

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Prof. Dr. M. Westphal

Tumoren der Pinealisregion:

**Eine retrospektive Analyse der Therapie, des Verlaufes
und des Outcome von 95 operativ behandelten Patienten**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Pedram Emami, MBA
aus Teheran/Iran

Hamburg 2011

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

25.08.2011

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prof. Dr. Manfred Westphal

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Karl Bentele

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

-

Meinen Eltern in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
I.1. Allgemeine Überlegungen.....	1
I.2. Ziel und Aufbau der Arbeit	1
I.3. Anatomische und physiologische Überlegungen	3
I.3.1. Allgemeine und physiologische Überlegungen	3
I.3.2. Anatomie der Pinealisregion	4
I.3.3. Arterien	5
I.3.4. Venen	5
I.4. Neuro-onkologische Überlegungen	6
I.4.1. Allgemeines	6
I.4.2. Tumoren des Pinealis-Parenchyms	7
I.4.3. Keimzelltumoren.....	8
I.4.4. Gliome	11
I.4.5. Sonstige Tumoren	11
I.4.6. Pinealiszysten	11
I.5. Operative Techniken der Pinealischirurgie	12
I.5.1. Allgemeines	12
I.5.2. Stereotaxie	12
I.5.3. Endoskopie.....	13
I.5.4. Kraniotomie und Zugänge	13
I.5.5. Liquordrainage	17
I.6. Adjuvante Behandlungsmethoden	19
I.6.1. Chemotherapie.....	19
I.6.2. Radiotherapie	19
II. Patienten und Methodik	20
II.1. Retrospektive Datenerhebung	20
II.2. Nachuntersuchungen und Postoperative Befunde	21

III. Ergebnisse.....	22
III.1. Alter und Geschlecht.....	22
III.2. Histologische Diagnosen	23
III.3. Klinische Symptome	25
III.4. Hormonbefunde im Serum und Liquor.....	27
III.5. Chirurgische Verfahren	30
III.5.1. Behandlung des Hydrocephalus	30
III.5.2. Tumoroperation	33
III.5.3. Operative und perioperative Komplikationen	35
III.6. Adjuvante Therapien.....	37
III.7. Postoperativer Verlauf	39
IV. Diskussion	46
IV.1. Epidemiologie	47
IV.2. Klinische Symptome	48
IV.3. Behandlung des Hydrocephalus.....	50
IV.4. Chirurgische Verfahren und Komplikationen	52
IV.5. Verlässlichkeit der Histologie und der Laborwerte	54
IV.6. Nachuntersuchungen	56
V. Zusammenfassung	58
VI. Abkürzungen.....	60
VII. Anhang	61
VIII. Tabellenverzeichnis	64
IX. Abbildungsverzeichnis	65
X. Diagrammverzeichnis	65
XI. Literatur	66
XII. Danksagung	72
XIII. Lebenslauf.....	73
XIV. Eidesstattliche Versicherung.....	74

I. Einleitung

I.1. Allgemeine Überlegungen

Bei den Tumoren der Pinealisregion handelt es sich nicht etwa um eine einheitliche Entität, sondern vielmehr um die Zusammenfassung einer heterogenen und vielfältigen Gruppe von Entitäten. Diese ähneln sich zwar häufig in der klinischen Erstmanifestation der Beschwerden (z.B. Verschlusshydrozephalus) v.a. aufgrund der anatomischen Lage der Läsion; wegen ihrer unterschiedlichen Biologie und Ätiologie setzen sie jedoch differenzierte und teils unterschiedliche Behandlungsansätze voraus.

Die Pinealisregion ist sehr selten, dann aber bevorzugt im Kindes- und Jugendalter von pathologischen Veränderungen betroffen. Diese können wie Pineozytome oder Pineoblastome ihren Ursprung im pinealen Gewebe selbst haben. Man findet aber auch, gerade im pädiatrischen Patientenkollektiv, Tumoren der Keimzellebahn oder aber bei Erwachsenen auch andere Läsionen wie Metastasen u.v.a.

Aufgrund der Seltenheit dieser Läsionen finden sich zu diesem Thema kaum größer angelegte Studien; dementsprechend beruhen die bestehenden Therapieformen zu einem großen Teil auf Erfahrungswerten. Umso verständlicher ist in diesem Kontext die Bedeutung von Untersuchungen möglichst umfangreicher und homogener Patientenserien, die der Überprüfung und Bewertung der geltenden Therapien dienen sollen.

I.2. Ziel und Aufbau der Arbeit

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Arbeit, Behandlungsstrategien v.a. im Hinblick auf die optimale chirurgische Vorgehensweise zu erarbeiten. Im Besonderen sollen der Zusammenhang zwischen der Tumorchirurgie und der Zuverlässigkeit der histologischen Diagnostik und die Aussagekraft von Tumormarkern für das therapeutische Vorgehen sowie die ideale Behandlung von Hydrozephalus erörtert werden.

Zu diesem Zweck wurden alle Fälle, die zwischen 1981 bis Ende 2007 in der neurochirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf an Raumforderungen der Pinealisloge operativ behandelt wurden, retrospektiv

untersucht. Es wurden die klinischen Daten von der Erstdiagnose über den stationären Aufenthalt bis hin zur Entlassung erhoben und außerdem per Nachuntersuchung der weitere klinische Verlauf ermittelt.

Neben epidemiologischen Daten sollten folgende Punkte im Besonderen herausgearbeitet und beurteilt werden:

- die unterschiedlichen Methoden und Zeitpunkt der Behandlung des tumorbedingten Verschlusshydrozephalus, deren Stellenwert und die Einflussgrößen auf den Hydrozephalus,
- der Stellenwert der Hormon- bzw. Tumormarkerdiagnostik und die Verwertbarkeit der Ergebnisse als diagnostische Maßnahme und Richtgröße zur Planung der Therapie,
- die mikrochirurgischen und minimalinvasiven Operationen im Vergleich, u.a. im Bezug auf deren Komplikationsraten und
- der klinische Langzeitverlauf.

Im Folgenden werden zunächst im Rahmen einer allgemeinen Einführung anatomische Gegebenheiten, neuro-onkologische Besonderheiten dieser Tumoren und die gängigen chirurgischen und adjuvanten Therapieverfahren in diesem Kontext erläutert.

Danach erfolgt die nähere Darlegung der Methodik der Datenerhebung dieser Arbeit, deren Ergebnisse dann im Folgekapitel präsentiert werden.

Abschließend werden diese in der Zusammenschau mit Ergebnissen vergleichbarer Arbeiten diskutiert und im letzten Kapitel zusammenfassend wiedergegeben.

I.3. Anatomische und physiologische Überlegungen

I.3.1. Allgemeine und physiologische Überlegungen

Die Pinealis (auch Glandula pinealis, Corpus pineale, Epiphyse oder zu Deutsch Zirbeldrüse) ist jenes der neuroendokrinen Organe, dessen Funktion am spätesten entdeckt wurde. Dieser Umstand mag auch der Grund dafür gewesen sein, dass diese Region des Gehirns selbst unter Wissenschaftlern und Philosophen lange Anlass zu mystischen und parapsychologischen Spekulationen gab.

Obwohl antiken Medizinern wie Hippokrates und Galen bereits vor über 2000 Jahren die genaue Form und Lokalisation dieser Drüse bekannt war, so sahen auch sie in ihr eher eine Art Regulator des Gedankenflusses und weniger ein biologisches Organ.

Jahrhunderte später, im Zeitalter der Aufklärung beschrieb der französische Philosoph René Descartes (1596-1650) den Körper des Menschen als eine Maschine, die aber im Unterschied zu „niederen Wesen“ (Tieren) eine Seele besitzt. Die Seele finde ihren körperlichen Ausdruck in der Zirbeldrüse, so aktuelle Deutungen seiner Arbeit (Hansotia 2003). Die endokrine Funktion der Pinealis, sprich die Ausschüttung des Melatonins (s.u.) wurde gar erst 1958 durch Lerner et al. beschrieben.

Nach heutigem Kenntnisstand handelt es sich bei der Pinealis des Menschen um eine photosensible Drüse, deren Parenchymzellen, die sog. Pinealozyten, als „Photorezeptoren ohne Außenglieder“ angesehen werden. Das in der Retina aufgenommene Lichtsignal wird über eine polysynaptische Bahn zur Pinealis geleitet, die dann abhängig von diesem Reiz das Hormon Melatonin produziert: Je größer die Lichtmenge, desto niedriger die Melatoninsekretion und umgekehrt. Somit unterliegt sie einer lichtabhängigen Rhythmik, die vermutlich über die Einwirkung auf den Nucleus suprachiasmaticus und den Thalamus die zirkadiane und zirkaannuale Körperaktivität im Sinne einer biologischen Uhr durch die Beeinflussung der Ausschüttung weiterer Hormone (wie z.B. Cortico- und Luliberin) reguliert (Zilles 1998).

Dem Melatonin (das im Übrigen mit Hilfe einer spezifischen Transferase durch Umwandlung von Serotonin entsteht) wird außerdem eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von gonadotropen Hormonen der Hypophyse zugeschrieben (Schiebler 1991), so dass ein vollständiger Ausfall der Pinealis neben einer gestörten Tag-Nacht-Rhythmik bei Heranwachsenden durch eine

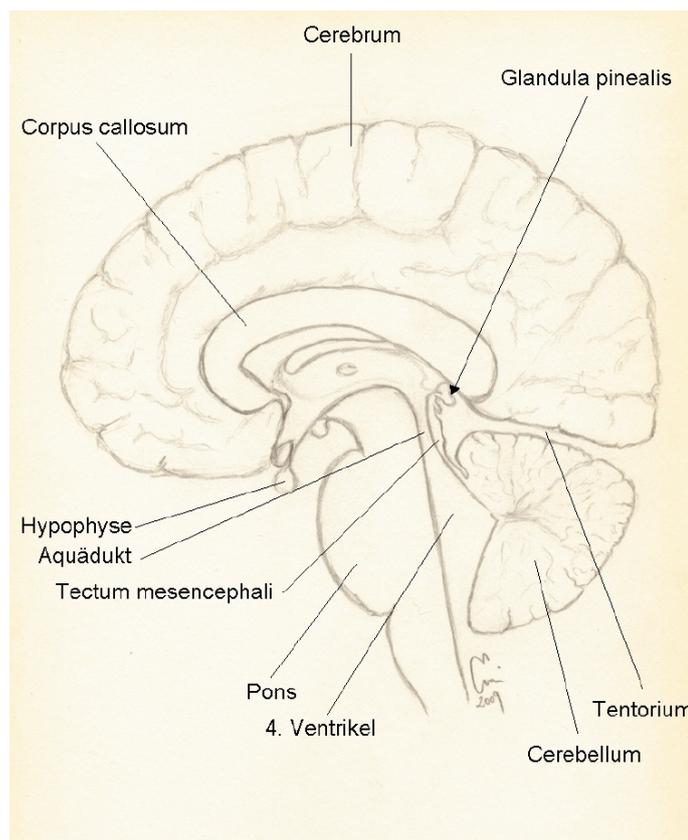
gonadotrope Wirkung vermutlich auch ein verfrühtes Einsetzen der Geschlechtsreife (Pubertas praecox) zur Folge haben kann (Kahle 1991).

In den vergangenen Jahren werden dem Melatonin zu dem immunmodulatorische (Carrillo-Vico et al. 2006), aber auch antioxidative Wirkung zugeschrieben.

I.3.2. Anatomie der Pinealisregion

Das beim Erwachsenen ca. 1 cm lange zapfenförmige Organ (daher der Name, Pinea ist der lateinische Begriff für den Fichtenzapfen), das dem Diencephalon zugeordnet wird, befindet sich dorsal des dritten Ventrikels. Es wird beidseits lateral durch die Hirnschenkel begrenzt, ist am hinteren Rand des Zwischenhirndaches befestigt und grenzt nach oben an das Splenium corporis callosum. Unterhalb der Pinealis findet sich das Tectum mesencephali (Vierhügelplatte), in dessen Colliculi superiores durch Verarbeitung optischer und propriozeptiver Reize die Koordination der Augenbewegungen gesteuert werden (s. Abb. 1).

Abbildung 1: Anatomie der Pinealisregion



Aus diesen Kenntnissen heraus wird ersichtlich, dass eine Raumforderung in dieser Region einerseits durch Aquäduktverschluss eine Behinderung der Liquorpassage aus dem dritten Ventrikel, andererseits aber auch eine Bedrängung der Vierhügelplatte und somit Beeinträchtigung der Okulo- und/oder Pupillomotorik zur Folge haben kann. Letzteres manifestiert sich häufig im sog. Parinaud-Syndrom, welches durch eine vertikale Blickparese, Konvergenzparese und Störung der Pupillomotorik gekennzeichnet ist.

Von diagnostischer Bedeutung ist der Umstand, dass die Pinealis des Erwachsenen physiologischerweise Kalkeinlagerungen aufweist, was computertomographisch auch sichtbar wird.

I.3.3. Arterien

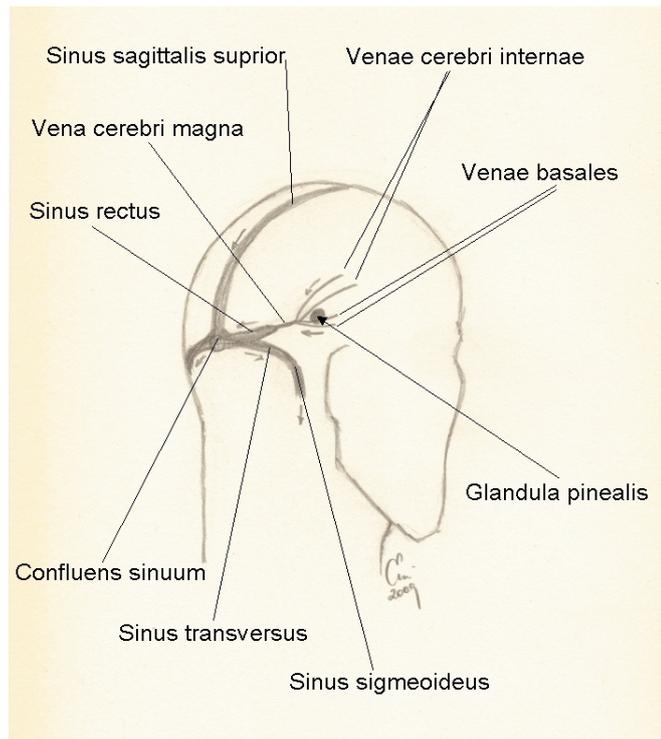
Arteriell erhält die stark vaskularisierte Pinealis Zuflüsse aus der A. lamina tecti und der A. choroidea posterior jedoch handelt es sich hierbei eher um kleine Arterien mit einem sehr stark eingegrenzten Versorgungsgebiet, so dass diese aus chirurgischer Sicht weniger ins Gewicht fallen (Kahle 1991, Schlegel et al. 2003).

I.3.4. Venen

Weitaus bedeutsamer als die arteriellen sind in diesem Kontext die benachbarten venösen Gefäße (s. Abb. 2), deren Verletzung bzw. Verschluss im Rahmen einer Operation zu venösem Aufstau und konsekutiver Kongestion von Mittelhirnstrukturen führen könnte (Schlegel et al. 2003).

Vom Dach des dritten Ventrikels her kommend ziehen die Vv. cerebri internaе (diese drainieren dorsale Thalamusanteile, Pallidum und Striatum) hinterhauptwärts und münden dorsal der Pinealis zusammen mit den Vv. basales (Rosenthal), die von laterobasal kommen und die ventralen Thalamusgebiete drainieren, in die V. cerebri magna (Galen). Letztere erhält außerdem Zuflüsse aus den okzipitalen und Kleinhirnvenen (V. vermis cerebelli) und mündet in den Sinus rectus (Kahle 1991).

Abbildung 2: Venöse Gefäße der Pinealisregion. Pfeile markieren die Blutflussrichtung



I.4. Neuro-onkologische Überlegungen

I.4.1. Allgemeines

Ca. 1% der intracraniellen Tumoren sind in der Pinealisloge vorzufinden (Al-Hussaini et al. 2009); besonders in der pädiatrischen Altersgruppe werden deutlich höhere Zahlen von bis zu 8% aller intracraniellen Tumoren angegeben. Die Inzidenz wird pro Jahr mit 0,02 bis 0,08/100.000 Einwohner beziffert, im fernasiatischen Raum wie in Australien z.T. auch mehr, was u.a. auch mit dem höheren Vorkommen von intracraniellen Keimzelltumoren in Ostasien zusammenhängen mag (Nomura 2001).

Die Vielzahl der hier untersuchten Tumorarten wurde nicht selten in der Literatur unter dem Begriff des „Pinealoms“ zusammengefasst. Dabei wurde dieser Terminus einerseits als Oberbegriff für die Allgemeinheit der Raumforderungen dieser Region und andererseits als Zusammenfassung der von der Pinealis selbst ausgehenden Tumoren (nämlich Pineozytome und -blastome) verstanden. Dieser Ausdruck ist derweil weniger gebräuchlich; ob

der heutigen Kenntnisse über die Vielfalt jener Läsionen ist eine differenziertere Terminologie angebracht.

Entsprechend der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 (Modifikation 2007) erfolgt die Unterteilung der Tumoren dieser Region in folgende Gruppen:

- Tumoren des Pinealis-Parenchyms
- Keimzelltumoren
- Gliale Tumoren
- Andere.

Im Folgenden soll auf die wichtigsten Untergruppen und Tumorarten eingegangen werden.

I.4.2. Tumoren des Pinealis-Parenchyms

Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird in diesem Zusammenhang der Terminus „pineal parenchymal tumour (oder kurz PPT)“ als Oberbegriff gebraucht. Zusammengefasst werden darunter Pineozytome und Pineoblastome, die jeweils ca. 45% der PPT ausmachen, und dazu die mit ca. 10% aller PPT seltener vorkommenden Mischarten bzw. histologische Zwischenstufen (Moskopp et al. 2005). Die eindeutige Klassifikation dieser Tumoren nach ihrer Dignität und folglich auch die Häufigkeitsverteilung bleibt jedoch umstritten (Fauchon et al. 2000, Schild et al 1993, Jouvét et al. 2000).

a) Pineozytome

Diese gutartigen Tumoren zeigen kein invasives Wachstum, ebenso wenig neigen sie zur Metastasenbildung. In der Literatur werden in erster Linie eine chirurgische Therapie und anschließende Kontrollen empfohlen (Deshmukh et al. 2004).

b) Pineoblastome

Hierbei handelt es sich um aggressiv und invasiv wachsende und dedifferenzierte Tumoren des Pinealisparenchyms, die zwar auch bei Erwachsenen vorkommen, ihren Häufigkeitsgipfel jedoch in der ersten Lebensdekade erreichen. Ihre Therapie besteht in der Regel aus Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie (Cuccia et al. 2006, Gilheaney und Saad 2008), wobei die Rolle der Chemotherapie als umstritten angesehen wird (Fauchon et al 2000).

c) Intermediäre und Mischformen / papilläre Tumoren

Während Mischtypen (entsprechend der Bezeichnung) Komponenten von Pineozytomen und Pineoblastomen enthalten, zeichnen sich die intermediären Subtypen histologisch durch Merkmale aus, die eher einer Zwischenstufe zwischen den genannten Tumoren darstellen.

Es wird postuliert, dass das Ausmaß der Resektion für den Verlauf entscheidend sei (Bruce und Ogden 2004). Wegen der histologischen Beschaffenheit und der bisher publizierten Verläufe muss man bei diesen Untergruppen von aggressiven Tumoren ausgehen, so dass in der Literatur die Bestrahlung und ggf. auch Chemotherapie empfohlen wird (Schild et al. 1993).

I.4.3. Keimzelltumoren

Diese Tumoren gehen aus Resten primordialer Keimzellen der embryonalen Entwicklungszeit hervor und finden sich intrakraniell nicht nur in der Pinealisloge. Sie finden sich im Übrigen auch extrakraniell, aber stets mittelliniennah, z.B. im Bereich der Gonaden, des Thorax oder des Sakrums. Zu den Besonderheiten dieser Tumoren gehört die Produktion von Hormonen (Tumormarkern) wie das α -Fetoprotein (AFP), das β -humane Choriongonadotropin (β -HCG) und die humane placentare alkalische Phosphatase (hPLAP), die zwar für die Diagnostik richtungweisend sein können, deren Spezifität und Sensibilität zwecks einer sicheren Diagnosestellung umstritten bleibt (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Tumormarkerproduktion bei unterschiedlichen Tumorentitäten¹

Tumor	AFP	β-HCG	hPLAP
Germinom	-	+/-	+
Reifes Teratom	-	-	+/-
Malignes Teratom	+/-	+/-	+/-
Chorionkarzinom	-	+	+/-
Endodermaler Sinustumor	+	-	+/-
Embryonales Karzinom	+	+	+/-

¹ Nach D. Winkler aus Schlegel et al., Thieme-Verlag

Zumindest scheint eine Erhöhung dieser Marker im Serum beim Gesunden nicht vorzukommen², so dass die Bestimmung dieser Parameter zur Beurteilung des Therapieverlaufes aber auch eingeschränkt bei der Diagnostik unterstützend dienlich sein kann (Schlegel 2003). Eine Korrelation des Blutspiegels dieser Hormone mit der Prognose wird ebenfalls diskutiert (Choi et al. 1998).

Häufig werden Keimzelltumoren in zwei große Untergruppen unterteilt:

Die germinomatösen Keimzelltumoren umfassen die *reinen Germinome* und die *reifen Teratome*. Nicht selten werden auch Mischformen beobachtet. Diesen gegenübergestellt werden die *embryonalen Karzinome*, die *endodermalen Sinustumoren* (auch *Dottersacktumoren* genannt) und die *Chorionkarzinome*, welche zu den sog. nicht-germinomatöse Keimzelltumoren (NGGCT) zusammengefasst werden, die im Vergleich zur vorangegangenen Gruppe eine höhere Malignität aufweisen (Schlegel 2003, Sawamura et al. 1998, Herrmann et al. 1994), wobei eine spinale Metastasierung nicht nur bei den maligneren Subtypen, sondern z.B. auch bei Germinomen vorkommen kann.

a) *Germinome*

Die intracraniell häufig mittelliniennah, z.B. in der Pinealis- und der perisellären Region, vorkommenden Germinome findet man gelegentlich auch in den Basalganglien sowie im Kleinhirn. Bisweilen handelt es sich sogar um ein multilokuläres Geschehen, z.T. auch mit Absiedlungen im Spinalraum (Sawamura et al. 1998), weshalb im Rahmen der Diagnostik dieser Umstand entsprechend beachtet werden muss. Häufiger ist, wie bei Teratomen im Übrigen auch, das männliche Geschlecht betroffen. Kernspintomographisch stellen sie sich meist als solide und homogen Kontrastmittel aufnehmende Raumforderungen dar, die auch kleine zystische Komponenten beinhalten können (Sawamura et al. 1998). Ihre Besonderheit besteht in der ausgeprägten Strahlensensibilität, die eine Radiatio zum therapeutischen Mittel der Wahl macht, worunter sich meist eine vollständige Remission erzielen lässt. Die 10-Jahre-Überlebensrate der behandelten Patienten wird in der Literatur mit 71 bis 86% angegeben (Osuka et al. 2007, Nguyen et al. 2006).

² Eine Ausnahme hierzu ist z. B. die physiologische β -HCG-Erhöhung in der Schwangerschaft

b) Teratome

Nach den Germinomen sind Teratome die am häufigsten intrakraniell auftretenden Keimzelltumoren, die dort natürlich auch außerhalb der Pinealisregion, meist ebenfalls mittelliniennah wie die Germinome, vorkommen können. Extrakraniell findet man sie in der Sakro-coccigealregion. Bildmorphologisch zeigt sich im MRT ein heterogenes Gebilde mit oder ohne Kontrastmittelaufnahme; zystische Komponenten können ebenso zur Darstellung kommen wie verkalkte Areale. Histologisch lassen sie sich in 3 Untergruppen aufteilen, die sich klinisch auch unterschiedlich verhalten:

- Reife Teratome sind häufiger zystisch und weisen ausschließlich differenziertes Gewebe aus Ekto-, Endo- und Mesoderm ohne Atypien auf und wachsen entsprechend langsamer und eher nicht invasiv. Demnach beschränkt sich die optimale Behandlung auf eine möglichst vollständige Tumorresektion (Bruce und Ogden 2004).
- Unreife Teratome zeigen zwar eine häufigere Rezidivrate als die reifen, histologische Kriterien der Malignität erfüllen sie jedoch nicht. Patienten mit einem solchen Tumor zeigen gar eine gute 10-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion und ggf. weiterführende Chemo- und Strahlentherapie (Kyritsis 2009).
- Maligne Teratome, die seltener als die o.g. Untergruppen beobachtet werden, weisen eindeutig dedifferenzierte Areale mit Atypien und erhöhter epithelialer Proliferation auf. Die Patienten haben eine entsprechend schlechtere Prognose (Sawamura et al 1998). Aufgrund ihrer histologischen Beschaffenheit, so einige Autoren, müssten die malignen Teratome den NGGCT hinzugezählt werden (Robertson et al. 1997).

Es finden sich aber auch Übergangsformen und Mischtumoren, die sowohl eine teratomatöse, als auch eine germinomatöse Komponenten aufweisen.

c) Nicht-germinomatöse Keimzelltumoren (NGGCT)

Wie bereits erwähnt, zählen zu dieser selten diagnostizierten und hoch aggressiven Tumorgruppe die Embryonalen Karzinome, endodermalen

Sinustumoren und die Chorionkarzinome. Aufgrund ihrer Seltenheit gibt es keine Studien mit größerer Fallzahl, die ein standardisiertes Behandlungsverfahren validieren. Nichts desto trotz wird neben der Bild Diagnostik auch die Bestimmung von Tumormarkern nicht nur zur Erstdiagnostik, sondern auch zur Verlaufsuntersuchung empfohlen (s.o.). Entsprechend ihrer Malignität wird bis heute eine sog. „Sandwich-Methode“ zu deren Behandlung eingesetzt, die aus einer kombinierten Therapie aus Chemotherapie - operative

Resektion - Chemotherapie - cranio-spinale Bestrahlung besteht (Herrmann et al. 1994, Robertson et al. 1997, Knappe et al. 1998). Hierbei scheint das Ausmaß der chirurgischen Resektion ebenso einen Einfluss auf das Überleben zu üben wie die Dosierung der Bestrahlung (Schild et al. 1996).

I.4.4. Gliome

In der Pinealisregion beobachtet man, wie in anderen intrakraniellen Bereichen auch, alle unterschiedlichen Subtypen: Astrozytome unterschiedlicher Dignität, Oligodendrogliome usw. Auch die Therapie unterscheidet sich nicht von den sonstigen intrakraniellen Gliomen. Während Tumoren der Stufe WHO IV, sprich Glioblastome, neben operativer einer chemo- und radiotherapeutischen Behandlung unterzogen werden, werden die benignen (WHO I und II) Tumoren entweder verlaufsbeobachtet oder rein chirurgisch angegangen.

I.4.5. Sonstige Tumoren

Eher selten werden auch andere Entitäten in der Pinealisregion festgestellt, zu denen z.B. Meningeome, Lipome und Metastasen unterschiedlichen primären Ursprungs zählen können. Die chirurgisch möglichst vollständige Resektion stellt bei Meningeomen die Therapie der Wahl dar. Bei den Metastasen hingegen muss man die Frage einer chirurgischen Behandlung sorgfältig vor dem Hintergrund der Prognose des Primarius, dem Allgemeinzustand, dem Vorhandensein weiterer intracranieller Metastasen, und der alternativen Therapiemöglichkeiten (Chemotherapie und/oder Radiatio) abwägen.

I.4.6. Pinealiszysten

Hierbei handelt es sich um gutartige zystische Läsionen, die nicht selten klinisch stumm bleiben und sich eher als Zufallsbefund mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts manifestieren (Mandera et al. 2003, Michielsen et al.

2002). In den symptomatischen Fällen beklagen die Patienten intermittierende Kopfschmerzen und/oder weisen einen Hydrocephalus auf. Die Prävalenz wird in Autopsie-Serien mit 25 bis 40% angegeben (Pu et al. 2007). Entsprechend ihrer Benignität und fehlender Tendenz zum Wachstum scheint eine Behandlung in asymptomatischen Fällen zwar nicht notwendig. Nicht selten jedoch stellt sich die vermeintliche Zyste im Verlauf als eine andere zystische Läsion z.B. Pineozytom heraus (Mandera et al. 2003). Dem zufolge wird spätestens bei Feststellung einer Größenzunahme oder Einblutung ebenso wie bei symptomatischen Zysten eine operative Behandlung empfohlen (Michielsen et al 2002).

I.5. Operative Techniken der Pinealischirurgie

I.5.1. Allgemeines

Wie in anderen onko-chirurgischen Bereichen gilt prinzipiell auch hier: Tumoren, die resektabel sind, ohne dass der Eingriff Funktionseinbußen zur Folge hat, sollten operativ behandelt werden; gerade bei benignen Läsionen besteht die optimale Therapie in der möglichst vollständigen Tumorresektion (Bruce und Ogden 2004), zumal hierdurch auch die Problematik des Liquoraufstaus ursächlich behoben werden kann. Ausnahmen bilden Tumoren, die durch nicht chirurgische Verfahren ebenso gut therapierbar sind (z. B. Radiatio bei Germinomen). In solchen Fällen werden operative Methoden im Sinne einer Biopsie allenfalls zur Diagnosesicherung bei weniger eindeutigen Befundkonstellationen (unklarer Hormonstatus, nicht eindeutige Bildgebung) zum Einsatz kommen. Umso bedeutender ist in diesen Fällen die adäquate Behandlung des Hydrocephalus.

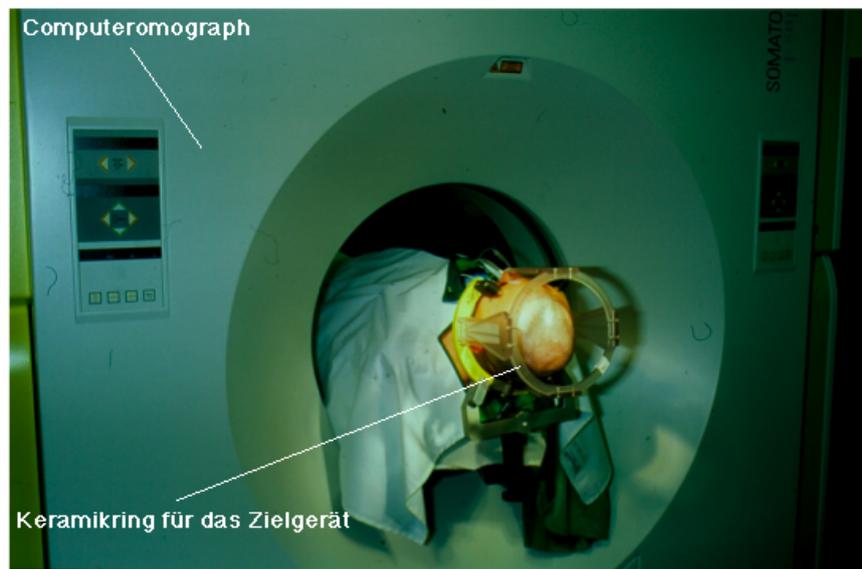
Im Folgenden werden zunächst die tumorchirurgischen Verfahren – sowohl die bioptischen, als auch die offenen – geschildert, die einen Zugang zur Pinealisregion ermöglichen. Im Kapitel 1.5.5 werden dann die Methoden zur Behebung des Hydrocephalus beschrieben.

I.5.2. Stereotaxie

Die Stereotaxie bietet die Möglichkeit, über eine kleine Bohrlochtrepantation computertomographisch(CT)-gesteuert zum Zielpunkt zu gelangen und aus diesem Areal mit den entsprechenden Instrumenten Proben zu entnehmen. Vollständige Tumorresektionen sind mit dieser Methode nicht durchführbar.

Z. B. bei Patienten, deren Vorerkrankungen eine Kontraindikation zu langen OP-Zeiten darstellen, ist die Stereotaxie eine geeignete Methode der Diagnosesicherung (Bruce und Ogden 2004).

Abbildung 3: Stereotaktischer Eingriff (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. W. Hamel)



I.5.3. Endoskopie

Ebenfalls über eine Bohrlochkraniotomie, allerdings mit Hilfe eines Endoskops, kann man minimalinvasiv und unter Sicht, natürlich je nach Lage des zu biopsierenden Herdes, Probeentnahmen durchführen. Vorteilhaft bei diesem Verfahren ist sicherlich auch die Möglichkeit einer sog. Ventrikulozisternostomie zur Behebung eines occlusiven Hydrocephalus durch Inzision des Bodens des dritten Ventrikels und Herstellung eines alternativen Liquorabflussweges von den inneren in die äußeren Liquorräume (s. auch Kap. I.5.5.c). In der Tat bietet sich jedoch die Möglichkeit zur Biopsie von Läsionen kleiner und mittlerer Größe eher selten, da die hinteren Anteile des dritten Ventrikels und somit die Pinealisregion per Endoskop technisch schwer zu erreichen sein können.

I.5.4. Kraniotomie und Zugänge

Im Falle einer offenen Kraniotomie, welche die einzige Möglichkeit zur operativen Entfernung eines Tumors der Pinealisregion darstellt, ist die Wahl

des operativen Zugangsweges vor allem abhängig von der genauen Tumorage und -größe und jeweils individuellen anatomischen Gegebenheiten. Jeder von ihnen bietet dem Operateur gewisse Vorteile, die gegen die Nachteile bzw. Risiken des Zuganges abzuwägen sind. Natürlich spielen auch die Vorliebe des Operateurs und seine persönlichen Erfahrungen mit dem jeweiligen Verfahren eine Rolle.

Im Folgenden werden die am häufigsten praktizierten Zugangswege zur Pinealisloge beschrieben, weitere, z.T. nur historisch bedeutsame, lediglich angerissen.

a) supracerebellär-infratentoriell

Der supracerebellär-infratentorielle Zugang wurde erstmals in den zwanziger Jahren von Fedor Krause (1856-1937) beschrieben, in den siebziger Jahren wurde es durch den Einsatz mikroskopischer Techniken weiter verfeinert (Stein und Bruce 1992) und gehört heute zu den Standardzugängen zur Pinealisregion (Sawamura et al. 1998, Schlegel 2003) und wird meistens beim Patienten in halbhalbsitzender Lagerung angewendet (s. Abb. 4). Die sog. Concordelagerung (Anteflexion des Kopfes in Bauchlage unter Anhebung des Oberkörpers) wird ebenfalls als mögliche Lagerung für diesen Zugang angegeben, wird jedoch seltener (z.B. bei Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale, s.u.) angewendet.

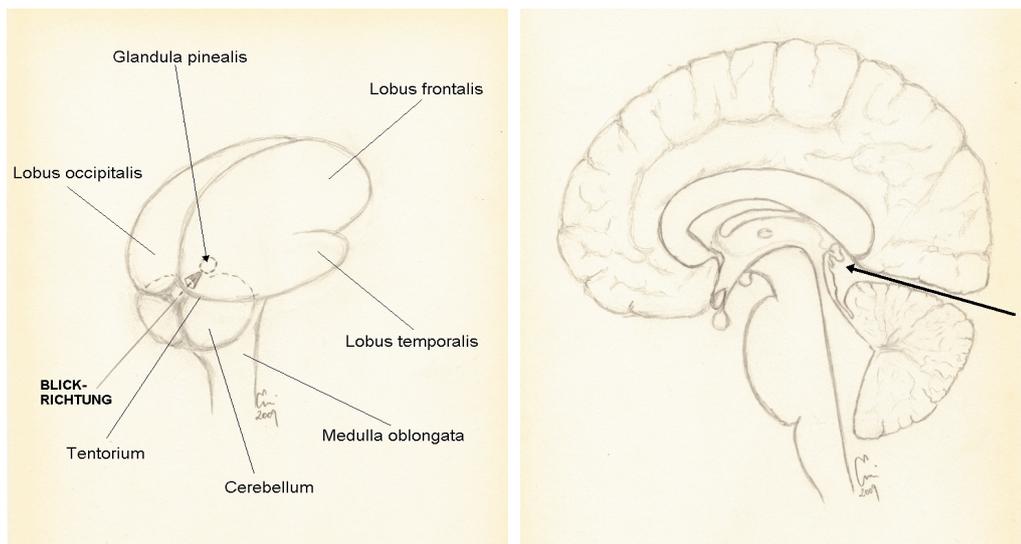
Hierbei erfolgt eine subokzipitale Kraniotomie und Duraöffnung, infratentoriell und oberhalb des Kleinhirns (welches bei halbhalbsitzender Positionierung des Patienten naturgemäß absinkt) wird der Weg nach rostral zur Pinealisloge präpariert (s. Abb. 5). So erhält man eine gute Übersicht v.a. über sie benachbarten venösen Strukturen.

Der Vorteil dieses Zuganges besteht neben der sehr guten Darstellung des Zielgebietes in der Möglichkeit zur schonenden Präparation ohne Verletzung von gesundem Hirngewebe, wobei auch eine sehr gute Kontrolle über die inneren Hirnvenen gegeben ist.

Abbildung 4: Halbsitzende Lagerung



Abbildung 5: Schematische Darstellung des Zugangsweges³

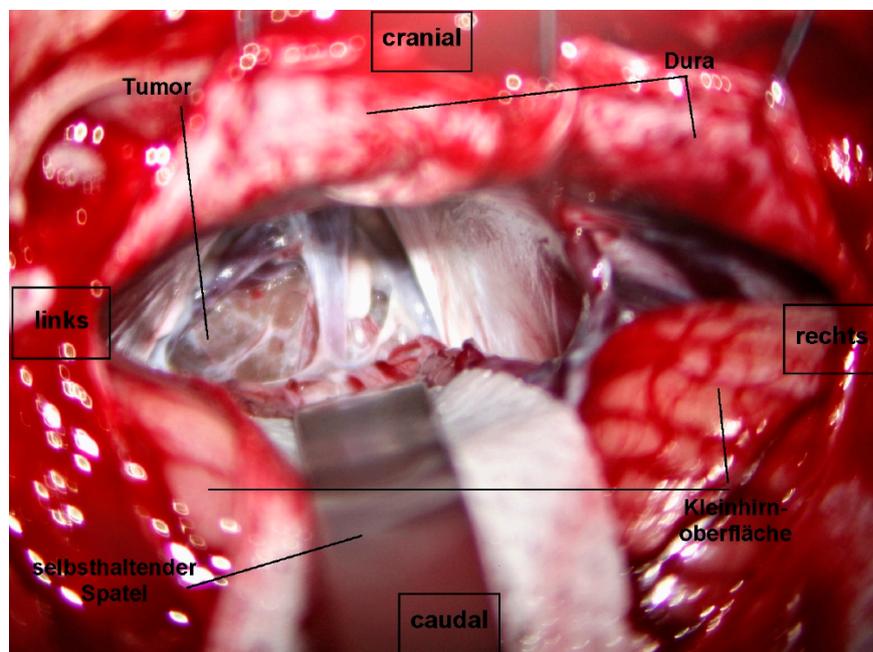


Die halbsitzende Lagerung allerdings geht mit dem Risiko eines Pneumozephalus und außerdem mit der Möglichkeit der paradoxen Luftembolie im Falle einer Venenverletzung einher. Letzteres gilt im Rahmen

³ Links die schematische 3D-Darstellung des Zugangsweges; rechts die anatomische Zeichnung desselben. Die Pfeile markieren jeweils die Blickrichtung.

der anästhesiologisch-internistischen Operationsvorbereitung u.a. durch kardiologische Abklärung (Ausschluss/Nachweis eines persistierenden Foramen ovale) bzw. durch intraoperatives kardiologisches Monitoring mittels ösophagealen Dopplers vorzubeugen bzw. adäquat gegenzusteuern.

Abbildung 6: Intraoperativer Einblick in den Situs



Die Concordelagerung ermöglicht neben der reduzierten Gefahr der o.g. Komplikationen auch eine angenehmere und ergonomischere Körperhaltung des Operateurs. Nachteil dieser Lagerung ist der „auf dem Kopf stehende“ Situseinblick für den Operateur und die Stauung der Venen.

b) transtentoriell-okzipital

Neben dem oben genannten gehört auch der transtentoriell-okzipitale Zugangsweg zu den häufig angewendeten Wegen, welcher im Übrigen ebenfalls in halbhalbsitzender Lagerung des Patienten durchgeführt wird. Nach einer Kraniotomie wird hierbei der Weg in die Tiefe zwischen dem Tentorium (nach Inzision desselben) und dem *Okzipitallappen* präpariert, in dem dieser nach oben retrahiert wird. Als Landmarke gilt hierbei der Sinus rectus auf dessen Oberseite die Präparation ventralwärts erfolgt.

Nachteil dieses Verfahrens ist sicherlich der unvermeidliche Druck auf den Okzipitallappen, der eine Hemianopsie zur Folge haben kann. Außerdem kann

sich die Präparation entlang der inneren meistens nach dorsal verlagerten Hirnvenen und an diese vorbei als schwierig erweisen, was die Gefahr der Verletzung derselben und folglich das Risiko venöser Kongestion bzw. stauungsbedingter Infarkte in sich birgt.

c) andere Zugänge

Der *posteriore interhemisphärisch-transcallosale* Zugang, zuerst von W. Dandy in den Zwanzigerjahren des vorigen Jahrhunderts beschrieben, wird immer seltener und a.e. bei sehr großen und eher dorsal im Bereich des Corpus callosum gelegenen Tumoren angewandt.

Ebenfalls selten wird der *transventrikuläre* Zugang gewählt. Hydrocephalus- verursachende Tumoren mit eher exzentrischem Wachstum nach lateral wären hierüber gut zugänglich; von Nachteil ist sicherlich der Umstand, dass gesundes Hirngewebe inzidiert und damit traumatisiert werden muss.

I.5.5. Liquordrainage

Eine Raumforderung im Bereich der Pinealis kann zur Verlegung des Aquäduktes und damit zu einem Verschlusshydrocephalus führen. Dieser Umstand kann zu einem erhöhten Hirndruck und entsprechender klinischer Akutsymptomatik und gegebenenfalls auch zu einer lebensgefährlichen Situation führen. In weniger akuten Fällen kann u.U. der Eingriff zur Entfernung des Tumors abgewartet werden; mit der Behebung der Okklusion ist in der Regel auch das Problem des Hydrocephalus gelöst. Sofern die notfallmäßige Aufnahme aufgrund eines dekompensierten Hirndruckes bei Hydrocephalus erfolgt ist, muss man zunächst die Versorgung desselben in die Wege leiten, was technisch auf unterschiedliche Art geschehen kann und im Folgenden nun dargelegt werden soll.

a) Externe Ventrikeldrainage (EVD)

Hierbei handelt es sich um eine Ableitung des Liquors mittels eines Silikon-Katheters zumeist aus dem rechten Vorderhorn nach Außen. Entsprechend handelt es sich hierbei um keine Dauerlösung, sondern um ein Verfahren in der Akutsituation.

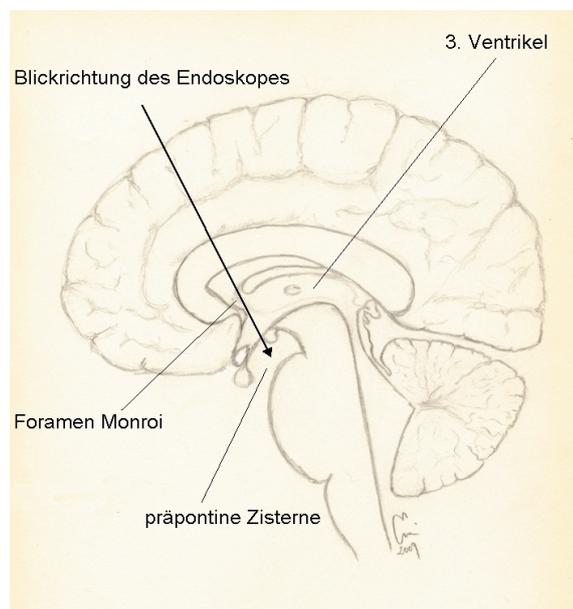
b) Shuntsysteme

Ähnlich wie bei der EVD wird hier der Liquor aus dem rechten Vorderhorn mittels Katheter drainiert, jedoch über ein regulierendes Ventilsystem subkutan verlaufend z.B. intraperitoneal in die freie Bauchhöhle abgeleitet (sog. Ventrikulo-peritonealer oder VP-Shunt). Ebenfalls möglich ist auch eine atriale, also eine Ableitung in den rechten Vorhof (VA-Shunt), was mittlerweile aufgrund der damit verbundenen Spätfolgen und Risiken (Rechtsherzbelastung, pulmonale Hypertonie usw.) heute eher selten und nur in besonderen Fällen durchgeführt wird (Borgbjerg et al. 1998). Andere Ableitungswege, wie z.B. in die großen Gefäße oder in die Gallenblase, die sonst gelegentlich vorkommen, wurden in dieser Serie nicht beobachtet. Insgesamt ist die Indikation eines solchen Eingriffs, v.a. bei malignen Tumoren, zur Vermeidung von peritonealer Tumoraussaat mit Zurückhaltung zu stellen.

c) Endoskopische Ventrikulozisternostomie (ETV)

Über eine rechts frontale Bohrlochkraniotomie wird durch die endoskopische Penetration bzw. Inzision des Bodens des 3. Ventrikels eine Kurzschlussverbindung zwischen den inneren (3. Ventrikel) und äußeren Liquorräumen (Cisterna inerpeduncularis) hergestellt, wodurch ein Passagehindernis im Aquäduktbereich (oder auch tiefer) umgangen wird.

Abbildung 7: Schema der Ventrikulozisternostomie



I.6. Adjuvante Behandlungsmethoden

I.6.1. Chemotherapie

Das Anwendungsgebiet der Chemotherapie beschränkt sich bei den Keimzelltumoren auf die NGGCT, die zu dem einer Bestrahlung zugeführt werden. Eine einheitliche Therapieempfehlung bezüglich der eingesetzten Chemotherapeutika findet sich nicht; eher werden je nach Autor unterschiedliche Mittel mit unterschiedlichem Erfolg angewendet (Kyritsis 2009). Auch bei Pineoblastomen werden unterschiedliche chemotherapeutische Regimes angewandt, wobei gerade bei sehr jungen Patienten der Erfolg einer solchen Behandlung fraglich zu sein scheint (Hinkes et al. 2007). Wie in anderen Hirnarealen auch werden die benignen Tumoren der Pinealisregion nicht per Chemotherapie behandelt, während sich die Behandlung anderer hirneigener (z.B. Glioblastome) und sekundärer Malignome (Metastasen) entsprechend dem Protokoll des jeweiligen Krankheitsbildes gestaltet.

I.6.2. Radiotherapie

Die Indikation zur Strahlenbehandlung ist in unterschiedlichen Fällen gegeben: V.a. wird eine Radiatio im Falle des Vorliegens von Tumoren mit hoher Strahlensensibilität (wie etwa bei Germinomen) oder hoher Rezidivwahrscheinlichkeit (wie z.B. bei Metastasen oder Glioblastomen) durchgeführt. Zu erwägen ist eine solche Behandlung z.B. aber auch bei Resttumoren und Rezidiven. Die Besonderheit bei den malignen Tumoren der Pinealisregion besteht darin, dass sie zu spinaler Metastasierung neigen, weshalb dann eine Bestrahlung der gesamten cranio-spinalen Achse durchgeführt wird.

II. Patienten und Methodik

In dieser Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die – unabhängig vom Alter oder von der Verdachtsdiagnose – im Zeitraum vom Januar 1981 bis einschließlich Dezember 2007 in der neurochirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (UKE) an einem Tumor der Pinealisregion operiert wurden. Nach Erhebung der Patientendaten, die nachfolgend detailliert beschrieben werden, erfolgte anschließend mit Hilfe von Microsoft Excel die Auswertung der erhobenen Zahlen und Daten und die Erstellung der Tabellen und Diagramme.

II.1. Retrospektive Datenerhebung

Die Daten aus der perioperativen Phase wurden retrospektiv aus den entsprechenden Akten, Entlassungs- und Ambulanzbriefen sowie OP- und histopathologischen Befundberichten herausgearbeitet und umfassten die Zeit von der Aufnahme im UKE bis zum Tage der Entlassung. Neben den persönlichen Daten (Alter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht) wurden die neurologischen oder sonstigen Erstsymptome erhoben.

Liquor- und Hormonbefunde wurden ebenfalls recherchiert. Im Speziellen handelte es sich um den Spiegel an AFP, β -HCG und hPLAP jeweils im Serum und im Liquor. Um eine Vergleichbarkeit der Werte erreichen zu können, wurden sie entsprechend der Vorgaben des jeweils untersuchenden Labors als „erhöht“ oder „normwertig“ klassifiziert.

Die jeweilige Operationsmethode am Tumor und das Resektionsausmaß (entsprechend der Angaben des Operateurs), die dazu gewählte Lagerung und der Zugangsweg, Operationsdauer und die unmittelbaren perioperativen Komplikationen in den ersten 7 Tagen, die Frage nach der Behandlung des Hydrocephalus (Anlage einer externen Ventrikeldrainage, ventrikulo-peritonealer oder sonstiger Shunt oder Ventrikulozisternostomie) und schließlich die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurden hierbei ebenso retrospektiv ermittelt, wie die Frage, ob eine (neo-)adjuvante Therapie (Chemo- und/oder Strahlentherapie) durchgeführt wurde.

Die Erhebung der histologischen Diagnose erfolgte ebenfalls retrospektiv aus den schriftlichen Befunden der Abteilung für Neuropathologie des UKE.

II.2. Nachuntersuchungen und Postoperative Befunde

In den Jahren 2009 bis 2010 wurden die operierten Patienten anhand von Fragebögen interviewt, bei Kindern wurden die Eltern des Kindes hierzu befragt. Hierzu wurde neben der modified Rankin scale (MRS, Anhang 1) zur Selbsteinschätzung der Beeinträchtigung im Alltag (von 0 für „beschwerdefrei“ bis 6 entsprechend eines Todesfalles) auch der Spitzer-index (Anhang 2) zur Beurteilung der Selbständigkeit in den alltäglichen Tätigkeiten herangezogen. Während MRS ursprünglich zur Beurteilung von Patienten mit neurologischen Symptomen in Folge von cerebralen Insulten entwickelt wurde (Rankin 1957), wird der Spitzer-Index (im englischen Sprachgebrauch Spitzer Quality of Life Index, SQLI) häufig zur subjektiven Bewertung der Lebensqualität bei Tumorpatienten eingesetzt.

Ergänzend wurde ein eigener Fragebogen entworfen, in dem explizit Fragen nach neurologischen Beschwerden und dem beruflichen Status gestellt wurden (Anhang 3).

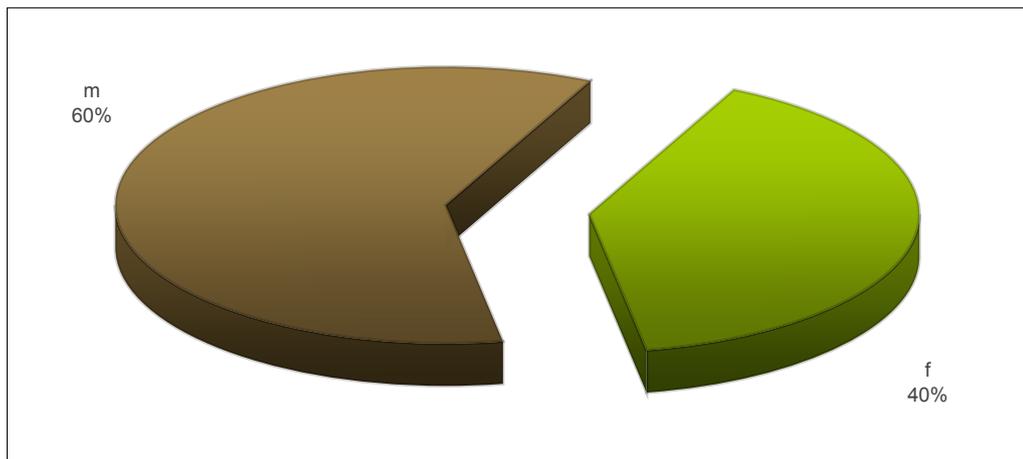
Bei Patienten, die nicht mehr ausfindig gemacht werden konnten, wurde der letzte Ambulanzbesuch mit den entsprechenden Daten retrospektiv v.a. im Hinblick auf Rezidivfreiheit und die klinischen Beschwerden und Symptome ausgearbeitet.

III. Ergebnisse

III.1. Alter und Geschlecht

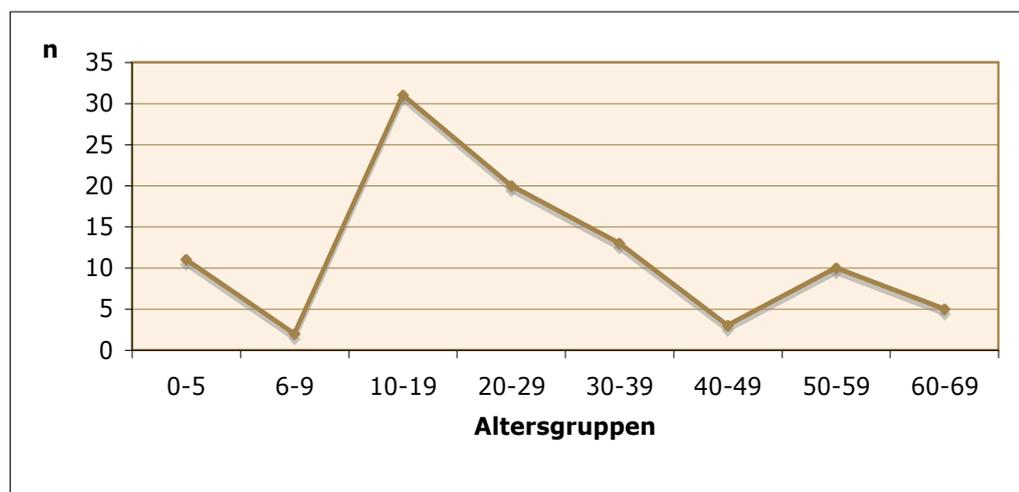
Im untersuchten Zeitraum wurden am UKE insgesamt 95 Patienten an einem Tumor in der Pinealisregion operiert, davon waren 38 weiblichen und 57 männlichen Geschlechts (w:m = 1:1,5).

Diagramm 1: Geschlechterverteilung (n=95)



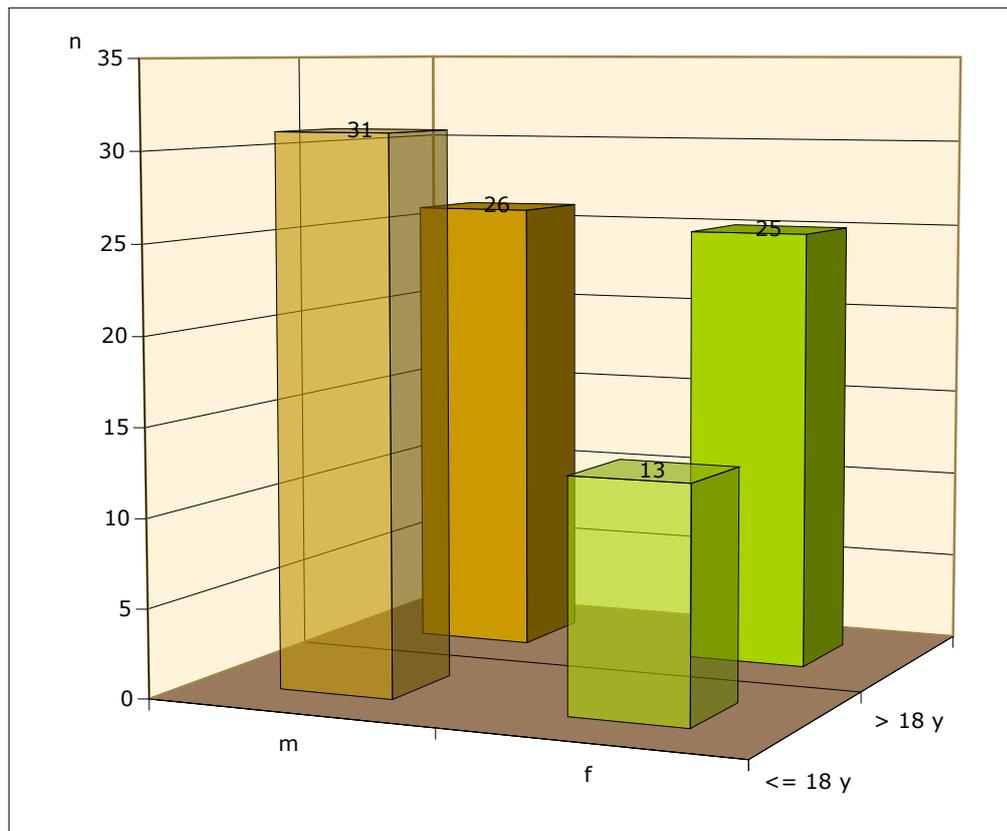
Der Altersdurchschnitt betrug zum OP-Zeitpunkt 22,4 Jahre, wobei der jüngste operierte Patient 6 Monate, der älteste 66 Jahre alt war.

Diagramm 2: Altersverteilung



Nach Aufteilung der Patienten nach deren Altersgruppen (insgesamt 44 unter bzw. 51 über 18 Jährige) stellte sich ein deutlicher Unterschied in der Geschlechterverteilung heraus (s. Diagramm 2): Während sich das Geschlechterverhältnis bei den Erwachsenen nahezu 1:1 verhält, überwiegen in der „pädiatrischen“ Gruppe eindeutig die männlichen Patienten (2,4:1).

Diagramm 3: Verteilung der Geschlechter in Abhängigkeit vom Alter

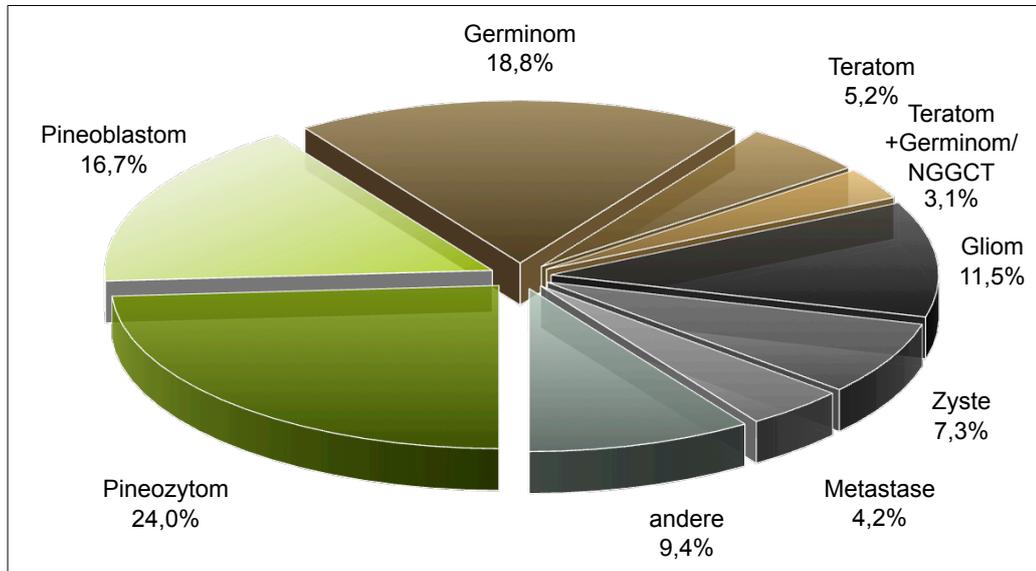


III.2. Histologische Diagnosen

Die am häufigsten vorkommenden Tumoren waren die des Pinealisparenchyms mit 49,6%. An zweiter Stelle fanden sich Keimzelltumoren mit 27,1% ; Gliome stellten die dritthäufigste Gruppe dar (Diagramm 4). Bei einem Patienten wurden zwei unterschiedliche Tumoren (genauer: 2 Entitäten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten) in der Pinealisregion festgestellt. Hierbei handelte es sich um ein Germinom und um ein Dermoid. Hieraus ergibt sich

eine Gesamtdiagnosezahl von 96; die prozentualen Berechnungen in diesem Zusammenhang beziehen sich entsprechend auf diese Zahl.

Diagramm 4: Verteilung der Diagnosen (n=96)



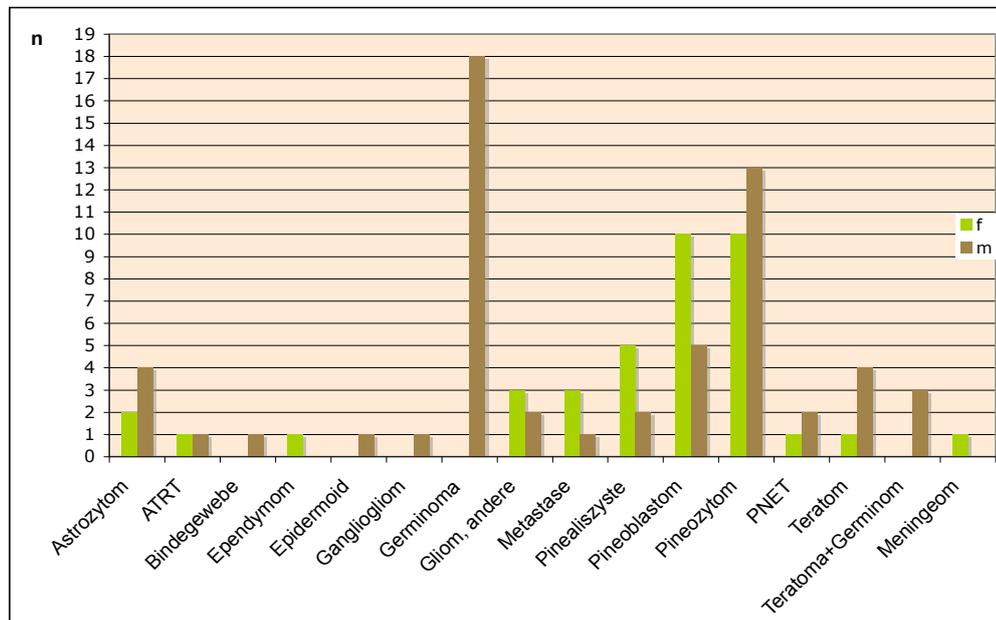
Bei näherer Betrachtung der Diagnosen und Aufschlüsselung nach Alter zeigen sich v.a. folgende Auffälligkeiten (s. Tabelle 2): Während Metastasen in der pädiatrischen Gruppe nicht vorkamen, fand man ausschließlich in der letzteren Teratome bzw. gemischtzellige Keimzelltumoren. Germinome hingegen, die ebenfalls zu den Keimzelltumoren zählen, kamen auch bei den Erwachsenen vor, wobei der Älteste zum Zeitpunkt der Diagnose 38 Jahre alt war.

Tabelle 2: Altersbezogene Verteilung der Diagnosen

Alter < 18 J.	histologische Diagnose	Alter > 18 J.
15	Tumoren des Pinealisparenchyms	23
18	Keimzelltumoren	8
6	gliale Tumoren	7
1	Pinealiszysten	6
0	Metastasen	4
4	sonstige	4
44	<i>Gesamt</i>	52

Auch in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigen sich Unterschiede in der Verteilung der Diagnosen. Unter den Germinom-Patienten war keiner weiblichen Geschlechts.

Diagramm 5: Geschlechterspezifische Verteilung der Diagnosen



Insgesamt waren Tumoren des Pinealisparenchyms die häufigste Entität in diesem Kollektiv und kamen häufiger bei Erwachsenen vor; Keimzelltumoren (die zweithäufigste Entität) wurden häufiger bei männlichen Kindern und Jugendlichen beobachtet (s. Diagramm 5).

III.3. Klinische Symptome

Entsprechend der anatomischen Lage waren die mit Abstand häufigsten Symptome die Folgen eines okklusiven Hydrocephalus und Sehstörungen. Speziell hierbei lag in den 23 Fällen ein Parinaud-Syndrom vor, aber auch Doppelbilder (15 Fälle) und unspezifische Sehstörungen (9 Fälle) kamen vor. Zwar zeigten sich Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Symptome je nach Tumorart, die Rangfolge der Häufigkeit verhielt sich aber fast überall wie in der Tabelle 3 wiedergegeben; lediglich bei Germinomen waren hydrocephale Symptome am zweithäufigsten (79% der Germinompatienten), die Sehstörungen kamen mit 89% am häufigsten vor (s. Tabelle 3). Störungen

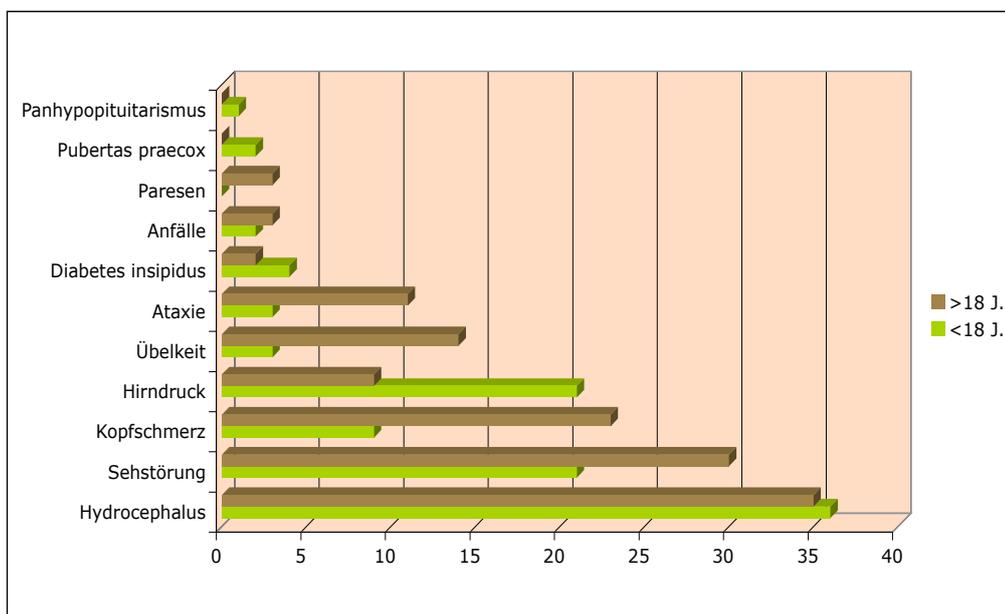
der zirkadianen Rhythmik konnten erst retrospektiv in 2 Fällen eruiert werden (s. postoperativer Verlauf, Kap. III.7).

Tabelle 3: Erstsymptome und deren prozentuale Verteilung

Symptome	n	%
Hydrocephalus	71	74,7%
Sehstörung	51	53,7%
Kopfschmerz (ohne Hydrocephalus)	32	33,7%
Hirndruckzeichen	29	30,5%
Schwindel	17	17,9%
Ataxie, Gangstörung	14	14,7%
Diabetes insipidus	6	6,3%
Anfälle	5	5,3%
Paresen	3	3,2%
Pubertas praecox	2	2,1%
Panhypopituitarismus	1	1,1%

Es zeichnet sich jedoch ein altersabhängiger Unterschied bei der Verteilung ab (s. Diagramm 6): während bei den Erwachsenen Kopfschmerzen zu den häufigsten Symptomen zählten, gehörte der erhöhte intrakranielle Druck (Kopfschmerz, Übelkeit ggf. mit Erbrechen, Bewusstseinsstörung und Bradykardie) zu den führenden Auffälligkeiten in der pädiatrischen Gruppe.

Diagramm 6: Altersverteilung der Symptome



Während fast gleich viele Frauen wie Männer klinisch und radiologisch einen Hydrocephalus aufwiesen, führte dies bei Männern doppelt so häufig zu akuten Hirndruckbeschwerden.

Tabelle 4: Hirndruck bei Hydrocephalus

	Hydrocephalus	Hirndruckzeichen
m	26	19
f	25	10
Gesamt	71	29
m:f	1:1	2:1

Die Zahlen der folgenden Tabelle zeigen außerdem, dass ein Hydrocephalus bei malignen Tumoren häufiger auftrat (im Mittel 82%) als bei benignen (67%) und häufiger zu einem manifesten Hirndruck (54% vs. 36% im Mittel) führte.

Tabelle 5: Hydrocephale Symptome nach Diagnosen

Tumorart / Dignität	n	Hydrocephalus (% ⁴)	davon mit Hirndruck (% ⁵)
WHO I-II	33	24 (73)	9 (38)
WHO III-IV	24	19 (79)	9 (47)
Metastase	4	4 (100)	0 (0)
Germinom	18	13 (72)	6 (46)
Teratom	5	4 (80)	1 (25)
NGGCT	3	3 (100)	2 (67)
Pinealiszyste	7	3 (43)	1 (33)
sonstige	2	1 (50)	1 (100)
Gesamt	96	71	29

III.4. Hormonbefunde im Serum und Liquor

In der Annahme, dass der Spiegel der Tumormarker im Liquor und Serum für die Planung des therapeutischen Vorgehens u.U. von Bedeutung sein kann⁶,

⁴ Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der jeweiligen Tumorgruppe.

⁵ Bezogen auf die hydrocephalen Patienten dieser Tumorgruppe.

erfolgte regelhaft bei pädiatrischen Patienten und je nach Bildbefund und Verdachtsdiagnose bei Erwachsenen die Bestimmung von Tumormarkern im Blut. Die ermittelten Werte bzw. Ergebnisse konnten in den Fällen nachvollzogen werden, die in den Tabelle 6 bis 8 wiedergegeben sind: Bei 25 Patienten wurden AFP und β -HCG im Serum, bei jeweils 7 von ihnen im Liquor bestimmt. Bei weiteren 17 wurde eine h-PLAP-Bestimmung im Serum durchgeführt.

Tabelle 6: Verteilung der Tumormarkerergebnisse nach Diagnose

Germinome	18	pathol. Bef.	unauff. Bef.
Hormon im Serum bestimmt bei	7	2	5
Hormon im Liquor bestimmt bei	11	4	7
Bestimmung im Liquor und Serum	1	1 nur im Liquor	1 nur im Serum

Teratome	5	pathol. Bef.	unauff. Bef.
Hormon im Serum bestimmt bei	3	2 (malign. T.)	1 (reifes T.)
Hormon im Liquor bestimmt bei	0	0	0
Bestimmung im Liquor und Serum	2	1	1 (malign. T.)

Mischzell-Tu/NGGCT	3	pathol. Bef.	unauff. Bef.
Hormon im Serum bestimmt bei	1	1	0
Hormon im Liquor bestimmt bei	0	0	0
Bestimmung im Liquor und Serum	2	2 (Serum und Liquor)	0

Im Falle der 3 Patienten mit NGGCT wurde zunächst eine Chemotherapie durchgeführt, bevor sie am verbliebenen Resttumor operiert wurden. Bei allen anderen, die im Vorfeld ein pathologisches Hormonprofil hatten, wurde dennoch ein operativer Eingriff durchgeführt.

⁶ Z. B. würde bei Vorliegen eines Germinoms keine Operation, sondern eine Strahlentherapie durchgeführt, s. hierzu auch Kap I.4.3.

**Tabelle 7: Gesamtverteilung der Tumormarkerergebnisse bei Keimzelltumoren
(n=26)**

Probenart	n	pathol. Bef. (%)
Serum	14	7 (50)
Liquor	14	6 (43)
Liquor + Serum	4	3 (75)

Die Tabelle 8 gibt u.a. die Häufigkeit der falsch positiven bzw. negativen Markerergebnisse bezogen auf die Vorgaben der Tabelle 1 wieder. Hieraus werden zweierlei ersichtlich: Zum einen liegt die Sensitivität von hPLAP im Serum niedriger als bei AFP oder β -HCG. Zum anderen ist bei den letzten beiden Markern die Sensitivität im Liquor tendenziell höher als im Serum.

Tabelle 8: Sensitivität von Tumormarkern

Serummarker	bestimmt bei	richtig pos	richtig neg	falsch pos	falsch neg
hPLAP	17	0	12	1	4
AFP	25	2	21	0	2
β -HCG	25	2	21	0	2

Liquormarker	bestimmt bei	richtig pos	richtig neg	falsch pos	falsch neg
AFP	7	1	6	0	0
β -HCG	7	3	4	0	0

Anhand der dargelegten Zahlen wird (besonders anschaulich bei Germinomen) erkennbar, dass die Tumormarkerbestimmung in Anlehnung an die Tabelle 1 eine sichere Diagnosestellung nicht erlaubt⁷. Dies gilt v.a. für die alleinige Bestimmung von Tumormarkern jeweils im Serum oder Liquor, die in nur 50% bzw. 43% der Fälle einen pathologischen Wert ergab. Insbesondere negative Markerergebnisse lassen keine Schlussfolgerungen über die Tumorart zu. Entsprechend sollten die Ergebnisse im Vorfeld einer Operation nicht als alleinige Entscheidungsgrundlage für die Therapieform dienen. Um zumindest richtungsweisende Ergebnisse zu erhalten, ist eine Bestimmung sowohl der Serum- als auch Liquorwerte zu empfehlen.

⁷ Einschränkung sei erwähnt, dass die Tabelle 1 in den meisten Fällen einen positiven Messwert als fakultativ und nicht als obligat angibt.

III.5. Chirurgische Verfahren

III.5.1. Behandlung des Hydrocephalus

Bei 71 (der 95) Patienten bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Verschlusshydrocephalus als Folge der Raumforderung in der Pinealisregion und der damit verbundenen Aquäduktverlegung. 93 Eingriffe am Liquorsystem (unabhängig von der Tumorresektion) wurden an 68 dieser Patienten vorgenommen. Dieses Symptom wurde allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten behandelt (s. Tab. 9). Während in weniger akuten Fällen der operative Eingriff abgewartet werden konnte, wurden bei 36 Patienten, von denen 29 klassische Hirndrucksymptome boten (s.u.), noch vor der eigentlichen Tumoroperation zur Liquordruckentlastung insgesamt 42 Eingriffe durchgeführt: 19 Shunt-, 17 EVD-Anlagen und 6 Ventrikulozisternostomien. Die Häufigkeit der Eingriffe erklärt sich durch Revisionen, die aus unterschiedlichsten Gründen (z. B. eine Infektion oder Dislokation des Katheters) durchgeführt wurden.

Tabelle 9: Eingriffe am Liquorsystem

	Gesamt	präop	intraop	postop
Ventrikulozisternostomie	11	6	0	5
Externe Ventrikeldrainage	57	17	32	8
Shunts	33	19	0	14
<i>Gesamt</i>	<i>100</i>	<i>42</i>	<i>32</i>	<i>26</i>

In der Untersuchung der klinischen Symptome zeigten sich hydrocephale Beschwerden abhängig von der Dignität des Tumors (s. Kap. III.3 und Tab. 5). Das häufigere Auftreten akuter Symptome (wie z.B. Hirndruck) bei Hydrocephalus führte entsprechend bei bösartigen Tumoren häufiger zu einer präoperativen (notfälligen) Liquorentlastung (Tab. 10).

Bei der Behandlung des Hydrocephalus zeigt sich folgende Entwicklung:

Vor 1991 wurden insgesamt 22 Patienten (59%) mit Shunts versorgt, nach 1991 waren es 11 (19%). In keiner der Untergruppen wurden unter den nicht per Shunt versorgten im Verlauf hydrocephale Symptome beobachtet. EVT erfolgten allesamt nach 1991. Insgesamt wurden 32 Patienten (von denen 28 einer vollständigen Tumorresektion unterliefen, 3 subtotal reseziert und 1 stereotaktisch biopsiert wurden) intraoperativ mit EVD versorgt. In den Jahren

1985 bis 1990 erfolgte dies in 18 von 19 hydrocephalen Fällen (95%) selbst wenn der Tumor vollständig entfernt und damit für die Durchgängigkeit des Aquäduktes gesorgt wurde. In der Zeit wurden 59% der Patienten einer offenen und vollständigen Tumorresektion unterzogen. Ab 1991 hingegen wurde diese Praxis verlassen, nur noch 14 von 27 Patienten (52%) wurden intraoperativ mit EVD versorgt.

Tabelle 10: Zeitpunkt der Liquorentlastung nach Diagnose

Tumorart/ Dignität	mit Hydrocephalus	davon mit Hirndruck (% ⁸)	präop. versorgt (%)
WHO I-II	24	9 (38)	11 (46)
WHO III-IV	19	9 (47)	13 (68)
Metastase	4	0 (0)	2 (50)
Germinom	13	6 (46)	5 (38)
Teratom	4	1 (25)	1 (25)
NGGCT	3	2 (67)	3 (100)
Pinealiszyste	3	1 (33)	1 (33)
sonstige	1	1 (100)	0 (0)
<i>Gesamt</i>	<i>71</i>	<i>29</i>	<i>36</i>

Die präoperative Versorgung mittels VP-Shunt, verringerte sich von 38% (14 von 37 Fällen) in den Jahren vor 1991 auf 9% ab 1991 (5 von 58 Patienten). Aus der Tabelle 11 geht hervor, dass trotz der seit den 90er Jahren seltener gewordenen intraoperativen EVD-Anlage die relative Zahl der shuntpflichtigen Patienten abnimmt.

Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Notwendigkeit einer Shuntimplantation von der intraoperativen Anlage einer EVD

	bis 1990	ab 1991
EVD intraop	18	14
Davon VP postop	3	1
Prozent	17%	7%

Dabei stieg der prozentuale Anteil der vollständigen Tumorresektionen an der Gesamteingriffszahl von 65% auf 71% an. Von den Patienten aus dieser

⁸ Bezogen auf die hydrocephalen Patienten dieser Tumorgruppe.

Gruppe, die vor 1991 geshuntet wurden, erfolgte bei nur 66% eine vollständige Tumorresektion, nach 1991 waren es alle 14 (100%) aus der Gruppe. Die seltenere ursächliche Therapie durch Tumorresektion erklärt möglicherweise die Notwendigkeit eines Shuntes in der ersten Gruppe.

Insgesamt 19 Patienten bekamen weder prä- noch intraoperativ eine Liquorableitung. 6 (32%) von ihnen mussten postoperativ einer Shuntoperation unterzogen werden, wobei in nur 2 dieser Fälle der Tumor gänzlich entfernt worden war. Mit einer Ausnahme handelte es sich allesamt um Patienten, die vor 1990 operiert worden waren.

Auch die in den 1980er Jahren gängige Praxis der VA-Shuntanlage änderte sich seit 1991 zugunsten des heute noch gängigen peritonealen Ableitungsweges.

Eine VP-Shuntversorgung erfolgte in 33 Fällen, in 14 Fällen erst nach der Tumoroperation. Bei 9 der 14 Patienten (64%) war eine vollständige Tumorresektion nicht durchgeführt und somit das Passagehindernis nicht ursächlich behoben.

Tabelle 12: Shuntimplantation in Abhängigkeit vom Tumorresektionsgrad

Resektion	n	Shunts	prozent	k.A.
total/GTR ⁹	63	14	22%	2
subtotal/Biopsie	37	19	51%	1

Die Tabelle 12 zeigt, dass eine vollständige Tumorresektion eine wesentliche Rolle bei der Behandlung des Hydrocephalus darstellt; Patienten mit einer solchen Behandlung sind weniger als halb so häufig auf einen Shunt angewiesen wie solche mit partieller Tumorresektion (subtotal/Biopsie).

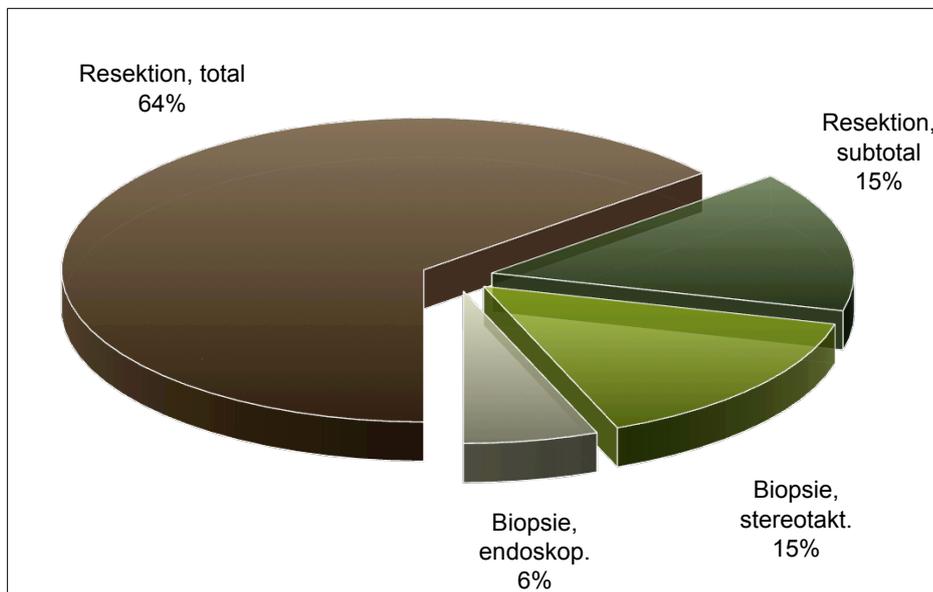
Aus den Ergebnissen dieses Abschnittes wird ersichtlich, dass bei schnell wachsenden Tumoren der Hydrocephalus häufiger zu akuten Symptomen führen kann und daher zeitnah zu behandeln ist, dass aber eine möglichst vollständige Tumorresektion die bestmögliche dauerhafte Therapie darstellt und dass eine intraoperative Versorgung mit einer externen Drainage langfristig keinen Einfluss auf diese Problematik ausübt.

⁹ gross total resection, s.u.

III.5.2. Tumoroperation

Insgesamt 100 Eingriffe wurden an 95 Patienten vorgenommen (Diagramm 5), davon 47 bei pädiatrischen Patienten (18 Jahre oder jünger). Das Resektionsausmaß wurde dem Operationsbericht entnommen.

Diagramm 7: Art und Resektionsgrad der Eingriffe¹⁰



Der mit Abstand am häufigsten durchgeführte Eingriff war die Tumorresektion via Kraniotomie (78¹¹), wobei in 58 der Fälle eine vollständige, in weiteren 5 beinahe vollständige Tumorresektion erreicht werden konnte (gross total resection, GTR), in weiteren 15 Fällen eine subtotale Tumorentfernung. In der letzten Gruppe war der Anlass für die subtotale Operation in 5 Fällen die eindeutige Schnellschnittdiagnose eines Germinoms; in den restlichen Fällen war die ausgesprochene Tumoraladhärenz an wichtigen Strukturen (häufig große innere Hirnvenen, aber auch an das Tectum) der Grund für die nicht angestrebte Radikalität. Alle offenen Kraniotomien wurden über einen supracerebellär-infratentoriellen Zugang in halbsitzender Lagerung (bei zwei Patienten in Bauch- bzw. Seitenlage wegen Vorliegens eines persistierenden Foramen ovale) durchgeführt. Aufgrund der Tumorausdehnung nach caudal wurde der Eingriff in 2 weiteren Fällen in Bauchlage über einen suboccipitalen Zugang und in einem weiteren Fall (hier lag der Tumor eher im hinteren

¹⁰ Resektionsausmaß nach Angaben des Operateurs.

¹¹ Bei insgesamt 100 Eingriffen entspricht die relative der absoluten Zahlenangabe.

Bereich des dritten Ventrikels) über einen transcallosalen Zugang vorgenommen.

In 6 Fällen wurde eine endoskopische Operation über eine Bohrlochkraniotomie durchgeführt, bei der neben einer Ventrikulozisternostomie zur Behebung des Hydrocephalus auch eine Biopsie des Tumors vorgenommen wurde; bei 5 Patienten war der Biopsie-Versuch entweder frustan oder ohne einen eindeutigen histologischen Befund, weitere Eingriffe (insgesamt 4 offene und ein stereotaktischer) folgten wenig später zur Diagnosesicherung.

In 15 Fällen wurden stereotaktische Biopsien durchgeführt, die allesamt eine eindeutige Diagnosestellung ermöglichten.

Es zeichnet sich somit ab, dass unter den minimalinvasiven Methoden die Stereotaxie die eher geeignete Methode zur Diagnosesicherung darstellt, was durch die endoskopische Biopsie in 83% der Fälle nicht möglich war. Dieses Problem trat bei den offenen Eingriffen nicht auf.

Tabelle 13: Eingriffsart nach Diagnose

Tumorart	Resektion, total (%¹²)	Resektion, subtotal (%)	Biopsie, stereotakt. (%)	Biopsie, endoskop. (%)
Pineozytom	14 (61)	5 (22)	4 (17)	0 (0)
Pineoblastom	12 (80)	2 (13)	1 (7)	1 (7)
Germinom	7 (39)	4 (22)	5 (28)	2 (11)
Teratom	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NGGCT	2 (66)	1 (33)	0 (0)	0 (0)
Gliom I-IV	9 (82)	2 (18)	2 (18)	2 (18)
Pinealiszyste	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metastase	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)
Sonstige	6 (66)	0 (0)	2 (22)	1 (11)
<i>Gesamtzahl</i>	<i>64</i>	<i>15</i>	<i>15</i>	<i>6</i>

Die vollständige Resektion konnte bei 42 benignen (65%) und 22 (71%) der malignen Tumoren durchgeführt werden. Zwar ließen sich alle Zysten und reifen Teratome in Gänze entfernen, die vollständige Resektabilität war aber z.B. bei Pineozytomen deutlich niedriger als bei den malignen Pineoblastomen.

¹² Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit der jeweiligen Diagnose.

Dies spricht dafür, dass die Dignität der Tumoren nicht die einzige Einflussgröße auf die Resektabilität darstellen kann.

III.5.3. Operative und perioperative Komplikationen

19 Patienten erlitten intra- bzw. unmittelbar perioperativ (während des stationären Aufenthaltes) Komplikationen. Das entspricht 20% der Fälle oder 19% bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe (n=100). In 3 Fällen (allesamt Erwachsene) wurden Folgeoperationen durchgeführt (s. Tab. 14).

Tabelle 14: perioperative Komplikationen nach Altersgruppe

≤18 (% ¹³)	Komplikation	>18 (%)
1	Blutung/Nachblutung	5
1	Wundinfektion/Meningitis	2
1	Liquorfistel	3
0	Pneumonie	4
0	Myelopathie	1
0	Lungenembolie	1
3 (7)	<i>Gesamt</i>	16 (31)

In den 4 Fällen, in denen eine Liquorfistel im Wundbereich auftrat, musste nur bei einem eine Revision vorgenommen werden, in einem weiteren Fall reichte eine 5-tägige Lumbaldrainage zur Ausheilung, die beiden übrigen Fälle sistierten spontan, von denen einer wegen einer bakteriellen Meningitis antibiotisch erfolgreich behandelt wurde. Die weiteren 2 Fälle von Infektionen wurden ebenfalls problemlos konservativ behandelt.

Ein Patient entwickelte postoperativ eine zervikale Myelopathie, die auf eine lagerungsbedingte Hyperextension der Halswirbelsäule zurückzuführen war. Das Ausmaß der Beschwerden machte eine Laminektomie zur Entlastung des Rückenmarks notwendig; allerdings war der Patient anschließend voll mobilisiert und zeigte bei einer leichten Schwäche der Extremitäten (entsprechend Kraftgrad 4+/5) nur noch eine sehr milde und rückläufige Symptomatik zum Zeitpunkt der Entlassung.

Neben einem Fall einer epiduralen Nachblutung, die zu einer Revisionsoperation führte, waren 5 andere Fälle von intraoperativer Blutung bzw. postoperativer Nachblutung begleitet, die ohne chirurgische Konsequenz

¹³ Bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe der jeweiligen Altersgruppe.

oder klinisch blande verliefen. Von den insgesamt 6 Fällen radiologisch nachgewiesener Nachblutung waren je 3 nach einer offenen bzw. stereotaktischen Operation aufgetreten (s. Tab. 15).

Tabelle 15: operationsbedingte Komplikationen nach Eingriffsart

Eingriff	Gesamtzahl	Komplikationen (%)
offene Resektion	78	10 (13)
Biopsie (stereotakt.)	15	4 (27)

Eine Abhängigkeit der Komplikationen von der Tumorart bzw. Dignität ist nicht erkennbar (s. Tab.16).

Tabelle 16: Komplikationen nach Diagnosen

Tumorart	Gesamtzahl	Komplikationen (%)
Astro	6	1 (17)
Ependymom	1	1 (100)
Germinom	18	2 (11)
Pinealiszyste	7	1 (14)
Pineoblastom	15	2 (13)
Pineozytom	23	4 (17)
PNET	3	2 (67)
Metastase	4	1 (25)

Insgesamt erlitten 3 Patienten (3%) schwerwiegende bzw. operativ revisionsbedürftige Komplikationen, in den übrigen Fällen war bereits bei Entlassung niemand durch den protrahierten Verlauf klinisch schwer betroffen oder beklagte neue Ausfälle.

Ergänzend sei erwähnt, dass Patienten mit einem sonographisch nachgewiesenen offenen Foramen ovale (3 Fälle) nicht in halbsitzender Lagerung operiert wurden; in allen anderen Fällen, wie in diesen auch, traten keine paradoxen Luftembolien auf.

Zusammengefasst zeigt sich die offene Resektion trotz des operativen Aufwandes auch im Vergleich mit minimalinvasiven Methoden als ein vertretbares Verfahren mit einer perioperativen Morbidität von 13% (versus 27% bei Stereotaxien) und ohne operationsbedingte Mortalität. Die Komplikationen traten deutlich seltener in der pädiatrischen Gruppe (6,7% vs.

20% bei Erwachsenen) auf und waren bei Kindern nicht operativ behandlungsbedürftig. Bei 3 Erwachsenen wurden Revisionen durchgeführt. In keinem der Fälle waren im Verlauf bleibende Schäden oder Ausfälle im Zusammenhang mit dem Eingriff festzustellen.

III.6. Adjuvante Therapien

Insgesamt in 50 Fällen (53%) wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Obwohl bei entsprechender Diagnose erwartet (z.B. bei Metastasen, malignen Gliomen, ATRT, PNET), gingen Informationen zur Chemo- oder Radiotherapie bei einigen Patienten zumindest aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor (s. Tab. 17 und 18), obwohl eine anschließende Strahlentherapie zu erwarten wäre. Dies betraf Patienten mit Keimzelltumoren, Pineoblastomen, Metastasen und malignen Gliomen. Eine Besonderheit stellten die Pineozytome dar, die in den 1980er Jahren reseziert wurden: Auch diese wurden damals allesamt postoperativ bestrahlt; seit 1990 wird jedoch am UKE die heute noch übliche rein operative Therapie bei diesen Tumoren durchgeführt.

Tabelle 17: (Neo-) Adjuvante Strahlentherapie

Tumorart	Gesamt	Radiatio	Anteil an Pat. mit dieser Diagnose	k. A.
Germinom	18	18	100,0%	0
Pineoblastom	15	15	100,0%	0
Pineozytom	23	5	21,7%	4
Teratom/Mischzell/NGGCT	8	6	75,0%	1
Metastase	4	3	75,0%	0
Astrozytom WHO III	2	1	50,0%	0
Ependymom WHO II-III	1	1	100,0%	0
Glioblastom	1	1	100,0%	0
ATRT	2	k. A.	k. A.	2
PNET	3	1	33,0%	1
<i>Gesamt</i>	<i>77</i>	<i>50</i>	<i>-</i>	<i>8</i>

Methodisch ließen sich zwei Vorgehensweisen unterscheiden: Die Radiatio bei Keimzelltumoren wurde in allen Fällen entlang der cranio-spinalen Achse durchgeführt, wobei die Tumorlokalisierung mit einem Boost aufgesättigt wurde.

Zwar variierte die Dosierung je nach Planung und Patient, appliziert wurden jedoch zwischen 20 und 40 Gy cranio-spinal und zusätzlich 10 bis 20 Gy lokal im Bereich des Tumors (Boost). Im Falle von Metastasen und malignen Gliomen erfolgte eine Ganzhirnbestrahlung.

Jeder dritte Patient wurde einer chemotherapeutischen Weiterbehandlung unterzogen. Details über die eingesetzten Chemotherapeutika und die Dauer der Behandlung ließen sich in nur wenigen Fällen eruieren; aus diesen Fällen geht hervor, dass die Therapien die Gabe unterschiedlichster Substanzen beinhalteten; sie richteten sich im pädiatrischen Patientenkollektiv nach den jeweils üblichen Studienprotokollen (z.B. HIT, MAKEI und SIOP), die sich jedoch im untersuchten Zeitraum inhaltlich änderten. Auch im Erwachsenenkollektiv wurden bei gleicher Diagnose zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Substanzen verabreicht. Am deutlichsten wurde dieser Umstand bei den Pineoblastomen sichtbar, die z.T. (wie alle NGGCT bzw. Mischtumoren im Übrigen auch) neoadjuvant behandelt wurden. Wie groß der tatsächliche Anteil der neoadjuvanten Therapien an der Gesamtzahl der weiterführenden Behandlungsmaßnahmen war, ließ sich retrospektiv nicht eindeutig bestimmen. Ob der Heterogenität der therapeutischen Maßnahmen bei einzelnen Tumorarten gestaltet sich die Überprüfung des Erfolges der Chemotherapie entsprechend schwierig; eine zuverlässige Aussage hierüber ist demnach nicht möglich.

Tabelle 18: (Neo-) Adjuvante Chemotherapie

Tumorart	Gesamt	Chemo- therapie	Anteil an Pat. mit dieser Diagnose	k. A.
Germinom	18	5	27,8%	0
Pineoblastom	15	13	86,7%	0
Pineozytom	23	0	0,0%	0
Teratom/Mischzell/NGGCT	8	6	75,0%	1
Metastase	4	3	75,0%	0
Astrozytom WHO III	2	2	100,0%	0
Ependymom WHO II-III	1	k. A.	k. A.	1
Glioblastom	1	1	100,0%	0
ATRT	2	1	50,0%	1
PNET	3	1	33,3	1
<i>Geasmt</i>	77	32	-	4

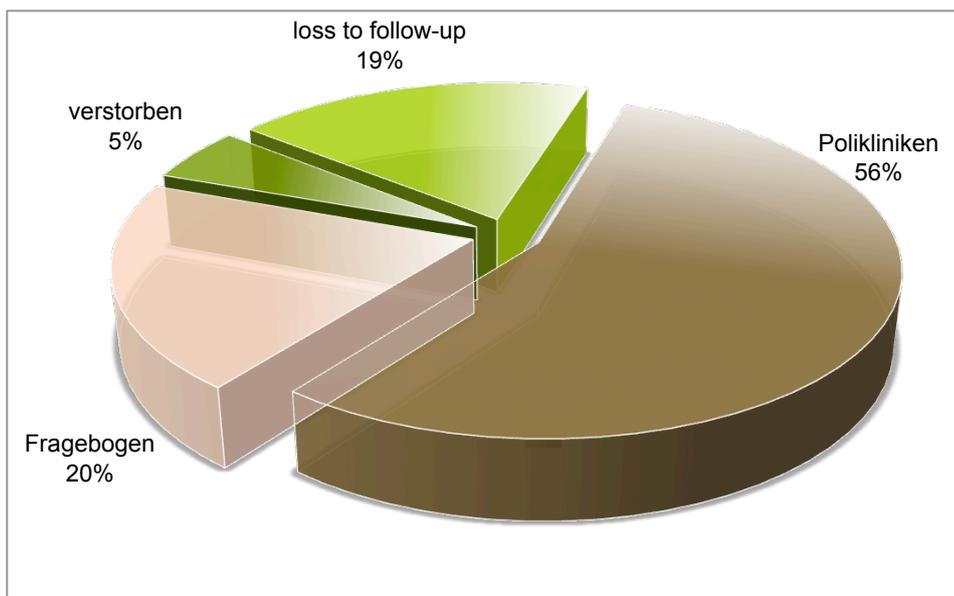
III.7. Postoperativer Verlauf

Insgesamt konnten in 77 Fällen die Verläufe eruiert werden (81,1%). Hierbei war in 19 Fällen (24,7% bezogen auf die Nachuntersuchungen, 20,0% bezogen auf die Gesamtheit des Kollektivs) eine direkte Befragung der Patienten bzw. ihrer Angehörigen möglich. In den übrigen Fällen konnten Informationen zum neurologischen Befund, weiteren Therapiemaßnahmen, der Rezidivfreiheit u.v.m. anhand der Dokumentation ambulanter Verlaufsuntersuchungen in der neurochirurgischen (bei einigen auch in der neurologischen oder pädiatrischen) Poliklinik in den Folgejahren des Eingriffes retrospektiv herausgearbeitet werden.

In 18 Fällen war der weitere Verlauf nach der Entlassung aus dem UKE nicht mehr nachvollziehbar (s. Diagramm 8).

Die Follow-up-Zeit erstreckte sich von einer Woche bis zu 27,5 Jahren, der Mittelwert lag hier bei 46 Monaten \pm 70, der Median bei 20 Monaten.

Diagramm 8: Nachsorge, prozentuale Verteilung (n=95)



Von den 74 verfolgten Fällen überlebten 64 (86%) Patienten den Beobachtungszeitraum ohne einen Hinweis auf einen Rezidivtumor. Nachweislich waren 5 Patienten (7%), hiervon 3 Frauen und 2 Männer, an den Folgen der Krankheit verstorben. Dabei handelte es sich jeweils um einen Patienten mit einem ATRT, einer Melanometastase, einem Germinom, einem

Pineozytom und einem Pineoblastom. 5 weitere (7%) zeigten Rezidive bzw. einen Tumorprogress:

In einem Fall (Astrozytom Grad III) zeigte sich in dieser Zeit ein Progress des bekannten Resttumors, bei zwei weiteren Patienten (mit einem ATRT bzw. Pineozytom) wurden Rezidive nachgewiesen¹⁴. Ein weiterer Patient wurde ein Jahr nach dem ersten Eingriff an einem Zweittumor derselben Lokalisation behandelt und schließlich fand sich bei einem Patienten mit einem vermeintlichen Pineozytom im Verlauf ein Lokalrezidiv mit massivem Progress und Aussaat (s. hierzu auch Kapitel III.2). In der folgenden Tabelle werden progressionsfreie Überlebenszeiten (progression-free survival, PFS) bei den einzelnen Patientenuntergruppen je nach Tumorart wiedergegeben. Die PFS entsprechen auch der Follow-up-Zeit der Patienten dieses Kollektivs.

Tabelle 19: Progressionsfreie Überlebenszeiten der beobachteten Fälle (n=74, Angabe in Monaten)

Tumorart	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Pineozytom	16	50,2	62,5	16
Pineoblastom	13	48,3	85,5	15
Germinom	18	53,1	72,1	27
Teratom	3	9,4	6,9	11
NGGCT	3	42,3	44,3	13
Pinealiszyste	6	66,4	77,4	28,5

¹⁴ In einem dritten Fall wurde kurz nach Abschluss der Datenerhebung ein Rezidiv festgestellt; hierbei handelte es sich um die junge Patientin mit Z.n. Resektion eines papillären Tumors der Pinealis.

Diagramm 9: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pineozytomen (n=15)

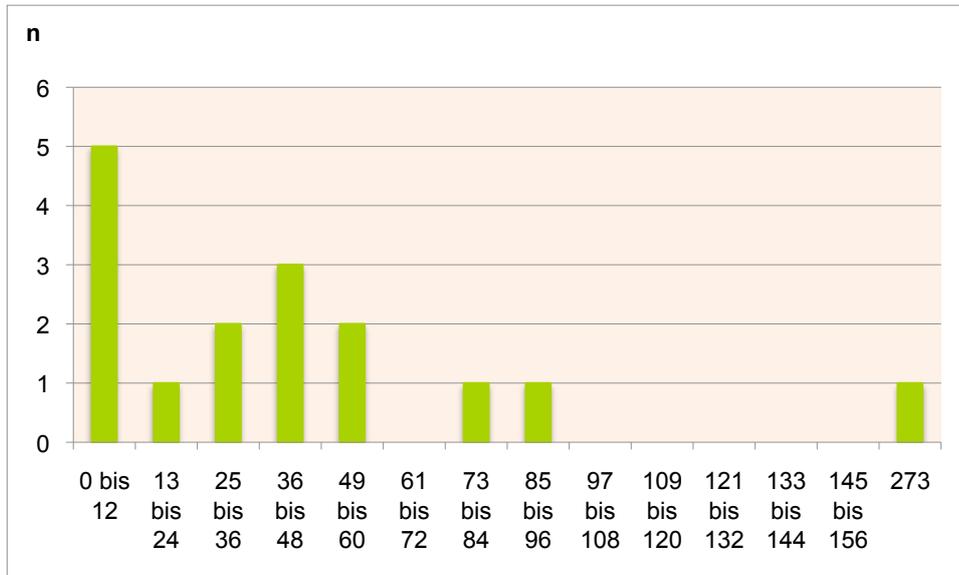


Diagramm 10: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pineoblastomen (n=13)

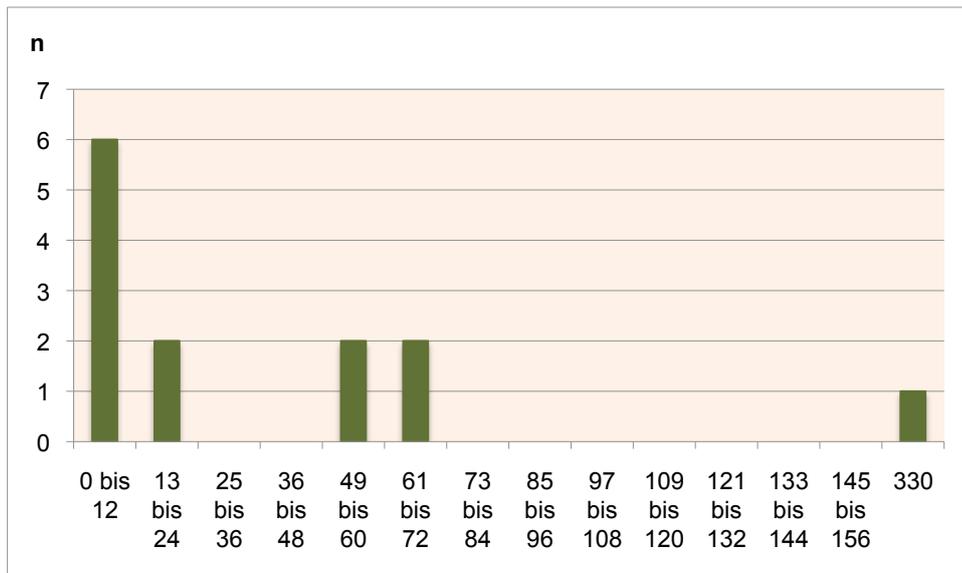


Diagramm 11: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Germinomen (n=18)

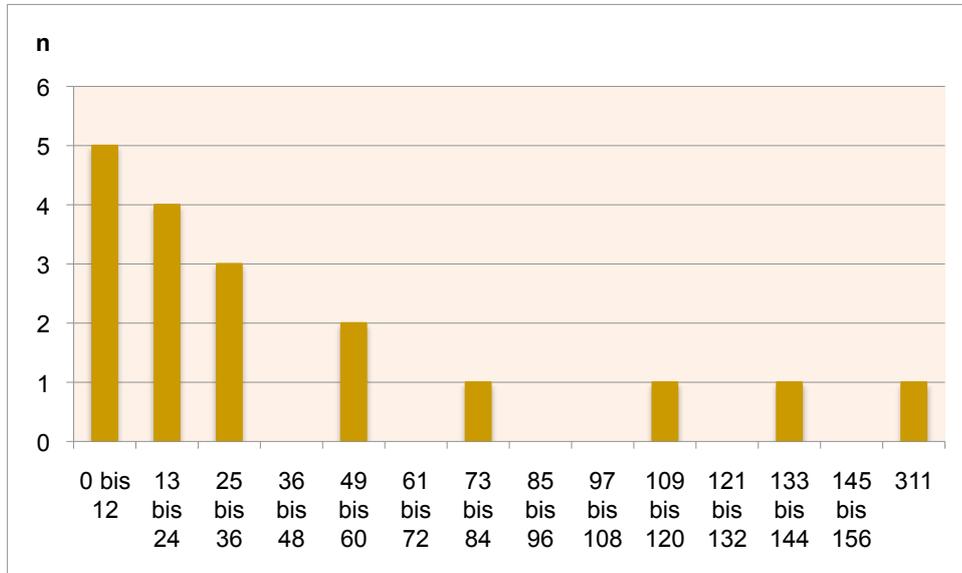


Diagramm 12: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pinealiszysten (n=6)

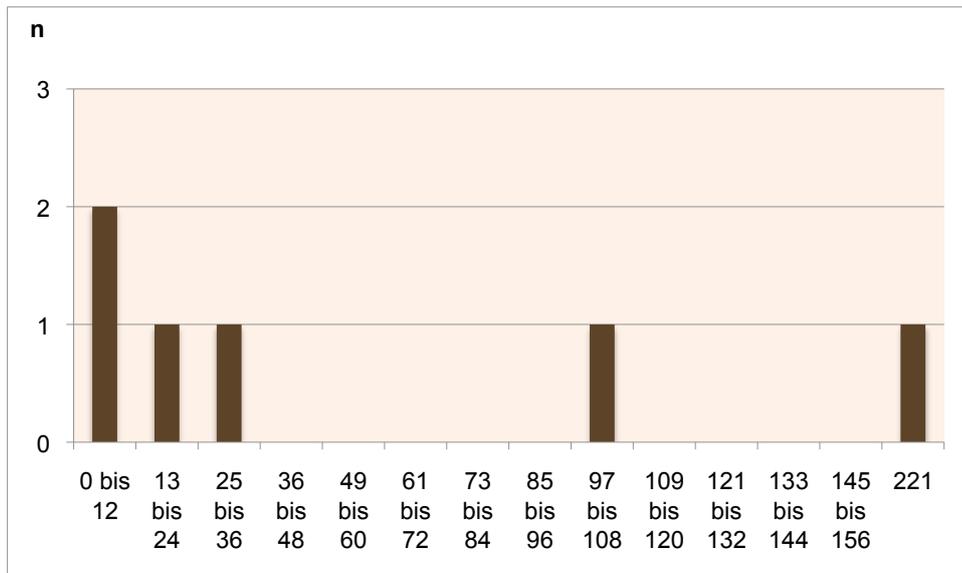


Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen in der nachuntersuchten Gruppe

Diagnosen	n	%
Germinom	5	26,3%
Pineozytom WHO II	5	26,3%
Pineozytom, papillär differenziert	1	5,3%
Pineoblastom?	1	5,3%
Pinealiszyste	2	10,5%
Misch-Tu/NGGCT	1	5,3%
ATRT WHO IV	1	5,3%
PNET (WHO III?)	1	5,3%
Gangliogliom WHO I	1	5,3%
Meningeom WHO I	1	5,3%
<i>Gesamt</i>	<i>19</i>	<i>100,0%</i>

In den 19 nachuntersuchten Fällen (17 offen, 1 stereotaktisch, 1 endoskopisch operiert) wies keiner der Patienten einen MRS-Wert über 2 auf¹⁵, 12 von Ihnen boten zu dem einen SQLI von 10 (alle Werte mit „2“ angegeben). Die Häufigkeit der Diagnosen bzw. deren Verteilung war vergleichbar mit der Gesamtgruppe (vgl. Tabelle 20 und Diagramm 4).

Tabelle 21: Outcome nachuntersuchter Patienten (MRS)¹⁶

MRS	n	Germinom	Pineozytom	Pinealiszyste
0	13 (70%)	3	5	1
1	3 (15%)	1	0	0
2	3 (15%)	1	1	1
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
<i>Gesamt</i>	<i>19 (100%)</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>2</i>

Alle Patienten gaben beim SQLI an, dass sie Alltägliches problemlos bewältigen können; die Mehrheit gab in allen 5 Teilfragen einen Wert von 2 an

¹⁵ Ein MRS-Wert von null entspricht Beschwerdefreiheit, 6 dem Todesfall. S. auch Kap. II.2.

¹⁶ Prozentzahlen aufgerundet, bezogen auf die Zahl Nachuntersuchter.

und ging dem Beruf wie vor dem Eingriff nach. Auch wenn es insgesamt erfreuliche Verläufe zu verzeichnen gab, so schien den Patienten mit dem niedrigeren SQLI weniger das Alltägliche als das Emotionale und Soziale ein Problem darzustellen (s. Tab. 22). Der Gesamtindex lag bei ca. 85% über 8 (s. Tab. 23).

Tabelle 22: Outcome nachuntersuchter Patienten (SQLI, Detail)¹⁰

SQLI	Beruflich	Alltag	Gesundheit	Soziale Kontakte	Gemütszustand
2	16 (85%)	19 (100%)	14 (75%)	15 (80%)	15 (80%)
1	1 (5%)	0 (0%)	4 (20%)	1 (5%)	4 (20%)
0	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)	0 (0%)

Tabelle 23: Outcome nachuntersuchter Patienten (SQLI, Summe)¹⁷

SQLI	n	Germinom	Pineozytom	Pinealiszyste
10	12 (65%)	2	4	1
9	1 (5%)	1	0	0
8	3 (15%)	1	2	0
7	0	0	0	0
6	1 (5%)	0	0	0
5	1 (5%)	0	0	1
4	1 (5%)	1	0	0
3	0	0	0	0
2	0	0	0	0
1	0	0	0	0
0	0	0	0	0
<i>Gesamt</i>	<i>19 (100%)</i>	5	6	2

In der nachuntersuchten Gruppe beschrieben 9 Patienten präoperative Sehstörungen. Diese manifestierten sich in Doppelbildern (4), Parinaud-Syndrom (2) oder auch unspezifischen Sehstörungen (2) bzw. Gesichtsfeldausfall gepaart mit Visusminderung (1). Diese seien postoperativ in 2 Fällen unverändert und in einem Fall, schlechter sonst jedoch besser als

¹⁷ Prozentzahlen aufgerundet, bezogen auf die Zahl Nachuntersuchter. Zur SQLI s. auch Kap. II.2.

vor dem Eingriff (67%). 3 beklagten eine häufige Infektanfälligkeit, 2 von Ihnen zu dem Schlafstörung und Müdigkeit. Während in einem dieser beiden Fälle die Einnahme von Melatonin tatsächlich eine Besserung in beiden Punkten brachte, blieb die zweite von ihnen (die u.a. auch als eine von 2 Patienten unter den Nachuntersuchten alternative bzw. nicht-schulmedizinische Behandlungsmethoden in Anspruch nahm) bis heute beeinträchtigt. Insgesamt erfuhren alle bis auf diese Patientin (95%) eine subjektive Besserung des Gesamtbefindens im Vergleich zur Zeit vor dem Eingriff. Zusammenfassend boten 85% (SQLI) bzw. 100% (MRS) der Befragten einen Outcome-Wert im oberen Drittel der jeweiligen Skala an. Die Auflösung des SQLI zeigt neben gesundheitlicher Beeinträchtigung (5% gaben Werte von 0 und 1 an) bei 20% der Patienten Defizite im psychosozialen Bereich auf. Ein Unterschied in Abhängigkeit von der Diagnose war nicht auszumachen. Somatisch standen bei den Nachuntersuchten Störungen des Sehens im Vordergrund: Präoperativ bestanden sie bei jedem zweiten Patienten und besserten sich bei 67% der Betroffenen durch die Operation.

IV. Diskussion

Tumoren der Pinealisloge sind mit einem Anteil von etwa 1% aller intracraniellen Tumoren (Al-Hussaini et al. 2009) sehr selten. Nur durch die Erfassung grösserer Fallgruppen ist eine objektive Analyse der Verläufe und aktuellen Therapiekonzepte in diesem seltenen Patientgut möglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an 95 Patienten, die in den Jahren 1981 bis 2007 an Tumoren der Pinealisregion in der neurochirurgischen Universitätsklinik in Hamburg operativ behandelt wurden, legen im Bezug auf die Ausgangsfragen dieser Arbeit folgende Schlussfolgerungen nahe bzw. zeigten folgende Besonderheiten auf:

- Der okklusive Hydrocephalus als häufigstes Begleitphänomen der Pinealislogentumoren kommt häufiger bei malignen als bei benignen Tumoren vor bzw. wird in diesen Fällen eher akut symptomatisch. Entsprechend wurden bei Malignomen häufiger notfallmäßige Eingriffe zur Liquorentlastung im Vorfeld der Tumoroperation durchgeführt.
- Präoperativ erhobene negative Tumormarker- bzw. Hormonwerte im Serum oder Liquor schließen einen Keimzelltumor nicht aus. Die Wahrscheinlichkeit für ein richtig positives Ergebnis bei gleichzeitiger Liquor- und Serumbestimmung ist deutlich höher.
- Offene Eingriffe wurden in diesem Patientenkollektiv am häufigsten durchgeführt, stellten eine suffiziente Versorgung für den Begleithydrocephalus dar und waren im Vergleich zu Stereotaxien komplikationsärmer. In der pädiatrischen Gruppe waren Komplikationen seltener als bei Erwachsenen, wobei keine residuelle neurologische oder sonstige Defizite im Sinne operativer Komplikation im Follow-up nachzuweisen waren. Eine operationsbedingte Mortalität kam in dieser Gruppe nicht vor.
- Während die Gewebeproben aus Stereotaxien und offenen Eingriffen eine zuverlässige histologische Diagnosesicherung erlaubten, war das bei nur 17% der endoskopischen Biopsien möglich.
- Das Ausmaß der Tumorresektion war unabhängig von der Dignität der Läsion.

- Bei keinem der Patienten bestanden im postoperativen Verlauf Beschwerden im Sinne perioperativer Komplikationsfolgen. Die mittlere Follow-up-Zeit lag bei 46 Monaten \pm 70 und erstreckte sich von einer Woche bis zu 27,5 Jahren, In den 19 nachuntersuchten Fällen bestanden bei drei Patienten nach wie vor Sehstörungen und in zwei Fällen eine gestörte zirkadiane Rhythmik. Alle Nachuntersuchten waren berufstätig und boten SQLI-Werte im oberen Drittel. Jedoch bestanden bei jedem Vierten Defizite im psycho-sozialen Bereich.

IV.1. Epidemiologie

In der von uns untersuchten Patientengruppe waren die Tumoren des Pinealisparenchyms und Keimzelltumoren, wie auch in den Vergleichsarbeiten, die am häufigsten nachgewiesenen Entitäten (Tab. 24).

Tabelle 24: Verteilung der Diagnosen im Vergleich mit anderen Arbeiten

Tumorart	Eigene Fälle (%)	Konovalov A 2003	Cho BK 1998	Vaquero J 1992
PPT	38 (49,6)	75 (27)	9	7
Pineozytome	23 (24,0)	31	3	4
Pineoblastome	15 (15,6)	34	6	3
Keimzelltumoren	26 (27,1)	87 (31)	33	24
Germinome	18 (18,8)	51	12	19
Teratome	5 (5,2)	19	7	3
Mischtumoren/ NGGCT	3 (3,1)	17	2+12 NGGCT	NGGCT 2
Gliome	11 (11,5)	77 (27)	6	5
Pinealiszysten	7 (7,3)	s.u.	0	?
Sonstige Tumoren	14 (14,6)	43 (15)	0	14
<i>Gesamt</i>	<i>96 (100)</i>	<i>282</i>	<i>48</i>	<i>50</i>

Tabelle 25: Alter und Geschlecht der Patienten im Vergleich mit anderen Arbeiten

mittleres Alter (J)	22,4	20	13	23
w:m	1:1,5	1:1,3	1:3,36	1:2,8

Insgesamt zeigen sich in dieser Gruppe wie auch in der Vergleichsliteratur eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes und ein Alterspeak zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Auch wenn die Arbeiten mit kleinerer Patientenzahl diese Tendenz akzentuiert wiedergeben (Cho et al. 1998 und Vaquero et al. 1992), so decken sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Serie bezüglich der Verteilung des Alters und des Geschlechtes eher mit denen der größer angelegten Arbeit von Konovalov. Im fernasiatischen Raum wird außerdem eine deutlich höhere Zahl an Patienten mit Keimzelltumoren (Nomura 2001) angegeben.

Auch die diagnosenbezogene Geschlechterverteilung deckt sich mit den Daten der angegebenen Arbeiten: V.a. Germinome kommen weitestgehend beim männlichen Geschlecht (und bevorzugt in der Altersgruppe unter 18 Jahren) vor (Vaquero et al. 1992). Bei näherem Betrachten stellte sich die Geschlechterverteilung allerdings abhängig von der Altersgruppe der Patienten unterschiedlich dar (s. Diagramm 3): Wahrscheinlich findet man aufgrund der altersabhängig unterschiedlichen Verteilung der Entitäten eine deutliche Prädominanz des männlichen Geschlechts bei den jungen Patienten, während sich die Geschlechterverteilung bei Erwachsenen nahezu 1:1 verhält.

IV.2. Klinische Symptome

Das klinische Bild ist bei Tumoren in der Pinealisregion weniger von der Tumorart als von der Lokalisation dieser Raumforderungen abhängig. Entsprechend sind hydrocephale und Hirndrucksymptome ebenso häufige Phänomene wie auch Störungen der Okulomotorik und (wenn auch deutlich seltener) hormonelle Auffälligkeiten.

Letztere kamen in Form von Diabetes insipidus, Pubertas praecox und Panhypopituitarismus in insgesamt 9 Fällen (9,4%), 8 davon bei Pinealisparenchym- und Keimzelltumoren vor. Dieses Phänomen wird ebenfalls bei Vaquero et al. festgestellt und v.a. bei Germinomen in 26% und bei NGGCT in 40% der Fälle beschrieben. Eine Erklärung hierfür lässt sich in der Literatur nicht finden.

Auch wenn man aus der Funktion der Pinealis heraus Störungen der zirkadianen Rhythmik bei Läsionen in diesem Bereich erwarteten würde, ließen sich retrospektiv aus den vorliegenden Daten keine aussagekräftigen Details über den Schlaf-Wach-Rhythmus der Patienten eruieren. Zumindest in der

ursprünglichen Erhebung der Aufnahmedaten wurde in keinem der Fälle explizit auf den Punkt eingegangen; es ist anzunehmen, dass eine solche Störung bei den Patienten entweder nicht vorkam oder eine zu vernachlässigende Rolle gespielt hat und deshalb anamnestisch nicht erfasst wurde. Dies deckt sich mit dem Umstand, dass in der vorliegenden Literatur dieser Punkt ebenfalls wenig Beachtung findet bzw. gar nicht erwähnt wird (Bruce und Stein 1990, Konovalov und Pitskhelauri 2003). Eine Ausnahme bilden zwei Patienten aus dieser Studie, die in der Nachuntersuchung über postoperativ akzentuierte Schlafstörungen und allgemeine Leistungsminderung sowie Infektanfälligkeit berichteten. Die Symptome ließen bei einem Patienten interessanterweise nach Melatoningabe jedoch vollständig nach.

Tabelle 26: Häufigkeit der Symptome im Vergleich mit anderen Arbeiten¹⁸

Symptom	Eigene Fälle (%)	Konovalov A 2003 (%)	Cho BK 1998 (%)
Hydrocephalus	71 (74,7)	(58)	(60)
Sehstörung	51 (53,7)	(76)	(74)
Kopfschmerz	32 (33,7)	-	-
Hirndruckzeichen	30 (31,6)	(87)	(91)
Schwindel	17 (17,9)	-	-
Ataxie	14 (14,7)	(52)	(9)
Diabetes insipidus	6 (6,3)	(6)	(18)
Anfälle	5 (5,3)	-	-
Paresen	3 (3,2)	(27)	-
Pubertas praecox	2 (2,1)	(2)	-
Panhypopituitarismus	1 (1,1)	(5)	-

Während bei Konovalov et al. und Cho et al. hydrocephalusbedingte Hirndrucksymptome die häufigsten Beschwerden darstellten, fand sich in der vorliegenden Untersuchung zwar in 2/3 der Fälle ein Hydrocephalus, klinisch manifeste Hirndrucksymptome hingegen machten sich in nur knapp 1/3 der Fälle bemerkbar (s. Tab. 4). Dabei waren Kinder und Jugendliche hiervon häufiger betroffen als Erwachsene. Dieser Umstand mag darauf zurückzuführen sein, dass beginnende neurologische Symptome anderer Art (wie z.B. Sehstörungen) von den Kindern selbst seltener kommuniziert bzw. differenziert wahrgenommen werden können und möglicherweise vom Umfeld

¹⁸ Die Ziffer in Klammern gibt den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv an.

auch erst später bemerkt werden. In der sehr jungen pädiatrischen Gruppe spielt sicherlich auch die Elastizität des Schädels als möglicher Kompensationsmechanismus eine entscheidende Rolle.

Ebenfalls auffällig war der Zusammenhang zwischen hydrocephalen Beschwerden (einschließlich Hirndruck) und der Dignität der Tumoren der Pinealisregion. Die Koinzidenz von Malignität und Hirndruck lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass das raschere Tumorwachstum eher zu einer schnelleren Entwicklung einer Okklusion und damit auch zur Dekompensation des sich ebenfalls rasch entwickelnden Hydrocephalus führen kann. Dieses Phänomen wird in der Literatur bisher nicht beschrieben (s. auch Kap. IV.3).

Daher muss dem Management des Hydrocephalus eine besondere Bedeutung beigemessen werden, dessen zügige Behandlung für den Patienten u.U. lebenswichtig sein kann.

IV.3. Behandlung des Hydrocephalus

Zur Behandlung des Hydrocephalus, der in dieser Gruppe in knapp 75% der Fälle nachweislich vorlag, wurden zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Strategien gewählt.

Während bis 1990 zunächst fast regelhaft eine EVD- oder gar VP-Shuntanlage vor einer Tumorbehandlung erfolgte, wurde diese Methode in den darauf folgenden Jahren deutlich seltener¹⁹ und nur bei akuter Hirndrucksymptomatik gewählt. Am häufigsten wurden Patienten zunächst mittels EVD oder ETV in der begründeten Annahme versorgt, dass die noch zu erfolgende Resektion des Tumors ohnehin die ursächliche und dauerhafte Behandlung des Hydrocephalus darstellt. Shunt-Operationen, bis Anfang der neunziger Jahre in diesem Zusammenhang noch sehr gängig (bei Vaquero et al. 1992 noch in 66%, bei Konovalov 2003 54% der Fälle), bleiben wenigen Fällen wie z.B. Versagen der ETV vorbehalten. Möglicherweise haben in den letzten Jahren auch die derweil weiter verbreiteten diagnostischen Möglichkeiten u.a. mittels MRT in den primären Versorgungseinrichtungen zu dieser Entwicklung beigetragen. Dadurch kann eine schnellere Diagnose und Einweisung in ein

¹⁹ Die präoperative Versorgung mit Shunt ging von 38% (vor 1991) auf 9% (nach 1991) zurück, insgesamt waren es 59% vs. 19% Shuntverorgung.

Kompetenzzentrum und damit auch eine zügigere Versorgung erfolgen, so dass Akutsituationen letztlich seltener auftreten und die medizinische Notwendigkeit der raschen Hydrozephalusversorgung vor der Tumoroperation seltener gegeben sein kann. Auch die Gefahr der zwar seltenen, jedoch immer wieder beschriebenen möglichen Metastasierung von malignen Tumoren entlang des Shuntes nach intraperitoneal oder abdominal (Ingold et al. 2006, Pitskhelauri et al. 2004) sollte bei der Entscheidungsfindung zur Implantation eines solchen Systems zu entsprechend vorsichtiger Indikationsstellung veranlassen, auch wenn diese Fälle bisher nur im Rahmen von Kasuistiken und Fallbeschreibungen präsentiert werden.

Aus der Erfahrung der eigenen Serie heraus erscheint die Frage nach der Methode und dem Zeitpunkt der Liquorentlastung nicht nur von der Akuität des klinischen Bildes und Erreichbarkeit eines Kompetenzzentrums (s.o.) abhängig zu sein. Auch die Tumorart stellt eine Einflussgröße dar. Im Durchschnitt hatten 82% der Patienten mit bösartigen Tumoren einen manifesten Hydrozephalus, 54% von ihnen sogar mit Hirndruck. Bei gutartigen Tumoren waren es 67% bzw. 36%. Das häufigere Auftreten von Hirndrucksymptomen bei malignen Tumoren erklärt die häufigere Durchführung liquorentlastender Maßnahmen (EVD, Shunt usw.) im Vorfeld der Tumoroperation (s. Tab. 10). Hieraus folgt, dass bei Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms die zeitnahe Tumorresektion indiziert ist, um auch hydrocephale Komplikationen zu vermeiden.

Keimzelltumoren (mit Ausnahme reifer Teratome) dagegen werden häufig zunächst neoadjuvant und nicht etwa operativ per Resektion behandelt²⁰, sofern die Tumormarker im Vorfeld eindeutig positiv ausgefallen sind. Dies bedeutet allerdings, dass die Hydrozephalusbehandlung in diesen Fällen nicht kurzfristig kausal erfolgen kann. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Liquorentlastung im Falle eines symptomatischen Hydrozephalus. Einige Autoren sehen deshalb eine ETV zur Hydrozephalus-Therapie und gleichzeitiger endoskopischer Biopsie als Methode der Wahl an und beschreiben sie als komplikationsarme Methode, mit der sich beide Ziele (Diagnosestellung und Wiederherstellung der Liquorpassage) minimalinvasiv einfach erreichen lassen (Al-Tamimi et al. 2008). Tatsächlich gab es auch in

²⁰ Vorausgesetzt die Bildgebung und die Tumormarkerbestimmung ergeben eine zuverlässige Verdachtsdiagnose. S. hierzu auch den Abschnitt IV.5.

der vorliegenden Serie weder eine perioperative Morbidität noch Mortalität im Rahmen endoskopischer Eingriffe. Kritisch ist hier allerdings anzumerken, dass gerade bei Al-Tamimi et al. die Fehlerquote der bioptischen Diagnosesicherung mit 25% (11% bei Yamini et al. 2004, 6% bei Pople et al. 2001) angegeben wird und somit recht hoch ausfällt; das Ergebnis scheint sehr vom Erfahrungsgrad des Operateurs, aber auch von äußeren Faktoren wie z.B. Vorliegen von Mischtumoren oder Mehrfachentitäten sowie von der Beschaffenheit und Erreichbarkeit des Tumors und anderen anatomischen Gegebenheiten abzuhängen.

Daher ist im Interesse sicherer Diagnosestellung und damit einer suffizienten Tumorthherapie der Stellenwert der endoskopischen Biopsie trotz der Möglichkeit gleichzeitiger Liquorentlastung und niedriger Komplikationsrate kritisch zu sehen.

Die Frage nach der intraoperativen Anlage von EVD wird bisher in der Literatur interessanterweise nicht diskutiert. In dieser Serie zeigte sich, dass trotz sinkender Zahl der intraoperativ angebrachten EVD in den Jahren nach 1991 keine höhere Zahl an shuntpflichtigen Patienten vorlag; eher sank sogar diese von 17% auf 7%. Unter den Patienten, bei denen intraoperativ eine EVD angebracht wurde, wurde noch vor 1991 lediglich in 2/3 der Fälle eine vollständige Tumoresektion durchgeführt, danach waren es gar 100%. Außerdem zeigte sich dass nur 22% der vollständig am Tumor resezierten Fälle auf einen Shunt angewiesen waren, nach subtotaler Tumorentfernung betraf das hingegen 51% der Patienten.

Diese Zahlen machen deutlich, dass die intraoperative EVD-Anlage keinen Einfluss auf die postoperative Shuntpflichtigkeit der Patienten hat. Vielmehr ist dies vom Resektionsgrad des Tumors und der ursächlichen Behebung der Okklusion abhängig. Hieraus folgt, dass die intraoperative EVD-Anlage nicht regelhaft indiziert ist und nur besonderen Situationen und Fällen vorbehalten sein sollte (z.B. bei schwieriger Blutstillung oder übermäßiger Kleinhirnschwellung mit zu erwartendem Hydrocephalus).

IV.4. Chirurgische Verfahren und Komplikationen

Eine perioperative Mortalität (während des stationären Aufenthaltes als Folge der Operation) wurde in dieser Serie nicht beobachtet. Der einzige Todesfall trat bei einer Patientin mit einer Melanom-Metastase auf; sie erlag dem rapiden

Progress der Grunderkrankung ca. vier Wochen nach dem Eingriff. Auch in der Literatur zeigt sich seit den 1990er Jahren eine relativ niedrige Mortalitätsrate in der Mikrochirurgie (unter 2% bei Konovalov und Pitskhelauri 2003, unter 5% bei Bruce und Ogden 2004). Noch 1992 beschrieben Herrmann et al. eine Mortalitätsrate von 8% bei diesen Eingriffen (jene Arbeit umfasst z.T. auch Patienten der vorliegenden Serie).

Unter den perioperativen Komplikationen kamen wie in der Vergleichsliteratur Nachblutungen und Infektionen am häufigsten vor. Nur in 2 Fällen bestand zum Entlassungszeitpunkt ein geringfügiges neurologisches Defizit (milde Hemiparese entsprechend Kraftgrad 4/5 nach lagerungsbedingtem HWS- bzw. Myelontrauma und in einem weiteren Fall bei Nachblutung). Unter den 6 Fällen von Blutungen war in einem Fall mit epiduraler Nachblutung eine Revision nötig; der Patient hatte eine milde Hemisymptomatik bei Entlassung. Nachblutungen waren zur Hälfte jeweils nach einer offenen (4% dieser Eingriffe) bzw. stereotaktischen Operation (20%) aufgetreten (s. Tab. 27).

Tabelle 27: Komplikationsraten im Vergleich mit anderen Arbeiten (alle chirurgische Verfahren zusammengenommen)

Komplikation	Eigene Fälle n (%)	Konovalov A 2003 n (%)	Cho BK 1998 n (%)	Vaquero J 1992 n (%)
Zahl der Eingriffe	100	287	48	29
Morbidität (Überlebende)	3 (3)	24 (10)	16 (33)	k. A.
Mortalität	0 (0)	20 (7)	0 (0)	3 (11)
Blutungen	6 (6)	16 (6)	5 (10)	k. A.

Konovalov und Pitskhelauri (2003) betonen den Umstand, dass gerade offene Eingriffe seit den 1990er Jahren immer seltener mit Komplikationen einhergehen.

In dieser Serie gilt es hervorzuheben, dass insbesondere die pädiatrische Gruppe mit einer niedrigen perioperativen Morbiditätsrate einherging, wobei auch diese Patientengruppe im Verlauf keine bleibenden Defizite im Zusammenhang mit der Operation davontrug. In manchen Serien werden in pädiatrischen Fällen hohe Komplikationsraten von bis zu 29% angegeben (Drummond und Rosenfeld 1999, Shin et al. 1998), auch wenn die meisten Ausfallerscheinungen als reversibel beschrieben werden. Es sei aber erwähnt,

dass in der Serie von Shin alle Patienten über einen transtentoriellen Zugang operiert wurden.

Im Rahmen endoskopischer Eingriffe traten in dieser Serie keine Komplikationen auf, somit auch keine operationsbedingte Morbidität oder gar Mortalität, verliefen jedoch hinsichtlich der histologischen Gewebesicherung häufig frustan. Je nach Serie wird eine Morbidität von 9% (Pople et al. 2001) bis 17% (Al-Tamimi et al. 2008) angegeben; die Morbidität der Endoskopien in der vorliegenden Untersuchung liegt somit weit darunter.

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich mit anderen Autoren insbesondere bei offenen Operationen eine verhältnismäßig niedrige Komplikationsrate (ohne Mortalität), was den Stellenwert dieser Eingriffe im Bezug auf die damit verbundenen Risiken v.a. in pädiatrischen Fällen noch einmal hervorhebt.

IV.5. Verlässlichkeit der Histologie und der Laborwerte

Von entscheidender Bedeutung für den Stellenwert einer chirurgischen Methode ist das Erreichen einer histologisch gesicherten Diagnose, die entscheidend von der Qualität der gewonnenen Probe abhängt. Vor allem bei Biopsien muss berücksichtigt werden, dass eine inadäquate oder quantitativ unzureichende intraoperative Probegewinnung zu inkorrekt oder unvollständiger Diagnose führen kann. Das wiederum hat eine Auswirkung auf die Therapieplanung und das weitere Outcome der Patienten. Insbesondere bei minimalinvasiven biopsischen Verfahren (sowohl stereotaktisch, als auch endoskopisch) , bei denen nur punktuell und damit unzureichend Probeentnahmen erfolgen, ist das kritisch zu sehen (Bruce und Ogden 2004). Bei Konovalov et al. (2003) wird in direktem Vergleich zwischen Biopsie und späterer offener Tumorsektion eine histopathologische Korrelation von 89% angegeben, was im Umkehrschluss bedeutet, dass in gut jedem zehnten biopsierten Fall keine oder eine fehlerhafte Diagnose vorlag. In weiteren 6% der Fälle konnte gar kein Material gewonnen werden, so dass in jener Serie eine diagnostische Fehlerquote von 17% bei Stereotaxien vorlag. Bei Kreth et al. (1996) wird dies mit 3% angegeben, bei Regis (1996) mit 5%.

Zwar lag in der vorliegenden Untersuchung die Fehlerquote der Stereotaxie bei 0%, die Komplikationsrate dieser Eingriffe war aber im Vergleich zur offenen Operation mehr als doppelt so hoch (27% vs. 13%).

Dagegen zeigt sich die endoskopische Biopsie zwar recht komplikationsarm (0%), das Risiko einer fehlerhaften oder fehlenden Histologie ist bei diesen Eingriffen jedoch noch höher. Während in der Literatur Fehlerquoten von 6% (Pople et al. 2001) bis 25% (Al-Tamimi et al. 2008) beschrieben werden, lag dieses Problem in der vorliegenden Arbeit bei 5 von 6 Fällen vor.

Das Problem von Fehldiagnosen bei offenen Tumorresektionen wird weder in der Literatur beschrieben noch wurde es in der vorliegenden Serie beobachtet. Vergleicht man nun das Morbiditäts- und Komplikationsrisiko der offenen und den minimalinvasiven Operationen, so wird ersichtlich, dass bei vergleichbaren (und vertretbarem) Risiko offenen Operationen die bestmögliche Methode zur Gewebsgewinnung und damit einer eindeutigen Histologie darstellen.

Auch der Stellenwert der präoperativen Markerbestimmung ist vor dem Hintergrund des hohen falsch negativen Anteils von 50% im Serum und 57% im Liquor bei Keimzelltumoren (Kap. II.4) kritisch zu werten, auch wenn einige Autoren die Laborwerte als entscheidenden Faktor der operativen Therapieplanung ansehen (Calaminus et al. 2005, Kyritsis 2009). Bei Vaquero lagen in nur 4 von 14 Fällen eindeutig positive Werte vor. Bei den übrigen 10 handelte es sich um markernegative (nicht sezernierende) Keimzelltumoren und falsch negative Ergebnisse. Entsprechend bedenklich ist die empfohlene Vorgehensweise einiger Autoren, anhand von Markerwerten und bildmorphologischer Befundung die der Berücksichtigung des Beschriebenen ist ein Keimzelltumor bei negativem Markerergebnis dennoch nicht ausgeschlossen. Das spiegelt sich z.T. auch in den Angaben der Tabelle 1 wieder, die ein positives Markerergebnis als fakultativ und nicht obligat kennzeichnen. Übereinstimmende Ergebnisse im Liquor und im Serum erhöhen zwar die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven oder negativen Aussage (s. Tab. 7). Zu bedenken ist aber, dass eine wenig invasive und unkomplizierte Liquorgewinnung via Lumbalpunktion gerade bei diesen Patienten aufgrund des Verschlusshydrocephalus meistens kontraindiziert ist. Markerspiegel jeweils nur im Serum oder Liquor sind als ergänzende Informationen sinnvoll in der Gestaltung und Verlaufsbeurteilung der Therapie, als alleinige Indikatoren zur Klärung der Frage, ob eine operative Gewinnung von histologischen Proben zur Diagnosestellung vonnöten ist, eignen sie sich nicht. Einschränkend für diese Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass

Patienten, die aufgrund eindeutiger Markerergebnisse nicht operiert wurden, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

Nichts desto trotz hat sich in den letzten Jahren zunehmend die Vorgehensweise am UKE bewährt, dass im Falle negativer wie uneindeutiger Markerdiagnostik auch dann eine offene Operation durchgeführt wird, wenn die histologische Probegewinnung das Ziel des Eingriffes darstellt (s. auch Abb. 7).

IV.6. Nachuntersuchungen

Fragebögen (als Vorlagen für klinische Nachuntersuchungen) stellen eine relativ einfache Möglichkeit dar, um standardisierte Größen zu erheben und diese miteinander zu vergleichen. Als subjektive Bewertungsmöglichkeit der Lebensqualität gerade bei Tumorpatienten hat sich der SQLI bewährt, auch die MRS, die ursprünglich zur Nachuntersuchung von Schlaganfallpatienten entwickelt wurde, ist aktuell in der Literatur als gebräuchliche Methode zur klinischen Selbsteinschätzung von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zu finden. Bei den 19 Nachuntersuchten dieses Kollektivs gaben alle einen MRS-Wert von 2 und besser sowie 16 von ihnen einen SQLI von 8 und höher an. Nichts desto trotz zeigt sich in der Rückschau, dass besonders psycho-soziale Komponenten zum postoperativen subjektiven Leidensdruck der Patienten beitragen, obwohl alle im beruflichen Alltag wieder voll integriert sind. Dieser Umstand wird in der bisherigen Literatur jedoch nicht erwähnt und entsprechend auch nicht einer Analyse unterzogen. Subjektiv ließ sich aus den Schilderungen der Betroffenen keine mögliche Erklärung hierzu eruieren, da die Aussagen eher unspezifisch und allgemeinen Charakters waren.

Aus den retrospektiv erhobenen Daten und den Nachuntersuchungen wurden die Überlebenszeiten zusammengestellt. Bei einer mittleren Follow-up-Zeit von 46 Monaten ergaben sich durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeiten von 50 Monaten bei Pineozytomen, 53 bei Germinome und gar 66 Monate bei Pinealiszysten und bei Pineoblastomen 48. Diese Ergebnisse, wie auch die SQLI- und MRS-Daten zeigen sehr gute klinische Verläufe.

Bei der kritischen Beurteilung retrospektiv erhobener Daten gilt aber Folgendes zu beachten: Zum einen sind bei insgesamt kleiner Patientenzahl und geringem Rücklauf an Antworten die Ergebnisse der Nachuntersuchung für statistische Auswertungsverfahren nicht geeignet und nicht repräsentativ, und es sind entsprechend solide Aussagen nicht möglich. Zum anderen werden

diejenigen Patienten, die schwer krank und deshalb schwerer zu finden bzw. zu erreichen sind, nicht erfasst. Hinzu kommt die unbekannte Zahl derer, die im Rahmen der Erkrankung verstorben sind. Zu Bedenken ist ebenfalls, dass die vorliegende Arbeit nur operativ behandelte Fälle behandelt und diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, die nicht-operativ an einem Tumor der Pinealisregion behandelt worden sind, so dass die Ergebnisse der Nachuntersuchung unter Umständen nur ein eingeschränktes bzw. verzerrtes Bild des Befindens dieses Kollektivs wiedergeben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl solcher Patienten als eher gering einzustufen ist, da grundsätzlich bei V.a. eine Tumorerkrankung eine Diagnosesicherung mit nachfolgender Behandlung indiziert ist.

Des Weiteren ist die mittlere Überlebensdauer bzw. Follow-up-Zeit der Gruppen, wie oben angegeben, ist zurückhaltend zu bewerten, da eine breite Streuung der Daten bzw. Beobachtungszeiträume in die Rechnung mit einfließt. Nicht selten, wie auch bei Vaquero et al., Schild et al. und Konovalov et al., werden sogar Kaplan-Meier-Schätzer angegeben. Diese beziehen sich allerdings (ungeachtet der histologischen Diagnose) auf die Gesamtheit der Patienten, die natürlich keine homogene Gruppe, sondern eine Vielfalt von Tumorerkrankungen unterschiedlicher Dignität und damit unterschiedlicher Verläufe umfasst. Daher kann durch solche Darstellungen keine verlässliche Aussage über die Lebensdauer in Abhängigkeit von der Therapie (z.B. je nach Resektionsgrad) gemacht werden; eine Auflösung nach Diagnosen wäre ob der kleinen Fallzahl pro Entität ebenso wenig aussagekräftig. Aufgrund der retrospektiven und damit auch häufig rechtszensierten Datenerhebung in einer retrospektiven Analyse ist zu dem eine statistisch korrekte und damit aussagekräftige Erstellung einer Kaplan-Meier-Schätzung allenfalls eingeschränkt möglich.

Aus genannten Gründen ergibt sich die Notwendigkeit von (möglichst randomisierten und prospektiven) Untersuchungen, die sich auf jeweils eine Tumorart beschränken sollten; idealerweise müssen solche Untersuchungen multizentrisch durchgeführt werden, um dadurch hohe Fallzahlen und damit verbunden aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können.

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt retrospektiv und per Nachuntersuchung die Therapie und den klinischen Verlauf von 95 Patienten, die in den Jahren 1981 bis 2007 an Tumoren der Pinealisregion in der neurochirurgischen Universitätsklinik in Hamburg operativ behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es den Stellenwert der chirurgischen Behandlungsverfahren in diesem seltenen Patientenkollektiv herauszuarbeiten. Untersucht wurden u.a. epidemiologische Daten, die Versorgung des Hydrocephalus und die Einflussgrößen auf diesen, die Eingriffarten und deren Komplikationsraten, die Ergebnisse der Hormondiagnostik und der klinische Langzeitverlauf.

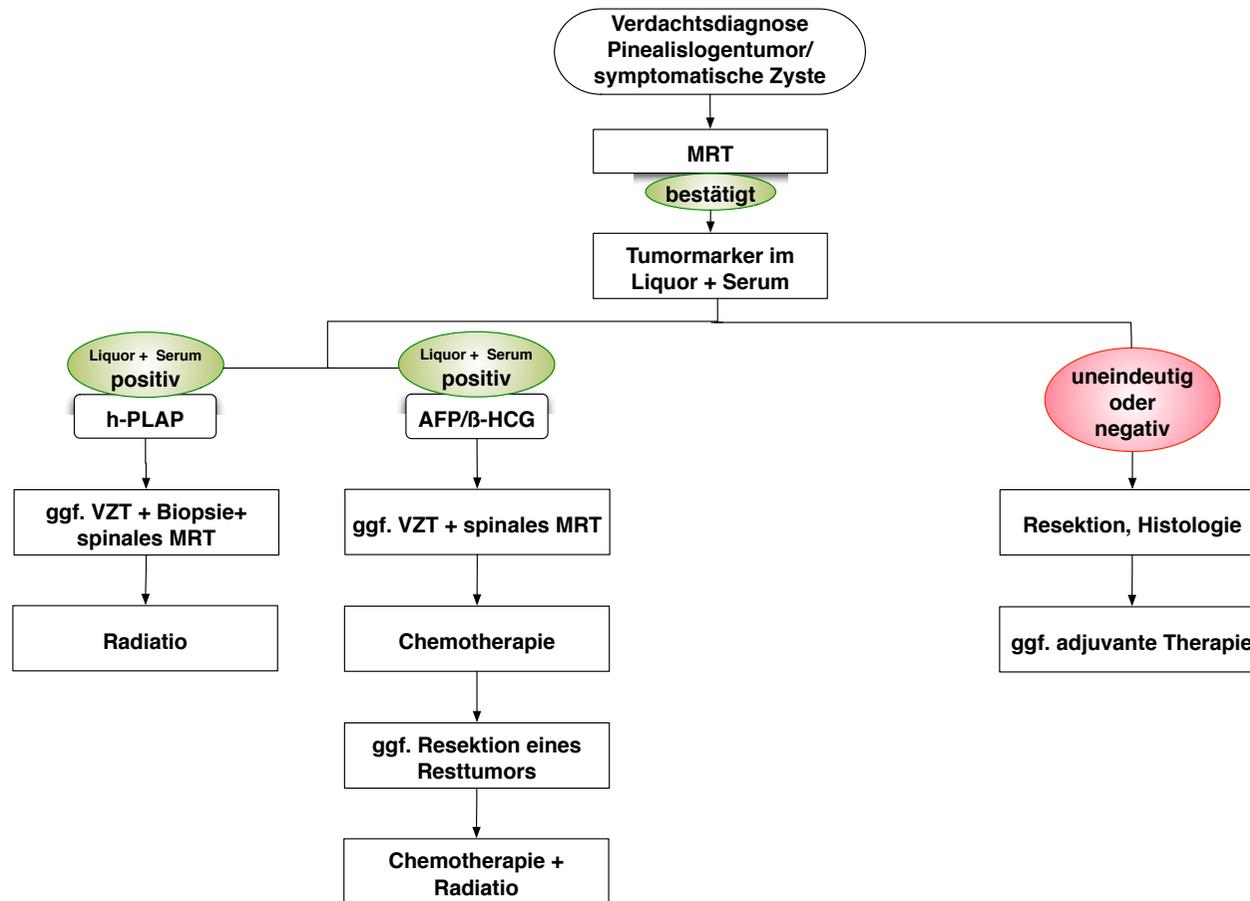
Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine prä- und perioperative Versorgung des Hydrocephalus keine langfristige Auswirkung auf die postoperative Shuntpflichtigkeit der Patienten hat; die offene Tumorresektion stellt die effektivste Methode zur Hydrocephalustherapie dar, und sie ist zu dem v.a. in der pädiatrischen Gruppe den bioptischen Verfahren hinsichtlich der Komplikationsrate und der histologischen Ergebnissicherheit das überlegene Verfahren.

Der Stellenwert der Tumormarker im Vorfeld einer Operation ist in so fern kritisch zu beurteilen, als negative Markerergebnisse im Serum oder Liquor das Vorliegen eines Keimzelltumors nicht ausschließen. Die gleichzeitige Bestimmung der Marker im Serum und Liquor erhöht die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Verdachtsdiagnose, sie ersetzt eine adäquate histologische Diagnose jedoch nicht.

Alle nachuntersuchten Patienten wiesen gemäß MRS ein Outcome im oberen Drittel auf und waren berufstätig. Bleibende neurologische Defizite als Folge operativer Komplikation waren unter den 77 nachverfolgten Fällen nicht nachweisbar.

Anhand dieser Ergebnisse wird somit ersichtlich, dass der offene Eingriff bei negativen Tumormarkern immer, im Falle uneindeutiger Markerwerte selbst zu bioptischen Zwecken, die sinnvollste operative Vorgehensweise darstellt (s. Abb. 7).

Abbildung 7: Algorithmus zur Behandlung von Läsionen in der Pinealisregion



VI. Abkürzungen

AFP	alfa-Fetoprotein
β-HCG	β-humanes Choriogonadotropin
ETV	endoscopic third ventriculostomy (Ventrikulozisternostomie)
EVD	externe Ventrikelkdrainage
GCT	germ-cell tumour (Keimzelltumor)
ggf.	gegebenenfalls
GTR	gross total resection
hPLAP	humane plazentare alkalische Phosphatase
k.A.	keine Angaben
LD	Lumbaldrainage
LP	Lumbalpunktion
MAKEI	Studie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie zu nono-tesiculären malignen Keimzelltumoren
MRS	modified Rankin scale
NGGCT	nongerminomatous germ-cell tumour (nicht-germinomatöser Keimzelltumor)
pathol.	pathologisch
PPT	pineal parenchymal tumour (Tumor des Pinealisparenchyms)
PTPR	papillary tumour of the pineal region (papillärer Tumor der Pinealisregion)
SQLI	Spitzer Quality of Life Index (Spitzer-Index)
SIOP	Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique
s.u.	siehe unten
tw.	teilweise
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (ehemals Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf)
unauff.	unauffällig
u.U.	unter Umständen
VA	ventrikulo-atrialer (Shunt)
VP	ventrikulo-peritonealer (Shunt)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

VII. Anhang

Anhang 1: Modified Rankin Scale (MRS)

Modified Rankin Scale

Bitte
zutreffendes
ankreuzen!



0	Ich habe keine Beschwerden und komme im Alltag gut zurecht
1	Ich habe geringfügige Beschwerden, diese beeinträchtigen mich jedoch nicht im Alltag
2	Ich habe Symptome, die meine Lebensweise verändert haben, jedoch kann ich meine Alltagsbelange selbst erledigen
3	Ich habe Symptome, die meine Lebensweise merklich verändert haben, ich benötige gelegentliche Hilfe im Alltag
4	Ich habe so schwere Symptome, dass eine häufige Hilfe notwendig ist, jedoch keine Rund-um-die-Uhr-Betreuung
5	Ich habe gravierende Symptome, die eine Pflege rund um die Uhr erforderlich machen
6	Patient/Patientin ist verstorben

Anhang 2: Spitzer-Index (Spitzer Quality of Life Index)

Spitzer-Index

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Zutreffendes bitte ankreuzen	Tätigkeit der vergangenen Woche
2	reguläre berufliche Tätigkeit/ Studium/ Hausarbeit/ ehrenamtliche Tätigkeit bzw. reguläre Rente
1	wie oben nur bei reduzierter Zahl der Stunden bzw. Unterstützung notwendig
0	regulärer Tätigkeit konnte nicht nachgegangen werden

Zutreffendes bitte ankreuzen	Bewältigung des Alltags (verg. Woche)
2	Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Waschen, Ankleiden selbständig. Ich fahre selbst oder benutze öffentl. Verkehrsmittel
1	Unterstützung bei den o.g. Tätigkeiten teilweise notwendig
0	o.g. Tätigkeiten nur durch Fremdhilfe möglich

Zutreffendes bitte ankreuzen	Gesundheitszustand (verg. Woche)
2	subjektiv bester Gesundheitszustand
1	relativ häufig müde, kraftlos
0	Krankheitsgefühl, allgemeine Schwäche

Zutreffendes bitte ankreuzen	Unterstützung (verg. Woche)
2	regelmäßiger Kontakt und gute Unterstützung durch Familienangehörige/ Freunde
1	eingeschränkte Unterstützung durch Freunde/ Familie
0	Unterstützung nur gelegentlich und unregelmäßig, nur wenn notwendig

Zutreffendes bitte ankreuzen	Gemütszustand (verg. Woche)
2	meistens ruhig und ausgeglichen, keine Probleme in der Bewältigung von Alltagsproblemen
1	gelegentliche Phasen von Ängstlichkeit oder Depression oder Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsproblemen
0	Desorientierung/ Angstzustände/ Depression/ Bewusstseinstrübung

Anhang 3: Fragebogen

(Zutreffendes bitte ankreuzen, ggf. ergänzen)

1. Bestanden bei Ihnen vor der Operation Sehstörungen?

nein	ja
------	----

2. Wenn Ja, in welcher Form?

diffus

3. Haben sich diese nach der Behandlung bis heute verändert?

gebessert	verschlechtert	unverändert
-----------	----------------	-------------

4. Welche weiteren Beschwerden beklagten Sie vor dem Eingriff?

Kopfschmerzen

5. Bestehen diese weiterhin fort?

gebessert	verschlechtert	unverändert
-----------	----------------	-------------

6. Leiden Sie seit dem Eingriff an

	Anfällen	nein	ja
	Lähmungen	nein	ja
	Hydrocephalus („Wasserkopf“)	nein	ja

7. Tragen sie ein sog. Ventil oder Shunt?

nein	ja
------	----

8. Wenn Ja, welches Modell?

9. Wie ist das Ventil abgeleitet?

Bauch	Herz
-------	------

Sonstige, nämlich

10. Sind Sie weiterbehandelt worden mittels

	Chemotherapie?	nein	ja
	Strahlentherapie?	nein	ja

11. Wurden weitere Therapien - experimentelle, paramedizinische, nicht-schulmedizinische- noch durchgeführt?

nein	ja, nämlich
------	-------------

12. Sind Sie

	in Ausbildung?	
	berufstätig?	ja
	wegen Ihrer Erkrankung berentet/arbeits-/berufsunfähig?	ja, zu ... %

13. Sonstiges:

VIII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumormarkerproduktion bei unterschiedlichen Tumorentitäten	8
Tabelle 2: Altersbezogene Verteilung der Diagnosen.....	24
Tabelle 3: Erstsymptome und deren prozentuale Verteilung	26
Tabelle 4: Hirndruck bei Hydrocephalus	27
Tabelle 5: Hydrocephale Symptome nach Diagnosen.....	27
Tabelle 6: Verteilung der Tumormarkerergebnisse nach Diagnose.....	28
Tabelle 7: Gesamtverteilung der Tumormarkerergebnisse bei Keimzelltumoren (n=26)	29
Tabelle 8: Sensitivität von Tumormarkern	29
Tabelle 9: Eingriffe am Liquorsystem.....	30
Tabelle 10: Zeitpunkt der Liquorentlastung nach Diagnose.....	31
Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Notwendigkeit einer Shuntimplantation von der intraoperativen Anlage einer EVD.....	31
Tabelle 12: Shuntimplantation in Abhängigkeit vom Tumorresektionsgrad	32
Tabelle 13: Eingriffsart nach Diagnose	34
Tabelle 14: perioperative Komplikationen nach Altersgruppe.....	35
Tabelle 15: operationsbedingte Komplikationen nach Eingriffsart	36
Tabelle 16: Komplikationen nach Diagnosen.....	36
Tabelle 17: (Neo-) Adjuvante Strahlentherapie.....	37
Tabelle 18: (Neo-) Adjuvante Chemotherapie	38
Tabelle 19: Progressionsfreie Überlebenszeiten der beobachteten Fälle (n=74, Angabe in Monaten)	40
Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen in der nachuntersuchten Gruppe	43
Tabelle 21: Outcome nachuntersuchter Patienten (MRS)	43
Tabelle 22: Outcome nachuntersuchter Patienten (SQLI, Detail) ¹⁰	44
Tabelle 23: Outcome nachuntersuchter Patienten (SQLI, Summe).....	44
Tabelle 24: Verteilung der Diagnosen im Vergleich mit anderen Arbeiten	47
Tabelle 25: Alter und Geschlecht der Patienten im Vergleich mit anderen Arbeiten	47
Tabelle 26: Häufigkeit der Symptome im Vergleich mit anderen Arbeiten.....	49
Tabelle 27: Komplikationsraten im Vergleich mit anderen Arbeiten (alle chirurgische Verfahren zusammengefasst).....	53

IX. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Pinealisregion	4
Abbildung 2: Venöse Gefäße der Pinealisregion. Pfeile markieren die Blutflussrichtung	6
Abbildung 3: Stereotaktischer Eingriff (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. W. Hamel)	13
Abbildung 4: Halbsitzende Lagerung	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Zugangsweges	15
Abbildung 6: Intraoperativer Einblick in den Situs.....	16
Abbildung 7: Algorithmus zur Behandlung von Läsionen in der Pinealisregion	59

X. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Geschlechterverteilung (n=95)	22
Diagramm 2: Altersverteilung.....	22
Diagramm 3: Verteilung der Geschlechter in Abhängigkeit vom Alter	23
Diagramm 4: Verteilung der Diagnosen (n=96)	24
Diagramm 5: Geschlechterspezifische Verteilung der Diagnosen	25
Diagramm 6: Altersverteilung der Symptome	26
Diagramm 7: Art und Resektionsgrad der Eingriffe	33
Diagramm 8: Nachsorge, prozentuale Verteilung (n=95).....	39
Diagramm 9: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pineozytomen (n=15).....	41
Diagramm 10: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pineoblastomen (n=13).....	41
Diagramm 11: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Germinomen (n=18).....	42
Diagramm 12: Verteilung der Follow-up-Zeiten (in Monaten) bei Patienten mit Pinealiszysten (n=6)	42

XI. Literatur

Al-Hussaini M, Sultan I, Abuirmileh N, Jaradat I, Qaddoumi I (2009) Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol* 94(3): 351-358.

Al-Tamimi Y, Bhargava D, Surash S, Ramirez R, Novegno F, Crimmins D, Tyagi A, Chumas P (2008) Endoscopic biopsy during third ventriculostomy in paediatric pineal region tumours. *Childs Nerv Syst* 24 (11): 1323-1326.

Amendola B E, McClatchey K, Amendola M A (1984) Pineal region tumors: analysis of treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10(7): 991-997.

Amendola B E, Wolf A, Coy S R, Amendola M A, Eber D (2005) Pineal tumors: analysis of treatment results in 20 patients. *J Neurosurg* 102 Suppl: 175-179.

Blakeley J O, Grossman S A (2006) Management of pineal region tumors. *Curr Treat Options Oncol* 7(6): 505-516.

Bruce J N, Ogden A T (2004) Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neurooncol* 69(1-3): 221-236.

Bruce J N, Stein B M (1990) Pineal tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1(1): 123-138.

Bruce J N, Stein B M (1995) Surgical management of pineal region tumors. *Acta Neurochir* 134(3-4): 130-135.

Calaminus G, Bamberg M, Harms D, Jürgens H, Kortmann R D, Sörensen N, Wiestler O D, Göbel U (2005) AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics* 36(2): 71-77.

Carrillo-Vico A, Reiter R J, Lardone P J, Herrera J L, Fernández-Montesinos R, Guerrero J M, Pozo D (2006) The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 7(5): 423-431.

Cho B K, Wang K C, Nam D H, Kim D G, Jung H W, Kim H J, Han D H, Choi K S (1998) Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Childs Nerv Syst* 14(1-2): 53-58.

Choi J U, Kim D S, Chung S S, Kim T S (1998) Treatment of germ cell tumors in the pineal region. *Childs Nerv Syst* 14(1-2): 41-48.

Cuccia V, Rodríguez F, Palma F, Zuccaro G (2006) Pinealoblastomas in children. *Childs Nerv Syst* 22(6): 577-585.

Deshmukh V R, Smith K A, Reigate H L, Coons S, Spetzler R F (2004) Diagnosis and management of pineocytomas. *Neurosurgery* 55(2): 349-355; discussion 355-347.

Drummond K J, Rosenfeld J V (1999) Pineal region tumours in childhood. A 30-year experience. *Childs Nerv Syst*: 15(2-3): 119-126; discussion 127.

Fakhran S., Escott E J (2008) Pineocytoma mimicking a pineal cyst on imaging: true diagnostic dilemma or a case of incomplete imaging? *Am J Neuroradiol* 29(1): 159-163.

Fauchon F, Jouvét A, Paquis P, Saint-Pierre G, Mottolese C, Ben Hassel M, Chauveinc L, Sichez J P, Philippon J, Schlienger M, Bouffet E (2000) Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(4): 959-968.

Fèvre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, Chauveinc L, Champier J, Saint-Pierre G, Taillandier L, Coulon A, Paulus W, Fauchon F, Jouvét A (2006) Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 65(10): 1004-1011.

Gilheeneey S W, Saad A., Chi S, Turner C, Ullrich N J, Goumnerova L, Scott R M, Marcus K, Lehman L, De Girolami U, Kieran M W (2008) Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 89(1): 89-95.

Hansotia P (2003) A neurologist looks at mind and brain: "the enchanted loom". *Clinical medicine & research* 1(4): 327-332.

Herrmann H D, Winkler D, Westphal M (1992) Treatment of tumours of the pineal region and posterior part of the third ventricle. *Acta Neurochir* 116(2-4): 137-146.

Herrmann H D, Westphal M, Winkler K, Laas R W, Schulte F J (1994) Treatment of nongerminomatous germ-cell tumors of the pineal region. *Neurosurgery* 34(3): 524-529; discussion 529.

Hinkes B G, von Hoff K, Deinlein F, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Bode U, Pietsch T, Schlegel P G, Kortmann R D, Kuehl J, Rutkowski S (2007) Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. *J Neurooncol* 81(2): 217-223.

Ingold B, Moschopoulos M, Hutter G, Seeger H, Röthlisberger B, Landolt H, Yonekawa Y, Jochum W, Heppner F L (2006) Abdominal seeding of an atypical teratoid/rhabdoid tumor of the pineal gland along a ventriculoperitoneal shunt catheter. *Acta Neuropathol* 111(1): 56-59.

Jouvet A, Saint-Pierre G, F Fauchon, Privat K, Bouffet E, Ruchoux M M, Chauveinc L, Fèvre-Montange M (2000) Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* 10(1): 49-60.

Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (1991) *Taschenatlas der Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*, 6. Auflage, Thieme Verlag. S. 58 ff.

Knappe U J, Bentele K, Horstmann M, Herrmann H D (1998) Treatment and long-term outcome of pineal nongerminomatous germ cell tumors. *Pediatr Neurosurg* 28(5): 241-245.

Konovalov A N, Pitskhelauri D I (2003) Principles of treatment of the pineal region tumors. *Surg Neurol* 59(4): 250-268.

Kreth F W, Schätz C R, Pagenstecher A, Faist M, Volk B, Ostertag C B (1996) Stereotactic management of lesions of the pineal region. *Neurosurgery* 39(2): 280-289; discussion 289-291.

Kyritsis, A. (2009) Management of primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 96(2):143-9.

Mandera M, Marcol W, Bierzyńska-Macyszyn G, Kluczevska E (2003) Pineal cysts in childhood. *Childs Nerv Syst* 19(10-11): 750-755.

Michielsen G, Benoit Y, Baert E, Meire F, Caemaert J (2002) Symptomatic pineal cysts: clinical manifestations and management. *Acta Neurochir* 144(3): 233-242; discussion 242.

Moskopp D, Wassmann H (2005) *Neurochirurgie*, Schattauer Verlag. S. 412 f.

Nguyen Q N, Chang E L, Allen P K, Maor M H, Ater J L, Mahajan A, Wolff J E A, Weinberg J S, Woo S Y (2006) Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer* 107(9): 2228-2236.

Nomura K (2001) Epidemiology of germ cell tumors in Asia of pineal region tumor. *J Neurooncol* 54(3): 211-217.

Osuka S, Tsuboi K, Takano S, Ishikawa E, Matsushita A, Tokuyue K, Akine Y, Matsumura A (2007) Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. *J Neurooncol* 83(1): 71-79.

Pitskhelauri D I, Konovalov A N, Azizian V N, Kornienko V N, Korshunov A G, Melikian A G, Loshakov V A, Serova N K (2004) [Iatrogenic metastasis of

pineal tumors]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko(4): 28-33; discussion 33-24.

Pople I K, Athanasiou T C, Sandeman D R, Coakham H B (2001) The role of endoscopic biopsy and third ventriculostomy in the management of pineal region tumours. Br J Neurosurg 15(4): 305-311.

Pu Y, Mahankali S, Hou J, Li J, Lancaster J L, Gao J H, Appelbaum D E, Fox P T (2007) High Prevalence of Pineal Cysts in Healthy Adults Demonstrated by High-Resolution, Noncontrast Brain MR Imaging. Am J Neuroradiol 28(9):1706-9.

Rankin J (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J vol. 2 (5) pp. 200-15.

Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut J C (1996) Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. Neurosurgery 39(5): 907-912; discussion 912-904.

Robertson P L, DaRosso R C, Allen J C (1997) Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. J Neurooncol 32(1): 71-80.

Sawamura Y, Shirato H, de Tribolet, N (1998) Intracranial Germ Cell Tumours. Springer Verlag 19-25, 217-219.

Schiebler T H, Schmidt W (1991) Anatomie. 5. Auflage, Springer Verlag; S. 801 f.

Schild S E, Scheithauer BW, Schomberg P J, Hook C C, Kelly P J, Frick L, Robinow J S, Buskirk S J (1993) Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. Cancer 72(3): 870-880.

Schild S E, Scheithauer BW, Haddock M G, Wong W W, Lyons M K, Marks L B, Norman M G, Burger P C (1996) Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer* 78(12): 2564-2571.

Schlegel U, Weller M, Westphal M (2003) *Neuroonkologie*. 2. Auflage, Thieme Verlag, S. 229 ff.

Schulte F J, Matthes-Martin S, Zarbock G, Herrmann H D (1987). [Prognosis and quality of life following tumors in the pineal region in childhood]. *Klinische Pädiatrie* 199(6): 429-439.

Shin H J, Cho B K, Jung H W, Wang K C (1998) Pediatric pineal tumors: need for a direct surgical approach and complications of the occipital transtentorial approach. *Childs Nerv Syst* 14(4-5): 174-178.

Stein B M, Bruce J N (1992) Surgical management of pineal region tumors (honored guest lecture). *Clin Neurosurg* 39: 509-532.

Vaquero J, Ramiro J, Martínez R, Bravo G (1992) Neurosurgical experience with tumours of the pineal region at Clinica Puerta de Hierro. *Acta Neurochir* 116(1): 23-32.

Yamamoto I (2001) Pineal region tumor: surgical anatomy and approach. *J Neurooncol* 54(3): 263-275.

Yamini B, Refai D, Rubin C M, Frim D M (2004) Initial endoscopic management of pineal region tumors and associated hydrocephalus: clinical series and literature review. *J Neurosurg* 100(5 Suppl Pediatrics): 437-441.

Zilles K, Rehkämper G (1998) *Funktionelle Neuroanatomie*. 3. Auflage, Springer Verlag. S. 177; S. 315 f.

XII. Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Westphal für die Überlassung dieses Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Verwirklichung dieser Arbeit.

Frau S. Sehner aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich für die hilfreiche und kompetente Beratung bei Fragen zu methodischer Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. N. O. Schmidt nicht nur für seine sachkundige und praktische, sondern v.a. für seine freundschaftliche Unterstützung bei der endgültigen Fertigstellung dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie für die geduldige und liebevolle Unterstützung bedanken.

XIII. Lebenslauf

Name: Pedram Emami, MBA
Geburtsdatum: 21.03.1970
Geburtsort: Teheran/Iran
Staatsangehörigkeiten: deutsch und iranisch

Berufserfahrung

seit 04/2008 Facharzt in der neurochirurgischen Klinik des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

06/2003 - 03/2008 Assistenzarzt (Neurochirurgie, UKE)

12/2001 - 05/2003 Arzt im Praktikum (Neurochirurgie, UKE)

10/2000 - 09/2001 Praktisches Jahr (UKE, Wahlfach Neurochirurgie)

05/2001 - 11/2001 ambulanter Pflegedienst Schnepel in Hamburg

06/1994 - 08/2000 Sitz- und Stationswache am Universitätsklinikum Göttingen (Schwerpunkt Neuro- und Thoraxchirurgie)

Ausbildung/Studium/Weiterbildung

01/2009 – 11/2010 Studiengang Executive MBA Health Care Management an der European Business School

26.03.2008 Facharzt für Neurochirurgie

10/2000 - 11/2001 Praktisches Jahr und dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Universität Hamburg

11/1993 - 09/2000 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen, einschl. des zweiten Abschnittes der ärztlichen Prüfung

02/1992 - 02/1994 Ausbildung zum MTRA an der MTA-Schule der Georg- August-Universität in Göttingen

Schullaufbahn

05/1990 Abitur am Max-Planck-Gymnasium Göttingen

12/1984 - 06/1987 Erweiterter Sekundarabschluss I an der Kooperativen Gesamtschule (KGS) Göttingen, Gymnasialzweig

bis 06/1984 Grundschule und Orientierungsstufe in Teheran

XIV. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

(Pedram Emami)