduserreichung

Als Nächstes wurden die MW des  $DHI_{\text{Gesamtscores}}$  und die MW des  $DHI_{\text{Subscores}}$  für die 3 Subskalen in Bezug auf das Erreichen des Fundus analysiert und statistisch ausgewertet. Zur Prüfung auf einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Test durchgeführt. Für den  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  zeigte sich ein p-Wert von 0,640, für den  $DHI_{\text{Subscore-P}}$  einer von 0,415, für den  $DHI_{\text{Subscore-E}}$  ergab sich der p-Wert zu 0,925 und für den  $DHI_{\text{Subscore-F}}$  zu 0,608. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen nachgewiesen werden (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6:** DHI<sub>Subscore</sub> in Bezug auf das Erreichen des Fundus

		Funduserreichen				Kruskal-Wallis-Test
		Gesamt	nein	ja	partiell	
DHI <sub>Gesamtscore</sub>	MW± SD	22,3±21,1	21,3±21,7	24,5±22,2	19,6±18,1	p = 0,640
	MED	18,0	15,0	20,0	18,0	
DHI <sub>Subscore-P</sub>	MW± SD	7,4±6,8	6,9±6,9	8,3±6,9	6,6±6,5	p = 0,415
	MED	6,0	4,0	8,0	4,0	
DHI <sub>Subscore-E</sub>	MW± SD	6,8±7,6	6,8±8,1	7,2±8,0	5,9±6,0	p = 0,925
	MED	4,0	4,0	4,0	5,0	
DHI <sub>Subscore-F</sub>	MW± SD	7,9±8,5	7,5±8,8	8,7±8,8	7,1±7,9	p = 0,608
	MED	6,0	4,0	6,0	6,0	
n		121	40	53	28	

Die Spearman-Korrelationsanalyse für den DHI<sub>Gesamtscore</sub> und HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> zeigte bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,549 einen signifikanten ( $p = 0,000$ ) mittelstarken (monotonen) Zusammenhang.

Der Korrelationskoeffizient für den DHI<sub>Gesamtscore</sub> und HADS-D/A<sub>Subscore</sub> betrug 0,496 sowie für den DHI<sub>Gesamtscore</sub> und HADS-D/D<sub>Subscore</sub> 0,552. Somit konnte für beide Korrelationsanalysen ebenfalls ein mittelstarker (monotoner) Zusammenhang nachgewiesen werden, der sich als signifikant ( $p = 0,000$ ) herausstellte.

### 3.5 Vergleich objektiver VOR-Diagnostik mit der Lebensqualität

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde eine mögliche Korrelation zwischen dem DHI<sub>Gesamtscore</sub>, den DHI<sub>Subscores</sub> und den vKIT-Ergebnissen geprüft (**Tabelle 7**). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit pathologischen oder nicht-pathologischen vKIT-Ergebnissen in Bezug auf den DHI-Score festgestellt werden.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den vKIT-Ergebnissen und dem HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> sowie dem HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und dem HADS-D/D<sub>Subscore</sub> untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor (**Tabelle 8**).

**Tabelle 7:** Übersicht der vKIT-Ergebnisse in Relation zum DHI-Score

		vKIT			Mann-Whitney-U-Test
		Gesamt	nicht-pathologisch	pathologisch	
<b>DHI<sub>Gesamtscore</sub></b>	<b>MW±SD</b>	22,3 ± 21,1	22,1 ± 22,8	24,9 ± 20,9	<b>p = 0,263</b>
	<b>MED</b>	18,00	16,00	20,00	
<b>DHI<sub>Subscore-P</sub></b>	<b>MW±SD</b>	2 ± 6,8	7,6 ± 7,4	7,8 ± 6,3	<b>p = 0,680</b>
	<b>MED</b>	6,00	6,00	8,00	
<b>DHI<sub>Subscore-E</sub></b>	<b>MW±SD</b>	6,7 ± 7,6	6,4 ± 8,1	8 ± 7,7	<b>p = 0,083</b>
	<b>MED</b>	4,00	4,00	6,00	
<b>DHI<sub>Subscore-F</sub></b>	<b>MW±SD</b>	7,9 ± 8,5	7,9 ± 9,1	9 ± 8,8	<b>p = 0,395</b>
	<b>MED</b>	6	4	8	
	<b>n</b>	121	65	33	

**Tabelle 8:** Übersicht über vKIT-Ergebnisse in Relation zum HADS-D-Score

		vKIT			Mann-Whitney-U-Test
		Gesamt	nicht-pathologisch	pathologisch	
<b>HADS-D<sub>Gesamtscore</sub></b>	<b>MW±SD</b>	9,4 ± 7,2	9,7 ± 7,8	10,8 ± 7,4	<b>p = 0,488</b>
	<b>MED</b>	7	6,5	9	
<b>HADS-D/A<sub>Subscore</sub></b>	<b>MW±SD</b>	5,3 ± 3,9	5,5 ± 4	5,8 ± 4,4	<b>p = 0,933</b>
	<b>MED</b>	5	5	4,5	
<b>HADS-D/D<sub>Subscore</sub></b>	<b>MW±SD</b>	4,1 ± 4	4,2 ± 4,2	5 ± 4,3	<b>p = 0,279</b>
	<b>MED</b>	3	3	3,5	
	<b>n</b>	97	54	24	

## **4. Diskussion**

### **4.1 Hintergrund**

Eine Vielzahl von klinischen Symptomen kann bereits bei der Erstdiagnose eines VS vorliegen. Diese zum Teil multiplen Einschränkungen können, entsprechend ihrer Ausprägung und dem subjektiven Empfinden des Patienten, einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Verschiedene Studien demonstrierten, dass der Schwindel als Symptom bei VS-Patienten der stärkste Prädiktor für eine reduzierte Lebensqualität ist (65-68). Die vestibuläre Dysfunktion bei VS-Patienten ist mit einem stärkeren Handicap assoziiert als beispielsweise die cochleäre Dysfunktion (69).

Weitere Studien ergaben, dass Patienten mit chronischem Hörverlust, Tinnitus, Schwindel und Fazialisparese häufiger unter Angst und Depression leiden (89-94). Angesichts der Tatsache, dass viele VS-Patienten eines oder mehrere der o. g. Symptome aufwiesen, ist ein erhöhtes Risiko für Angst und Depression wahrscheinlich.

Die subjektive Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten ist, neben objektiven Parametern wie der VS-Lokalisation und -größe, wesentlich für die Veranlassung einer Therapie und somit auch das weitere Management des VS. Aufgrund früherer Studien ist bekannt, dass VS-Patienten eine Reduzierung der Lebensqualität unmittelbar nach der Diagnosefeststellung erfahren (60). Die Diagnose eines intrakraniellen Tumors, die damit assoziierten Symptome und die Entscheidung hinsichtlich eines bestimmten therapeutischen Managements haben zweifellos eine multidimensionale Auswirkung auf das Wohlbefinden. Durch das langsame Tumorwachstum und den primär gutartigen Charakter des Tumors ist das VS eine chronische irreversible Erkrankung, die eine große emotionale Belastung hervorrufen kann. Es gibt immer mehr Hinweise, dass ein konservatives Management im Sinne einer „Wait-and-scan“-Strategie optimal für die Lebensqualität einiger VS-Patienten sein könnte (62, 63, 109). Die angestiegene Diagnoserate infolge der besseren Verfügbarkeit hochauflösender MRTs und das dadurch bedingte Auffinden von kleineren Tumoren (14) sowie die zunehmende Tendenz zur konservativen Behandlung des VS bedeuten gleichzeitig, dass viele VS-Patienten über eine Anzahl von Jahren klinisch und mittels Bildgebung unter Beobachtung stehen müssen, um einen sinnvollen Zeitpunkt für eine Intervention abzapassen und die nachfolgende Rehabilitation zu planen.

Während eine Fülle wissenschaftlicher Literatur zur Symptomatik, den objektiven diagnostischen Parametern und den Therapieergebnissen zur Verfügung steht (19, 70-73), ist die Patientenperspektive im Sinne der subjektiven Beeinträchtigung und der hieraus resultierende

Einfluss auf die Lebensqualität vor der Therapieentscheidung unzureichend erforscht.

Die komplexe, wenig vorhersagbare Beziehung und Abhängigkeit zwischen den objektiven Befunden und der individuellen, wenig vorhersagbaren subjektiven Beeinträchtigung des Patienten ist eine Herausforderung für den behandelnden Arzt.

In der vorliegenden Fragebogenstudie wurde die subjektive Beeinträchtigung mittels DHI und HADS-D evaluiert. Zur Untersuchung der vestibulären Funktionen und insbesondere des hVOR wurde der vKIT durchgeführt. Weiterhin wurden das Tumorstadium und der Grad der Obliteration bzw. das Erreichen des Fundus des inneren Gehörgangs kernspintomografisch definiert. Zuletzt wurde eine statistische Korrelation zwischen den objektiven und subjektiven Befunden geprüft.

## **4.2 Subjektive Beeinträchtigung**

### **4.2.1 Dizziness Handicap Inventory**

Der DHI wurde als diagnostisches Instrument zur Einschätzung der schwindelbezogenen subjektiven Beeinträchtigung von VS-Patienten verwendet. Entsprechend dem  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  zeigte ein Anteil von 45,5 % unseres Patientenkollektivs keine durch Schwindelsymptomatik induzierte subjektive Beeinträchtigung und daher kein schwindelinduziertes Handicap. 54,5 % wiesen ein mildes bis schweres Handicap auf. Unsere Ergebnisse korrelieren mit den von Carlson et al. erhobenen Daten. In der Studie mit 538 teilnehmenden VS-Patienten wurde bei 49 % ein mildes bis schweres schwindelassoziertes Handicap und bei 51 % kein Handicap gefunden (110). Humphriss et al. berichteten über ein mildes bis schweres Handicap bei 75 % in einem Kollektiv mit 145 VS-Patienten (111). Es betraf bei dieser Studie eine selektierte Patientengruppe, die präoperativ untersucht wurde. Einerseits handelte es sich in der Studie von Humphriss et al. um eine andere Patientengruppe mit unterschiedlicher Patientenverteilung bezüglich der Tumorgröße, andererseits um Patienten, die eine Indikation zur operativen Behandlung des VS hatten. Vor diesem Hintergrund müssen der im Kollektiv beschriebene Leidensdruck und die von unserer Studie abweichenden DHI-Scores interpretiert werden.

Der MW des  $DHI_{\text{Gesamtscore}}$  aller Patienten erreichte in unserer Studie ein mildes Handicap. Im Einklang hierzu stehen die Daten der Studie von Wackym et al., in deren Rahmen VS-Patienten vor Gamma-Knife-Intervention mittels DHI untersucht wurden und die ebenfalls ein mildes Handicap besaßen (112). Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass aus dem Studienkollektiv Patienten ohne Schwindelsymptomatik ausgeschlossen wurden, so dass die Daten nicht direkt vergleichbar sind.

Im Zuge einer kürzlich veröffentlichten Studie von Tranter-Entwistle et al. wurden 30 VS-Patienten mittels kalorischer Prüfung, vKIT und DHI in Relation zum Tumorstadium untersucht. Der MW des DHI<sub>Gesamtscore</sub> in dieser Studie erreichte einen Wert von 19,3 und damit ein mildes Handicap, ein Ergebnis, das mit unseren Resultaten vereinbar ist (55).

#### **4.2.2 Dizziness Handicap Inventory in Relation zum Tumorstadium und Erreichen des Fundus**

Eine Arbeitshypothese bei Patienten ohne schwindelassoziertes Handicap (45,5 %) oder mit einem nur milden Handicap (30,6 %) war, dass diese mit Tumoren im Stadium T1 (42,3 %) oder T2 (28 %) befallen waren. Die statistische Analyse konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der mittels DHI gemessenen subjektiven Beeinträchtigung nachweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten anderer Studien (55, 110, 111, 113). Eine Ursache für die fehlende Korrelation von Tumorgröße und schwindelinduzierter subjektiver Beeinträchtigung ließ sich mit den Ergebnissen unserer Studie nicht eruieren.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde zum ersten Mal ein möglicher Zusammenhang zwischen der subjektiven schwindelinduzierten Beeinträchtigung und einer Obliteration des Fundus durch das VS geprüft. Die Ergebnisse belegten, dass eine partielle oder komplette Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS keinen Einfluss auf den DHI<sub>Score</sub> und dadurch auf die schwindelinduzierte subjektive Beeinträchtigung im analysierten Patientenkollektiv hatte. Es verbleibt spekulativ, ob im Fall der Fundusobliteration, wie man es bei größeren T3- und T4-Tumoren beobachtet, eine zentrale Kompensation des Schwindels stattfindet.

#### **4.2.3 Dizziness Handicap Inventory in Bezug auf den Video-Kopfimpulstest**

Die Ergebnisse demonstrierten, dass die mittels vKIT gemessene Vestibularfunktion nicht mit der durch DHI gemessenen schwindelinduzierten subjektiven Beeinträchtigung korreliert. Diese Befunde sind vereinbar mit den Erkenntnissen anderer Studien (55, 113).

#### **4.2.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)**

Bei 10,3 % der VS-Patienten konnte eine klinisch signifikante Angstsymptomatik und bei 8,3 % eine klinisch signifikante Depressionssymptomatik nachgewiesen werden. Der MW des HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> erreichte in unserem Patientenkollektiv einen Wert von 9,4 und konnte damit als unauffällig eingestuft werden. Die MW der HADS-D-Subscores A und D erzielten Werte von 5,3 und 4,1. Sie überschritten damit nicht solche Grenzen, die auf eine klinisch manifeste Angst- oder Depressionsstörung hinweisen.



Bezogen auf die in der Allgemeinbevölkerung gemessenen MW des HADS-DGesamtscore sowie des HADS-D/ASubscore und HADS-D/DSubscore, sind die im Rahmen der Studie erhobenen mit diesen vergleichbar (114). Die Prävalenz von Depressionssymptomatik in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei 8,1 % (115) und damit auf gleichem Niveau wie dem der VS-Patienten. Die Ergebnisse der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) zeigten eine Prävalenz von Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland bei 9 % (116). Unsere Resultate wiesen eine klinisch signifikante Angstsymptomatik bei 10,3 % der VS-Patienten nach.

Brooker et al. untersuchten mittels HADS ein inhomogenes Patientenkollektiv, zusammengesetzt aus VS-Patienten in allen Phasen der Behandlung, und belegten das Vorliegen einer klinisch signifikanten Angstsymptomatik bei 29,8 % und einer klinisch signifikanten Depressionssymptomatik bei 10,2 % (117). Die Ergebnisse einer anderen retrospektiven Studie, die VS-Patienten ebenfalls in allen Phasen der Behandlung untersuchte, zeigten eine Angstsymptomatik bei 44,6 % und Depressionssymptomatik bei 5,4 % des betreffenden Patientenkollektivs (20). Der Schweregrad der Symptomatik wurde in der Studie nicht definiert, da die Befragung der Patienten mit einem anderen nicht für psychologische Symptome spezifischen Selbstbeurteilungsfragebogen erfolgte. Aufgrund der unterschiedlichen Einteilungs- bzw. Diagnosekriterien sind die Ergebnisse nicht direkt mit denjenigen dieser Studie vergleichbar. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht wurde. Im Verlauf der Erkrankung können der kumulative Effekt der multiplen Symptome, die Therapieentscheidung und die jeweilige Therapie potentiell die subjektive Beeinträchtigung des Patienten verstärken. Weitere Untersuchungen, die prospektiv VS-Patienten im Verlauf der Erkrankung ab der Diagnosestellung bis Jahre nach der Behandlung beobachten, sind erforderlich, um das Auftreten von Symptomen, Beeinträchtigungen und manifesten Diagnosen dem zeitlichen Verlauf und Krankheitsstadium differenziert zuzuordnen.

Die Ergebnisse des HADS-D können hierbei als Screening-Instrument zur Erkennung von Angst- oder Depressionsstörungen und der Veranlassung einer rechtzeitigen Behandlung genutzt werden. Bei auffälligem Score sollten die VS-Patienten zur weiteren supportiven Behandlung an entsprechende medizinische Fachrichtungen weitergeleitet werden, um Diagnosen zu bestätigen und evtl. Behandlungen einzuleiten. Mediziner, die VS-Patienten (mit)behandeln, haben nicht immer die Erfahrung, derartige Symptome zu erkennen. Daher ist der HADS als ein alternatives und einfach zu handhabendes Instrument zu betrachten, um die subjektiven Beschwerden von Patienten zu quantifizieren und um Hinweise auf die Notwendigkeit einer psychologischen Unterstützung zu erhalten.

#### **4.2.5 HADS-D in Relation zum Tumorstadium und zur Funduserreichung**

Mit dem Jonckheere-Terpstra-Test wurde überprüft, ob ein Trend des HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> sowie der HADS-D/A<sub>Subscore</sub> und HADS-D/D<sub>Subscore</sub> hinsichtlich des Tumorstadiums (T1-T4) vorhanden ist. Ein Zusammenhang zwischen den Tumorstadien und den Scores konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden.

Die vorliegende Studie ist nach bestem Wissen des Autors die erste Arbeit, die eine homogene Patientengruppe mit erstdiagnostizierten VS-Patienten auf einen Zusammenhang zwischen Tumorstadium sowie Angst- und Depressionssymptome hin untersucht hat. Zwei weitere Studien zeigten, dass die Lebensqualität von der Tumorgroße prätherapeutisch nicht beeinflusst wurde (55, 113). Diese Studien verwendeten im Vergleich zu der vorliegenden jedoch nur den DHI zur Messung der Lebensqualität.

Die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen der mittels HADS evaluierten subjektiven Beeinträchtigung und einer Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS zeigte in unserem Patientenkollektiv ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

#### **4.2.6 HADS-D in Relation auf Ergebnisse des Video-Kopfimpulstests**

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte demonstriert werden, dass das Ausmaß der Pathologie im vKIT keinen prädiktiven Wert für die mittels HADS-D gemessene subjektive Beeinträchtigung hatte. In Anbetracht der Tatsache, dass bisher im Zuge keiner anderen Studie die Angst- und Depressionssymptome mit den Ergebnissen des vKIT bei VS-Patienten hinsichtlich möglicher Korrelationen analysiert wurden, war eine Einordnung der Ergebnisse mit Hilfe wissenschaftlicher Literatur nicht möglich.

#### **4.2.7 Korrelation des DHI und des HADS-D**

Die Spearman-Korrelationsanalyse für den DHI<sub>Gesamtscore</sub> und HADS-D<sub>Gesamtscore</sub> offenbarte bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,549 einen signifikanten ( $p = 0,000$ ), mittelstarken (monotonen) Zusammenhang. Dieses Ergebnis deutet auf eine Verbindung zwischen dem schwindelinduzierten Handicap und psychologischen Stress hin und korreliert mit den Befunden einer anderen Untersuchung, deren Zweck es war, den HADS als Selbstbeurteilungsfragebogen zur Untersuchung von Schwindelpatienten zu validieren (118).

Saman et al. bewiesen, dass die schwindelinduzierte Angstsymptomatik zu einer Verschlechterung

der Gleichgewichtsfunktion beitragen kann (119). Weitere Studien belegten, dass Patienten mit chronischem Hörverlust, Tinnitus, Schwindel und Fazialisparese häufiger unter Angst und Depression leiden (89-94).

In Anbetracht dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass das Design des DHI dahingehend limitiert ist, dass phobische Komponenten des Schwindelpatienten nicht ausreichend erfasst werden (95), bietet die Kombination des DHI mit dem HADS eine integrierte Einschätzung der schwindelinduzierten Beeinträchtigung bei VS-Patienten.

### **4.3 Objektive funktionsdiagnostische Befunde**

#### **4.3.1 Video-Kopfimpulstest**

Der vKIT ist ein relativ neues Testverfahren in der Diagnostik von peripheren vestibulären Störungen. Er repräsentiert den hochfrequenten Arbeitsbereich des hVOR (5-7 Hz) und erlaubt damit eine frequenzspezifische Analyse.

Mehrere Studien verdeutlichten, dass der KIT und der vKIT Defizite des hVOR bei Neuropathia vestibularis, Morbus Menière, bei vestibulären Defiziten nach toxischer Schädigung des Vestibularorgans, nach intratympanaler Gentamycin Instillation, nach Deafferentation des Nervus vestibularis, bei isolierten Infarkten des Nucleus vestibularis, aber auch selten bei vertebrobasilärem Infarkt detektieren können (52, 120-126). Retrocochleäre Läsionen, wie das VS, verursachen aufgrund von Kompression des Nervus vestibularis oder durch reduzierte Blutversorgung des Innenohrs Störungen des peripheren hVOR (127). Der hochfrequente Bereich des hVOR ist im Vergleich zu dem niederfrequenten Bereich bei unilateralen vestibulären Läsionen häufig persistierend gestört (128). Somit ist zu erwarten, dass Defizite des hVOR bei VS mit dem vKIT nachweisbar sind.

Die vorliegende Studie untersuchte die Vestibularfunktion bei VS-Patienten mittels vKIT und erfasste daher nur den hochfrequenten Bereich des hVOR. Im eingebundenen Patientenkollektiv hatten 30,9 % einen pathologischen vKIT (Gain < 0,79+ Covert-/Overt-Sakkade) auf der betroffenen und 98,0 % einen nichtpathologischen vKIT auf der nicht betroffenen Seite (Tabelle 5). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denjenigen aus früheren Studien unserer Arbeitsgruppe, die bei einem kleineren Patientenkollektiv jeweils bei 36 % und 41 % einen pathologischen vKIT auf der betroffenen Seite besaßen (39, 126). In einer vor kurzem veröffentlichten Studie mit 30 VS-Patienten wurde bei 33 % ein pathologischer Gain gefunden, ein Wert, der auch mit unseren aktuellen Ergebnissen korreliert (55). Hirvonen et al. zeigten in einer Studie mit 38 VS-Patienten,

bei denen präoperativ mittels motorisiertem Kopfpuls-Rotator der hVOR untersucht wurde, bei 55 % der Patienten einen pathologischen Gain (127). Batuecas-Caletrio et al. beschrieben in einer anderen Studie, bei der 50 VS-Patienten präoperativ analysiert wurden, einen pathologischen Gain bei 54 % (54). Unterschiede zu unseren Ergebnissen bezüglich der vKIT-Ergebnisse könnten darauf zurückgeführt werden, dass im Rahmen der beiden genannten Studien VS-Patienten hinsichtlich der Operabilität selektiert wurden und diese präoperativ untersucht wurden. Taylor et al. prüften die Vestibularfunktion mittels vKIT in allen Bogengangsebenen bei 50 VS-Patienten und fanden einen reduzierten Gain für den hVOR bei 61,7 % (53). In dieser Studie wurde einerseits der Gain der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite berücksichtigt, andererseits jedoch das Auftreten von Rückstellsakkaden als Kriterium für eine pathologische Auswertung des vKIT nicht beachtet. Die unterschiedlichen Ergebnisse zu unserer Studie sind höchstwahrscheinlich auf eine abweichende Auswertung des vKIT zurückzuführen.

Die Gain-Asymmetrie bei VS-Patienten wurde in früheren Forschungen als wichtiger Faktor zur Einschätzung der Vestibularfunktion im Sinne des hVOR bei VS-Patienten miteinbezogen (54, 126, 127). Korsager et al. zeigten, dass das Auftreten von Rückstellsakkaden zuverlässiger als der Gain war, da dieser infolge verschiedener Faktoren variieren kann (129). Basierend auf diesen Erkenntnissen, wurde in dieser Studie die Gain-Asymmetrie nicht berücksichtigt.

Frühere Studien verglichen den vKIT mit der kalorischen Prüfung als alternative oder kombinierte Untersuchungsmöglichkeit zur Einschätzung des hVOR (39, 54, 55, 126). Ziel unserer Studie war nicht der Vergleich des vKIT mit anderen funktionsdiagnostischen Untersuchungen. Anhand unserer Ergebnisse wird aber klar, dass der vKIT nicht als alleinige Untersuchung zur Diagnose des VS geeignet ist. Diese Erkenntnis bestätigt die bisher in der Literatur publizierte Datenlage. Andererseits ist es aufgrund der einfachen Durchführbarkeit sinnvoll, den vKIT als erste Untersuchung zur Evaluierung der Vestibularfunktion bei VS-Patienten durchzuführen, wie unsere eigenen Daten und die anderer zeigen (54, 130).

#### **4.3.2 Der vKIT in Relation zum Tumorstadium und zur Funduserreichung**

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass die mittels vKIT gemessene Vestibularfunktion mit der Tumorgröße nicht korreliert, obwohl die statistische Analyse mit einem p-Wert von 0,052 (Mann-Whitney-U-Test) ein grenzwertiges, aber statistisch nicht signifikantes Resultat erbrachte (Tabelle 6). Aus den Ergebnissen des vKIT bei VS-Patienten kann daher derzeit kein Rückschluss auf die Tumorgröße gezogen werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen publizierten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe (39, 126). Weitere Studien zeigten abweichend von unseren

Resultaten eine signifikante Korrelation des vKIT mit der Tumorgröße bei VS-Patienten (53-55). So beschrieben Batuecas-Caletrio et al. eine Korrelation der Gain-Asymmetrie und der Tumorgröße bei 50 präoperativ untersuchten VS-Patienten. Der wichtigste Faktor für diese Unterschiede war einerseits, dass in dieser Studie die Gain-Asymmetrie nicht berücksichtigt wurde und die Ergebnisse des vKIT mit der Tumorgröße verglichen wurden. Andererseits wurden in den zitierten Studien Ergebnisse dadurch beeinflusst, dass die Untersuchung einer selektierten Patientengruppe präoperativ erfolgte. Taylor et al. beschrieben eine starke Korrelation des Gain mit der Tumorgröße. Dabei wurden 50 VS-Patienten untersucht. 24 VS wurden als kleine und 26 als große Tumoren klassifiziert. In unserer Studie hingegen hatten 70,4 % des Patientenkollektivs kleine Tumoren (T1 und T2 nach der Koos-Klassifikation) und 29,6 % große. Diese Unterschiede könnten eine signifikante Rolle für die differierenden Studienergebnisse spielen und somit eine Erklärung für die beobachteten Diskrepanzen liefern. Tranter-Entwistle et al. beschrieben ebenfalls in einem 30 VS-Patienten umfassenden Kollektiv eine statistisch signifikante Korrelation des Gain mit der Tumorgröße. In dieser Studie wurden dagegen bei der Evaluierung der Korrelation der Tumorgröße mit dem vKIT nur die Patienten aus dem Studienkollektiv berücksichtigt, die einen pathologischen Gain ( $< 0,79$ ) mit gleichzeitigem Auftreten von Rückstellsakkaden hatten.

Die Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch den Tumor wurde von mehreren Arbeitsgruppen als Risikofaktor für eine postoperative Beeinträchtigung des Hörens bis hin zum kompletten Hörverlust angesehen (131, 132). Im Gegensatz dazu stellt die Funduserreichbarkeit keinen Risikofaktor für eine dauerhafte postoperative Fazialisparese dar (133, 134). Die Resultate unserer Studie erweitern die vorhandenen Literaturergebnisse, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs bei der Erstdiagnose des VS nicht mit der mittels vKIT evaluierten Vestibularfunktion korreliert.

Eine Limitation dieser Studie liegt darin, dass die Messung der Vestibularfunktion ausschließlich mittels vKIT für das hVOR erfolgte. Somit wurden Patienten mit einem Defizit des vVOR und/oder des tVOR nicht berücksichtigt. Diese Limitation wird dadurch relativiert, dass der hVOR für die häufigsten alltäglichen Kopfbewegungen, nämlich die horizontalen und diejenigen für die Blick- und Gangstabilisierung, besonders wichtig ist. Die Durchführung des vKIT für den vVOR und tVOR ist deutlich schwieriger und mehr abhängig von der Erfahrung des Untersuchers als des hVOR. Taylor et al. zeigten darüber hinaus, dass der Gain für den vVOR und tVOR deutlich mehr im Vergleich zu dem Gain für den hVOR variiert (53). Somit ist die Prüfung auf einen statistisch

signifikanten Zusammenhang oder eine Korrelation mit anderen Variablen wie z. B. mit der Tumorgröße deutlich erschwert und von zukünftig nachzuweisender Relevanz.

## 5. Zusammenfassung

Das Vestibularisschwannom (VS) ist ein gutartiger Tumor des inneren Gehörgangs bzw. des Kleinhirnbrückenwinkels, der aus den sogenannten Schwannschen Zellen entsteht. VS werden durch das Ausüben von Druck auf nervale Strukturen, aber auch durch Freisetzung von Toxinen oder Kaliumionen mit resultierender Degeneration des Corti-Organs und der Stria vascularis sowie Veränderungen der Innenohrhomöostase und des sekundären endolymphatischen Hydrops symptomatisch. Eine Vielzahl von klinischen Symptomen kann bereits bei der Erstdiagnose eines VS vorliegen. Diese zum Teil multiplen Einschränkungen können, entsprechend ihrer Ausprägung und dem subjektiven Empfinden des Patienten, einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Schwindel ist der stärkste Prädiktor für eine reduzierte Lebensqualität bei VS-Patienten. Ziel dieser prospektiven Studie war die Korrelation objektiver vestibulärer Befunde mit der subjektiven Beeinträchtigung der VS-Patienten.

Es wurden insgesamt 189 Patienten mit einem einseitigen, sporadisch aufgetretenen VS untersucht. Die vorliegende Studie wurde durch objektive Daten erweitert und aus vKIT-Ergebnissen sowie Fragebogenanalysen, bisherigen Kenntnissen über das VS und der hierdurch verursachten subjektiven Beeinträchtigung der Patienten gewonnen. Die objektiven Parameter waren der Gain und das Auftreten von Sakkaden im Video-Kopfimpulstest (vKIT) sowie das Tumorstadium und die Fundusobliteration des Meatus acusticus internus durch das VS. Subjektive Parameter schlossen den Score des *Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)* und den *Hospital-Anxiety and Depression Scale (HADS)* ein, die statistisch ausgewertet wurden.

Anhand der Koos-Klassifikation bestand bei 70 % aller VS-Patienten ein T1/T2-Stadium und bei 30 % ein T3/T4-Stadium. In 31 % der Fälle fand sich ein pathologischer vKIT auf der betroffenen Seite. Der DHI-Score ergab bei 45 % der Patienten kein Handicap und der HADS-Score in 74 % der Fälle ein unauffälliges Ergebnis. Es wurde keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im vKIT und dem VS-Stadium oder einer Fundusobliteration durch das VS festgestellt. Auch ein Zusammenhang zwischen DHI- und HADS-Scores einerseits sowie VS-Stadium, Fundusobliteration oder vKIT andererseits konnte nicht beobachtet werden.

Zur Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung und daher der Lebensqualität ist das Design des DHI limitiert, weil phobische Komponenten des Schwindelpatienten nicht ausreichend erfasst werden. Die Kombination der Selbstbeurteilungsfragebögen DHI und HADS bietet eine integrierte Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung bei VS-Patienten und kann als ein diagnostisches

Instrument im Rahmen der ersten Einschätzung und Therapieplanung, aber auch als Verlaufskontrolle gelten.

Der vKIT ist nicht als alleinige Untersuchung zur Diagnose des VS geeignet. Andererseits ist es aufgrund der einfachen Durchführbarkeit sinnvoll, den vKIT als erste Untersuchung zur Evaluierung der Vestibularfunktion bei VS-Patienten durchzuführen. In unserer Studie wurde zum ersten Mal ein möglicher Zusammenhang zwischen der subjektiven schwindelinduzierten Beeinträchtigung und einer Obliteration des Fundus durch das VS geprüft. Die Ergebnisse belegten, dass eine partielle oder komplette Obliteration des Fundus des inneren Gehörgangs durch das VS keinen Einfluss auf den DHI<sub>Score</sub> und dadurch auf die schwindelinduzierte subjektive Beeinträchtigung im analysierten Patientenkollektiv hatte. Es verbleibt spekulativ, ob im Fall der Fundusobliteration, wie man es bei größeren T3- und T4-Tumoren beobachtet, eine zentrale Kompensation des Schwindels stattfindet.

Die Resultate unserer Studie erweitern die vorhandenen Literaturergebnisse, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die Lebensqualität weder von der VS-Größe und der Funduserreichung noch vom Ausmaß der Pathologie im vKIT abhängig ist. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in unserer Studie gemessenen objektiven vestibulären Befunde nicht mit der subjektiven Beeinträchtigung bei VS-Patienten korrelieren.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Hassepass F, Bulla SB, Aschendorff A, Maier W [Vestibular schwannoma: Part I: epidemiology and diagnostics]. *Hno*. 2012; 60(9):837-44; quiz 45-6. doi: 10.1007/s00106-012-2533-y. PubMed PMID: 22944896.
2. Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, Cheung SW, Parsa AT. Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics. *Journal of neurosurgery*. 2011; 114(2):359-66. doi: 10.3171/2009.10.JNS091135. PubMed PMID: 19943731.
3. Gutmann DH, Giordano MJ, Fishback AS, Guha A. Loss of merlin expression in sporadic meningiomas, ependymomas and schwannomas. *Neurology*. 1997; 49(1):267-70. PubMed PMID: 9222206.
4. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*. 2006; 8(1):1-11. doi: 10.1215/S1522851704001097. PubMed PMID: 16443943; PMCID: PMC1871924.
5. Whitmore RG, Urban C, Church E, Ruckenstein M, Stein SC, Lee JY. Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery*. 2011; 114(2):400-13. doi: 10.3171/2010.3.JNS091802. PubMed PMID: 20397894.
6. Lee SH, Choi SK, Lim YJ, Chung HY, Yeo JH, Na SY, Kim SH, Yeo SG. Otolologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol*. 2015; 135(2):140-6. doi: 10.3109/00016489.2014.952334. PubMed PMID: 25578127.
7. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*. 2005; 131(3):241-4. doi: 10.1001/archotol.131.3.241. PubMed PMID: 15781765.
8. Jacob A, Robinson LL Jr., Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *Laryngoscope*. 2007; 117(12):2087-92. doi: 10.1097/MLG.0b013e3181453a07. PubMed PMID: 17921903.

9. Sampath P, Rini D, Long DM. Microanatomical variations in the cerebellopontine angle associated with vestibular schwannomas (acoustic neuromas): a retrospective study of 1006 consecutive cases. *Journal of neurosurgery*. 2000; 92(1):70-8. doi: 10.3171/jns.2000.92.1.0070. PubMed PMID: 10616085.
10. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G, O'Donoghue G, Mason S, Baguley D, Jones H, Mulvaney C. 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*. 2009; 13(18):iii-iv, ix-xi, 1-154. doi: 10.3310/hta13180. PubMed PMID: 19358774.
11. Paldor I, Chen AS, Kaye AH. Growth rate of vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016; 32:1-8. doi: 10.1016/j.jocn.2016.05.003. PubMed PMID: 27450283.
12. N.R.E. A. Über Rückenmarkentumore und Neurofibrome. Studien zur pathologischen Anatomie und Embryogenese (mit einem klinischen Anhang). München: J. F. Bergmann; 1920. 436 p.
13. Wippold FJ 2nd, Lubner M, Perrin RJ, Lammle M, Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(9):1633-8. doi: 10.3174/ajnr.A0682. PubMed PMID: 17893219.
14. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery*. 2010; 67(5):1335-40; discussion 40. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181f22660. PubMed PMID: 20871439.
15. Berkowitz O, Iyer AK, Kano H, Talbott EO, Lunsford LD. Epidemiology and Environmental Risk Factors Associated with Vestibular Schwannoma. *World Neurosurg*. 2015; 84(6):1674-80. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.007. PubMed PMID: 26171891.
16. von Kirschbaum C, Gurkov R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:4980562. doi: 10.1155/2016/4980562. PubMed PMID: 27747231; PMCID: PMC5055915 publication of this paper.

17. Jerin C KE, Ertl-Wagner B and Gürkov R. 2015. Endolymphatic Hydrops in a Patient with a Small Vestibular Schwannoma Suggests a Peripheral Origin of Vertigo. *Austin J Radiol.* Austin J Radiol.(2(6): 1033.).
18. Gurkov R. Meniere and Friends: Imaging and Classification of Hydropic Ear Disease. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology.* 2017; 38(10):e539-e44. doi: 10.1097/MAO.0000000000001479. PubMed PMID: 29135874.
19. Pinna MH, Bento RF, Neto RV. Vestibular schwannoma: 825 cases from a 25-year experience. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 16(4):466-75. doi: 10.7162/S1809-97772012000400007. PubMed PMID: 25991975; PMCID: PMC4435437.
20. Broomfield SJ, O'Donoghue GM. Self-reported symptoms and patient experience: A British Acoustic Neuroma Association survey. *Br J Neurosurg.* 2015:1-8. doi: 10.3109/02688697.2015.1071323. PubMed PMID: 26523744.
21. Hofmann E, Chone L [Imaging of acoustic neuroma (vestibular schwannoma). Breakthrough or dilemma?]. *Hno.* 2011; 59(1):9-15. doi: 10.1007/s00106-010-2188-5. PubMed PMID: 21104214.
22. Horger M, Korn A, Ioanoviciu SD, Ritz R, Ernemann U [Imaging findings in acoustic schwannoma]. *Rofo.* 2010; 182(4):299-302. doi: 10.1055/s-0030-1249418. PubMed PMID: 20401830.
23. Tringali S, Ferber-Viart C, Fuchsmann C, Buiret G, Zaouche S, Dubreuil C. Hearing preservation in retrosigmoid approach of small vestibular schwannomas: prognostic value of the degree of internal auditory canal filling. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology.* 2010; 31(9):1469-72. PubMed PMID: 21113987.
24. Morlet T, Dubreuil C, Duclaux R, Ferber-Viart C. Preoperative speech and pure-tone audiometry in four types of patients with acoustic neuroma. *American journal of otolaryngology.* 2003; 24(5):297-305. PubMed PMID: 13130441.

25. Lustig LR, Rifkin S, Jackler RK, Pitts LH. Acoustic neuromas presenting with normal or symmetrical hearing: factors associated with diagnosis and outcome. *The American journal of otology*. 1998; 19(2):212-8. PubMed PMID: 9520059.
26. Hohmann D, Dornhoffer JL [Clinical presentation and diagnosis of small acoustic neurinomas]. *Laryngo-rhino-otologie*. 1994; 73(6):320-3. doi: 10.1055/s-2007-997139. PubMed PMID: 8060451.
27. Selters WA, Brackmann DE. Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1977; 103(4):181-7. PubMed PMID: 849194.
28. Maurer J [The role of brain stem evoked potentials in acoustic neuroma screening and diagnosis]. *Laryngo-rhino-otologie*. 2008; 87(8):585-96; quiz 97-600. doi: 10.1055/s-2008-1077429. PubMed PMID: 18654941.
29. Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*. 2001; 127(1):19-22. PubMed PMID: 11177009.
30. Ernst A. Untersuchung der Hör- und Gleichgewichtsorgane: Impedanzaudiometrie. In: Strutz J MW, editor. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 31-2.
31. Chiarovano E, Darlington C, Vidal PP, Lamas G, de Waele C. The role of cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials in the assessment of patients with vestibular schwannomas. *PLoS One*. 2014; 9(8):e105026. doi: 10.1371/journal.pone.0105026. PubMed PMID: 25137289; PMCID: PMC4138161.
32. Fetter M. Vestibulo-ocular reflex. *Dev Ophthalmol*. 2007; 40:35-51. doi: 10.1159/0000100348. PubMed PMID: 17314478.
33. Walther LE, Hormann K, Bloching M, Blodow A [Receptor function of the semicircular canals: Part 1: anatomy, physiology, diagnosis and normal findings]. *Hno*. 2012; 60(1):75-87; quiz 8. doi: 10.1007/s00106-011-2434-5. PubMed PMID: 22282014.

34. Frings SM, F. Zentrale Verschaltung des vestibulären Systems. Duale Reihe: Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2012. p. 704.
35. Cremer PD, Minor LB, Carey JP, Della Santina CC. Eye movements in patients with superior canal dehiscence syndrome align with the abnormal canal. *Neurology*. 2000; 55(12):1833-41. PubMed PMID: 11134382.
36. Migliaccio AA, Cremer PD. The 2D modified head impulse test: a 2D technique for measuring function in all six semi-circular canals. *J Vestib Res*. 2011; 21(4):227-34. doi: 10.3233/VES-2011-0421. PubMed PMID: 21846955.
37. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*. 2008; 70(6):454-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000299117.48935.2e. PubMed PMID: 18250290.
38. R. B. Physiologie und Pathologie (Funktionsprüfungen) des Bogengangsapparates beim Menschen. Leipzig: Deuticke; 1905.
39. Blödow A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB [Video head impulse test or caloric irrigation? Contemporary diagnostic tests for vestibular schwannoma]. *Hno*. 2013; 61(9):781-5. Epub 2013/08/21. doi: 10.1007/s00106-013-2752-x. PubMed PMID: 23959391.
40. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988; 45(7):737-9. PubMed PMID: 3390028.
41. Blodow A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE [The video head impulse test: first clinical experiences]. *Hno*. 2013; 61(4):327-34. Epub 2013/04/17. doi: 10.1007/s00106-012-2592-0. PubMed PMID: 23588677.
42. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*. 2008; 70(24 Pt 2):2378-85. doi: 10.1212/01.wnl.0000314685.01433.0d. PubMed PMID: 18541870.

43. Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol.* 1996; 76(6):4009-20. PubMed PMID: 8985896.
44. Aw ST, Halmagyi GM, Haslwanter T, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. II. responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion. *J Neurophysiol.* 1996; 76(6):4021-30. PubMed PMID: 8985897.
45. Robinson DA. A Method of Measuring Eye Movement Using a Scleral Search Coil in a Magnetic Field. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1963; 10:137-45. PubMed PMID: 14121113.
46. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1164:486-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03730.x. PubMed PMID: 19645955.
47. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 2009; 73(14):1134-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf85. PubMed PMID: 19805730; PMCID: PMC2890997.
48. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function – Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. *Front Neurol.* 2015; 6:154. doi: 10.3389/fneur.2015.00154. PubMed PMID: 26217301; PMCID: PMC4495346.
49. Bartl K, Lehen N, Kohlbecher S, Schneider E. Head impulse testing using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1164:331-3. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03850.x. PubMed PMID: 19645921.
50. Yang CJ, Lee JY, Kang BC, Lee HS, Yoo MH, Park HJ. Quantitative analysis of gains and catch-up saccades of video-head impulse testing by age in normal subjects. *Clin Otolaryngol.* 2015. doi: 10.1111/coa.12558. PubMed PMID: 26453356.

51. Eza-Nunez P, Farinas-Alvarez C, Fernandez NP. Comparison of three diagnostic tests in detecting vestibular deficit in patients with peripheral vestibulopathy. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(2):145-50. doi: 10.1017/S0022215115003114. PubMed PMID: 26669638.
52. Blodow A, Pannasch S, Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx.* 2013; 40(4):348-51. doi: 10.1016/j.anl.2012.11.002. PubMed PMID: 23245835.
53. Taylor RL, Kong J, Flanagan S, Pogson J, Crosson G, Pohl D, Welgampola MS. Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. *J Neurol.* 2015; 262(5):1228-37. doi: 10.1007/s00415-015-7697-4. PubMed PMID: 25794859.
54. Batuecas-Caletrio A, Santa Cruz-Ruiz S, Munoz-Herrera A, Perez-Fernandez N. The map of dizziness in vestibular schwannoma. *Laryngoscope.* 2015; 125(12):2784-9. doi: 10.1002/lary.25402. PubMed PMID: 26086320.
55. Tranter-Entwistle I, Dawes P, Darlington CL, Smith PF, Cutfield N. Video head impulse in comparison to caloric testing in unilateral vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol.* 2016:1-5. doi: 10.1080/00016489.2016.1185540. PubMed PMID: 27224664.
56. Glasscock ME 3rd, Levine SC, McKennan KX. The changing characteristics of acoustic neuroma patients over the last 10 years. *Laryngoscope.* 1987; 97(10):1164-7. PubMed PMID: 3657362.
57. Stangerup SE, Tos M, Caye-Thomasen P, Tos T, Klokke M, Thomsen J. Increasing annual incidence of vestibular schwannoma and age at diagnosis. *J Laryngol Otol.* 2004; 118(8):622-7. doi: 10.1258/0022215041917989. PubMed PMID: 15453938.
58. WHOQOL. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41(10):1403-9. PubMed PMID: 8560308.
59. Bowling A. *Measuring Disease.* 2nd Edition ed: Open University Press; 2001.

60. van Leeuwen BM, Herruer JM, Putter H, Jansen JC, van der Mey AG, Kaptein AA. Validating the Penn Acoustic Neuroma Quality Of Life Scale in a sample of Dutch patients recently diagnosed with vestibular schwannoma. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2013; 34(5):952-7. doi: 10.1097/MAO.0b013e31828bb2bb. PubMed PMID: 23714709.
61. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, Briggs RJ, Cousins VC, Smee RI, Malham GM, Kennedy RJ, Burney S. Quality of life among acoustic neuroma patients managed by microsurgery, radiation, or observation. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2010; 31(6):977-84. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181e8ca55. PubMed PMID: 20601919.
62. MacAndie C, Crowther JA. Quality of life in patients with vestibular schwannomas managed conservatively. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004; 29(3):215-8. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00806.x. PubMed PMID: 15142064.
63. Sandooram D, Grunfeld EA, McKinney C, Gleeson MJ. Quality of life following microsurgery, radiosurgery and conservative management for unilateral vestibular schwannoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004; 29(6):621-7. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00881.x. PubMed PMID: 15533149.
64. Godefroy WP, Kaptein AA, Vogel JJ, van der Mey AG. Conservative treatment of vestibular schwannoma: a follow-up study on clinical and quality-of-life outcome. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2009; 30(7):968-74. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181b4e3c9. PubMed PMID: 19730147.
65. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, Goplen FK, Neff BA, Pollock BE, Tombers NM, Lund-Johansen M, Link MJ. What drives quality of life in patients with sporadic vestibular schwannoma? *Laryngoscope*. 2015; 125(7):1697-702. doi: 10.1002/lary.25110. PubMed PMID: 25546382.



66. Myrseth E, Moller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery*. 2006; 59(1):67-76; discussion 67-76. doi: 10.1227/01.NEU.0000219838.80931.6B. PubMed PMID: 16823302.
67. Breivik CN, Varughese JK, Wentzel-Larsen T, Vassbotn F, Lund-Johansen M. Conservative management of vestibular schwannoma – a prospective cohort study: treatment, symptoms, and quality of life. *Neurosurgery*. 2012; 70(5):1072-80; discussion 80. doi: 10.1227/NEU.0b013e31823f5afa. PubMed PMID: 22067416.
68. Grauvogel J, Kaminsky J, Rosahl SK. The impact of tinnitus and vertigo on patient-perceived quality of life after cerebellopontine angle surgery. *Neurosurgery*. 2010; 67(3):601-9; discussion 9-10. doi: 10.1227/01.NEU.0000374725.19259.EA. PubMed PMID: 20647966.
69. Breivik CN, Nilsen RM, Myrseth E, Finnkirk MK, Lund-Johansen M. Working disability in Norwegian patients with vestibular schwannoma: vertigo predicts future dependence. *World Neurosurg*. 2013; 80(6):e301-5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.069. PubMed PMID: 23548845.
70. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*. 1997; 40(1):1-9; discussion -10. PubMed PMID: 8971818.
71. Tringali S, Charpiot A, Ould MB, Dubreuil C, Ferber-Viart C. Characteristics of 629 vestibular schwannomas according to preoperative caloric responses. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2010; 31(3):467-72. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181cdd8b7. PubMed PMID: 20061989.
72. Kentala E, Pyykko I. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28(1):15-22. PubMed PMID: 11137358.
73. Carlson ML, Link MJ, Wanna GB, Driscoll CL. Management of sporadic vestibular schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48(3):407-22. doi: 10.1016/j.otc.2015.02.003. PubMed PMID: 25886814.

74. Gouveris HT, Mann WJ. Quality of life in sporadic vestibular schwannoma: a review. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010; 72(2):69-74. doi: 10.1159/000285182. PubMed PMID: 20431315.
75. Gauden A, Weir P, Hawthorne G, Kaye A. Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2011; 18(12):1573-84. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.009. PubMed PMID: 22014598.
76. Sandooram D, Hornigold R, Grunfeld B, Thomas N, Kitchen ND, Gleeson M. The Effect of Observation versus Microsurgical Excision on Quality of Life in Unilateral Vestibular Schwannoma: A Prospective Study. *Skull base: official journal of North American Skull Base Society [et al.].* 2010; 20(1):47-54. doi: 10.1055/s-0029-1242985. PubMed PMID: 20592858; PMCID: PMC2853062.
77. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open.* 2013; 3(2). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001345. PubMed PMID: 23435793; PMCID: PMC3586173.
78. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, Mandrekar JN, Krecke KN, Johnson CH. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59(1):77-85; discussion 77-85. doi: 10.1227/01.NEU.0000219217.14930.14. PubMed PMID: 16823303.
79. Ryzenman JM, Pensak ML, Tew JM Jr. Patient perception of comorbid conditions after acoustic neuroma management: survey results from the acoustic neuroma association. *Laryngoscope.* 2004; 114(5):814-20. doi: 10.1097/00005537-200405000-00005. PubMed PMID: 15126736.
80. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Archives of otolaryngology– head & neck surgery.* 1990; 116(4):424-7. PubMed PMID: 2317323.
81. Tamber AL, Wilhelmsen KT, Strand LI. Measurement properties of the Dizziness Handicap Inventory by cross-sectional and longitudinal designs. *Health and quality of life*

outcomes. 2009; 7:101. doi: 10.1186/1477-7525-7-101. PubMed PMID: 20025754; PMCID: 2804706.

82. Vereeck L, Truijen S, Wuyts F, Van de Heyning PH. Test-retest reliability of the Dutch version of the Dizziness Handicap Inventory. *B-ENT*. 2006; 2(2):75-80. PubMed PMID: 16910291.

83. Kurre A, van Gool CJ, Bastiaenen CH, Gloor-Juzi T, Straumann D, de Bruin ED. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of the dizziness handicap inventory. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2009; 30(3):359-67. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181977e09. PubMed PMID: 19225437.

84. Volz-Sidiropoulou E, Takahama J, Gauggel S, Westhofen M [The 'dizziness handicap inventory': initial psychometric evaluation of the German version]. *Laryngo – rhino – otologie*. 2010; 89(7):418-23. doi: 10.1055/s-0030-1253371. PubMed PMID: 20440669.

85. Castro AS, Gazzola JM, Natour J, Gananca FF [Brazilian version of the dizziness handicap inventory]. *Pro Fono*. 2007; 19(1):97-104. PubMed PMID: 17461352.

86. Poon DM, Chow LC, Au DK, Hui Y, Leung MC. Translation of the dizziness handicap inventory into Chinese, validation of it, and evaluation of the quality of life of patients with chronic dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113(12):1006-11. PubMed PMID: 15633905.

87. Perez N, Garmendia I, Martin E, Garcia-Tapia R [Cultural adaptation of 2 questionnaires for health measurement in patients with vertigo]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2000; 51(7):572-80. PubMed PMID: 11270034.

88. Friscia LA, Morgan MT, Sparto PJ, Furman JM, Whitney SL. Responsiveness of self-report measures in individuals with vertigo, dizziness, and unsteadiness. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2014; 35(5):884-8. doi: 10.1097/MAO.0000000000000421. PubMed PMID: 24829039.

89. Ketola S, Havia M, Appelberg B, Kentala E. Depressive symptoms underestimated in vertiginous patients. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2007; 137(2):312-5. doi: 10.1016/j.otohns.2007.03.037. PubMed PMID: 17666262.
90. Monzani D, Casolari L, Guidetti G, Rigatelli M. Psychological distress and disability in patients with vertigo. *Journal of psychosomatic research*. 2001; 50(6):319-23. PubMed PMID: 11438113.
91. Eckhardt-Henn A, Dieterich M. Psychiatric disorders in otoneurology patients. *Neurol Clin*. 2005; 23(3):731-49, vi. doi: 10.1016/j.ncl.2005.01.008. PubMed PMID: 16026674.
92. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) as a screening instrument in tinnitus evaluation. *Int J Audiol*. 2004; 43(8):458-64. PubMed PMID: 15643739.
93. Mulrow CD, Aguilar C, Endicott JE, Tuley MR, Velez R, Charlip WS, Rhodes MC, Hill JA, DeNino LA. Quality-of-life changes and hearing impairment. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990; 113(3):188-94. PubMed PMID: 2197909.
94. VanSwearingen JM, Cohn JF, Turnbull J, Mrzai T, Johnson P. Psychological distress: linking impairment with disability in facial neuromotor disorders. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1998; 118(6):790-6. PubMed PMID: 9627238.
95. Asmundson GJ, Stein MB, Ireland D. A factor analytic study of the dizziness handicap inventory: does it assess phobic avoidance in vestibular referrals? *J Vestib Res*. 1999; 9(1):63-8. PubMed PMID: 10334018.
96. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67(6):361-70. PubMed PMID: 6880820.
97. Herrmann C, Scholz KH, Kreuzer H [Psychologic screening of patients of a cardiologic acute care clinic with the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1991; 41(2):83-92. PubMed PMID: 2027932.

98. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25(4):277-83. PubMed PMID: 12850660.
99. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997; 27(2):363-70. PubMed PMID: 9089829.
100. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*. 2007; 12(2):225-35; quiz 35-7. doi: 10.1080/13548500500524088. PubMed PMID: 17365902.
101. Bocerean C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:354. doi: 10.1186/s12888-014-0354-0. PubMed PMID: 25511175; PMCID: PMC4476305.
102. Malasi TH, Mirza IA, el-Islam MF. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Arab patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1991; 84(4):323-6. PubMed PMID: 1746281.
103. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, Christodoulou C, Michalopoulou P, Kalemi G, Fineti K, Patapis P, Protopapas K, Lykouras L. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry*. 2008; 7:4. doi: 10.1186/1744-859X-7-4. PubMed PMID: 18325093; PMCID: PMC2276214.
104. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research*. 1997; 42(1):17-41. PubMed PMID: 9055211.
105. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*. 2002; 52(2):69-77. PubMed PMID: 11832252.

106. Koos WT. Criteria for preservation of vestibulocochlear nerve function during microsurgical removal of acoustic neurinomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988; 92(1-4):55-66. PubMed PMID: 3407476.
107. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *Journal of neurosurgery*. 1998; 88(3):506-12. doi: 10.3171/jns.1998.88.3.0506. PubMed PMID: 9488305.
108. Hermann-Lingen Ch BU, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. 2. Aufl. ed. Bern: Huber; 2005.
109. Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Keller A, Tator CH, Rutka JA. The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000; 25(1):28-39. PubMed PMID: 10764234.
110. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, Neff BA, Shepard NT, Eggers SD, Staab JP, Tombers NM, Goplen FK, Lund-Johansen M, Link MJ. Long-term dizziness handicap in patients with vestibular schwannoma: a multicenter cross-sectional study. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2014; 151(6):1028-37. doi: 10.1177/0194599814551132. PubMed PMID: 25273693.
111. Humphriss RL, Baguley DM, Axon PR, Moffat DA. Preoperative audiovestibular handicap in patients with vestibular schwannoma. *Skull base: official journal of North American Skull Base Society [et al.]*. 2006; 16(4):193-9. doi: 10.1055/s-2006-950388. PubMed PMID: 17471318; PMCID: 1766462.
112. Wackym PA, Hannley MT, Runge-Samuels CL, Jensen J, Zhu YR. Gamma Knife surgery of vestibular schwannomas: longitudinal changes in vestibular function and measurement of the Dizziness Handicap Inventory. *Journal of neurosurgery*. 2008; 109 Suppl:137-43. doi: 10.3171/JNS/2008/109/12/S21. PubMed PMID: 19123900.
113. Wagner JN, Glaser M, Wowra B, Muacevic A, Goldbrunner R, Cnyrim C, Tonn JC, Strupp M. Vestibular function and quality of life in vestibular schwannoma: does size matter? *Front*

Neurol. 2011; 2:55. doi: 10.3389/fneur.2011.00055. PubMed PMID: 21941519; PMCID: PMC3171060.

114. Crawford JR, Henry JD, Crombie C, Taylor EP. Normative data for the HADS from a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2001; 40(Pt 4):429-34. PubMed PMID: 11760618.

115. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 56(5-6):733-9. doi: 10.1007/s00103-013-1688-3. PubMed PMID: 23703492.

116. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany – initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. *Gesundheitswesen*. 1999; 61 Spec No:S216-22. PubMed PMID: 10726424.

117. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, Briggs RJ, Cousins VC, Malham GM, Smee RI, Kennedy RJ, Burney S. Factors associated with anxiety and depression in the management of acoustic neuroma patients. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2012; 19(2):246-51. doi: 10.1016/j.jocn.2011.06.006. PubMed PMID: 22051029.

118. Piker EG, Kaylie DM, Garrison D, Tucci DL. Hospital Anxiety and Depression Scale: Factor Structure, Internal Consistency and Convergent Validity in Patients with Dizziness. *Audiology & neuro-otology*. 2015; 20(6):394-9. doi: 10.1159/000438740. PubMed PMID: 26460986.

119. Saman Y, McLellan L, McKenna L, Dutia MB, Obholzer R, Libby G, Gleeson M, Bamiou DE. State Anxiety Subjective Imbalance and Handicap in Vestibular Schwannoma. *Front Neurol*. 2016; 7:101. doi: 10.3389/fneur.2016.00101. PubMed PMID: 27468274; PMCID: PMC4942454.

120. Park HJ, Migliaccio AA, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Search-coil head-thrust and caloric tests in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125(8):852-7. PubMed PMID: 16158532; PMCID: PMC3949444.

121. Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Vestibular function and vertigo control after intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Audiology & neuro-otology*. 2009; 14(6):361-72. doi: 10.1159/000241893. PubMed PMID: 19923806; PMCID: PMC2820329.
122. Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2014; 271(3):463-72. doi: 10.1007/s00405-013-2376-5. PubMed PMID: 23494283.
123. Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2014; 271(4):681-8. doi: 10.1007/s00405-013-2451-y. PubMed PMID: 23539412.
124. Kim HJ, Lee SH, Park JH, Choi JY, Kim JS. Isolated vestibular nuclear infarction: report of two cases and review of the literature. *J Neurol*. 2014; 261(1):121-9. doi: 10.1007/s00415-013-7139-0. PubMed PMID: 24162036.
125. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009; 40(11):3504-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234. PubMed PMID: 19762709; PMCID: PMC4593511.
126. Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2015; 272(9):2143-8. Epub 2014/05/03. doi: 10.1007/s00405-014-3042-2. PubMed PMID: 24789061.



127. Hirvonen M, Aalto H, Petteri Hirvonen T. Motorized head impulse rotator in patients with vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128(11):1215-20. doi: 10.1080/00016480801908027. PubMed PMID: 18607973.
128. Schmid-Priscoveanu A, Böhmer A, Obzina H, Straumann D. Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2001; 2(1):72-8. PubMed PMID: 11545152; PMCID: PMC3201096.
129. Korsager LE, Schmidt JH, Faber C, Wanscher JH. Reliability and comparison of gain values with occurrence of saccades in the EyeSeeCam video head impulse test (vHIT). *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery.* 2016. doi: 10.1007/s00405-016-4183-2. PubMed PMID: 27371332.
130. van Esch BF, Nobel-Hoff GE, van Benthem PP, van der Zaag-Loonen HJ, Bruintjes TD. Determining vestibular hypofunction: start with the video-head impulse test. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery.* 2016; 273(11):3733-9. doi: 10.1007/s00405-016-4055-9. PubMed PMID: 27113255.
131. Somers T, Casselman J, de Ceulaer G, Govaerts P, Offeciers E. Prognostic value of magnetic resonance imaging findings in hearing preservation surgery for vestibular schwannoma. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology.* 2001; 22(1):87-94. PubMed PMID: 11314723.
132. Dubrulle F, Ernst O, Vincent C, Vaneecloo FM, Lejeune JP, Lemaitre L. Cochlear fossa enhancement at MR evaluation of vestibular Schwannoma: correlation with success at hearing-preservation surgery. *Radiology.* 2000; 215(2):458-62. doi: 10.1148/radiology.215.2.r00ma20458. PubMed PMID: 10796925.

133. Rompaey VV, Dinther J, Zarowski A, Offeciers E, Somers T. Fundus obliteration and facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Skull base: official journal of North American Skull Base Society* [et al.]. 2011; 21(2):99-102. doi: 10.1055/s-0030-1270211. PubMed PMID: 22451809; PMCID: PMC3312585.

134. Kobayashi M, Tsunoda A, Komatsuzaki A, Yamada I. Distance from acoustic neuroma to fundus and a postoperative facial palsy. *Laryngoscope*. 2002; 112(1):168-71. doi: 10.1097/00005537-200201000-00029. PubMed PMID: 11802057.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Paris Papakostas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Subjektive Beeinträchtigung und objektive funktionsdiagnostische Befunde vestibulärer Störungen bei Vestibularisschannom“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 26.02.2020

Paris Papakostas

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Dr. med. Alexander Blödown für die Überlassung des Dissertations-Themas, die wissenschaftliche Ausbildung sowie die konstruktive Kritik, die es mir ermöglicht hat, diese Arbeit zu verfassen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Andreas Albers. Ohne seine intensive Betreuung und außerordentliche Hilfsbereitschaft sowie seine Hartnäckigkeit und geduldige Begleitung hätte ich diese Arbeit nie in der vorliegenden Form vollenden können.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. Marc Boris Bloching, Chefarzt der HNO-Klinik des HELIOS Klinikums Berlin-Buch. Ohne seine intensive wissenschaftliche und klinische Ausbildung sowie seine langjährige Erfahrung mit Vestibularisschwannom-Patienten wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meiner lieben Ehefrau, Frau Pantelitsa Sfiniadaki, für ihre nimmermüde Aufmunterung zum Abschluss dieser Arbeit danken.