

Intramedulläre Tumoren –
Management- und Outcome-Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Nina-Christine Kanther
aus Bergisch Gladbach

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Jan Boström
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Herrlinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.09.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Johannes Schramm

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung	10
1.1 Intramedulläre Tumoren.....	10
1.2 Neuroepitheliale Tumoren: Ependymome und Gliome	13
1.2.1 Epidemiologie.....	13
1.2.2 Lokalisation	14
1.2.3 Graduierung und Histopathologie	14
1.2.4 Klinische Symptomatik.....	18
1.2.5 Therapie und Prognose.....	19
1.3 Hämangioblastome, Angiome, Cavernome	22
1.3.1 Epidemiologie.....	22
1.3.2 Lokalisation	23
1.3.3 Histopathologie	24
1.3.4 Klinische Symptomatik.....	25
1.3.5 Therapie und Prognose.....	27
1.4 Metastasen.....	29
1.4.1 Epidemiologie.....	30
1.4.2 Lokalisation	30
1.4.3 Histopathologie	30
1.4.4 Klinische Symptomatik.....	31

1.4.5 Therapie und Prognose.....	31
1.5 Diagnostische Methoden.....	33
1.5.1 Bildgebende Verfahren	33
1.6 Elektrophysiologisches Monitoring.....	35
1.6.1 Allgemeines.....	35
1.6.2 Elektrophysiologie bei spinalen Tumoren	36
1.7 Zielsetzung der Arbeit	38
2. Patienten und Methoden	39
2.1. Patientendaten	39
2.1.1. Aquisition der Patientendaten	39
2.1.2 Erfassung der Patientendaten.....	40
2.1.3 Telefoninterviews	44
2.1.4 Elektrophysiologische Untersuchungen	45
2.2 Statistische Analyse	46
3. Ergebnisse	47
3.1 Histopathologie	47
3.2 Lokalisation und Anzahl der Wirbelkörperhöhen.....	48
3.2.1 Ependymome	48
3.2.2 Gliome.....	49
3.2.3 Hämangioblastome	49
3.2.4 Vaskuläre Läsionen.....	49
3.2.5 Metastasen.....	49

3.2.6 Lokalisation und Anzahl der Wirbelkörperhöhen insgesamt	49
3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung	50
3.3.1 Ependymome	50
3.3.2 Gliome	51
3.3.3 Hämangioblastome	51
3.3.4 Vaskuläre Läsionen.....	51
3.3.5 Metastasen.....	51
3.3.6 Alters- und Geschlechtsverteilung insgesamt	51
3.4 Dauer der Symptome	52
3.4.1 Ependymome	52
3.4.2 Gliome	52
3.4.3 Hämangioblastome	52
3.4.4 Vaskuläre Läsionen.....	52
3.4.5 Metastasen.....	52
3.4.6 Dauer der Symptome insgesamt.....	53
3.5 Resektionsausmaß und Rezidive.....	53
3.5.1 Ependymome	53
3.5.2 Gliome	54
3.5.3 Hämangioblastome	56
3.5.4 Vaskuläre Läsionen.....	56
3.5.5 Metastasen.....	56
3.5.6 Resektionsausmaß und Rezidive insgesamt	56

3.6 Neurologischer Status.....	57
3.6.1 Ependymome.....	57
3.6.2 Gliome.....	58
3.6.3 Hämangioblastome.....	60
3.6.4 Vaskuläre Läsionen.....	60
3.6.5 Metastasen.....	60
3.6.6 Neurologischer Status insgesamt.....	61
3.7 Andere Histopathologien.....	64
3.8 Adjuvante Therapie.....	65
3.9 Elektrophysiologie.....	66
3.10 Progressionsfreies Überleben der Patienten.....	68
3.10.1 Mittleres progressionsfreies Überleben.....	68
3.10.2 Resektionsausmaß und progressionsfreies Überleben.....	69
3.10.3 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Grad.....	70
3.10.4 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem progressionsfreien Überleben.....	71
3.10.5 Einfluss der Lokalisation auf das progressionsfreie Überleben.....	72
3.11 Neurologischer Status postoperativ und im Follow-up.....	73
3.11.1 Zusammenhang zwischen Höhenausbreitung des Tumors und dem neurologischen Outcome.....	73
3.11.2 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.....	75
3.11.3 Einfluss des präoperativen neurologischen Status.....	76

3.11.4 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit der Symptombdauer.....	78
3.11.5 Einfluss der Altersgruppe auf das neurologische Outcome	79
3.11.6 Geschlechtsverteilung und neurologisches Outcome	81
4. Diskussion.....	83
4.1 Das Patientenkollektiv im Vergleich zu vorhandenen Untersuchungen.....	83
4.1.1 Altersverteilung	83
4.1.2 Geschlechtsverteilung.....	84
4.1.3 Tumorentitäten	85
4.1.3 Tumorlokalisation	87
4.1.4 Tumorausmaß.....	88
4.2 Dauer der Symptome	90
4.3 Resektionsausmaß	92
4.4 Progressionsfreies Überleben.....	94
4.4.1 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben	97
4.4.2 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Grad	99
4.4.3 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem progressionsfreien Überleben.....	101
4.4.4 Einfluss der Tumorlokalisation auf das progressionsfreie Überleben	101
4.5 Neurologisches Outcome.....	103
4.5.1 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem neurologischen Status ...	107
4.5.2 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	108
4.5.3 Einfluss des präoperativen neurologischen Status	109

4.5.4 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit von der Symptombdauer	112
4.5.5 Einfluss der Altersgruppe auf das neurologische Outcome	113
4.5.6 Geschlechtsverteilung und neurologisches Outcome	114
4.6 Intraoperatives Monitoring.....	115
4.7 Adjuvante Therapien	117
4.8 Schlussfolgerung.....	121
5. Zusammenfassung.....	122
6. Anhang.....	123
7. Literaturverzeichnis	124
8. Danksagung	133

Abkürzungsverzeichnis

ACNU	Nimustin, 1-(4-Aminomethyl)-3-(2-Chloroethyl)-3-Nitrosoharnstoff
ANOVA	analysis of variance
AV	arteriovenös
AVM	arteriovenöse Malformation
CCNU	Lomustin, 1-(2-Chlorethyl)-3-Cyclohexyl-1-Nitrosoharnstoff
CT	Computertomographie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
EP	evozierte Potentiale
Gy	Gray
KAS	klinisches Arbeitsplatzsystem
KM	Kontrastmittel
(m)MEP	(muskuläre) motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NF2	Neurofibromatose Typ 2
PCV	Procarbazin, CCNU (Lomustin), Vincristin
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SPSS	Superior Performance Software System
VHL	Von-Hippel-Lindau
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Intramedulläre Tumoren

Die Einteilung der spinalen Tumoren erfolgt nach den Kompartimenten, in denen sie auftreten, in intramedulläre, extramedullär intradurale und in extradurale Tumoren (Börm und Meyer, 2009). Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit den intramedullären Tumoren.

Definition

Intramedulläre Tumoren sind von Rückenmarkssubstanz umgebene Raumforderungen. Die Tumoren entstehen zumeist im Rückenmark, dehnen sich dann im Verlauf ihrer Entwicklung innerhalb des Rückenmarks aus oder wachsen in seltenen Fällen aus diesem heraus. In einigen wenigen Fällen wachsen Tumoren in umgekehrter Richtung von der Oberfläche des Myelons in das Rückenmark hinein (Börm und Meyer, 2009).

Inzidenz

Der Anteil der intramedullären Tumoren an allen Neubildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) ist mit 4-10 % sehr gering. Die meisten der Tumoren sind als benigne Läsionen einzustufen (Antoniadis et al., 2005; Sala et al., 2007).

Manifestationsalter

Sie manifestieren sich vor allem im jungen und mittleren Erwachsenenalter (30. bis 60. Lebensjahr), sehr viel seltener in der Kindheit oder im hohen Erwachsenenalter.

Lokalisation

Nach Patil et al. (2008) befinden sich bei Erwachsenen nur 5-10 % der spinalen Tumoren intramedullär lokalisiert, bei Kindern sind es mit 35 % ungleich mehr (McGirt et al., 2008a).

Die meisten intramedullären Tumoren (50 %) sind im Thorakalmark lokalisiert, 36 % im Cervicalmark und 14 % sind im Bereich des Conus medullaris lokalisiert (Klekamp und Samii, 2007).

Tumorentitäten

Astrozytome und Ependymome bilden mit zusammen 80 % die größte Gruppe unter den intramedullären Tumoren. Als nächste größere Gruppe folgen die Hämangioblastome, welche 10 % ausmachen. Oligodendrogliome sind sehr seltene Neoplasien, ebenso Gangliogliome, Neurinome und Metastasen, sowie Lipome und dysontogenetische Tumoren (Schlegel et al., 2003).

Gefäßmissbildungen

Auch die Häufigkeit spinaler Gefäßmissbildungen ist sehr viel geringer als die cerebraler Gefäßmissbildungen. Sie lassen sich unterteilen in Cavernome, arteriovenöse Malformationen (AVM) und arteriovenöse Durafisteln (Poeck und Hacke, 2006).

Symptomatik

Die neurologische Symptomatik der meisten intramedullären Tumoren ist langsam progredient.

Eine sich rasch entwickelnde neurologische Symptomatik wird bei primären intramedullären Prozessen nur bei hochgradig malignen Tumoren sowie im Rahmen der insgesamt seltenen größeren Tumorblutungen, z.B. bei Cavernomen, beobachtet (Börm und Meyer, 2009).

So beträgt die durchschnittliche Anamnesedauer bis zur Operation nach Moskopp und Wassmann (2005) 29 Monate. In den meisten Fällen sind Schmerzen das Initialsymptom. Dabei handelt es sich um lokale Rückenschmerzen und sehr viel seltener um radikuläre Schmerzen. Frühzeitig treten dissoziierte Sensibilitätsstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie segmentale Muskelatrophien durch Läsion der motorischen Vorderhornzellen auf (Schlegel et al., 2003). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Progredienz der Symptomatik, allen voran zum Ausfall der Sensibilität. So können zunächst häufig nur intermittierende Gefühlsstörungen, Missempfindungen und Schweregefühle der Beine schließlich zum Auftreten von Paresen führen (Schlegel et al., 2003). Im fortgeschrittenen Stadium führen alle oberhalb des Conus medullaris lokalisierten Tumoren zu einer kompletten Querschnittslähmung unterhalb der Läsion.

Therapieprinzipien und -ergebnisse (Outcome)

Grundsätzlich werden intramedulläre Tumoren operativ behandelt. Ausgenommen von dieser allgemeinen Indikation zur Operation sind asymptomatische Patienten, deren Tumor zufällig entdeckt wurde, sowie Patienten mit einer Systemerkrankung wie dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (Börm und Meyer, 2009). Uneinigkeit herrscht dabei über den Zeitpunkt und das Ausmaß der Resektion und den damit verbundenen neurologischen Outcome (Antoniadis et al., 2005). So reicht das operative Spektrum von einer Tumorbiopsie bis hin zur vollständigen Resektion.

Ungeklärt ist des Weiteren der adäquate Einsatz einer adjuvanten Strahlentherapie und/oder Chemotherapie (Antoniadis et al., 2005; Balmaceda et al., 2000).

So wird eine adjuvante Therapie für niedergradige Tumoren generell nicht empfohlen (Börm und Meyer, 2009). Der Einsatz der postoperativen Strahlentherapie bei Tumorresten oder Rezidiven ist hier noch nicht geklärt. Zum einen ist die Strahlentoleranz des Rückenmarks noch nicht vollständig verstanden, zum anderen liegt eine gefürchtete Komplikation in der strahlenbedingten Myelopathie (Börm und Meyer, 2009; Ryu et al., 2003). Bisher wird eine Strahlentherapie daher lediglich für maligne Tumoren empfohlen (Börm und Meyer, 2009).

Während die fraktionierte (mehrzeitige) oder auch einzeitig durchgeführte stereotaktische Bestrahlung in der Behandlung intrakranieller benigner und maligner Läsionen weit verbreitet ist, ist ihr Einsatz in der Behandlung von spinalen Tumoren noch nicht klar definiert. Dabei bietet die Radiochirurgie z.B. mittels CyberKnife nach Gerzten et al. (2004) eine Therapieoption für inoperable, zuvor bereits bestrahlte Tumoren oder als adjuvante Maßnahme im Rahmen einer Tumoroperation. Da die Tumorgöße den Dosisgradienten wesentlich beeinflusst, kommen für die einzeitige Radiochirurgie nur Tumoren mit einer Größe von bis zu 50 cm³ in Betracht, ansonsten ist man auf eine fraktionierte Bestrahlung angewiesen (Wowra et al., 2009).

Die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung intramedullärer Tumoren ist noch nicht eindeutig definiert (Balmaceda et al., 2000; Ryu et al., 2003). Eine solche wird für einige fortgeschrittene, maligne Neoplasien in Betracht gezogen (Börm und Meyer, 2009; Doireau et al., 1999).

1.2 Neuroepitheliale Tumoren: Ependymome und Gliome

Neuroepitheliale Tumoren bilden die häufigste Tumorentität unter den intramedullären Neoplasien. Zu diesen gehören je nach zytogenetischer Herkunft:

- Astrozytäre Tumoren
- Oligodendrogliale Tumoren
- Mischgliome
- Ependymale Tumoren
- Tumoren des Plexus choroideus
- Gliale Tumoren unklaren Ursprungs
- Neuronale und gemischte glioneuronale Tumoren
- Pinealistumoren
- Embryonale Tumoren

Ependymome leitet sich von dem Ventrikel- und den Zentralkanal auskleidenden Neuroepithel (Ependym) her. Sie treten in der Lichtung oder in der Umgebung von Ventrikeln bzw. im Rückenmark auf. Intramedullär sind sie häufig stift- oder spindelförmig.

Unter den Gliomen fasst man die astrozytären und die oligodendroglialen Tumoren sowie Mischgliome (Oligoastrozytome) zusammen. Wegen der Seltenheit von intramedullären Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen soll das Hauptaugenmerk auf astrozytäre Tumoren in der Betrachtung der Gliome gelegt werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von intramedullären Astrozytomen bzw. Ependymomen und Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und Neurofibromatose Typ 2 (NF2) wird beschrieben (Houten und Cooper, 2000; Börm und Meyer, 2009). Dabei handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbliches Syndrom, welches mit Tumoren des ZNS assoziiert ist.

1.2.1 Epidemiologie

Wenn auch intramedulläre Ependymome mit insgesamt 2 % seltene primäre Neoplasien des ZNS darstellen, bilden sie mit einem Anteil von 60 % die häufigste intramedullär

Tumorentität des Erwachsenenalters (Wen et al., 1991; Schwartz und McCormick, 2000). Ihr Anteil an den spinalen Tumoren beträgt 15 % (Chang et al., 2002).

Anders verhält es sich bei den Astrozytomen. Diese stellen zwar den größten Anteil der glialen Neoplasien im ZNS dar, aber nur 3 % finden sich im Rückenmark (Roonprapunt und Houten, 2006). Insgesamt repräsentieren Astrozytome 6-8 % der spinalen Tumoren und stehen damit an zweiter Stelle hinter den Ependymomen (Houten und Cooper, 2000; Kim et al., 2001). Mit einem Anteil von 59 % handelt es sich jedoch um den häufigsten spinalen Tumor im Kindesalter (nach McGirt et al., 2008b).

1.2.2 Lokalisation

Bei Ependymomen handelt es sich, wie auch bei Astrozytomen, meist um solitäre Tumoren (Klekamp und Samii, 2007). Beide sind bevorzugt im cervicalen bzw. thorakalen Rückenmark zu finden (Hanibali et al., 2002; McCormick et al., 1990). Da sich Astrozytome oft über mehrere Höhen des Rückenmarks ausbreiten, können beide Regionen auch gleichzeitig betroffen sein. Seltener sind Astrozytome, die sich über das gesamte Rückenmark erstrecken (Houten und Cooper, 2000).

1.2.3 Graduierung und Histopathologie

In der neuroonkologischen Praxis spielt die histopathologische Graduierung von Tumoren des Nervensystems eine große Rolle. Die größte Bedeutung besitzt die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems. Diese teilt Tumoren des ZNS in die Malignitätsgrade I, II, III und IV ein. Sie erlaubt eine Aussage bezüglich der biologischen Wertigkeit eines Tumors auf der Grundlage histopathologisch erhebbarer Merkmale (Schlegel et al., 2003). Zu den histologischen Kriterien zählen:

- Ausmaß der zellulären Differenzierung
- Zell- und Kernpolymorphie
- Tumorzelldichte
- Mitoserate
- Endothelproliferate
- Tumorgewebsnekrosen

Der WHO-Grad I entspricht einem hoch differenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und günstiger Prognose. Ein hochmaligner, wenig differenzierter Tumor mit hohem Proliferationspotential und sehr ungünstiger Prognose wird den Tumoren des WHO-Grades IV zugeordnet (Schlegel et al., 2003). Im klinischen Alltag dient der Tumorgrad der Auswahl des Therapieverfahrens, insbesondere bei der Entscheidung über die Durchführung einer adjuvanten Strahlen- und Chemotherapie.

Dabei werden die Gliome der WHO-Grade I und II als niedergradige bzw. benigne Gliome bezeichnet, während Gliome der Grade III und IV als höhergradige oder maligne Gliome zusammengefasst werden (Paulus, 1995).

Die WHO differenziert histologisch vier Haupttypen ependymaler Tumoren: Das myxopapilläre Ependymom (WHO-Grad I), das Subependymom (WHO-Grad I), das Ependymom (WHO-Grad II) sowie das anaplastische Ependymom (WHO-Grad III). Mit Ausnahme des zuletzt genannten anaplastischen Ependymom, sind die meisten Ependymome als histologisch gutartige Läsionen anzusehen. Sie zeichnen sich dabei durch ein langsames Wachstum aus – mit der Tendenz, das umgebene Rückenmark zu komprimieren, seltener es zu infiltrieren. Obwohl Ependymome keine Tumorkapsel bilden, lassen sie sich gut von dem sie umgebenden gesunden Rückenmark abgrenzen (Chang et al., 2002; Schwartz und McCormick, 2000).

Das myxopapilläre Ependymom wird dem WHO-Grad I zugeordnet und tritt häufig im Filum terminale oder im Conus medullaris auf (Schwartz und McCormick, 2000). Histologisch kennzeichnend ist die Ausbildung pseudopapillärer Formationen um perivaskuläre zystische Hohlräume mit myxoidem Inhalt (Schlegel et al., 2003).

Subependymome sind äußerst benigne Tumoren und entsprechen ebenfalls dem WHO-Grad I. Hierbei handelt es sich um ein zellarmes Gliom mit fibrillärer Matrix und häufig ausgeprägter mikrozystischer Degeneration (Schlegel et al., 2003).

Das eigentliche Ependymom wird dem WHO-Grad II zugeordnet. Es handelt sich dabei um gut begrenzte, mäßig zellreiche Tumoren mit einer gleichförmigen Zell- und Kernmorphologie. Die mitotische Aktivität ist niedrig (Schlegel et al., 2003). Charakteristisch sind perivaskuläre Pseudorosetten. Daneben finden sich echte ependymale Rosetten,

bei denen Tumorzellen rundliche und tubuläre Räume ausbilden und das Ependym imitieren.

Histologische Varianten sind zelluläre, epitheliale, papilläre, tancytische und klarzellige Ependymome (Paulus, 1995).

Die aktuelle WHO-Klassifikation beschreibt anaplastische, d. h. semimaligne Ependymome als Grad III-Tumoren, welche auch aggressiv in das angrenzende Parenchym einwachsen können. Es finden sich erhöhte Mitoseraten, pathologische Gefäßproliferate und Nekrosen. Während sich Pseudorosetten oft noch nachweisen lassen, fehlen echte ependymale Rosetten (Schlegel et al., 2003).

Astrozytäre Gliome sind vorwiegend aus Astrozyten-artigen Zellen aufgebaute Geschwülste. Sie enthalten unterschiedliche Mengen Gliafasern und neigen zu einem diffusen Wachstum sowie zu schleimigen Degenerationen mit Zystenbildung (Jänisch et al., 1988). Im Gegensatz zu den cerebral lokalisierten Astrozytomen sind mit 75 % die Mehrheit der spinalen Astrozytome niedriggradige Tumoren der WHO-Grade I und II (Houten und Cooper, 2000; Kothbauer et al., 2006).

Dabei können nach Schlegel et al. (2003) Astrozytome grundsätzlich in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die erste sind die diffus infiltrierend wachsenden astrozytären Tumoren. Unter diesen wird das diffuse Astrozytom mit seinen Varianten des fibrillären oder protoplasmatischen Astrozytoms, das anaplastische Astrozytom sowie das Glioblastom zusammengefasst. Diese neigen zur Rezidivbildung und zum spontanen malignen Progress. Die zweite Gruppe bilden astrozytäre Tumoren mit in der Regel besser abgrenzbarem Wachstum. Dazu zählt das pilozytische Astrozytom, das Xanthoastrozytom sowie das subependymale Risenzellastrozytom. Diese weisen ein langsames Wachstum mit einer geringen Tendenz zur malignen Progression auf.

Das pilozytische Astrozytom ist ein langsam wachsender, gutartiger Tumor vom WHO-Grad I. Er besteht meist aus einem soliden und einem zystischen Anteil und findet sich gehäuft bei Kindern bzw. bei jungen Erwachsenen (Houten und Cooper, 2000). Mikroskopisch stellt es sich als mäßig zeldichtes, fortsatzreiches astrozytäres Gliom dar. Es zeigt ein biphasisches Wachstumsmuster aus faserreichen, kompakten Arealen und mikrozystisch aufgelockerten Tumorabschnitten (Schlegel et al., 2003). Charakteristisch

ist der histologische Nachweis von Rosenthal-Fasern als wurmförmige, eosinophile Gebilde. Dabei handelt es sich um Gliafibrillen mit angelagertem elektronendichten Material. Eine maligne Entartung ist bei pilozytischen Astrozytomen selten, kann aber auch nach Jahrzehnten noch auftreten (Moskopp und Wassmann, 2005; Schlegel et al., 2003).

Im mittleren Lebensalter manifestieren sich die fibrillären Astrozytome. Diese werden nach der WHO-Klassifikation als Grad-II-Tumoren bezeichnet. Kennzeichnend sind zytoplasmaarme Tumorzellen mit feinen, sternförmigen Fortsätzen. Diese verleihen dem Tumorgewebe eine fibrilläre, mikrozystisch aufgelockerte Struktur. Häufig lassen sich auch größere flüssigkeitsgefüllte Zysten nachweisen. Fibrilläre Astrozytome zeigen nur eine geringe Kernatypie und nur vereinzelte Mitosen. Aufgrund der breiten Infiltrationszone ist die Tumorgrenze kaum erkennbar (Paulus, 1995; Schlegel et al., 2003).

Das pleomorphe Xanthoastrozytom wird dem WHO-Grad II zugeordnet. Charakteristischerweise zeigen sich ein oder mehrere Zysten mit Tumorknoten. Der Tumor wächst in die Leptomeningen und infiltriert herdförmig das umgebene Gewebe, seltener auch die Dura mater (Paulus, 1995). Histologisch finden sich pleomorphe, z.T. multinukleäre Zellen mit zytoplasmatischer Verfettung. Typisch ist auch die Ausbildung eines dichten Retikulinfasernetzwerkes. Wenn der Tumor Nekrosen, Mitosen und pathologische Gefäße aufweist, spricht man von einem pleomorphen Xanthoastrozytom mit Anaplasiezeichen ohne die Angabe eines WHO-Grades (Schlegel et al., 2003).

Anaplastische Astrozytome sind maligne Tumoren, entsprechend dem WHO-Grad III. Sie können sich aus einem vorbestehenden diffusen WHO-Grad-II-Astrozytom oder de-novo entwickeln (Schlegel et al., 2003). Ihr Wachstum ist sehr schnell, nahezu immer infiltrierend und oft multilokulär. Wegen ihres Gefäßreichtums neigen sie zu Einblutungen und sind häufig von einem Ödem begleitet.

Histologisch zeigen sich Malignitätszeichen, aber noch nicht das Vollbild des Glioblastoms. So fehlen Tumorgewebsnekrosen (Paulus, 1995; Schlegel et al., 2003).

Dem WHO-Grad IV entspricht das Glioblastom. Diese können ebenfalls de-novo oder in seltenen Fällen aus einem vorbekannten bzw. voroperierten Astrozytom des WHO-Grades II oder III entstehen (Schlegel et al., 2003). Makroskopisch zeigt sich eine bunte

Schnittfläche bedingt durch das Nebeneinander von soliden Tumoranteilen, Nekrosen und Blutungen unterschiedlichen Alters. Histologisch kennzeichnend ist eine hohe Zelldichte. Es finden sich ausgeprägte Kern- und Zellpolymorphien mit hyperchromatischen, unregelmäßig geformten Kernen und mehrkernigen Zellen. Charakteristisch ist das kombinierte Auftreten von zungenförmigen Nekrosen, oft umrandet von palisadenartig angeordneten Tumorzellen und Gefäßproliferaten (Paulus, 1995).

Dabei neigen maligne Astrozytome, ebenso wie cerebral lokalisierte, zu einer Tumorausbreitung über den Subarachnoidalraum. So wird in bis zu 50-60 % der Fälle eine Tumorstreuung beobachtet (Houten und Cooper, 2000; Jyothirmayi et al., 1997; Kim et al., 2001; Börm und Meyer, 2009).

1.2.4 Klinische Symptomatik

Aufgrund des langsamen Wachstums von Ependymomen entwickelt sich ihre neurologische Symptomatik meist schleichend. Dabei ist die Klinik zu Beginn häufig diskret, so dass diese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits über mehrere Jahre bestehen kann (McCormick et al., 1990; Lee et al., 1998; Schwartz und McCormick, 2000). Als häufige Frühsymptome werden Sensibilitätsstörungen, insbesondere Dysästhesien, sowie Schmerzen beschrieben. Weitere Symptome sind Gangstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie eine typischerweise asymmetrische motorische Schwäche (Epstein et al., 1993; Klekamp und Samii, 2007; Lee et al., 1998; Schwartz und McCormick, 2000).

Grundsätzlich unterscheiden sich niedergradige Astrozytome in ihrer Klinik nicht von jenen maligner Natur. Allerdings ist die Anamnesedauer bei Patienten mit malignen Astrozytomen deutlich kürzer. So berichten beispielsweise Klekamp und Samii (2007) in ihrer Arbeit über durchschnittliche Anamnesedauern von 7 ± 14 Monate bei malignen Astrozytomen. Für Patienten mit benignen Läsionen wird diese mit 38 ± 46 Monaten ungleich länger angegeben. Zudem verschlechtert sich der neurologische Zustand der Patienten mit malignen Astrozytomen rasch. So klagen die meisten zum Diagnosezeitpunkt bereits über schwere neurologische Funktionseinschränkungen (Cohen et al., 1989; Kim et al., 2001).

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen dabei Schmerzen, welche sowohl lokal als auch radikulär ausstrahlend sein können. Weitere Symptome sind Sensibilitätsstörungen in Form von Dysästhesien und Sensibilitätsverlust sowie Gangataxie, motorische Schwäche und, zumeist später, Blasen- und Mastdarmstörungen (Houten und Cooper, 2000; Jallo et al., 2001; Klekamp und Samii, 2007). Die Entwicklung eines Hydrocephalus spricht für eine schnell fortschreitende Tumorerkrankung, verbunden mit einer möglichen Tumorstreuung. Die genaue Entstehungsursache des Hydrocephalus bleibt allerdings unklar (Allen et al., 1998; Cohen et al., 1989; Klekamp und Samii, 2007).

1.2.5 Therapie und Prognose

In den letzten Jahren hat die chirurgische Behandlung von spinalen Ependymomen einen immer größeren Stellenwert erlangt. So liegt das heutige Therapieziel in der möglichst vollständigen Tumorresektion (Chang et al., 2000; Börm und Meyer, 2009). Eine solche gelingt bei diesen meist benignen und gut abgrenzbaren Läsionen häufig. So variieren die Raten von totalen Tumorentfernungen in der Literatur zwischen 69 % und 97 % (Klekamp und Samii, 2007).

Eine Strahlentherapie nach vollständiger Tumorextirpation wird allgemein nicht empfohlen (Antoniadis et al., 2005; Chang et al., 2002; Epstein et al., 1993; Lee et al., 1998; Schwartz und McCormick, 2000).

Die Strahlentherapie im Rahmen einer adjuvanten Therapie bleibt dabei den wenigen malignen Ependymomen, nicht resezierbaren Ependymomen sowie Fällen mit einer Tumorstreuung über den Liquor cerebrospinalis vorbehalten (Lee et al., 1998; Nishio et al., 2000; Ryu et al., 2003). Umstritten ist dabei der Einsatz einer postoperativen Radiatio nach subtotaler Tumorresektion benigner Ependymome.

Einige Arbeiten befürworten eine solche und berichten von einer guten lokalen Tumorkontrolle bzw. einem verlängerten Intervall bis zum Fortschreiten des Tumorwachstums (Chang et al., 2002; Wen et al., 1991). Andere berichten über hohe Rezidivraten trotz postoperativer Bestrahlung (Linstadt et al., 1989). So sehen beispielsweise Klekamp und Samii (2007) nach einer subtotalen Resektion von einer Bestrahlung ab und erwägen stattdessen eine Reoperation.

Indikationen für eine stereotaktische Radiochirurgie sind Fälle mit bestehenden Kontraindikationen für eine Operation, bei Residualtumoren sowie bei Tumorrezidiven (Ryu et al., 2003).

Die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung intramedullärer Ependymome ist noch nicht eindeutig definiert, so dass diese noch keinen Eingang in das Behandlungskonzept gefunden hat.

Intramedulläre Ependymome zeigen eine sehr viel bessere Prognose als jene mit intrakranieller Lokalisation. Die Gründe dafür liegen darin, dass sie weniger aggressiv sind und ein langsames, weniger infiltratives Tumorwachstum aufweisen als cerebral lokalisierte Ependymome. So kann insgesamt häufig eine vollständige Resektion erreicht werden (Klekamp und Samii, 2007; Lee et al., 1998). Klekamp und Samii (2007) berichten über 5-Jahres-Überlebensraten von 91 %. Allerdings können Ependymome aufgrund ihres langsamen Wachstums auch nach vielen Jahren noch rezidivieren.

Da selbst benigne Astrozytome ein infiltratives Wachstum aufweisen können, sind diese insgesamt sehr viel seltener als Ependymome einer radikalen Tumorentfernung zugänglich. Der traditionelle Behandlungsansatz beruht daher auf der Tumorbiopsie zur Sicherung der Diagnose verbunden mit einer sich anschließenden Bestrahlung (Epstein et al., 1992; Kim et al., 2001). In den letzten Jahren hat jedoch der Anteil der kompletten Astrozytomresektionen zugenommen, so dass das heutige Therapieziel in einer so weit wie möglichen chirurgischen Tumorreduktion besteht (Klekamp und Samii, 2007).

Allerdings sehen viele Operateure aufgrund der schlechten Prognose von malignen Astrozytomen und dem Risiko der Entwicklung schwerer postoperativer neurologischer Defizite von einer radikalen Tumorentfernung ab und empfehlen ein konservatives Vorgehen (Epstein et al., 1992; Houten und Cooper, 2000). Andere Arbeiten sehen hingegen auch für diese Läsionen den Versuch einer möglichst vollständigen Tumorentfernung gerechtfertigt (McGirt et al., 2008b; Nakamura et al., 2006).

Ungeklärt bleibt auch der Einsatz einer postoperativen Bestrahlung. Wenn auch der Einsatz in der Behandlung maligner Astrozytome weit verbreitet ist, so konnte der Nutzen einer solchen noch nicht ausreichend belegt werden (Nakamura et al., 2006).

Für niedergradige Astrozytome konnten einige Arbeiten ein gutes Outcome für eine ausschließliche chirurgische Entfernung ohne eine sich anschließende Radiatio zeigen (Epstein et al., 1992; Jallo et al., 2001). Viele Operateure betrachten dabei den postoperativen Verlauf auch von unvollständig entfernten benignen Astrozytomen als so gutartig, dass sie von einer Strahlentherapie absehen und ggf. eine Reoperation erwägen (Klekamp und Samii, 2007).

So bleibt nach Jallo et al. (2001) eine Strahlentherapie inoperablen Tumoren bzw. fortgeschrittenen Tumorerkrankungen vorbehalten. Andere Autoren schreiben der postoperativen Radiatio nach unvollständig entfernten benignen Astrozytomen hingegen eine bedeutende Rolle zu (Isaacson, 2000; Jyothirmayi et al., 1997).

Da maligne Astrozytome gehäuft zur leptomeningealen Tumorstreuung neigen, wird von einigen Autoren eine craniospinale Strahlentherapie in Betracht gezogen (Allen et al., 1998; Cohen, 1989, Isaacson, 2000). Andere Autoren erwägen eine Hochdosisradiatio, eine sogenannte Radiocordectomy, um das Überleben der Patienten zu verlängern (Shirato et al. 1995, Cohen et al. 1989).

Eine Chemotherapie wird für maligne Astrozytome als initiales Behandlungsregime zusätzlich zur Operation und Radiatio sowie in der Behandlung von Rezidiven empfohlen (Doireau et al., 1999, McGirt et al., 2008b; Nishio et al., 2000; Shirato et al., 1995). Nishio et al. (2000) diskutieren dabei einen möglichen positiven Einfluss einer Chemotherapie sowohl für maligne als auch für benigne Astrozytome.

Die Prognose von intramedullären Astrozytomen ist insgesamt schlechter als die von Ependymomen. Klekamp und Samii (2007) berichten über 5-Jahres-Überlebensraten von 63 %. Dabei unterschieden sich diese für niedriggradige und für maligne Astrozytome. So berichten Jyothirmayi et al. (1997) über 5-Jahres-Überlebensraten von 79 % bzw. Klekamp und Samii (2007) von 77 % für benigne Astrozytome entsprechend dem WHO-Grad I und II. Unter den Patienten mit malignen Astrozytomen wird diese mit 27 % deutlich geringer angegeben (Klekamp und Samii, 2007).

1.3 Hämangioblastome, Angiome, Cavernome

Hämangioblastome sind seltene, benigne vaskuläre Neoplasien. Sie treten spontan oder im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms (VHL) auf. Hierbei handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes Krankheitsbild, hervorgerufen durch eine Deletion bzw. Mutation eines Tumorsuppressorgens auf dem Chromosom 3p25-26 (Pluta et al., 2003). Die Von-Hippel-Lindau-Krankheit gehört im weitesten Sinne zu den sogenannten neurokutanen Syndromen. Sie manifestiert sich sowohl in den visceralen Organen als auch im ZNS, nicht aber an der Haut (Moskopp und Wassmann, 2005). Dabei treten mit der VHL-Krankheit assoziierte Hämangioblastome meist multipel auf (Ryu et al., 2003).

Spinale Arteriovenöse Malformationen (AVM) sind zwar seltene, aber wegen ihrer klinischen Relevanz sehr wichtige Gefäßfehlbildungen. Sie können als intradurale AVM (Typ I), mit Speisung durch rückenmarkversorgenden Arterien und perimedullärer venöser Drainage, als durale AV-Fistel (Typ II) oder als extradurale AVM (Typ III) mit extraduraler Versorgung und Drainage vorkommen. Intradurale AVM lassen sich weiter unterteilen in perimedulläre Fisteln, in den Glomustyp mit dem Synonym intramedulläres Angiom, welches der eigentlichen AVM entspricht, und in das juvenile Angiom. Gemeinsam sind ihnen Kurzschlüsse zwischen Arterien und Venen (Moskopp und Wassmann, 2005; Börm und Meyer, 2009).

Mit 80 % handelt es sich nach Moskopp und Wassmann (2005) am häufigsten um durale AV-Fisteln (dAFV). Je einen Anteil von 10 % bilden perimedulläre Fisteln und intramedulläre Angiome.

Cavernome sind chronisch-progressive vaskuläre Läsionen, welche von einer Vorläuferveränderung, wahrscheinlich einer Teleangiektasie, ausgehen und sich durch chronische Einblutung organisieren und wachsen (Börm und Meyer, 2009). Neben den sporadischen werden auch familiäre Formen mit multiplen Cavernomen des ZNS beschrieben (Klekamp und Samii, 2007).

1.3.1 Epidemiologie

Hämangioblastome repräsentieren 1,8 % bis 14,8 % aller intramedullären Tumoren (Van Velthoven et al., 2003). In 20-30 % der Fälle sind Hämangioblastome mit der VHL-

Krankheit assoziiert (Lee et al., 2003). Der Tumor tritt zumeist in der vierten Lebensdekade auf, wobei vor allem junge Männer betroffen sind (Lee et al., 2003).

Spinale vaskuläre Läsionen sind im Vergleich zu intrakraniellen Manifestationen mit 1-2 % sehr selten (Börm und Meyer, 2009). Unter den spinalen raumfordernden Prozessen haben intradurale AVM einen Anteil zwischen 4,5 % bis 11 %. Exakte Daten über die Häufigkeit der einzelnen AVM liegen dabei nicht vor (Moskopp und Wassmann, 2005).

Die häufigsten arteriovenösen Fehlbildungen stellen die durale AV-Fisteln dar. Diese manifestieren sich zumeist bei Männern zwischen der 5. und der 6. Lebensdekade, so dass eine erworbene Ätiologie vermutet wird (Sartor, 2001; Thron et al., 2001).

Intradurale AVM scheinen dagegen, u.a. aufgrund ihres frühen Manifestationsalters, kongenitaler Genese zu sein. So werden intramedulläre Angiome meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr symptomatisch (Börm und Meyer, 2009). Perimedulläre Fisteln und juvenile Angiome treten bereits im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter in Erscheinung, wobei die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist. Intradurale AV-Fisteln zeigen häufiger eine Verbindung zu anderen Gefäßanomalien. Seltener treten sie im Zusammenhang mit Phakomatosen wie dem Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom und genetischen Anomalien wie dem Rendu-Osler-Weber-Syndrom auf (Börm und Meyer, 2009).

Wenn auch mit der Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) die Anzahl der beschriebenen spinalen Cavernome in der Literatur angestiegen ist, so bleiben sie mit einer Häufigkeit von 3 % sehr seltene intramedulläre Pathologien (Klekamp und Samii, 2007). Symptomatisch werden die meisten Cavernome in der 3-4. Lebensdekade (Thron et al., 2001). In der Mehrzahl der Fälle sind Frauen betroffen (Klekamp und Samii, 2007).

1.3.2 Lokalisation

Spinale Hämangioblastome sind in 80 % der Fälle solitär und betreffen besonders das cervicale und das cervicothorakale Rückenmark (Sartor, 2001).

Dabei sind diese bevorzugt in den dorsalen, paramedianen, seltener in den anterioren oder zentralen Anteilen des Rückenmarks lokalisiert (Klekamp und Samii, 2007). Die meisten der spinalen Hämangioblastome befinden sich intramedullär. Davon sind 29 % komplett intramedullär lokalisiert und 52 % teilweise in das Rückenmark eingebettet (Pluta et al., 2003).

Nach Börm und Meyer (2009) sind die meisten intraduralen AVM cervicothorakal lokalisiert. Durale AV-Fisteln finden sich dagegen zumeist in den thorakalen und lumbalen Regionen (Behrens und Thron, 1999, Krings et al., 2006).

Die meisten Cavernome sind thorakal, auf der dorsalen Seite des Rückenmarks lokalisiert (Börm und Meyer, 2009).

1.3.3 Histopathologie

Hämangioblastome sind histologisch gutartige, hoch vaskularisierte Tumoren mit einer endothelialen und einer Stromazellkomponente. Meist sind sie von einer ausgeprägten Syrix begleitet (Schlegel et al., 2003).

Histologisch zeigt sich ein Netz kapillärer Gefäße, zwischen denen Stromazellen einzeln mit spindeligen Zytoplasma oder in Nestern mit rund-fettig-schaumigem Zytoplasma eingelagert sind (Paulus, 1995).

Arteriovenöse Malformationen (AVM) sind gekennzeichnet durch eine direkte Kommunikation zwischen Arterien und Venen, ohne ein dazwischen geschaltetes Kapillarbett. Die erweiterten zuführenden Arterien werden als Feeder bezeichnet und münden über ein oder mehrere Zentralgefäße in den Gefäßnidus, von dem aus sie die ebenfalls erweiterten Venen drainieren. Bei starken arteriellen Shuntvolumen kann es zu einer chronischen Minderperfusion von Anteilen des Rückenmarks (Steal-Effekt) kommen. Außerdem können Blutungen, Kongestionshyperämie und Ödeme zu neurologischen Symptomen führen (Poeck und Hacke, 2006).

Durale AV-Fisteln werden von kleinen duraversorgenden Gefäßen gespeist und von perimedullären Venen drainiert. Der arteriovenöse Kurzschluss entsteht an den Stellen, an denen die nach epidural drainierenden Wurzelvenen die Dura durchqueren. Da die Arte-

rialisierung der Vene rückenmarkwärts erfolgt, wird die venöse Drainage des Rückenmarks behindert (Koenig et al., 1989; Thron, 2001).

Intradurale AVM vom Glomustyp sind kompakte intramedulläre Angiome, mit meist mehreren arteriellen Zuflüssen, die aus der vorderen und hinteren spinalen Zirkulation entstehen. Die Drainage erfolgt über deutlich dilatierte und verlängerte Venen (Krings et al., 2006; Moskopp und Wassmann, 2005). Diese Malformationen sind zumeist intramedullär lokalisiert, wobei der oberflächlich gelegende Nidus auch bis in den Subarachnoidalraum reichen kann (Krings et al., 2006).

Perimedulläre Fisteln sind direkte arteriovenöse Kurzschlüsse ohne Nidus. Sie sind auf der Oberfläche des Rückenmarks perimedullär lokalisiert und besitzen nur selten intramedulläre Komponenten. Sie werden von radikulomedullären Arterien versorgt, die Drainage erfolgt über oberflächliche perimedulläre Venen (Krings et al., 2006; Moskopp und Wassmann, 2005).

Juvenile Angiome besitzen mehrere arterielle Zufuhren aus verschiedenen Versorgungsgebieten. Der Nidus ist oft groß und kann das Myelon so weit verbreitern, dass es den Durasack vollständig ausfüllt. Sie finden sich überwiegend intramedullär lokalisiert (Börm und Meyer, 2009).

Cavernome sind gut umschriebene, maulbeerartige Läsionen, die mit Hämosiderin gefärbt sind. Sie bestehen aus dicht gepackten, kapillar-ähnlichen Gefäßen, die ohne zwischengeschaltetes Rückenmarksgewebe aneinander grenzen. Die abnormen Gefäße sind weitlumig, besitzen ein einreihiges Epithel und zeigen oft Fibrosen, Verkalkungen und Thrombosen (Jallo et al., 2006; Paulus, 1995).

1.3.4 Klinische Symptomatik

Wenn auch Hämangioblastome zu den gutartigen Neubildungen zählen, so können sie durch ihre Größe und Lokalisation sowie durch eine begleitende Syrinx bzw. durch ein begleitendes Ödem zu erheblichen neurologischen Defiziten führen (Lonser und Oldfield, 2006; Van Velthoven et al., 2003).

Zu den initialen Symptomen zählen Schmerzen und Veränderungen der Sensibilität.

Aufgrund der bevorzugten Lokalisation in den dorsalen Anteilen des Rückenmarks kommt es dabei frühzeitig zu einem Verlust der Tiefensensibilität (Lee et al., 2003). Außerdem treten motorische Defizite, Dysästhesien und Sphinkterstörungen auf. Die durchschnittliche Dauer der Entwicklung der Symptomatik wird von Klekamp und Samii (2007) mit 39 ± 41 Monate angegeben. Dabei zeigten Patienten mit der VHL-Krankheit eine kürzere Anamnesedauer als Patienten mit sporadischen Hämangioblastomen (19 ± 23 versus 51 ± 48 Monate). Sehr selten manifestieren sich Hämangioblastome akut im Rahmen einer intramedullären Blutung. Allerdings können die Patienten auch asymptomatisch bleiben (Lee et al., 2003).

Blutungen sind bei duralen AV-Fisteln sehr selten. Vielmehr kommt es aufgrund der venösen Zirkulationsstörung, verbunden mit einer Erhöhung des spinalen Venendrucks, zu einer chronischen spinalen Hypoxie (Sartor, 2001). So zeigen durale AV-Fisteln zunächst unspezifische Symptome wie Gefühlsstörungen mit Taubheit und Thermodyästhesien, seltener sind Schmerzen der Muskeln, der Beine und des Rückens. Mit zunehmendem sensomotorischen Querschnittsyndrom kommt es zum Auftreten von Potenz- und Sphinkterstörungen. Der Verlauf ist dabei meist langsam progredient, seltener kommt es zu einer akuten oder intermittierenden Verschlechterung bis hin zur plötzlichen Paraplegie. Bei einer Stauungsmyelopathie der Cervicalregion kommt es zu einer progressiven Tetraparese (Thron, 2001).

Intramedulläre Angiome manifestieren sich meist durch eine subarachnoidale oder intramedulläre Blutung, welche zu einem akuten neurologischen Defizit führen. Außerdem können sie allein durch eine Stauungsmyelopathie symptomatisch werden (Krings et al., 2006). Unbehandelt werden diese Patienten innerhalb weniger Jahre paraplegisch (Börm und Meyer, 2009).

Juvenile Angiome manifestieren sich entweder mit einer Blutung oder mit einer progressiven Myelopathie. Ohne Therapie schreiten die Symptome weiter fort.

Aufgrund multipler Feeder und des hohen Flusses kann es außerdem zu einer erheblichen kardialen Belastung kommen (Börm und Meyer, 2009).

Perimedulläre Fisteln manifestieren sich meist durch eine Subarachnoidalblutung, können aber auch zu einer venösen Stauung führen (Krings et al., 2006).

Intramedulläre Cavernome können asymptomatisch sein. Allerdings verursachen sie insgesamt häufiger als intrakraniell lokalisierte neurologische Symptome (Jallo et al., 2006). So kommt es zu einem sensomotorischen Defizit, welches typischerweise einige Stunden nach Beginn der Schmerzen auftritt. Der klinische Verlauf ist dabei variabel. So kann es zu einer akut einsetzenden Symptomatik bis hin zu Quadriplegie aufgrund einer großen Blutung kommen (Krings et al., 2006). Das Blutungsrisiko von Cavernomen wird dabei in der Literatur mit 1,4 % bis 4,5 % pro Jahr angegeben (Jallo et al., 2006). Andere Patienten zeigen ein langsames Fortschreiten der neurologischen Symptome, hervorgerufen durch eine zunehmende reaktive Gliosebildung oder wiederholte Mikroblutungen, welche allmählich zu einem Wachstum des Cavernoms führen (Jallo et al., 2006; Klekamp und Samii, 2007).

1.3.5 Therapie und Prognose

Die operative Entfernung ist die Methode der Wahl in der Behandlung von intramedullären Hämangioblastomen (Klekamp und Samii, 2007). Das hohe Risiko einer intraoperativen Blutung erlaubt allerdings nicht immer eine vollständige Tumorentfernung (Boström et al., 2008; Klekamp und Samii, 2007; Lee et al., 2003).

Ungeklärt sind der Zeitpunkt der Operation sowie die Operationsindikationen. Dies gilt insbesondere für asymptomatische Hämangioblastome, deren Wachstumsverhalten sich im Spontanverlauf nicht vorhersagen lässt, sowie für multiple Hämangioblastome im Rahmen des VHL-Syndroms (Van Velthoven et al., 2003). Ein chirurgisches Vorgehen sehen die meisten veröffentlichten Arbeiten für symptomatische Patienten sowie für Fälle mit zunehmenden Tumorwachstum im Follow-up vor (Boström et al., 2008).

Die Langzeitergebnisse von operierten Patienten sind sehr gut (Conway et al., 2001; Gläsker et al., 2005; Lonser und Oldfield, 2006). So können nach einer Operation Tumorkontrollraten von bis zu 90 % erreicht werden (Börm und Meyer, 2009). Allerdings werden in der Literatur Rezidivraten von bis zu 25 % beschrieben (Pietilä et al., 2000). Das postoperative Outcome für Patienten mit dem VHL-Syndrom unterscheidet sich dabei nicht von dem sporadisch auftretender Hämangioblastome. Langfristig wird die Prognose der VHL-Patienten allerdings von ihren extraspinalen Manifestationen bestimmt (Klekamp und Samii, 2007; van Velthoven et al., 2003).

Die Radiochirurgie bietet eine Therapiemöglichkeit für Patienten mit multiplen oder rezidivierenden Hämangioblastomen, bei Tumorresiduen bzw. in Fällen, in denen ein operativer Eingriff nicht möglich ist (Pietilä et al., 2000; Ryu et al., 2003; Börm und Meyer, 2009).

Eine konventionelle Bestrahlung wird für diese Läsionen nicht mehr empfohlen (Klemp und Samii, 2007).

Spinale durale arteriovenöse Fisteln können mittels Embolisation der Fehlverbindung oder durch deren operative Ausschaltung behandelt werden (Thron et al., 2001). Allerdings ist der Wurzepunkt schwierig interventionell zu erreichen, so dass mittels Embolisation bis zu einem Drittel der duralen Fisteln nicht ausgeschaltet werden können (Moskopp und Wassmann, 2005; Börm und Meyer, 2009).

In der Therapie intramedullärer Angiome stellt die endovaskuläre Embolisation die Behandlungsmethode der Wahl dar. Berichte über operative Verschlüsse dieser Läsionen sind aufgrund des hohen intraoperativen Risikos selten. Boström et al. (2009) sehen eine operative Entfernung als eine mögliche Therapieoption, insbesondere für dorsal lokalisierte Angiome bzw. in Fällen, in denen diese nur schwer einer endovaskulären Embolisation zugänglich sind.

Bei juvenilen Angiomen ist eine chirurgische oder eine interventionelle Therapie ohne zusätzliche neurologische Defizite selten möglich (Börm und Meyer, 2009).

Für kleinere perimedulläre Fisteln ist die mikrochirurgische Unterbrechung der pathologischen Verbindung zwischen Arterie und Vene die Therapie der Wahl. Eine Embolisation ist schwierig, weil perimedulläre Fisteln von Spinalarterien versorgt werden, und wird lediglich für größere Fisteln empfohlen, die meist mehrere Feeder besitzen. So besteht die Therapie großer Fisteln in der Embolisation oder Chirurgie bzw. aus einer Kombination beider Verfahren (Sartor, 2001; Börm und Meyer, 2009).

Durch die Radiochirurgie können eventuell einige AVM behandelt werden. Allerdings liegen nur wenige Berichte hierüber vor (Kikuchi und Myasaki, 1998). Damit beschränkt sich die Therapie spinaler AVM auf die Kombination von mikrochirurgischen und endovaskulären Techniken.

Klinisch erholen sich Patienten mit perimedullären Fisteln oder duralen AV-Fisteln sehr gut. So tritt laut Thron (2001) nach Ausschaltung der duralen AV-Fistel zumeist eine Stabilisierung des klinischen Zustandes ein. Allerdings kann es nach allen Behandlungsformen zu Rezidiven der Fistel kommen (Moskopp und Wassmann, 2005).

Im Gegensatz dazu verschlechtern sich Patienten mit Angiomen postoperativ zunächst, erholen sich dann allerdings zumindest wieder auf den Ausgangszustand (Moskopp und Wassmann, 2005).

Da sich die neurologischen Defizite in der Regel ohne Therapie nicht dauerhaft zurückbilden, sondern chronisch oder schrittweise weiterentwickeln, ist das vorrangige Therapieziel in der Behandlung symptomatischer Cavernome die chirurgische Entfernung (Jallo et al., 2006; Börm und Meyer, 2009).

Für inzidentelle bzw. asymptomatische Cavernome verhält es sich hingegen kontrovers. Jallo et al. (2006) sehen für diese Läsionen von einer Operation aufgrund des Risikos der postoperativen Schmerzentwicklung ab. Andere Autoren empfehlen eine chirurgische Entfernung für inzidentelle Cavernome, wenn sie im posterioren Bereich des Rückenmarkes lokalisiert und somit leichter zugänglich sind (Klekamp und Samii, 2007).

Insgesamt haben intramedulläre Cavernome eine erfreuliche Prognose. Eine komplette Resektion gelingt in den meisten Fällen (Klekamp und Samii, 2007). Jallo et al. (2006) berichten in ihrer Arbeit darüber, dass 92 % der operierten Patienten langfristig in ihrem neurologischen Zustand stabil blieben bzw. sich verbesserten.

1.4 Metastasen

Spinale intramedulläre Metastasen werden bei nur 2 % aller Patienten mit einer systemischen Carcinomkrankung beobachtet und stellen somit eine seltene Komplikation dieser dar (Gasser et al., 2005).

1.4.1 Epidemiologie

Der Anteil der Metastasen unter den intramedullären Tumoren beträgt 2 % (Raco et al., 2005).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren, wobei nach Mut et al. (2005) etwas mehr Männer betroffen sind.

1.4.2 Lokalisation

Das Cervical- und Thorakalmark sowie die Lumbalregion sind gleichermaßen betroffen (Mut et al., 2005)

1.4.3 Histopathologie

Den häufigsten Primärtumor intramedullärer Metastasen bildet mit 54 % das Lungencarcinom, allen voran das kleinzellige Bronchialcarcinom. Es folgen das Mammacarcinom mit 13 %, das maligne Melanom mit 9 %, das Lymphom mit 5 % und das Nierenzellcarcinom mit einem Anteil von 4 % (Mut et al., 2005).

Die Metastasierung erfolgt dabei hauptsächlich hämatogen über das arterielle Gefäßsystem oder, im Rahmen einer intraabdominellen Druckerhöhung, durch eine retrograde Infiltration des mit der Vena cava inferior in Verbindung stehenden vertebralen Venenplexus (Batson-Plexus). Beschrieben wird außerdem eine direkte Ausbreitung über die Nervenwurzeln bzw. entlang der Perineuralscheiden (Lee et al., 2007; Sutter et al., 1998). Das Auftreten von multiplen intramedullären Metastasen ist selten (Klekamp und Samii, 2007).

Intramedulläre Metastasen können von einer Syrinx oder von intramedullären Hämorrhagien begleitet sein. Metastasen grenzen sich im Vergleich zu malignen Gliomen scharf gegen das umgebende, ödematos und reaktiv gliotisch veränderte Gewebe ab. Der histopathologische Befund der Metastasen stimmt häufig mit dem Primärtumor überein, so dass die mikroskopische Untersuchung Hinweise auf die Art und Lokalisation des Primärtumors liefert. Dabei zeigen sich zumeist deutliche Malignitätskriterien wie eine gesteigerte Mitoseaktivität, Tumorgewebsnekrosen und Gefäßproliferate (Schlegel et al., 2003).

1.4.4 Klinische Symptomatik

Zumeist manifestieren sich die Symptome der spinalen Metastasierung Monate bis Jahre nach Diagnosestellung des Primärtumors und sind somit meist Ausdruck eines bereits fortgeschrittenen Tumorleidens. Seltener handelt es sich bei der Diagnosestellung um die Primärmanifestation eines noch nicht bekannten Tumorleidens. So findet sich bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine systemische Metastasierung. Bei 35 % der Patienten lassen sich zusätzlich Hirnmetastasen und bei einem Viertel eine begleitende leptomeningeale Carcinomatose feststellen (Lee et al., 2006; Marquart et al., 2007, Mut et al., 2005).

Zu den häufigen Symptomen intramedullärer Metastasen zählen Schmerzen und eine zumeist asymmetrisch verteilte Schwäche, gefolgt von Parästhesien sowie Blasen- und Mastdarmstörungen. Weitere Symptome sind ein vermindertes Sensibilitätsempfinden unterhalb des Niveaus der Schädigung, das Auftreten pathologischer Reflexe sowie die Entwicklung eines Brown-Séquard-Syndroms (Lee et al., 2006; Sutter et al., 1998).

Charakteristisch für intramedulläre Metastasen ist dabei die rasche Progredienz, mit der sich die neurologischen Defizite entwickeln. Als Ursache wird die rasche Zunahme der Tumorgröße, verbunden mit der geringen Reservekapazität des Rückenmarks, angesehen. So kommt es nach Lee et al. (2007) bei nahezu der Hälfte der Patienten innerhalb von Tagen bis Wochen nach Beginn der Symptomatik bereits zur Ausbildung eines Brown-Séquard-Syndroms bzw. zu einer vollständigen Querschnittssymptomatik. Damit unterscheiden sie sich von primär intramedullären Tumoren, welche in der Regel durch eine langsame Progredienz der neurologischen Symptomatik gekennzeichnet sind (Gasser et al., 2005; Mut et al., 2005).

1.4.5 Therapie und Prognose

Grundsätzlich umfasst die Behandlung von intramedullären Metastasen die Möglichkeit der Operation, der fraktionierten Bestrahlung sowie einer systemischen Chemotherapie. Dabei sind die unterschiedlichen Therapieoptionen, insbesondere das Ausmaß der Tumoresektion, Gegenstand kontroverser Diskussionen in der Literatur.

In Anbetracht der Tatsache, dass sich die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium des Primärtumors mit einem deutlich reduzierten Gesundheitszustand und ausgeprägten neurologischen Defiziten befindet, sehen viele Autoren von einem aggressiven Therapieregime ab (Gasser et al., 2005; Mut et al., 2005; Shin et al., 2009). Außerdem ist nach Parik und Heron (2009) eine vollständige Metastasenresektion, auf die meist ein Rezidiv folgt, nur schwer zu erreichen. So besteht das operative Therapieziel weniger in einer radikalen Tumorextirpation als in der Dekompression des funktionell intakten medullären Gewebes, der histologischen Diagnosesicherung und einer sich anschließenden Bestrahlung bzw. Chemotherapie (Klekamp und Samii, 2007).

Andere Autoren sehen den Versuch einer radikalen Tumorentfernung als durchaus gerechtfertigt an. Dies gilt für zuvor nicht diagnostizierte bzw. gut kontrollierbare Primärtumoren sowie für nicht strahlensensible Tumoren wie das Nierenzellcarcinom oder das Melanom (Lee et al., 2007; Marquart et al., 2007; Mut et al., 2005; Sutter et al. 1998).

Da die Primärtumoren der häufigsten intramedullären Metastasen strahlensensibel sind, wird eine fraktionierte Bestrahlung mit oder ohne begleitende Steroidtherapie im Allgemeinen empfohlen. Dies gilt insbesondere für Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Ziel der Bestrahlungstherapie ist es, ein weiteres Tumorwachstum sowie ein Fortschreiten der neurologische Defizite zu verhindern (Klekamp und Samii, 2007; Marquart et al., 2007; Mut et al., 2005).

Eine weitere Therapieoption in der Behandlung von intramedullären Metastasen bildet die Radiochirurgie bzw. die stereotaktische fraktionierte Radiotherapie. Eine solche kann ergänzend zur Operation und Bestrahlung bzw. als alternatives initiales Behandlungsregime für einzelne Metastasen im Rückenmark durchgeführt werden. Indikationen bilden u.a. Metastasen von Nierenzell-, Mamma-, Lungen-, Colon- und Prostatacarcinomen (Wowra et al., 2009).

In der Literatur wird ein positiver Effekt der Radiochirurgie in der Behandlung von einzelnen spinalen Metastasen bezüglich der Schmerz- und Tumorkontrolle sowie auf den neurologischen Zustand der Patienten beschrieben (Ryu et al., 2004; Shin et al., 2009).

Die Prognose der Patienten mit intramedullären Metastasen ist insgesamt schlecht. So wird die mittlere Überlebenszeit mit drei bis vier Monaten nach Diagnosestellung angegeben (Lee et al., 2007; Marquart et al., 2007; Mut et al., 2005).

1.5 Diagnostische Methoden

In der Diagnostik spinaler Tumoren stehen eine sorgfältige Anamneseerhebung sowie eine ausführliche klinische Untersuchung an erster Stelle. Jedoch lässt der neurologische Untersuchungsbefund nur auf eine ungefähre Lokalisation des vermuteten spinalen Tumors schließen. Die genaue topographische Zuordnung bezüglich Höhenlokalisierung, Lage im Querschnitt und Längsausdehnung des Tumors, d.h., über wie viele Segmente sich dieser erstreckt, erfordert weiterführende bildgebende Untersuchungen.

Gegenüber den bildgebenden Verfahren tritt die Bedeutung der Liquorpunktion in der Diagnostik spinaler Tumoren deutlich in den Hintergrund. Meist findet sich in der laborchemischen Analyse ein sogenannter Stopliquor, d.h. eine unspezifische Eiweißerhöhung unterhalb der Raumforderung bei normaler Zellzahl als Ausdruck einer Liquorzirkulationsstörung (Masuhr und Neumann, 2007; Poeck und Hacke, 2006). In der Liquorzytologie sollte nach Tumorzellen gesucht werden.

1.5.1 Bildgebende Verfahren

Der Wert bildgebender Verfahren in der Diagnostik intramedullärer Tumoren ist ungleich höher.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt die Methode der Wahl in der Diagnostik intramedullärer Tumoren dar. Gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren liegt der Vorteil der MRT darin, dass sich Läsionen in beliebigen Ebenen darstellen lassen. Damit können gerade pathologische Prozesse der Weichteile sicher eingegrenzt und lokalisiert werden. So lassen sich intramedulläre Tumoren bereits in einem sehr frühen Stadium diagnostizieren (Börm und Meyer, 2009). Auch in der Diagnostik vaskulärer Erkrankungen stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) das wichtigste nichtinvasive bildgebende Verfahren dar. Hier können sowohl ischämische Läsionen als auch intramedulläre, sub- oder epidurale Blutungen direkt nachgewiesen werden (Sartor, 2001).

Anhand der Kontrastmittelanreicherung können außerdem Informationen über die Vaskularisierung des Tumors gewonnen werden. Ein homogenes bzw. inhomogenes KM-Enhancement kann zudem in der Differenzierung zwischen Ependymomen, Astrozytomen und Hämangioblastomen helfen. Außerdem spricht ein inhomogenes KM-Enhancement für einen anaplastischen oder malignen Tumor (Klekamp und Samii, 2007).

In der Computertomographie (CT) lassen sich insgesamt spinale Läsionen sehr viel seltener als intrakranielle Tumoren entdecken, so dass ein negatives Nativ- oder Kontrastmittel-CT einen intraspinalen Herd nicht ausschließt (Sartor, 2001).

Die Myelographie ist dagegen sehr sensitiv für intraspinale Raumforderungen. Allerdings stellt diese ein invasives Verfahren dar, welches nur selten eine weitere Differenzierung erlaubt (Sartor, 2001).

Beide Verfahren bleiben Patienten vorbehalten, die einer MRT nicht zugänglich sind (Moskopp und Wassmann, 2005).

Die spinale Angiographie stellt ebenfalls eine invasive Untersuchungsmethode dar, welche in der Tumordiagnostik nur selten, z.B. bei Verdacht auf ein Hämangioblastom, erforderlich ist (Sartor, 2001). Indiziert ist eine spinale Angiographie des Weiteren, wenn Klinik, MRT und Myelographie den Verdacht auf eine durale AV-Fistel oder AV-Malformation nahelegen. Anhand des angiographischen Befundes erfolgt die Klassifikation der Läsionen nach ihrer Lokalisation, ihrem arteriellem Zufluss und der venösen Drainage (Sartor, 2001).

Eine Röntgennativaufnahme der Wirbelsäule dient der Beurteilung der knöchernen Strukturen der Wirbelsäule sowie der Abschätzung der Stabilität der betroffenen Segmente. Nur selten lassen sich allerdings mit dieser Technik indirekte radiologische Hinweise auf einen intramedullären Tumor finden (Klekamp und Samii, 2007; Sartor, 2001).

1.6 Elektrophysiologisches Monitoring

1.6.1 Allgemeines

Die elektrophysiologische Diagnostik stellt eine spezielle Form der Funktionsdiagnostik des zentralen Nervensystems dar. Durch die Ableitung evozierter Potentiale (EP) lassen sich die absteigenden motorischen Bahnen des Rückenmarks, insbesondere der Tractus corticospinalis und das propriospinale motorische System, sowie die aufsteigenden epikritisch-somatosensiblen Bahnen beurteilen (Börm und Meyer, 2009). Ein intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring erlaubt eine kontinuierliche Verlaufsbeurteilung, bei der Potentialänderungen mit den intraoperativ abgeleiteten Ausgangswerten verglichen und erfasst werden. Ihr Vorteil gegenüber der Bildgebung liegt in der hohen zeitlichen Auflösung (Börm und Meyer, 2009; Moskopp und Wassmann, 2005).

Motorisch evozierte Potentiale (MEP) dienen dabei der Überwachung der motorischen Bahnen. Da die Morphologie der mMEPs, ebenso wie ihre Amplitude und Latenzverzögerungen, auch bei gesunden Patienten sehr variable Parameter sind, erfolgt die Beurteilung der mMEPs in der Regel qualitativ, d.h., es wird nur das Vorhandensein bzw. der Verlust der Potentiale beurteilt (Kothbauer et al., 1998; Sala et al., 2007). Die Analysezeit wird mit 50 bis 100 ms angegeben (Börm und Meyer, 2009).

Eine andere Möglichkeit bietet die Ableitung von absteigenden spinalen Summenaktionspotentialen bereits nach einzelnen Stimulationspulsen über sub- oder epidurale Elektroden (D-Wellen, spinale MEP). Diese Ableitungen zeigen nur geringe Variationen in ihren Amplituden, so dass neben dem Vorhandensein der Potentiale auch die Latenz, d.h. der Abstand in ms zwischen Stimulus und dem Gipfel der evozierten Welle, sowie die Amplitude der Welle in μV beurteilt werden können. Dabei warnen Amplitudenminderungen von 30-50 % vor einem neuen motorischen Defizit, während eine dauerhafte Abnahme der Amplituden um mehr als 50 % eine bleibende Lähmung vorhersagt. Die Analysezeit der D-Wellen wird mit 20 ms angegeben (Börm und Meyer, 2009).

Für die Überwachung der somatosensiblen spinalen Bahnen dienen somatosensibel evozierte Potentiale (SEP), welche die Hinterstrangbahnen monitoren. Dabei werden Amplitudenminderungen um 30-50 % sowie Latenzverzögerungen um 15 % als signifi-

kante Hinweise auf eine drohende Schädigung angesehen. Die Analysezeit für SEPs beträgt 50 bis 100 ms (Börm und Meyer, 2009).

1.6.2 Elektrophysiologie bei spinalen Tumoren

Ziel eines intraoperativen Neuromonitorings ist es, eine maximale Tumorentfernung bei Minimalisierung des Risikos der Entwicklung neurologischer Defizite zu erreichen (Sala et al., 2007). So sind insbesondere Resektionen von infiltrativ wachsenden Tumoren, wie Astrozytome und infiltrierende Metastasen, mit einem hohen Risiko einer operationsbedingten Schädigung des Tractus corticospinalis verbunden. Eine deutliche Verschlechterung der MEPs ohne Erholung nach einer Wartezeit sollte hierbei zu einem Resektionsstopp führen, bevor es zu bleibenden neurologischen Ausfällen kommt. Stabile MEPs hingegen rechtfertigen eine weiterreichende Tumorsektion und können somit zu einer Maximierung der Tumorsektion beitragen (Börm und Meyer, 2009).

Bei der Entfernung gut abgrenzbarer Läsionen wie Cavernomen dient das Neuromonitoring hauptsächlich der Prävention indirekt operationsbedingter Schäden des Rückenmarks z.B. durch ausgeprägte Manipulationen oder durch zu große Hitzeeinwirkung im Rahmen der Koagulation (Börm und Meyer, 2009).

In der operativen und endovaskulär-interventionellen Behandlung spinaler AV-Malformationen ermöglicht die Ableitung intraoperativer Potentiale die Einschätzung der Auswirkungen einer Gefäßunterbrechung. So soll ein drohendes neurologisches Defizit durch eine zu proximale Gefäßokklusion verhindert werden (Börm und Meyer, 2009).

In der Vergangenheit war es nur möglich, SEPs abzuleiten. Da bei Operationen von intramedullären Tumoren die motorischen und sensiblen Bahnen aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation auch getrennt voneinander geschädigt werden können, sind diese in der Beurteilung der Willkürmotorik nur bedingt aussagekräftig (Morota et al., 1997). Weiterhin bleibt bei der Ableitung somatosensibler Potentiale zu beachten, dass die Signale gemittelt werden müssen. Diese Aktualisierung dauert mindestens 10-40 s, so dass eine mögliche Schädigung mit einer zeitlichen Verzögerung angezeigt wird, in der es bereits zu einer irreversiblen Schädigung gekommen sein kann (Costa et al., 2007; Sala et al., 2007). Ein alleiniges Monitoring der somatosensiblen Bahnen bleibt somit Fällen vorbehalten, bei denen die Ableitung intraoperativer MEPs aus z.B. technischen Gründen o-

der aufgrund einer ausgeprägten motorischen Schädigung nicht möglich ist (Börm und Meyer, 2009; Sala et al., 2007).

Der Vorteil in der Ableitung von mMEPs liegt nach Costa et al. (2007) darin, dass diese eine größere Amplitude als SEPs aufweisen und so die Signale nicht gemittelt werden müssen. Dadurch können diese aufgenommen und kontinuierlich aktualisiert werden mit einer Rate von 1-2 Hz. Diese schnelle Rückmeldung ermöglicht die rasche Erkennung einer möglichen Schädigung der motorischen Bahnen, bevor irreversible Schäden eingetreten sind (Deletis und Sala, 2008). Des Weiteren kann die Motorik der einzelnen Extremitäten eingeschätzt werden (Costa et al., 2007). Spinale MEPs erlauben ebenfalls durch hohe Stimulationsraten von 0,5 bis 2 Hz und dadurch, dass Antworten auf einzelne Stimulationspulse registriert werden, eine schnelle Rückmeldung in praktisch „Echt-Zeit“ (Kothbauer et al., 1998).

Obwohl der kombinierte Gebrauch von mMEPs, D-waves und SEPs allgemein empfohlen wird, ist noch nicht klar, welche Methode und welche Warnkriterien mit der größten Zuverlässigkeit sowohl eine aggressive Tumorentfernung ermöglichen als auch langfristig den neurologischen Zustand der Patienten bewahren können (Sala et al., 2007).

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Es existieren in der Behandlung intramedullärer Tumoren nach wie vor keine einheitlichen Therapiestrategien. Da es sich bei diesen Tumoren um sehr seltene Läsionen handelt, ist es schwierig, ausreichend vergleichende Behandlungsfälle bezüglich ihrer langfristigen Therapieergebnisse zu erhalten. So herrscht Unsicherheit insbesondere über den Zeitpunkt und das Ausmaß der Tumoresektion sowie über die damit verbundenen funktionellen Ergebnisse. Ebenso ist der adäquate Einsatz einer postoperativen Strahlen- und Chemotherapie ungeklärt. Wichtig erscheint es daher, langfristige Follow-up Daten, die sich mit diesen Komponenten beschäftigen, zu erlangen.

Die vorliegende Arbeit untersucht dabei retrospektiv an einer Serie von intramedullären Tumoren aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn die Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmodalitäten in der Therapie intramedullärer Tumoren.

Dabei werden der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf das progressionsfreie Überleben bzw. auf das neurologische Outcome sowie der Nutzen adjuvanter Therapiemaßnahmen und des intraoperativen Monitorings untersucht. Ziel ist es, prognostische Faktoren, die das Überleben der Patienten und ihren langfristigen neurologischen Zustand beeinflussen, zu evaluieren und so eine sichere und erfolgreiche Strategie in der Behandlung intramedullärer Tumoren zu benennen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientendaten

2.1.1. Aquisition der Patientendaten

Die Auswahl des Patientenpools erfolgte anhand der Operationsdatenbank der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn. In dieser werden die Informationen von Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), welche seit dem Jahr 1990 in der Bonner Neurochirurgie operiert wurden, verschlüsselt gespeichert. Dabei wird neben der Art der Operation auch die jeweilige Lokalisation der Tumoren im ZNS erfasst. So wurden aus den dort aufgeführten spinalen Operationen jene mit intramedullärer Tumorlokalisierung herausgefiltert.

Für eine genaue Datenerhebung wurden anschließend die entsprechenden stationären und ambulanten Akten der ausgewählten Patienten aus dem Klinikarchiv angefordert. Diese enthielten neben den Operationsberichten die histologischen und elektrophysiologischen Befunde sowie den Aufnahmebefund, den Entlassungsbrief und Berichte über den weiteren ambulanten Verlauf.

Eine weitere Möglichkeit der Informationsgewinnung bot das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS). Mit Hilfe dieser klinikinternen Datenbank gelang es, seit dem Jahr 2004 die jeweilige weiterbehandelnde Klinik herauszufinden und Einsicht in die entsprechenden Krankenakten zu erlangen.

Erfasst wurden dabei Operationen im Zeitraum von 1987 bis 2007. In dieser Zeit unterzogen sich 75 Patienten, davon 38 Männer, 32 Frauen und 5 Kinder, einer Operation aufgrund einer intramedullären Raumforderung in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn.

Da sich in der Literatur die Krankheitsverläufe für Kinder deutlich von denen Erwachsener unterscheiden, wurden die 5 Kinder nicht mit in die Studie eingeschlossen. So entstand ein Patientenkollektiv aus 70 Patienten, welches retrospektiv untersucht wurde.

Die Patientenakten wurden zunächst nach Tumorhistologie sortiert.

Als Standardtherapie galt für alle Patienten, sofern möglich, die komplette Tumoresektion in mikrochirurgischer Technik inklusive Einsatz des Ultraschall-Dissektors CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator). Entsprechend der Tumorlokalisierung wurde standardmäßig ein dorsaler Operationszugang gewählt. Nur ein Patient mit einem Ependymom WHO-Grad II hatte sich bereits zuvor einer Tumoresektion unterzogen.

In allen Fällen wurde Tumorgewebe zur histopathologischen Untersuchung gewonnen und, sofern sinnvoll, entsprechend der Graduierung der World Health Organisation (WHO) durch das Institut für Neuropathologie sowie durch das Hirntumor-Referenzzentrum der Universitätsklinik Bonn klassifiziert.

2.1.2 Erfassung der Patientendaten

Um die Daten der Patienten erfassen zu können, wurde eine Excel-Tabelle erstellt. In dieser wurden neben dem Namen und Geschlecht der Patienten das Geburtsdatum sowie das Datum der Operation(en) und das Alter der Patienten zum Zeitpunkt dieser, der histologische Befund mit WHO-Graduierung, die Lokalisation des Tumors bezogen auf die Wirbelkörperhöhe, die Anzahl der betroffenen Wirbelkörperabschnitte und das Ausmaß der Tumorentfernung vermerkt. Weiterhin wurden Spalten für eine ggf. durchzuführende neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie bzw. Strahlentherapie eingerichtet. In diesen wurde neben den entsprechenden Chemotherapeutika die jeweilige Bestrahlungsdosis eingetragen.

Des Weiteren wurde der Zeitraum zwischen Beginn der Symptomatik und entsprechender Diagnosestellung erfasst. Außerdem wurde die Durchführung bildgebender Verfahren in Form eines CTs bzw. eines MRTs festgehalten. Ferner wurden in der Tabelle ggf. aufgetretene Rezidive mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung vermerkt.

Als progressionsfreies Überleben wurde der Zeitraum nach der Operation definiert, in welchem bei den behandelten Patienten kein Progress des Tumorleidens aufgetreten ist. Unter Progress versteht man jegliche klinische und radiologische Zeichen eines Tumorzidivs bzw. eines fortschreitenden Tumorwachstums, verbunden mit einer dauerhaften Verschlechterung des klinischen Zustandes oder mit dem Tod des Patienten. Das progressionsfreie Überleben wurde als Anzahl der Monate in einer entsprechenden Spalte festgehalten.

Des Weiteren erfolgte eine Einstufung des neurologischen Zustandes aller Patienten nach Frankel und McCormick (Frankel et al., 1969; McCormick et al., 1990). Dabei wurden beide Einstufungen sowohl prä- und postoperativ als auch im weiteren zeitlichen Verlauf des Follow-up festgehalten.

Die Indizes nach Frankel und McCormick erfassen den Neurostatus der Patienten mit einer Schädigung des Rückenmarks und die damit verbundenen sensiblen und motorischen Funktionseinbußen. Beide Klassifikationen dienen dazu, den neurologischen Zustand der Patienten objektiv einzuschätzen und diese somit vergleichen zu können.

Die Einstufung von Frankel unterscheidet 5 Grade, wobei Stufe A einer kompletten Lähmung und Stufe E einer normalen sensiblen und motorischen Funktion entspricht. Diese Einteilung basiert auf den Ergebnissen des klinischen Untersuchungsbefundes und dient bei spinalen Verletzungen der Unterscheidung zwischen einer kompletten und einer inkompletten Querschnittssymptomatik. So werden allerdings Funktionseinschränkungen der oberen Extremitäten im Rahmen einer Schädigung des Cervicalmarks nicht erfasst. Daher erfolgte die Einteilung des neurologischen Status der Patienten nach dem Frankel-Grad lediglich der Vollständigkeit halber und wurde im Weiteren nicht statistisch ausgewertet.

Die Einteilung nach McCormick kategorisiert die Morbidität und den motorischen und sensiblen Status. Sie erfolgt von Grad I bis Grad IV. Grad I umfasst das Fehlen neurologischer Defizite bzw. das Vorliegen milder, den Patienten nicht einschränkender Defizite. Grad IV dagegen beinhaltet das Vorliegen verschiedener Defizite, die den Patienten an Hilfsmittel, wie z.B. einen Rollstuhl, binden und ihn von fremder Hilfe bei der Selbstversorgung abhängig machen. Auch Störungen im Bereich der oberen Extremität sowie leichtere motorische und sensible Einschränkungen werden erfasst. So findet diese Graduierung in der Tumordiagnostik Verwendung, in der die neurologischen Defizite zu Beginn häufig noch diskret sind.

Grad	Kennzeichen
A	Komplette Lähmung (keine sensible oder motorische Funktion unterhalb des Niveaus der Schädigung)
B	z.T. erhaltene sensible Funktion unterhalb des Niveaus der Schädigung
C	z.T. erhaltene motorische Funktion unterhalb des Niveaus der Schädigung (unfähig zu laufen)
D	Befriedigende bis gute motorische Funktion unterhalb des Niveaus der Schädigung (fähig zu laufen)
E	Normale motorische und sensible Funktion

Tabelle 1: Beschreibung der Frankel-Graduierung (Frankel et al., 1969)

Grad	Kennzeichen
I	Leichte Spastik ohne Reflexdifferenz. Keine Gangstörung
II	Sensomotorische Defizite mit Beeinträchtigung der Funktion der Extremität. Leichte bis mäßige Gangstörungen. Starker Schmerz oder Dysästhesie mit Einschränkung der Lebensqualität. Noch erhaltene Funktionen. Unabhängiges Laufen.
III	Schwere neurologische Defizite. Angewiesen auf Krücken oder Stock oder bilaterale Beeinträchtigung der oberen Extremität.
IV	Sehr schwere Defizite, Rollstuhlgebunden. Auf fremde Hilfe angewiesen.

Tabelle 2: Beschreibung der modifizierten McCormick Klassifikation (McComick et al., 1990)

Die Beurteilung des präoperativen neurologischen Status erfolgte dabei anhand des Anamnesebogens durch den aufnehmenden Arzt sowie anhand von Operationsberichten oder von Berichten aus vorherigen Klinikaufenthalten.

Der postoperative Status wurde mit Hilfe der Entlassungsberichte erstellt.

Der Zeitpunkt des Follow-up wurde definiert als die letzte Wiedervorstellung in der eigenen Neurochirurgischen Poliklinik/Ambulanz, bei einem niedergelassenen Neurologen oder Radiologen (Zeitpunkt des letzten MRT) bzw. als Zeitpunkt des Todes. Diese Informationen wurden den Ambulanzakten entnommen oder durch Anforderung der Berichte aus anderen Kliniken und Praxen erfasst. Die Länge des Follow-up in Monaten, welche durch die Zeitspanne zwischen dem Operationsdatum und dem Datum der letzten Untersuchung determiniert wird, wurde ebenfalls in die Tabelle aufgenommen.

Der neurologische Status zum Zeitpunkt des Follow-up wurde entsprechend aus den Ambulanzakten und aus Berichten anderer Kliniken und Praxen evaluiert.

68 der insgesamt 70 Patienten erhielten einen Follow-up, lediglich bei 2 Patienten gelang es aus den weiter unten genannten Gründen nicht, Informationen über den neurologischen Zustand im weiteren Verlauf zu erlangen.

Dabei stellten sich 40 Patienten nach ihrer Klinikentlassung erneut in der hiesigen Neurologischen bzw. Neurochirurgischen Ambulanz oder Station vor, so dass der neurologische Zustand den archivierten Ambulanz- und Stationsberichten entnommen werden konnte.

Drei Patienten wurden zwar nach ihrer Klinikentlassung nicht mehr in der neurologischen Ambulanz vorstellig, jedoch fanden sich in den Akten Unterlagen von weiterbehandelnden Ärzten, die der Klinik zugesandt wurden. Dabei handelte es sich zumeist um Berichte von anderen Kliniken, Rehabilitationseinrichtungen oder von niedergelassenen Radiologen, die eine Beurteilung des postoperativen Gesundheitszustandes des Patienten zuließen.

Bei einigen Patienten (n=29) entsprach das Datum der Klinikentlassung dem der letzten neurologischen Einstufung, so dass sich keine Informationen über den gesundheitlichen Zustand im weiteren postoperativen Verlauf fanden. Andere (n=13) stellten sich nur in-

nerhalb eines kurzen Zeitraums nach ihrer Operation erneut in der hiesigen Neurochirurgie bzw. in weiterbehandelnden Einrichtungen vor, so dass der Zeitpunkt der letzten Einschätzung mitunter lange zurücklag. In beiden Fällen wurde versucht, Kontakt zu den in den ambulanten und stationären Akten angegebenen behandelnden Ärzten (Hausärzte, Orthopäden, Radiologen, Neurologen) aufzunehmen. So konnte in 18 von diesen insgesamt 42 Fällen das Follow-up mit Hilfe von aktuellen Arztbriefen, CT- und MRT-Bildern bzw. -Befunden sowie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen aktualisiert werden.

In insgesamt 18 Fällen führte dieser Versuch allerdings zu keinem Erfolg. Die Gründe lagen zum einem darin, dass die Patienten nicht mehr bei den angegeben Ärzten vorstellig wurden bzw. deren letzter Besuch mehr als 10 Jahre zurücklag, so dass die Akten nach der vorgeschriebenen Aufbewahrungspflicht von 10 Jahren vernichtet wurden. Hier wurde versucht, mit den Patienten telefonisch Kontakt aufzunehmen, um Informationen über deren gesundheitlichen Status zu gewinnen. Acht dieser Patienten verstarben allerdings in einem solch kurzen Zeitraum nach ihrer Entlassung, dass sich keine weiteren Befunde zur Aktualisierung des Follow-up fanden. Hier wurde der neurologische Status der Patienten vor deren Tod als letzte Einschätzung erfasst.

Eine andere Patientengruppe (n=3) wohnt im Ausland und wurde nur zur Operation in der Klinik vorstellig. Hier wurde versucht, anhand von Berichten aus Rehabilitationszentren, die der Klinik zugesandt wurden, und von Berichten von Ärzten, die noch vor oder nach der Abreise aufgesucht wurden, den postoperativen Verlauf einzuschätzen. In einem Fall gelang es durch den Kontakt mit dem weiterbehandelnden Neurologen, Informationen über den Status des Patienten im Follow-up zu erlangen.

2.1.3 Telefoninterviews

Eine weitere Möglichkeit zur Aktualisierung des Follow-up bot der direkte Kontakt zu den Patienten. Dieser konnte zum Teil durch die in den Akten vermerkten Telefonnummern bzw. durch Online-Telefonbücher und Anfragen bei der Auskunft hergestellt werden. Die Telefoninterviews kamen bei Patienten zur Anwendung, bei denen sich keinerlei Informationen aus den Krankenakten bezüglich ihres Follow-up-Status (n=14) fanden, bzw. bei Patienten mit einem sehr kurzen Follow-up (n=16) sowie für solche, deren letzte

neurologische Einschätzung lange zurücklag (n=14). Dazu wurde ein standardisierter Fragebogen entworfen. Die Patienten wurden gezielt nach Schmerzen und Sensibilitätsstörungen in Armen, Beinen und Rücken sowie nach Blasen- und Mastdarmstörungen befragt. Außerdem wurde um die Einschätzung ihrer Selbstständigkeit in Hinblick auf die eigene Versorgung gebeten. Mit Hilfe der auf diese Weise gewonnenen Informationen konnte eine erneute Einstufung nach Frankel und McComrick erfolgen. Daneben wurden der Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung und der letzten MRT-Aufnahme sowie eventuell aufgetretene Rezidive erfragt und in der entsprechenden Spalte vermerkt.

So erfolgte bei 27 Patienten die neurologische Beurteilung anhand des unten aufgeführten Fragebogens. 15 dieser Gespräche wurden mit Angehörigen geführt, weil in 12 Fällen die Patienten bereits verstorben waren. In diesen Fällen wurden der Todeszeitpunkt sowie der neurologische Zustand der Patienten vor ihrem Tode festgehalten. In den übrigen Fällen gelang es aus unterschiedlichen Gründen nicht, die Patienten telefonisch zu erreichen.

2.1.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

Außerdem wurde erfasst, ob bei den Patienten eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgte. Es wurden dazu drei Spalten innerhalb der Tabelle eingerichtet, welche die prä-, intra- und postoperativ durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen erfassen. Dabei wurde aufgeführt, ob ein solches Monitoring stattgefunden hat; und wenn dies zutraf, wurde der jeweilige Befund, sofern dieser vorlag, kurz vermerkt.

Die Informationen über prä- und postoperativ durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen fanden sich zum einen in den stationären Akten, welche teilweise auch die entsprechenden Untersuchungsberichte enthielten.

Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung von Informationen über prä- oder postoperativ durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen fand sich in der Durchsicht der zugesendeten Berichte anderer neurochirurgischer und neurologischer Kliniken sowie niedergelassener Neurologen.

Ob ein intraoperatives Monitoring durchgeführt wurde, konnte den Operationsberichten, in welchen diese zumeist mit den entsprechenden Veränderungen vermerkt wurden,

entnommen werden. Seit 1989 werden die Aufzeichnungen der intraoperativ abgeleiteten evozierten Potentiale mit Hilfe der Elektronischen Datenverarbeitung (EDV) in der Elektrophysiologischen Abteilung der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn archiviert. Zusätzlich werden schriftliche Aufzeichnungen über die intraoperativ abgeleiteten Potentiale angefertigt.

Allerdings ließen sich in einem Fall weder aus den Operationsberichten noch aus den elektronischen bzw. schriftlichen Aufzeichnungen Informationen über ein prä-, intra- oder postoperativ durchgeführtes Monitoring finden.

2.2 Statistische Analyse

Die statistischen Datenanalysen wurden alle mit Hilfe des Programms Superior Performance Software System (SPSS) für Windows (Version 19.0, Chicago IL) durchgeführt.

Folgende Parameter wurden bezüglich ihres Einflusses auf das progressionfreie Überleben statistisch mittels einfaktorieller ANOVA (analysis of variance) analysiert: das Resektionsausmaß, der WHO-Grad sowie die Lokalisation und (Höhen-)Ausdehnung des Tumors.

Des Weiteren wurden das Alter, das Geschlecht, die Anzahl der Höhen und die Lokalisation des Tumors, die Dauer der Symptomatik sowie der präoperative Status bezüglich eines statistischen Zusammenhangs auf den postoperativen bzw. auf den Status der Patienten im Follow-up untersucht. Die statistische Analyse erfolgte hierbei mittels des Chi-Quadrat-Testes bzw. der einfaktoriellen Varianz- und der multivariaten Analyse.

Es wurden der Mittelwert, die Standardabweichung (als \pm des Mittelwertes) bzw. das 95 %ige Konfidenzintervall sowie die Spannbreite angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Histopathologie

Die histologischen Diagnosen der untersuchten Fälle umfassten 39 Ependymome, was einem Anteil von 55,7 % entspricht. Darunter fanden sich 2 Subependymome, 4 myxopapilläre Ependymome und ein anaplastisches Ependymom des WHO-Grades III. So entsprachen insgesamt 6 der Ependymome dem WHO-Grad I, 32 dem WHO-Grad II und ein Ependymom dem WHO-Grad III.

Des Weiteren fanden sich 11 (15,7 %) gliale Tumoren, darunter 5 pilozytische Astrozytome entsprechend dem WHO-Grad I. Dem WHO-Grad II entsprachen 3 der glialen Tumoren, darunter ein pleomorphes Xanthoastrozytom. In 2 Fällen fand sich ein anaplastisches Astrozytom des WHO-Grades III.

Weitere histologische Befunde umfassten insgesamt 8 (11,4 %) Metastasen. Dabei handelte es sich um 7 Carcinometastasen sowie um eine Metastase eines Ästhesioneuroblastoms. Unter den Carcinometastasen fand sich eine epitheliale Metastase eines klarzelligen Nierencarcinoms, in 5 Fällen handelte es sich um eine epitheliale Metastase eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms. Bei einem weiteren Patienten ergab die histologische Untersuchung den Befund einer Metastase eines Adenocarcinoms, dessen Primärtumor in den nachfolgenden Staging-Untersuchungen nicht gefunden werden konnte.

Unter den gefäßreichen Tumorentitäten fanden sich 5 (7,1 %) Hämangioblastome, 3 (4,3 %) Cavernome sowie 2 (2,9 %) arteriovenöse Malformationen (AVM). In 2 Fällen fand sich eine andere histologische Diagnose, darunter eine Dermoidzyste und ein Hämatom unter therapeutischer Antikoagulation.

Insgesamt entsprachen dem WHO-Grad I 16 Tumoren (30,2 %), dem WHO-Grad II 34 (64,2 %), und 3 Tumoren (5,7 %) wurden dem WHO-Grad III zugeordnet.

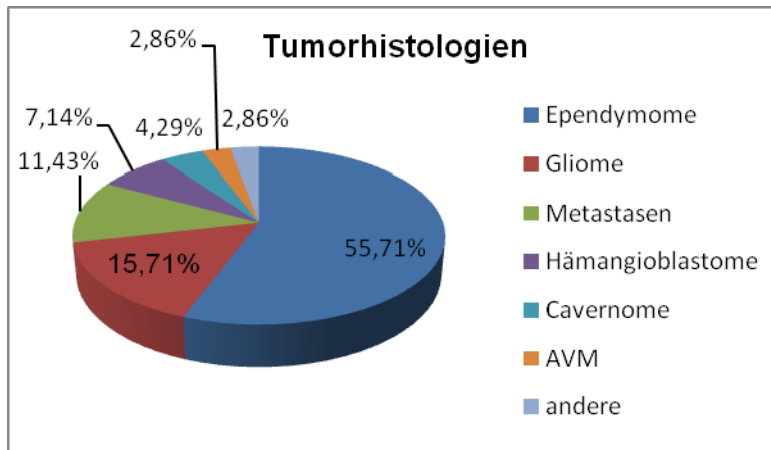


Abbildung 1: Häufigkeit der einzelnen Tumorhistologien

3.2 Lokalisation und Anzahl der Wirbelkörperhöhen

Die Lokalisation der Tumoren wurde danach eingeteilt, ob diese sich cervical, cervicothorakal, rein thorakal oder im Conus medullaris befanden.

Um die Anzahl der betroffenen Wirbelkörperabschnitte erfassen zu können, wurden 3 Gruppen gebildet. Der 1. Gruppe wurden Tumoren zugeordnet, die sich über 1-2 Wirbelkörperhöhen erstreckten, der 2. Gruppe Tumoren, die sich über 3-5 Höhen ausbreiteten, und der 3. Gruppe jene Neoplasien, die sich über mehr als 5 Wirbelkörpersegmente ausweiteten.

3.2.1 Ependymome

13 der insgesamt 39 (33,3 %) Ependymome waren cervical lokalisiert, 11 (28,2 %) thorakal. 9 der Ependymome (23,1 %) befanden sich cervicothorakal, während 6 (15,4 %) im Bereich des Conus medullaris lokalisiert waren.

Insgesamt erstreckten sich 18 Ependymome (46,2 %) über 1-2 Höhen, 14 (35,9 %) über 3-5 Höhen, und 7 (17,9 %) breiteten sich über mehr als 5 Höhen aus. Dabei handelte es sich in einem Fall um multiple Ependymome, die sich über das gesamte Rückenmark erstreckten.

3.2.2 Gliome

Die meisten Gliome (5 von 11) waren thorakal lokalisiert (45,5 %), cervical fanden sich 2 (18,2 %). 3 Gliome (27,3 %) waren cervicothorakal und eines im Bereich des Conus medullaris lokalisiert (9,1 %).

Dabei erstreckten sich jeweils 4 Tumoren (je 36,4 %) über 1-2 bzw. 3-5 Wirbelkörperhöhen, während sich 3 Gliome (27,3 %) über mehr als 5 Höhen ausbreiteten.

3.2.3 Hämangioblastome

Unter den 5 Hämangioblastomen fanden sich jeweils 2 (40 %) thorakal bzw. cervical lokalisiert, ein Hämangioblastom (20 %) befand sich cervicothorakal.

Die meisten der Hämangioblastome erstreckten sich dabei über 1-2 Wirbelkörperhöhen (n=4). Nur ein Tumor breitete sich über mehr als 5 Höhen aus. Bei diesem handelte es sich um ein Hämangioblastom im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms.

3.2.4 Vaskuläre Läsionen

Die vaskulären Läsionen waren zu 80 % (n=4) cervical lokalisiert, in einem Fall (20 %) befand sich die Läsion im Bereich des Conus medullaris. Die Ausbreitung von 3 Läsionen (60 %) war auf 1-2 Wirbelkörperhöhen beschränkt, während eine Läsion 3 Höhen einnahm und sich eine über den Conus medullaris und die Cauda equina erstreckte.

3.2.5 Metastasen

Unter den Metastasen fanden sich 50 % (n=4) im Thorakalmark, 3 weitere cervical (37,5 %) und eine (12,5 %) war im Conus medullaris lokalisiert.

Eine Metastase erstreckte sich dabei über 3 Höhen, während sich die Ausbreitung aller anderen Neoplasien (87,5 %) auf 1-2 Wirbelkörperhöhen beschränkte.

3.2.6 Lokalisation und Anzahl der Wirbelkörperhöhen insgesamt

Die häufigste Tumorlokalisation war das Thorakalmark. Hier fanden sich 25 (35,7 %) der intramedullären Tumoren. Cervical lokalisiert waren 23 Tumoren (32,9 %), während sich

13 (18,6 %) über das cervicothorakale Mark erstreckten. Im Bereich des Conus medullaris befanden sich 9 (12,9 %) Neoplasien (Abbildung 2).

Bei 36 Patienten (51,4 %) erstreckte sich der jeweilige Tumor über die Länge von 1-2 Wirbelkörpern. Bei 22 Patienten (31,4 %) breitete sich der Tumor über 3-5 Höhen aus. In 12 Fällen (17,1 %) waren mehr als 5 Höhen vom tumorösen Wachstum betroffen.

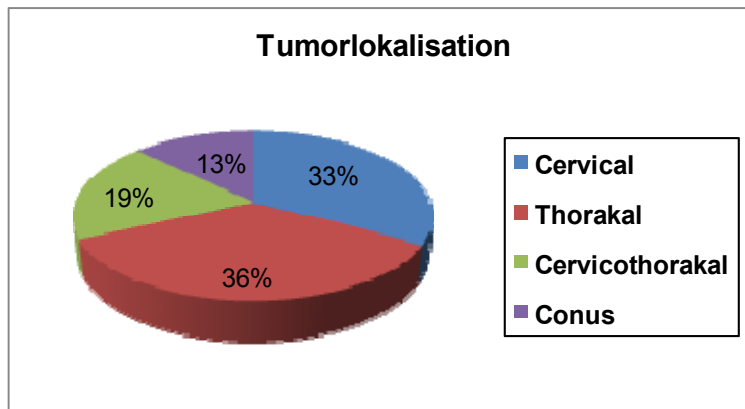


Abbildung 2: Häufigkeit der Lokalisation der untersuchten Tumoren

3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Aufgrund des bekannten Häufigkeitsgipfels intramedullärer Tumoren wurden zur Erfassung der Altersverteilung zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 umfasste alle Patienten im Alter von 18-39 Jahren, die Gruppe 2 alle Patienten, die älter als 40 Jahre alt waren.

3.3.1 Ependymome

Unter den Ependymompatienten befanden sich 69,2 % (n=27) in der Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen, während 30,8 % (n=12) der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen zugehörig waren.

Es befanden sich 20 Männer und 19 Frauen unter den Patienten mit Ependymomen.

3.3.2 Gliome

6 der Gliompatienten (54,5 %) waren der Altersgruppe der bis 39-Jährigen und 5 Patienten (45,5%) der Altersgruppe ≥ 40 Jahre zugehörig.

Unter diesen fanden sich insgesamt 4 Frauen und 7 Männer.

3.3.3 Hämangioblastome

Mit 80 % (n=4) befand sich die Mehrzahl der Patienten mit Hämangioblastomen in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen, während nur ein Patient (20 %) über 40 Jahre alt war.

Unter den Patienten waren 4 weiblich und ein Patient männlich.

3.3.4 Vaskuläre Läsionen

Die Mehrzahl (n=4) der Patienten mit vaskulären Läsionen fand sich in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen, während nur ein Patient der Gruppe ≥ 40 Jahre angehörte.

Insgesamt fanden sich 3 männliche und 2 weibliche Patienten.

3.3.5 Metastasen

Alle Patienten mit Metastasen befanden sich in der Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen.

Von diesen waren 6 männlich und 2 weiblich. Das Verhältnis von weiblich zu männlich betrug somit 1:3.

3.3.6 Alters- und Geschlechtsverteilung insgesamt

Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $46,4 \pm 12,2$ Jahren (Spannweite: 18 bis 79). Dabei entsprachen 61,4 % der Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen und 38,6 % der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen

38 (54,3 %) Männer und 32 (45,7 %) Frauen wurden in die Studie mit eingeschlossen, das Verhältnis weiblich zu männlich betrug 1:1,2.

3.4 Dauer der Symptome

3.4.1 Ependymome

Unter den Ependyompatienten reichten die Angaben über die präoperativ bestehende klinische Symptomatik von einem Monat bis 9 Jahre. Im Durchschnitt betrug die Symptombdauer $27,3 \pm 36,1$ Monate. Der Patient mit dem WHO-Grad III Ependyomom zeigte dabei eine präoperativ bestehende Symptomatik von 6 Monaten. Für 4 Patienten fanden sich keine exakten Angaben über die Dauer der präoperativ bestehenden Symptomatik.

3.4.2 Gliome

Die Dauer der präoperativen Symptome betrug für die Gliompatienten durchschnittlich $16,1 \pm 20$ Monate (Spannweite: 0,5-60). Die Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom gaben diese mit 1 bzw. 12 Monaten an. Für einen Patienten fand sich keine Angabe bezüglich der Dauer der Symptomatik.

3.4.3 Hämangioblastome

Die durchschnittliche Dauer der Symptomatik betrug in der Gruppe der Hämangioblastome $8,6 \pm 4,9$ Monate (Spannweite: 1-12).

3.4.4 Vaskuläre Läsionen

Bei den vaskulären Läsionen betrug die mittlere Symptombdauer $69,5 \pm 80,5$ Monate (Spannweite: 0,1-156). Dabei entwickelte sich die Symptomatik bei einem Patienten akut über 3 Tage, bei einem weiteren über einen Zeitraum von 7 Wochen. Die anderen beiden Patienten zeigte eine Anamnesedauer von 120 bis 156 Monaten. Für einen Patienten fand sich keine Angabe über die Symptombdauer.

3.4.5 Metastasen

Die Symptomatik in der Gruppe der Patienten mit Metastasen entwickelte sich durchschnittlich über einen Zeitraum von $1,5 \pm 1,2$ Monaten (Spannbreite: 0,15 bis 4).

3.4.6 Dauer der Symptome insgesamt

Die mittlere Symptombdauer betrug $26,6 \pm 42$ Monate (Spannweite 0,1-216). Für insgesamt 6 Patienten gelang es nicht, die präoperativ bestehende Symptombdauer zu evaluieren.

3.5 Resektionsausmaß und Rezidive

Das Ausmaß der Tumorresektion wurde hauptsächlich anhand der Operationsberichte, in einzelnen Fällen auch anhand der postoperativ durchgeführten MRT-Untersuchungen erfasst.

3.5.1 Ependymome

In 30 von 39 Fällen mit intramedullären Ependymomen konnte eine komplette Tumorresektion erreicht werden, was einem Anteil von 76,9 % entspricht. In den verbliebenen 9 Fällen (23,1 %) konnte eine nur inkomplette bzw. subtotale Resektion erfolgen. Ursächlich war in 8 Fällen eine nicht eindeutige Identifizierung der Grenze zwischen Tumorgebe und angrenzendem Rückenmark. So wurde bei dem Ependymom des WHO-Grades III eine subtotale Resektion aufgrund des infiltrativen Wachstums durchgeführt.

Bei 6 der insgesamt 39 (15,4 %) behandelten Ependymomen kam es zu einem Rezidiv bzw. zu einem Tumorprogress. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um ein Rezidiv nach einer vollständigen Entfernung, was einem Rezidivanteil von 6,7 % unter den kompletten Resektionen entspricht. In 4 Fällen kam es hingegen zu einem fortschreitenden Tumorstwachstum nach inkompletter bzw. subtotaler Resektion. Dies entspricht einem Anteil von 44,4 % unter den unvollständigen Tumorresektionen. In einem Fall handelte es sich dabei um den Progress eines WHO-Grad-II-Ependymoms 15 Monate nach einer adjuvanten Bestrahlung.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. eines Tumorprogresses betrug 30,3 Monate (Spannweite: 5-59). Bei den Ependymomen des WHO-Grades I traten diese durchschnittlich nach 46,7 Monaten auf (Spannweite 36-59), für Ependy-

mome des WHO-Grades II betrug die Zeitspanne durchschnittlich 14 Monate (Spannweite: 5-24).

3 der Ependymompatienten verstarben während des Erhebungszeitraums. Dabei handelte es sich um ein WHO-Grad-III-Ependymom sowie um 2 Ependymome des WHO-Grades II.

Nr.	Zeit bis Rezidiv/Progress in Monaten	WHO-Grad	Resektionsausmaß
1	5	II	Inkomplett
2	13	II	Total
3	24	II	Total
4	36	I	Subtotal
5	45	I	Subtotal
6	59	I	Subtotal

Tabelle 3: Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. Progresses in Abhängigkeit vom WHO-Grad und vom Resektionsausmaß für Patienten mit Ependymomen

3.5.2 Gliome

Insgesamt wurde bei 2 der Gliompatienten (18,2 %) eine komplette Resektion, bei 3 weiteren (27,3 %) eine Biopsie und bei 6 der Patienten (54,5 %) eine inkomplette Resektion durchgeführt.

Unter den Gliomen vom WHO-Grad I und II konnte in nur 2 von 9 Fällen (22,2 %) eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors erreicht werden. In einem weiteren Fall gelang eine subtotalre Resektion mit Entfernung von mehr als 90 % des Tumorgewebes. Bei 4 Patienten (44,4 %) erfolgte durch die sich intraoperativ nur unscharf darstellende Grenze zwischen Rückenmark und Tumorgewebe lediglich eine Teilextirpation.

Eine alleinige Biopsie niedergradiger Gliome wurde bei 2 Patienten (22,2 %) entnommen. Die Gründe dafür lagen in der Lokalisation der Tumoren und deren Ausdehnung auf mehrere Höhen. Einer der biopsierten Tumoren befand sich im Cervicalmark und breitete sich auf insgesamt 4 Höhen aus. Der andere befand sich cervicothorakal mit Ausdehnung auf 15 Höhen.

Unter den 2 malignen Astrozytomen gelang keine vollständige Tumorentfernung aufgrund einer nicht sicher möglichen Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Rückenmark. Stattdessen wurden eine Teilresektion und eine erweiterte Biopsie vorgenommen.

In 4 Fällen kam es zu einem fortschreitenden Tumorwachstum nach einer Tumorteilex-tirpation bzw. Tumorbiopsie. Die Zeitspanne bis zum Auftreten des Progresses reichte von 2 bis 72 Monate und betrug durchschnittlich 28,5 Monate. Es wurde kein Auftreten eines Rezidivs nach einer kompletten Tumorresektion beobachtet (Tabelle 4).

Von den 11 Gliompatienten waren 5 (45,5 %) zum Zeitpunkt der letzten Erhebung verstorben. Bei 3 Patienten (60 %) entsprach der Tumor dem WHO-Grad I oder II. In 2 Fällen (40 %) handelte es sich um einen Tumor des WHO-Grades III, wobei in einem Fall ein voroperiertes WHO-Grad-II-Astrozytom als ein anaplastisches Astrozytom des WHO-Grades III rezidierte.

Nr.	Zeit bis Progress in Monaten	WHO-Grad	Resektionsausmaß
1	2	III	Biopsie
2	4	I	Inkomplett
3	36	II	Inkomplett
4	72	I	Inkomplett

Tabelle 4: Zeit bis zum Auftreten eines Tumorprogresses in Abhängigkeit vom WHO-Grad und vom Resektionsausmaß für Patienten mit Gliomen

3.5.3 Hämangioblastome

Bei 4 der insgesamt 5 Patienten (80 %) mit einem Hämangioblastom gelang eine komplette Resektion. In einem Fall erfolgte lediglich eine Teilresektion aufgrund eines hohen intraoperativen Blutverlustes sowie der Lokalisation des Tumors im Bereich der Medulla oblongata. Im Fall der Teilresektion kam es zu einem Tumorprogress nach 21 bzw. 35 Monaten. In diesem Fall trat das Hämangioblastom wie noch in einem weiteren im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Krankheit auf und führte zu rezidivierenden Hämangioblastomen im Bereich der Halswirbelsäule und des Kleinhirns. Unter den Patienten mit Hämangioblastomen wurden keine Todesfälle während des Erhebungszeitraumes beobachtet.

3.5.4 Vaskuläre Läsionen

Eine vollständige Exstirpation gelang für alle vaskulären Läsionen. Es traten keine Rezidive und keine Todesfälle während des Beobachtungszeitraums auf.

3.5.5 Metastasen

Eine komplette Tumorresektion konnte bei 50 % der Patienten mit intramedullären Metastasen erreicht werden (n=8). In den übrigen vier Fällen wurde aufgrund der schlechten Abgrenzbarkeit des Tumorgewebes gegenüber dem Myelon eine inkomplette Resektion vorgenommen.

Dabei verstarben alle Patienten mit Metastasen eines Bronchialcarcinoms innerhalb von 6 Monaten. Der Patient mit einem unklaren Primarius verstarb ebenfalls innerhalb von 8 Monaten, während hingegen der Patient mit der Metastase eines Nierenzellcarcinoms ein progressionsfreies Überleben von 13 Monaten aufwies.

3.5.6 Resektionsausmaß und Rezidive insgesamt

Eine komplette Tumorresektion gelang in 45 Fällen (64,3 %). Bei 22 Patienten (31,4 %) wurde eine Teil- bzw. eine subtotale Resektion vorgenommen, und bei 3 Patienten lediglich eine Biopsie (4,3 %) entnommen.

In insgesamt 11 Fällen (15,7 %) trat ein Tumorrezidiv bzw. ein Tumorprogress auf. Die durchschnittliche Dauer bis zu dessen Auftreten betrug 28,8 Monate (Spannweite: 2-72). In 8 Fällen (72,7 %) handelte es sich um einen Tumorprogress nach inkompletter bzw. subtotaler Resektion, in 2 Fällen (18,2 %) um ein Rezidiv nach kompletter Tumorresektion und in einem Fall (9,1 %) kam es zu einem Progress nach einer Tumorbiopsie.

3.6 Neurologischer Status

3.6.1 Ependymome

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up stellten sich 87,2 % der Ependymompatienten in einer guten neurologischen Verfassung entsprechend einem McCormick-Grad I oder II vor. Unter den kompletten Tumorresektionen konnten sich 7 der insgesamt 30 Patienten (23,3 %) neurologisch verbessern, während sich 4 Patienten (13,3 %) verschlechterten und die neurologische Einschätzung von 19 Patienten (63,3 %) zum Zeitpunkt des letzten Follow-up unverändert blieb. Bei den subtotalen bzw. inkompletten Resektionen verbesserte sich keiner der insgesamt 9 Patienten. Bei 6 der 9 Patienten (66,7 %) blieb der neurologische Status zum Zeitpunkt des letzten Follow-up unverändert, während sich 3 Patienten (33,3 %) neurologisch verschlechterten.

Insgesamt konnten sich unter den Ependymompatienten 7 von 39 Patienten (17,9 %) in ihrer Neurologie verbessern, 25 Patienten (64,1 %) blieben neurologisch unverändert, während sich 7 Patienten (17,9 %) verschlechterten.

Dabei unterschied sich das neurologische Outcome für die verschiedenen Tumorlokalisationen. Bei 5 von 9 Patienten (55,5 %) mit einer Tumorlokalisation im Thorakalmark kam es zu einer postoperativen Verschlechterung des neurologischen Status. Unter den Patienten mit Beteiligung des Cervicalmarks bzw. des Conus fand sich dagegen bei nur 16,6 % (2 von n=12 bzw. 1 von n=6) eine Verschlechterung des Zustandes.

Neurologische Outcome zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	Anzahl der Patienten	
	Präoperativ Grad I,II (%-Anteil von n=27)	Präoperativ Grad III, IV (%-Anteil von n=12)
Unverändert	18 (66,7%)	7 (58,3%)
Verbessert	4 (14,8%)	3 (25,0%)
Verschlechtert	5 (18,5%)	2 (16,7%)

Tabelle 5: Vergleich des neurologischen Status der Ependyompatienten nach McCormick zum Zeitpunkt des letzten Follow-up versus präoperativ

3.6.2 Gliome

Präoperativ befanden sich mit 81,8 % die meisten Gliompatienten einem McCormick-Grad I und II zugehörig. Nur 2 Patienten (18,2 %) befanden sich in einem deutlich reduzierten Status entsprechend dem McCormick-Grad IV.

9 der insgesamt 11 Gliompatienten blieben unmittelbar postoperativ in ihrem neurologischen Zustand stabil (81,2 %). 3 von ihnen verschlechterten sich allerdings im Follow-up, während sich einer der Patienten im weiteren Verlauf verbessern konnte. Bei diesem erfolgte eine subtotale Resektion eines WHO-Grad-I-Astrozytoms. 2 Patienten (18,2 %) verschlechterten sich unmittelbar postoperativ, ohne dass eine Erholung des Zustandes eintrat. Dabei handelte es sich einerseits um die Teilresektion eines WHO-Grad-I-Astrozytoms, welches sich über das gesamte Thorakalmark ausgebreitet hatte. In dem anderen Fall lag ein anaplastisches Astrozytom des WHO-Grades III vor, welches sich über das Cervicalmark bis zum Thorakalmark ausgebreitet hatte und daher lediglich biopsiert wurde. Dieser Patient verschlechterte sich im Verlauf neurologisch weiter. Bei keinem Patienten konnte eine postoperative Verbesserung beobachtet werden. Zum Zeitpunkt des Follow-up entsprachen nur noch 5 Patienten (55,6 %) einem McCormick-Grad I oder II, während 4 Patienten (44,3 %) dem McCormick-Grad III und IV zugeord-

net wurden. Bei den übrigen beiden Patienten fanden sich aus den o.g. Gründen keine Informationen über den neurologischen Status zum Zeitpunkt des letzten Follow-up.

Tabelle 6 gibt Auskunft über die Veränderungen des neurologischen Zustandes der Gliompatienten.

Von den insgesamt 5 thorakal lokalisierten verschlechterten sich 3 Patienten (60 %) postoperativ bzw. im Follow-up, 2 blieben in ihrem neurologischen Status unverändert. Unter den 2 cervical lokalisierten verschlechterte sich ein Patient (50 %), während der neurologische Zustand des anderen Patienten stabil blieb. Unter den cervicothorakal lokalisierten Tumoren verschlechterten sich 2 Patienten (67 %), ein Patient blieb neurologisch stabil.

Ebenfalls neurologisch stabil blieb der Patient mit einer Lokalisation des Tumors im Conus medullaris.

Neurologische Outcome zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	Anzahl der Patienten	
	Präoperativ Grad I,II (%-Anteil von n=9)	Präoperativ Grad III, IV (%-Anteil von n=2)
Unverändert	3 (33,3%)	2 (100%)
Verbessert	1 (11,1%)	0
Verschlechtert	5 (55,6%)	0

Tabelle 6: Vergleich des neurologischen Status der Gliompatienten nach McCormick zum Zeitpunkt des letzten Follow-up versus präoperativ

3.6.3 Hämangioblastome

Bei nahezu allen Hämangioblastom-Patienten fand sich präoperativ ein nur gering ausgeprägtes neurologisches Defizit. So ließen sich 4 der 5 Patienten (80 %) präoperativ dem McCormick-Grad I und II zuordnen. Nur ein Patient entsprach dem McCormick-Grad III. Postoperativ blieb der neurologische Zustand aller Patienten stabil. Im Verlauf des Follow-up konnten sich 2 Patienten (40 %) im Vergleich zu ihrem präoperativen Status verbessern. Im Fall der Teilresektion kam es hingegen im Follow-up zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik. Hier ist zu erwähnen, dass sich diese Patientin während des Erhebungszeitraumes noch einer weiteren Reoperation aufgrund eines rezidierten Hämangioblastoms im Bereich des oberen Halsmarkes unterziehen musste. Bezüglich der Lokalisation ist anzumerken, dass sich beide Patienten mit thorakal lokalisierten Hämangioblastomen neurologisch verbesserten, während sich je ein Patient unter den cervical lokalisierten verschlechterte bzw. stabil blieb. Neurologisch stabil blieb auch der Zustand des Patienten mit cervicothorakaler Tumorlokalisation.

3.6.4 Vaskuläre Läsionen

In der Gruppe der Angiome und Cavernome befanden sich präoperativ 4 der 5 Patienten (80 %) einem McCormick-Grad I oder II zugehörig. Ein Patient befand sich in einem deutlich reduzierten Zustand entsprechend dem McCormick-Grad IV.

Postoperativ blieben 2 Patienten (40 %) neurologisch stabil. Von diesen verbesserte bzw. verschlechterte sich je ein Patient (20 %) im Follow-up. Bei 3 Patienten (60 %) verschlechterte sich der neurologische Status postoperativ und verbesserte sich auch im weiteren Verlauf nicht. Da sich nahezu alle Läsionen im Cervicalmark befanden, lassen sich keine Unterschiede im neurologischen Outcome für die verschiedenen Lokalisationen beschreiben.

3.6.5 Metastasen

Bei 6 (75 %) Patienten blieb der neurologische Status postoperativ unverändert. Eine postoperative Verbesserung trat bei einem Patienten (12,5 %) ein. Bei diesem erfolgte eine inkomplette Resektion. Zu einer postoperativen Verschlechterung des neurologischen Status kam es ebenfalls bei einem Patienten. Bei diesem erfolgte eine vollstän-

dige Tumorentfernung. 3 weitere Patienten verschlechterten sich im Verlauf des Follow-up (37,5 %). Hierbei handelte es sich in 2 Fällen um eine Teilexstirpation und in einem Fall um eine vollständige Tumorentfernung. Dabei ist anzumerken, dass sich die meisten der Patienten mit intramedullären Metastasen bereits präoperativ in einem eingeschränkten funktionellen Status befanden. So entsprachen 4 (50 %) der Patienten präoperativ dem McCormick-Grad IV, 2 (25 %) dem McCormick-Grad III und jeweils nur ein Patient den McCormick-Graden I (12,5 %) und II (12,5 %).

Unter den 4 thorakal lokalisierten Metastasen verschlechterte bzw. verbesserte sich je ein Patient, während bei 2 Patienten der neurologische Zustand stabil blieb. Alle 3 Patienten mit cervical lokalisierten Metastasen verschlechterten sich hingegen postoperativ bzw. im Follow-up. Der neurologische Status des Patienten mit einer im Conus lokalisierten Metastase blieb unverändert.

Neurologisches Outcome zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	Anzahl der Patienten	
	Präoperativ Grad I,II (%-Anteil von n=2)	Präoperativ Grad III, IV (%-Anteil von n=6)
Unverändert	0	3 (50%)
Verbessert	0	1 (16,7%)
Verschlechtert	2 (100%)	2 (33,3%)

Tabelle 7: Vergleich des neurologischen Status der Patienten mit Metastasen nach McCormick zum Zeitpunkt des letzten Follow-up versus präoperativ

3.6.6 Neurologischer Status insgesamt

Zum Zeitpunkt vor der Operation ließen sich 11 Patienten (15,7 %) dem McCormick-Grad I zuordnen, 35 (50 %) dem Grad II, 15 (21,4 %) entsprachen in ihrem neurologischen Zustand dem Grad III und 9 (12,9 %) dem Grad IV. Postoperativ ließen sich 9

Patienten (12,9 %) neurologisch dem McCormick Grad I, 31 Patienten (44,3 %) dem Grad II, 18 Patienten (25,7 %) dem Grad III und 12 Patienten (17,1 %) dem Grad IV zuzuordnen. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up entsprachen 14 Patienten (20,6 %) dem Grad I, 22 (32,4 %) dem Grad II, 17 (25 %) dem Grad III und 15 (22,1 %) dem Grad IV (Abbildung 3,4). Für 2 Patienten fanden sich aus den o.g. Gründen keine Informationen über den neurologischen Zustand im Verlauf des Follow-up.

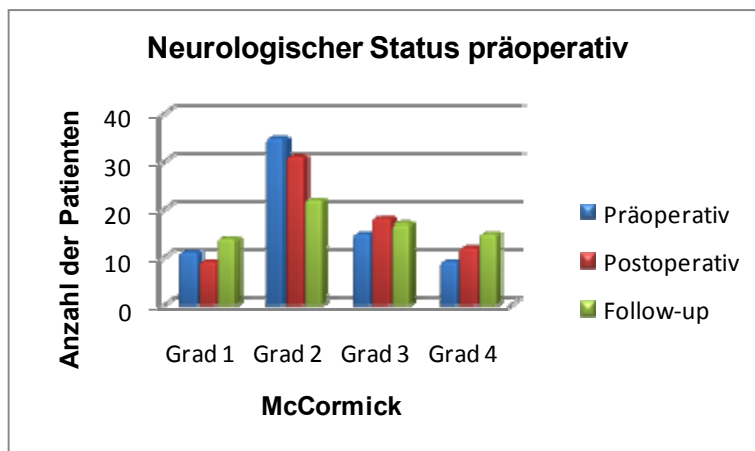


Abbildung 3: Entwicklung des neurologischen Status der Patienten insgesamt nach der McCormick-Klassifikation

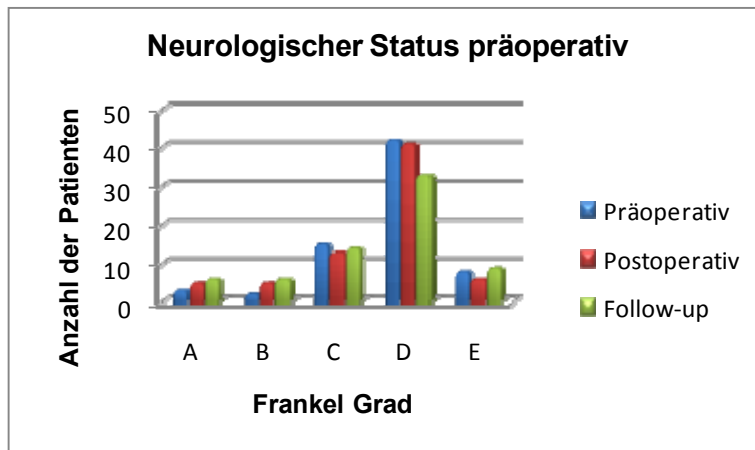


Abbildung 4: Entwicklung des neurologischen Status der Patienten insgesamt nach der Frankel-Graduierung

Dabei betrug die Zeitspanne des Follow-up im Mittel 58,8 Monate (Spannweite: 1-195).

Unabhängig von der Tumorentität betrug die operationsbedingte Morbidität, verbunden mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, unmittelbar postoperativ, 18,6 % (n=13). 3 Patienten erholten sich dabei im Verlauf des Follow-up wieder. In einem Fall kam es dagegen im Verlauf zu einer weiteren neurologischen Verschlechterung. So betrug die permanente operationsbedingte Morbidität 14,3 %. Eine operationsbedingte Mortalität wurde in keinem Fall beobachtet.

Eine unmittelbar postoperative Verbesserung im Vergleich zum Grad vor der Operation konnte bei 5 Patienten (7,1 %) erreicht werden.

Bei 52 Patienten (74,3 %) änderte sich der postoperative Status im Vergleich zum präoperativen nicht. In 32 Fällen blieb dieser Status auch im weiteren Verlauf des Follow-up unverändert. 7 Patienten konnten sich dagegen im Verlauf des Follow-up verbessern, 12 verschlechterten sich.

Dabei ließ sich feststellen, dass sich der neurologische Zustand bei 5 von 11 Patienten (45,5 %) mit einem malignen Tumor vom WHO-Grad III bzw. mit Metastasen zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. im Follow-up verschlechterte. Als ursächlich dafür sind ein fortschreitendes Tumorwachstum und in zwei Fällen ein Tumorrezidiv anzusehen. Bei

weiteren 5 Patienten (45,5 %) änderte sich der neurologische Status weder postoperativ noch im Verlauf. Ein Patient (9,1 %) konnte sich postoperativ verbessern.

Für Patienten mit einem Tumor des WHO-Grades I und II ergaben sich folgende Veränderungen: 8 von insgesamt 45 Patienten (17,8 %) verbesserten sich postoperativ bzw. im Verlauf des Follow-up bezüglich ihres neurologischen Status. Bei 28 Patienten (62,2 %) blieb der neurologische Status unverändert und 8 Patienten (17,8 %) verschlechterten sich postoperativ. Allerdings erholte sich die Hälfte dieser Patienten (n=4) während des Follow-up wieder. 5 Patienten (11,1 %) verschlechterten sich dagegen im Verlauf.

Neurologische Outcome zum Zeitpunkt des letzten Follow-up	Anzahl der Patienten	
	Präoperativ Grad I,II (%-Anteil von n=46)	Präoperativ Grad III, IV (%-Anteil von n=24)
Unverändert	23 (50,0%)	13 (54,2%)
Verbessert	7 (15,2%)	5 (20,8%)
Verschlechtert	16 (34,8%)	6 (25,0%)

Tabelle 8: Vergleich des neurologischen Status der Patienten insgesamt nach McCormick zum Zeitpunkt des letzten Follow-up versus präoperativ

3.7 Andere Histopathologien

In einem Fall handelte es sich um eine Dermoidzyste einer Spina bifida occulta bei einem 28-jährigen männlichen Patienten. Diese fand sich thorakal lokalisiert und erstreckte sich über 5 Wirbelkörperhöhen. In dem anderen Fall lag ein spontan aufgetretenes cervicales Hämatom im Rahmen einer Marcumar-Therapie bei einer 73-jährigen Patientin vor, welches sich über 3 Wirbelkörperhöhen erstreckte. Die Symptomatik des Häma-

toms entwickelte sich akut innerhalb einer Woche, während sich die Symptomatik der Dermoidzyste über einen Zeitraum von 216 Monaten erstreckte. Der neurologische Zustand beider Patienten war zum Zeitpunkt der Operation bereits sehr eingeschränkt mit einem McCormick-Grad III bzw. IV. Dabei verschlechterte sich die Neurologie des Patienten mit der Dermoidzyste im Verlauf des Follow-up weiter zu einem McCormick-Grad IV.

Die Patientin mit dem Hämatom verstarb innerhalb eines Monats nach der Operation. Die Todesursache ließ sich nicht mehr evaluieren. Hingegen wies der Patient mit der Dermoidzyste ein progressionsfreies Überleben von 54 Monaten auf. In beiden Fällen gelang aufgrund der unklaren Differenzierung zwischen Läsion und Myelon lediglich eine operative Teilextirpation.

3.8 Adjuvante Therapie

Eine nachfolgende Bestrahlung mit oder ohne begleitende Chemotherapie wurde bei allen neuroepithelialen Tumoren des WHO-Grads III (n=5) sowie bei nahezu allen Fällen mit intramedullären Metastasen (bei 7 von n=8) durchgeführt. Zusätzlich erhielt ein Patient mit einem WHO-Grad-II-Ependymom nach einer inkompletten Resektion eine craniospinale Bestrahlung sowie eine anschließende intrathekale Gabe von Etoposid (VP16) aufgrund eines meningealen Prozesses. Keiner der anderen Patienten mit einem Tumor vom WHO-Grad I oder II erhielt eine adjuvante Therapie.

Insgesamt 12 Patienten erhielten eine postoperative Radiatio. Die Gesamtdosis reichte dabei von 39,4 bis 54 Gy. Bei einem Patienten war eine holospinale Radiatio geplant, allerdings verstarb der Patient während dieser. In 2 weiteren Fällen wurde die Bestrahlung aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. des Todes des Patienten abgebrochen.

7 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Im Einzelnen wurde verabreicht:

- 2-mal PCV-Schema bestehend aus Procarbazin, CCNU (Lomustin bzw. 1-(2-Chlorethyl)-3-Cyclohexyl-1-Nitrosoharnstoff) und Vincristin bei 2 anaplastischen Astrozytomen

- 1-mal ACNU (Nimustin bzw. 1-(4-Aminomethyl)-3-(2-Chloroethyl)-3-Nitrosoharnstoff) bei einem als WHO-Grad III rezidierten Astrozytom des WHO-Grades II
- 1-mal Carboplatin, Cyclophosphamid und Vincristin sowie Etoposid (VP16) intrathekal bei einem Rezidiv eines teilresezierten WHO-Grades II Ependyomom
- 1-mal Temodal bei einer Metastase eines Ästhesioneuroblastoms
- 1-mal Topotecan bei einer teilresezierten Metastase
- 1-mal Cyclophosphamid und Adriamycin als palliative Chemotherapie bei progredientem Wachstum des Primarius

In einem Fall wurde die Chemotherapie aufgrund der Nebenwirkung einer Myelosuppression vorzeitig abgebrochen.

3.9 Elektrophysiologie

Die Anzahl der Patienten, bei denen präoperativ sensibel oder motorisch evozierte Potentiale (SEP, MEP) abgeleitet wurden, umfasst 41. Intraoperativ wurde insgesamt bei 24 der Patienten (34,3 %) eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt, darunter 16 SEPs und 19 MEPs. In 2 Fällen gelang die intraoperative Ableitung evozierter Potentiale aus technischen Gründen nicht. Postoperativ fand in 24 Fällen ein SEP- oder MEP-Monitoring statt. In einem Fall fanden sich keinerlei Informationen über ein prä-, intra- oder postoperatives Monitoring. Bei 46 Patienten (65,7 %) erfolgte kein intraoperatives Monitoring. Unter diesen 46 wurde in 26 Fällen (56,5 %) eine komplette und in 20 Fällen (46,5 %) eine inkomplette Tumorentfernung bzw. eine Tumorbiopsie vorgenommen. Unter den 24 Patienten, die ein intraoperatives Monitoring erhielten, war die Verteilung deutlicher. In dieser Gruppe konnte in 79,2 % (n=19) eine vollständige Tumorresektion erreicht werden, während in nur 20,8 % (n=5) eine inkomplette Resektion erfolgte.

Der neurologische Status blieb mit 73,9 % (n=34) bei der Mehrzahl der Patienten in der Gruppe ohne intraoperatives Monitoring postoperativ unverändert. 2 Patienten (4,3 %)

konnten sich neurologisch verbessern, während sich 10 Patienten (21,7 %) verschlechterten. Im Follow-up zeigten 65,2 % (n=30) der Patienten eine unveränderte Neurologie, während sich 15,2 % (n=7) verbessern konnten und sich 19,6 % (n=9) der Patienten verschlechterten.

Unter den intraoperativ gemonitorten Patienten blieb ebenfalls mit 75 % (n=18) die Mehrzahl in ihrem neurologischen Status unverändert. Je 12,5 % (n=3) der Patienten konnten sich postoperativ verbessern bzw. verschlechterten sich. In der Betrachtung des Follow-up war der Unterschied zur nicht gemonitorten Gruppe weniger deutlich. Hier zeigten 66,7 % (n=16) einen unveränderten neurologischen Status, während sich je 16,7 % (n=4) verbesserten bzw. verschlechterten.

Die Abbildung 5 und 6 zeigen die Veränderungen des neurologischen Status für die einzelnen McCormick-Grade.

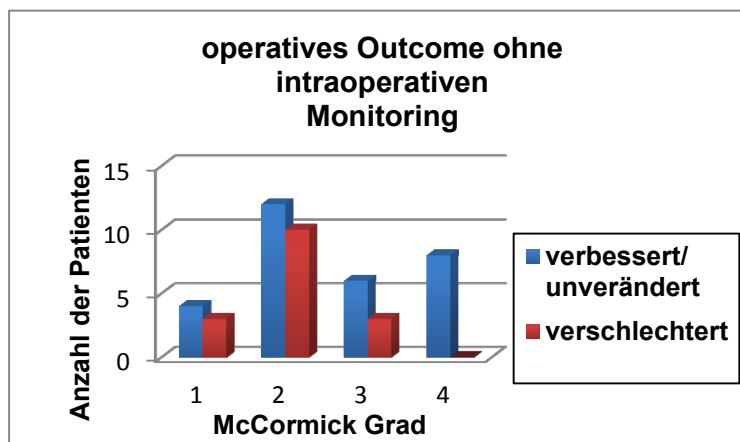


Abbildung 5: Veränderungen des neurologischen Status der Patienten mit einem intraoperativen Monitoring

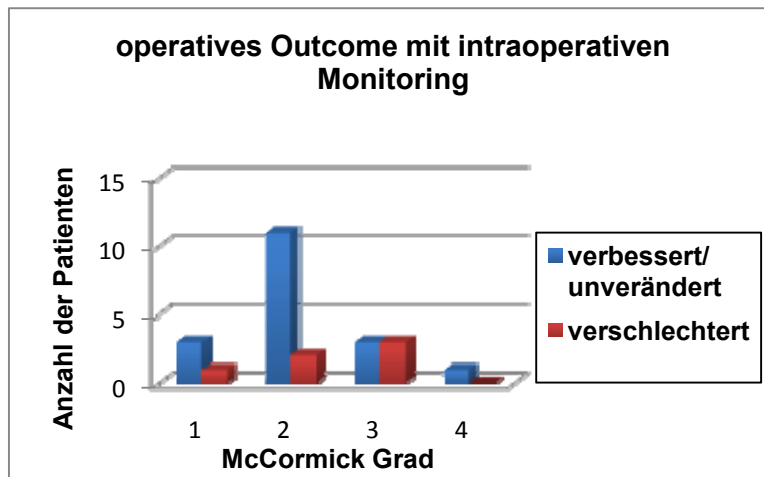


Abbildung 6: Veränderungen des neurologischen Status der Patienten ohne ein intraoperatives Monitoring

3.10 Progressionsfreies Überleben der Patienten

Für 2 Patienten fanden sich keine Angaben bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

3.10.1 Mittleres progressionsfreies Überleben

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 53 Monate (Spannweite: 1-195).

Bei 21 Patienten (30,9 %) wurde ein Tumorprogress festgestellt, während bei 47 Patienten (69,1 %) am Ende des Beobachtungszeitraumes keine Progression dokumentiert war.

Dabei lag das durchschnittliche progressionsfreie Überleben für vaskuläre Läsionen mit 121,2 Monaten deutlich über dem der anderen Tumorentitäten (Tabelle 9).

Diagnose	Anzahl der Patienten	Mittleres progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite)	Progressionsfreies Überleben ≥ 5 Jahre	Progressionsfreies Überleben ≥ 10 Jahre	Progressionsfreies Überleben ≥ 15 Jahre
Ependymome	38	59,6 (1-195)	39,5%	15,8%	2,6%
Gliome	10	31,0 (1-89)	30%	0	0
Hämangioblastome	5	66,4 (4-154)	40%	40%	0
Vaskuläre Läsionen	5	121,2 (89-164)	100%	40%	0
Metastasen	8	4,75 (1-13)	0	0	0

Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben der Patienten im Mittel, nach 5, 10 bzw. 15 Jahren für die einzelnen Tumorentitäten

3.10.2 Resektionsausmaß und progressionsfreies Überleben

Um den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben mittels Varianzanalyse zu untersuchen, wurden drei Gruppen gebildet. Die Gruppe 1 umfasst alle Tumoren, die vollständig entfernt wurden, Gruppe 2 alle teil-, inkomplett und subtotal resezierten Tumoren, während der Gruppe 3 alle Tumorbiopsien zugeordnet wurden.

Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben lag für Patienten mit einer kompletten Tumorresektion deutlich über dem der Patienten mit teilresezierten bzw. biopsierten Tumoren.

In der Varianzanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der komplett entfernten bzw. der biopsierten Tumoren ($p=0,014$).

Die Tabelle 10 zeigt das progressionsfreie Überleben für die verschiedenen Resektionsausmaße.

Ausmaß der Tumorresektion	Anzahl der Patienten (%-Anteil an n=68)	Mittleres progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite; 95%iges Konfidenzinter- vall)
Komplette Resektion	44 (64,7%)	66 (1-195; 47,8-84,1)
Teilresektion	21 (30,9%)	32,1 (1-104; 18,3-45,8)
Biopsie	3 (4,4%)	2,7 (1-5; -2,50-7,84)

Tabelle 10: Mittleres progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes

3.10.3 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Grad

Läsionen, die dem WHO-Grad III entsprachen, zeigten mit durchschnittlich 24,7 Monaten das kürzeste progressionsfreie Überleben. Das längste mittlere progressionsfreie Überleben fand sich mit 57,1 Monaten für Tumoren des WHO-Grades I (Tabelle 11).

Allerdings unterscheidet sich in der Varianzanalyse das mittlere progressionsfreie Überleben für die einzelnen WHO-Grade statistisch nicht signifikant.

WHO Grad	Anzahl der Patienten (%-Anteil an n=53)	Mittleres progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite; 95%iges Konfidenzintervall)
I	16 (30,2%)	57,1 (4-167; 26,6-87,5)
II	34 (64,2%)	55,8 (1-195; 37,3-74,3)
III	3 (5,7%)	24,7 (2-66; -64,4-113,73)

Tabelle 11: Mittleres progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom WHO-Grad

3.10.4 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem progressionsfreien Überleben

Patienten mit einer Ausbreitung des Tumors über 3-5 Höhen zeigten mit durchschnittlich 45 Monaten das kürzeste, während Patienten mit einer Höhenausbreitung über 1-2 Höhen das längste progressionsfreie Überleben mit 57,2 Monaten zeigten (Tabelle 12).

In der Varianzanalyse fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben für die verschiedenen Tumorausmaße.

Anzahl der Höhen	Patientenanzahl (%-Anteil an n=68)	Mittleres progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite; 95%iges Konfidenzintervall)
1-2 Höhen	35 (51,5%)	57,2 (1-195; 36,0-78,4)
3-5 Höhen	21 (30,9%)	45 (1-122; 27,2-62,7)
>als 5 Höhen	12 (17,6%)	53,1 (1-159; 17,9-88,3)

Tabelle 12: Das mittlere progressionsfreie Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den verschiedenen Höhenausbreitungen der Tumoren

3.10.5 Einfluss der Lokalisation auf das progressionsfreie Überleben

Das progressionsfreie Überleben der cervical lokalisierten Tumoren lag mit durchschnittlich 64,8 Monaten über dem der anderen Tumorlokalisationen.

Das progressionsfreie Überleben der einzelnen Gruppen unterschied sich in der statistischen Analyse jedoch nicht signifikant.

Lokalisation des Tumors	Patientenanzahl (%-Anteil an n=68)	Mittleres progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite; 95%iges Konfidenzintervall)
Thorakal	22 (32,4%)	53,9 (2-195; 29,4-78,4)
Cervical	24 (35,3%)	64,8 (1-167; 39,5-90,2)
Cervicothorakal	13 (19,1%)	34,7 (1-149; 4,9-64,5)
Conus	9 (13,2%)	43,3 (1-89; 14,9-71,8)

Tabelle 13: Das mittlere progressionsfreie Überleben der Patienten für die einzelnen Tumorlokalisationen

3.11 Neurologischer Status postoperativ und im Follow-up

3.11.1 Zusammenhang zwischen Höhengausbreitung des Tumors und dem neurologischen Outcome

Das beste neurologische Outcome zeigten Patienten aus der Gruppe der Tumoren, die sich über 1-2 Höhen erstreckten. Hier konnten 63,9 % postoperativ bzw. 60 % im Follow-up dem McCormick-Grad I oder II zugeordnet werden. Unter den Tumoren, die sich über 3-5 Wirbelkörperhöhen ausbreiteten, waren es postoperativ bzw. zum Zeitpunkt des Follow-up jeweils 50 %, während 50 % der mehr als 5 Segmente einnehmenden Tumore postoperativ und nur 36,4 % im Follow-up einem McCormick-Grad I oder II entsprachen. Tabelle 14 und 15 zeigen den neurologischen Status für die verschiedenen Tumorausdehnungen.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde der Zusammenhang zwischen den vom Tumor eingenommenen Wirbelkörperhöhen und dem postoperativen bzw. dem neurologischen Sta-

tus im Follow-up überprüft. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen konnte nicht festgestellt werden.

Neurologischer Status postoperativ nach McCormick	Anzahl der Höhen		
	1-2 (%-Anteil von n=36)	3-5 (%-Anteil von n=22)	>5 (%-Anteil von n=12)
1	8 (22,2%)	0	1 (8,3)
2	15 (41,7%)	11 (50,0%)	5 (41,7%)
3	8 (22,2%)	7 (31,8%)	3 (25,0%)
4	5 (13,9%)	4 (18,1%)	3 (25,0%)

Tabelle 14: Postoperativer neurologischer Status der Patienten in Abhängigkeit von den verschiedenen Höhenausbreitungen der Tumoren

Neurologischer Status im Follow-up nach McCormick	Anzahl der Höhen		
	1-2 (%-Anteil von n=35)	3-5 (%-Anteil von n=22)	>5 (%-Anteil von n=11)
1	11 (31,4%)	1 (4,5%)	2 (18,2%)
2	10 (28,6%)	10 (45,5%)	2 (18,2%)
3	7 (20,0%)	6 (27,3%)	4 (36,4%)
4	7 (20,0%)	5 (22,7%)	3 (27,3%)

Tabelle 15: Neurologischer Status der Patienten im Follow-up in Abhängigkeit von den verschiedenen Höhenausbreitungen der Tumoren

3.11.2 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Das beste neurologische Outcome zeigte die Gruppe der im Conus lokalisierten Tumoren. In dieser befanden sich 77,8 % sowohl postoperativ als auch im Follow-up in einem guten neurologischen Zustand. Unter den cervical lokalisierten Tumoren entsprachen 68 % postoperativ bzw. 64 % im Follow-up einem McCormick-Grad I oder II.

Schlechter war hingegen das Outcome der rein thorakal bzw. cervicothorakal lokalisierten Tumoren. Postoperativ entsprachen 65,2 % der Patienten mit thorakaler Tumorlokalisierung einem McCormick-Grad III bzw. IV, im Follow-up waren es 57,1 %. Nur 34,8 % (42,9 % im Follow-up) konnten dagegen einem McCormick-Grad I und II zugeordnet werden. Unter den cervicothorakal lokalisierten zeigten postoperativ 61,5 % und 30,8 % im Follow-up einen McCormick-Grad I und II.

In der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Test konnte allerdings weder ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung auf den postoperativen noch auf den neurologischen Status im Verlauf des Follow-up festgehalten werden.

Neurologischer Status postoperativ nach McCormick	Tumorlokalisierung			
	Thorakal (%-Anteil an n=23)	Cervical (%-Anteil an n=25)	Cervicothorakal (%-Anteil an n=13)	Conus (%-Anteil an n=9)
1	1 (4,3%)	4 (16,0%)	1 (7,7%)	3 (33,3%)
2	7 (30,4%)	13 (52,0%)	7 (53,8%)	4 (44,4%)
3	10 (43,5%)	5 (20,0%)	2 (15,4%)	1 (11,1%)
4	5 (21,7%)	3 (12,0%)	3 (23,1%)	1 (11,1%)

Tabelle 16: Postoperativer neurologischer Status der Patienten für die einzelnen Tumorlokalisationen

Neurologischer Status im Follow-up nach McCormick	Tumorlokalisation			
	Thorakal (%-Anteil an n=21)	Cervical (%-Anteil an n=25)	Cervicothorakal (%-Anteil an n=13)	Conus (%-Anteil an n=9)
1	3 (14,3%)	6 (24,0%)	2 (15,4%)	3 (33,3%)
2	6 (28,6%)	10 (40,0%)	2 (15,4%)	4 (44,4%)
3	7 (33,3%)	6 (24,0%)	3 (23,1%)	1 (11,1%)
4	5 (23,8%)	3 (12,0%)	6 (46,2%)	1 (11,1%)

Tabelle 17: Neurologischer Status der Patienten im Follow-up für die einzelnen Tumorlokalisationen

3.11.3 Einfluss des präoperativen neurologischen Status

Einen wichtigen Einflussfaktor auf das neurologische Outcome stellte der präoperative Status dar. So entsprachen 82,6 % der Patienten, deren neurologischer Status präoperativ einem McCormick-Grad I oder II zugeordnet werden konnte, auch postoperativ diesem. Im Verlauf des Follow-up waren es 73,3 %. 2 Patienten konnten sich postoperativ in ihrer Neurologie verbessern, im Follow-up waren es 5. Dagegen blieben 91,7 % der Patienten mit ausgeprägten präoperativen Funktionseinschränkungen postoperativ bzw. 87 % im Follow-up in einem deutlich reduzierten neurologischen Zustand entsprechend einem McCormick-Grad III oder IV. Im Vergleich zu ihrem präoperativen Status konnten sich 3 Patienten postoperativ und 2 im Follow-up verbessern.

Eine genaue Darstellung über die Verteilung der neurologischen Graduierung zeigen die Tabellen 18 und 19.

Die statistische Signifikanz dieses Zusammenhanges konnte mittels Chi-Quadrat-Test gezeigt werden. Demnach war der neurologische Zustand der Patienten sowohl postoperativ als auch im Follow-up maßgeblich von dem präoperativen neurologischen Status abhängig (beide $p=0,001$).

Neurologischer Status postoperativ nach McCormick	Neurologischer Status präoperativ nach McCormick			
	1 (%-Anteil von n=11)	2 (%-Anteil von n=35)	3 (%-Anteil von n=15)	4 (%-Anteil von n=9)
1	7 (63,6%)	2 (5,7%)	0	0
2	3 (27,3%)	26 (74,3%)	2 (13,3%)	0
3	1 (9,1%)	5 (14,3%)	11 (73,3%)	1 (11,1%)
4	0	2 (5,7%)	2 (13,3%)	8 (88,9%)

Tabelle 18: Postoperativer neurologischer Status nach McCormick in Abhängigkeit vom präoperativen neurologischen Zustand der Patienten

Neurologischer Status im Follow-up nach McCormick	Neurologischer Status präoperativ nach McCormick			
	1 (%-Anteil von n=11)	2 (%-Anteil von n=34)	3 (%-Anteil von n=15)	4 (%-Anteil von n=8)
1	7 (63,6%)	7 (20,6%)	0	0
2	3 (27,3%)	16 (47,1%)	3 (20,0%)	0
3	1 (9,1%)	8 (23,5%)	6 (40,0%)	2 (25,0%)
4	0	3 (8,8%)	2 (40,0%)	6 (75,0%)

Tabelle 19: Neurologischer Status nach McCormick im Follow-up in Abhängigkeit vom präoperativen neurologischen Zustand der Patienten

3.11.4 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit der Symptombdauer

Es wurde mittels Varianzanalyse der Einfluss der präoperativen Symptombdauer auf das neurologische Outcome untersucht.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte dabei in der einfaktoriellen bzw. multivariaten Analyse weder für den postoperativen noch für den Status im Follow-up nachgewiesen werden.

Die Tabellen 20 und 21 geben die durchschnittliche Symptombdauer in Abhängigkeit von dem jeweiligen McCormick-Grad postoperativ bzw. zum Zeitpunkt des Follow-up wieder.

Neurologischer Status postoperativ nach McCormick	Anzahl der Patienten (%-Anteil an n=64)	Mittlere Symptombdauer in Monaten (Spannweite; 95% Konfidenzintervall)
1	9 (14,1%)	25,2 (1-96; 3,4-47,1)
2	27 (42,2%)	22,5 (1-120; 9,7-35,3)
3	16 (25,0%)	36,7 (0,15-216; 1,5-71,8)
4	12 (18,8%)	23,5 (0,10-108; -2,6-49,6)

Tabelle 20: Der postoperative neurologische Status in Abhängigkeit von der mittleren Symptombdauer

Neurologischer Status im Follow-up nach McCormick	Anzahl der Patienten (%-Anteil an n=62)	Mittlere Symptombdauer in Monaten (Spannweite; 95% Konfidenzintervall)
1	13 (21,0%)	17,4 (1-96; 2 -32,9)
2	20 (32,3%)	23,2 (1-120; 7,3-39,2)
3	14 (22,6%)	33,9 (0,10-156; 5,7-62,1)
4	15 (24,2%)	33,4 (0,15-216; -2,6-49,6)

Tabelle 21: Der neurologische Status im Follow-up in Abhängigkeit von der mittleren Symptombdauer

3.11.5 Einfluss der Altersgruppe auf das neurologische Outcome

In der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen befanden sich 70,4 % der Patienten postoperativ in einem guten neurologischen Zustand, entsprechend dem McCormick-Grad I oder II. In der Altersgruppe ≥ 40 -Jährigen konnten 48,8 % diesem zugeordnet werden. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up entsprachen 65,4 % der Patienten in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen einem McCormick-Grad I oder II. In der Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen waren es 54,7 % (Tabelle 22, 23). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome für die beiden Altersgruppen gezeigt werden.

Neurologischer Status postoperativ nach McCormick	Altersgruppe der Patienten zum Operationszeitpunkt	
	18-39 Jahre (%-Anteil von n=27)	≥ 40 Jahre (%-Anteil von n=43)
1	4 (14,8%)	5 (11,6%)
2	15 (55,6%)	16 (37,2%)
3	6 (22,2%)	12 (27,9%)
4	2 (7,4%)	10 (23,3%)

Tabelle 22: Der postoperative neurologische Status der Patienten für beide Altersgruppen

Neurologischer Status im Follow-up nach McCor- mick	Altersgruppe der Patienten zum Operationszeitpunkt	
	18-39 (%-Anteil von n=26)	≥ 40 Jahre (%-Anteil von n=42)
1	7 (26,9%)	7 (16,7%)
2	15 (57,7%)	16 (38,1%)
3	6 (23,1%)	12 (28,6%)
4	2 (7,7%)	10 (23,8%)

Tabelle 23: Neurologischer Status der Patienten im Follow-up für beide Altersgruppen

3.11.6 Geschlechtsverteilung und neurologisches Outcome

Postoperativ konnten 62,5 % der Frauen einem McCormick-Grad I oder II zugeordnet werden, während 52,6 % der männlichen Patienten diesem entsprachen. Auch im Follow-up überwogen mit 58,1 % Patientinnen, die sich in einem guten neurologischen Zustand befanden, unter den männlichen Patienten waren es 48,6 % (Tabelle 24, 25).

Im Chi-Quadrat-Test unterschieden sich die neurologischen Ergebnisse für beide Geschlechter statistisch nicht signifikant.

Neurologischer Status postoperativ nach McCor- mick	Geschlechtsverteilung	
	männlich (%-Anteil von n=38)	weiblich (%-Anteil von n=32)
1	2 (5,3%)	7 (21,9%)
2	18 (47,4%)	13 (40,6%)
3	12 (31,6%)	6 (18,8%)
4	6 (15,8%)	6 (18,8%)

Tabelle 24: Postoperativer neurologischer Status in Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit

Neurologischer Status im Follow-up nach McCormick	Geschlechtsverteilung	
	männlich (%-Anteil von n=37)	weiblich (%-Anteil von n=31)
1	5 (13,5%)	9 (29,0%)
2	13 (35,1%)	9 (29,0%)
3	9 (24,3%)	8 (25,8%)
4	10 (27,0%)	5 (16,1%)

Tabelle 25: Neurologischer Status zum Zeitpunkt des Follow-ups in Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit

4. Diskussion

4.1. Das Patientenkollektiv im Vergleich zu vorhandenen Untersuchungen

4.1.1 Altersverteilung

Das Hauptmanifestationsalter intramedullärer Tumoren ist das junge bis mittlere Erwachsenenalter. Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug unabhängig von der Tumorphistologie 46,4 (\pm 12,2) Jahre mit einer Spannweite von 18-79 Jahren. Sandalcioglu et al. (2005) und Nakamura et al. (2008) berichten in ihren Arbeiten über ein durchschnittliches Patientenalter von 43,3 bzw. 43 Jahren, welches mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist. Allerdings wurden keine Kinder in unserer Studie mit eingeschlossen, so dass sich eine geringere Spannweite der Altersangaben zeigte (18-79 Jahre versus 1-75 Jahre bzw. 3-76 Jahre).

Ependymome manifestieren sich gehäuft im mittleren Lebensalter, insbesondere in der 4. Lebensdekade (Schwartz und McCormick, 2000; Waldron et al., 1992). So war auch in unserer Untersuchung die Mehrheit (69,2 %) der Ependymome der Altersgruppe der \geq 40-Jährigen zuzuordnen. Die Astrozytompatienten waren dagegen tendenziell jünger. Unter diesen befand sich die Mehrzahl (54,5 %) der Patienten zum Zeitpunkt der Operation in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen. Auch in anderen Arbeiten wird das Durchschnittsalter mit 31 bzw. 35 Jahren angegeben (Jyothirmayi et al., 1997; Nakamura et al., 2006).

Selten treten Astrozytome nach dem 60. Lebensjahr auf (Houten und Cooper, 2000; Roonprapunt und Houten, 2006). In unserer Studie waren jedoch 2 der insgesamt 11 Gliompatienten älter als 60 Jahre.

In der Gruppe der Hämangioblastome bzw. der vaskulären Läsionen fand sich jeweils nur ein Patient in der Altersgruppe der \geq 40-Jährigen. Auch in anderen Arbeiten wird das mittlere Erkrankungsalter für Hämangioblastome zwischen 33 und 44 Jahren angegeben (Lonser und Oldfield, 2006; Boström et al., 2008). Dabei berichten Klekamp und Samii (2007) über ein jüngeres Manifestationsalter für Patienten mit der Von-Hippel-Lindau-Krankheit (34 versus 42 Jahren). In unserer Arbeit fand sich je eine Patientin mit der

Von-Hippel-Lindau-Krankheit in der Altersgruppe der 18- bis 39- bzw. der ≥ 40 -Jährigen, so dass sich diese Beobachtung anhand unserer Ergebnisse nicht bestätigen lässt.

Die Angaben über das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt variieren in der Literatur für Cavernome zwischen 34,5 und 43 Jahren (Deutsch et al., 2000; Gross et al., 2010; Jallo et al., 2006; Lu et al., 2010, Sandalcioglu et al., 2003; Zevgaridis et al., 1999). Unter den 3 von uns betrachteten Cavernompatienten waren 2 der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen zugehörig, während ein Patient zum Operationszeitpunkt über 40 Jahre alt war.

Intramedulläre arteriovenöse Malformationen manifestieren sich zumeist zwischen der Kindheit und dem 40. Lebensjahr (Moskopp und Wassmann, 2005). Auch beide Patienten unserer Studie waren der Gruppe der 18- bis 39-Jährigen zugehörig.

Schlegel et al. (2003) beschreiben einen Anstieg der Inzidenz von spinalen Metastasen mit zunehmenden Lebensalter. So betrug das mittlere Manifestationsalter in der Arbeit von Gasser et al. (2005) und Mut et al. (2005) 55 Jahre. Auch in unserer Patientenpopulation fanden sich alle Patienten in der Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen.

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Unter den von uns untersuchten intramedullären Tumoren überwog das männliche Geschlecht leicht (54,3 % versus 45,7 % weibliche). Ein Überwiegen des männlichen Geschlechts findet sich auch in der Literatur. So berichten Sandalcioglu et al. (2005) für eine ähnliche Patientenzahl ($n=78$), wie auch Raco et al. (2005) bei einer deutlich höheren Patientenzahl ($n=202$) über einen Anteil des männlichen Geschlechtes von je 59 %.

Eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung fand sich unter unseren Ependymomen mit 19 Frauen und 20 Männern. Eine solche beschreiben auch Schwartz und McCormick (2000) für intramedulläre Ependymome. Andere Arbeiten berichten hingegen über ein männliches Übergewicht (Chang et al., 2002; Epstein et al., 1993; Lee et al., 1998; Pecker et al., 2004; Waldron et al., 1992), während McCormick et al. (1990) über eine weibliche Mehrheit in ihrer Studie berichten.

In der Literatur wird ein leichtes Überwiegen der männlichen Astrozytompatienten beschrieben (Kim et al., 2001, Nakamura et al., 2006; Rodrigues et al., 2000; Roonprapunt und Houten, 2006). So fanden sich auch unter unseren Gliompatienten mit 63,6 % mehr männliche Patienten.

In der Gruppe der Hämangioblastome fand sich ein Verhältnis männlich zu weiblich von 1:4, während in der Literatur ein gehäuftes Auftreten dieser Läsionen bei Männern beschrieben wird (Lee et al., 2000; Lonser und Oldfield, 2006). Allerdings war die Gruppe der von uns untersuchten Hämangioblastome mit insgesamt 5 Patienten sehr klein und damit nur bedingt repräsentativ.

Unter den Cavernomen fanden sich 2 männliche und eine weibliche Patientin. Gross et al. (2010) berichten ebenso wie Deutsch et al. (2000) in ihrer Literaturrecherche über eine ausgewogene Geschlechtsverteilung für Cavernome. Zevgaridis et al. (1999) stellen hingegen in ihrer Übersichtsarbeit ein leichtes weibliches Übergewicht fest.

Als ausgeglichen wird die Geschlechtsverteilung unter den intramedullären Angiomen beschrieben (Moskopp und Wassmann, 2005). So fanden sich auch unter unseren arteriovenösen Malformationen ein männlicher und eine weibliche Patientin.

Für Metastasen wird in der Literatur ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes beschrieben (Connolly et al., 1996; Mut et al., 2005). In unsere Studie überwog das männliche Geschlecht deutlich (6 männliche versus 2 weibliche).

4.1.3 Tumorentität

Den größten Anteil unter den intramedullären Tumoren bilden die neuroepithelialen Tumorentitäten. Auch in unserer Studie betrug dieser 71,4 % und lag damit leicht unter den in der Literatur angegebenen Werten von 80 %. Der Anteil der Ependymome wird dort mit 25-45 % und der Astrozytome mit 20-45 % angegeben (Moskopp und Wassmann, 2005; Raco et al., 2005; Schlegel et al., 2003).

Dabei fällt auf, dass Gliome in unserer Studie mit 15,7 % unterrepräsentiert waren, während der Anteil der Ependymome mit 55,7 % höher als allgemeinen angegeben war. Eine mögliche Erklärung dafür liefert die Betrachtung der Altersverteilung der beiden

Tumorentitäten. So handelt es sich bei Ependymomen um die häufigste intramedulläre Tumorart des Erwachsenenalters, während sich Astrozytome häufiger im Kindes- und Jugendalter manifestieren (McCormick et al., 1990; Schlegel et al., 2003; Wen et al., 1991). Da in unsere Studie keine Kinder mit eingeschlossen wurden, erklärt dies den verhältnismäßig geringen Anteil der Gliome.

Die Beschränkung auf Erwachsene in unserer Serie erklärt wahrscheinlich auch den mit 11,4 % auffallend hohen Anteil der Patienten mit intramedullären Metastasen. Insgesamt stellen diese sehr seltene Läsionen dar. So wird ihre Inzidenz in der Literatur mit 1-3 % unter den intramedullären Tumoren beschrieben (Connolly et al., 1996; Lee et al., 2007). Als häufige Primärtumoren werden mit 54 % Lungentumoren, insbesondere das kleinzellige Bronchialcarcinom, in 13 % das Mammacarcinom und in 4 % das Nierenzellcarcinom angegeben (Marquart et al., 2007; Mut et al., 2005). So handelte es sich auch in unserer Patientenpopulation in 62,5 % der Fälle um eine Metastase eines Bronchialcarcinoms, während in einem Fall (12,5 %) ein Nierenzellcarcinom als Primärtumor vorlag. Metastasen eines Mammacarcinoms fanden sich in unserer Studie nicht, jedoch waren auch nur 2 Frauen unter den Patienten mit Metastasen.

In der Literatur reichen die Angaben über den Anteil der Hämangioblastome unter den intramedullären Tumoren von 2-5 % bis 17,6 % (Lonser und Oldfield, 2006; Nakamura et al., 2008). In der von uns untersuchten Patientenpopulation fanden sich 5 Hämangioblastome, was einem Anteil von 7,1 % entspricht. Dabei lag der Anteil der Hämangioblastome, die im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung auftraten, mit 40 % über den in der Literatur angegebenen Werten von 20-30 % (Boström et al., 2008).

Der Anteil der Cavernome betrug in unserer Studie 4,3 % und entspricht damit den Angaben der Literatur, in welcher diese 2,3 % bis 5 % der intramedullären Tumoren darstellen (Cantore et al., 1995; Kharkar et al., 2007; Klekamp und Samii, 2007). Intramedulläre arteriovenöse Malformationen sind sehr seltene Läsionen. Exakte Angaben über ihre Inzidenz finden sich nicht. Auch in unsere Studie fanden sich nur 2 (2,9 %) Gefäßmissbildungen.

4.1.4 Tumorlokalisation

Die meisten von uns untersuchten Tumoren befanden sich mit 51,5 % cervical und cervicothorakal lokalisiert, während sich 35,7 % thorakal und nur 12,9 % im Bereich des Conus medullaris befanden. Sandalcioglu et al. (2005) berichten in ihrer Arbeit über eine ähnliche Verteilung. In dieser befanden sich 55,1 % der Tumoren cervical und cervicothorakal, während 32 % thorakal und 13 % im Bereich des Conus lokalisiert waren.

Die häufigste Lokalisation intramedullärer Ependymome ist das Cervicalmark (Epstein et al., 1993; McCormick et al., 1990, Peker et al., 2004). Nach Schwartz und McCormick (2000) entspringen bis zu 68 % der Ependymome aus diesem Bereich bzw. breiten sich in diesen aus. So befanden sich auch in unserer Studie die meisten der Ependymome cervical (33,3 %), während 23,1 % cervicothorakal und 28,2 % rein thorakal lokalisiert waren.

Astrozytome sind zumeist im Cervical- bzw. (hohen) Thorakalmark lokalisiert (Kim et al., 2001; Roonpraount und Houten, 2006). Auch in unserer Studie waren mit 45,5 % die meisten der Gliome thorakal lokalisiert, gefolgt von 27,3 % mit einer cervicothorakalen und 18,2 % mit einer rein cervicalen Lokalisation.

Auch Hämangioblastome befinden sich bevorzugt im Cervical- und Thorakalmark (Boström et al., 2008; Klekamp und Samii, 2007; Lee et al., 2003). Nach Lonser und Oldfield (2006) sind 40-60 % der Hämangioblastome cervical bzw. 40-50 % thorakal lokalisiert. Auch unter den von uns untersuchten Hämangioblastomen fanden sich jeweils 2 (40 %) rein thorakal bzw. cervical lokalisiert, während sich ein (20 %) Hämangioblastom über das cervicothorakale Mark ausbreitete.

Nahezu alle vaskulären Läsionen waren in unserer Studie cervical lokalisiert, nur eine Läsion befand sich im Bereich des Conus medullaris. So wird auch in der Literatur eine bevorzugte Lokalisation für intramedulläre Angiome im Cervical- bzw. Lumbalmark beschrieben (Moskopp und Wassmann, 2005). Cavernomen wird hingegen eine überwiegend thorakale Lokalisation zugeschrieben (Gross et al., 2010; Lu und Lawton; 2010; Zevgaridis et al. 1999). So befanden sich in den Arbeiten von Gross et al. (2010) bzw.

Zevgaridis et al. (2009) 57 % bzw. 58 % der Cavernome im Thorakalmark, während 38 % bzw. 37 % cervical lokalisiert waren. In unserer Studie fanden sich dagegen alle Cavernome im Cervicalmark. Allerdings untersuchten wir nur 3 Cavernome, während die zitierten Arbeiten die Lokalisationen von 352 bzw. 108 Cavernome analysierten.

Eine bevorzugte Lokalisation für intramedulläre Metastasen findet sich in der Literatur nicht (Connolly et al., 1996; Mut et al., 2005). Auch in unserer Untersuchung war die Verteilung der Lokalisationen relativ heterogen mit 3 cervicalen, 4 thorakalen und einer im Conus medullaris befindlichen Metastase.

4.1.5 Tumorausmaß

Die meisten der von uns betrachteten Tumoren breiteten sich über 1-2 Wirbelkörperhöhen (51,4 %) aus. 31,4 % erstreckten sich über 3-5 Höhen und in nur 17,1 % waren mehr als 5 Wirbelkörperhöhen vom tumorösen Wachstum betroffen. Auch in der Studie von Sandalcioglu et al. (2005) war die Höhenausbreitung der Mehrzahl der Tumoren (65,8 %) auf weniger als 3 Segmente beschränkt, während sich nur 34,2 % auf mehr als 3 Höhen ausbreiteten.

Unter den von uns untersuchten Ependymomen erstreckte sich mit 46,2 % ebenfalls die Mehrzahl über 1-2 Wirbelkörperhöhen, während sich 35,9 % über 3-5 Höhen und 17,9 % über mehr als 5 Höhen ausbreiteten. Über ähnlich Werte berichten auch Hoshimaru et al. (1999). Dabei beschränkten sich 52,8 % der insgesamt 36 analysierten Ependymome auf 1-2 Wirbelkörperhöhen, 38,9 % breiteten sich auf 3-5 Höhen aus und 8,3 % erstreckten sich über mehr als 5 Wirbelkörperhöhen.

Nach Houten und Cooper (2000) erstrecken sich Astrozytome häufig über multiple spinale Höhen. So beschränkte sich in der Arbeit von Nishio et al. (2000) die Ausbreitung lediglich eines Astrozytoms auf 1-2 Wirbelkörperhöhen, während sich 40 % über 3-5 und 50 % über mehr als 5 Höhen erstreckten. In unserer Studie nahmen je 4 Gliome (je 36,4 %) 1-2 bzw. 3-5 Höhen ein, und 3 Gliome (27,3 %) breiteten sich über mehr als 5 Wirbelkörperhöhen aus. Damit war die Verteilung zwar homogener, dennoch zeigte sich die Tendenz der Gliome, sich häufiger als andere Tumoren über mehrere Rückenmarkssegmente zu erstrecken.

Unter den Hämangioblastomen breiteten sich die meisten über 1-2 Wirbelkörperhöhen aus. Nur ein Tumor erstreckte sich über mehr als 5 Höhen. Bei diesem handelte es sich um ein Hämangioblastom im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms, dessen begleitende Syrinx sich über insgesamt 7 Rückenmarkssegmente erstreckte. In der Literatur wird für 78,9 % bis 100 % aller Hämangioblastome eine Beschränkung auf 1-2 Wirbelkörperhöhen beschrieben, während bis zu 21,9 % der Tumoren 3-5 Wirbelkörperhöhen einnehmen (Cristante und Herrmann, 1999; Lee et al., 2003; Van Velthoven et al., 2003). Allerdings berichten auch Cristante und Herrmann (1999) in ihrer Arbeit darüber, dass sich die begleitenden Zysten über bis zu 11 Wirbelkörperhöhen erstreckten.

Die Höhenausbreitung der von uns untersuchten Cavernome beschränkte sich lediglich auf 1-2 Wirbelkörperhöhen. Auch in der Literatur nehmen die meisten Cavernome 1-2 Segmente ein (Jallo et al., 2006; Sandalcioglu et al., 2005). So umschlossen in der Arbeit von Lu und Lawton (2010) 64 % der Cavernome nur eine Wirbelkörperhöhe, während sich die übrigen auf 2 Segmente ausdehnten.

Unter den arteriovenösen Malformationen breitete sich eine Läsion über 3-5 Höhen aus, während sich die im Conus-/Cauda-Bereich befindliche Malformation über mehr als 5 Höhen erstreckte. In der Literaturrecherche fand sich nur eine Arbeit, die die Höhenausbreitung für intramedulläre Angiome angab. In dieser beschränkte sich die Ausbreitung der Mehrzahl (80 %) der Angiome auf 1-2 Wirbelkörperhöhen, während sich die übrigen 20 % auf 3-5 Höhen erstreckten (Boström et al., 2009).

Die meisten unserer Metastasen (87,5 %) nahmen 1-2 Wirbelkörperhöhen ein, während sich nur eine Metastase über 3 Höhen erstreckte. Auch in den Fallvorstellungen von Connolly et al. (1996) und Sutter et al. (1998) beschränkte sich die Tumorausbreitung nahezu aller Metastasen auf 1-2 Wirbelkörperhöhen, lediglich in einem Fall breitete sich eine Metastase über 3 Höhen aus.

4.2 Dauer der Symptome

Die klinische Symptomatik intramedullärer Tumoren entwickelt sich in der Regel langsam. So reichten die Angaben in unserer Patientengruppe von 0,1 bis 216 Monaten und betrug durchschnittlich $26,6 \pm 42$ Monate. Ähnliche Angaben fanden sich mit 28,3 bzw. 29 Monaten in anderen Arbeiten, die teilweise eine deutlich größere Patientengruppe ($n=167$ versus $n=70$) untersuchten (Klekamp und Samii; 2005; Manzano et al., 2008).

Metastasen unterscheiden sich von primär intramedullären Tumoren durch das rasche Fortschreiten ihrer klinischen Symptomatik. So reichte die Anamnesedauer für unsere Patienten von 0,15 bis 4 Monate und betrug im Durchschnitt 1,5 Monate. Klekamp und Samii (2007) berichten über eine ähnlich kurze Symptombdauer, welche für ihre Patienten von einer Woche bis 5 Monate reichten. Gasser et al. (2005) geben mit durchschnittlich 9 Wochen eine etwas längere Dauer der Symptome an (Spannweite: 2-24 Wochen).

Ependymome manifestieren sich klinisch dagegen meist über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Allerdings können intratumorale Hämorrhagien auch eine akute neurologische Verschlechterung herbeiführen (Schwartz und McCormick, 2000). So zeigte die Symptombdauer auch in unserer Studie mit 1 bis 108 Monaten eine große Spannweite. Im Durchschnitt betrug diese 27,3 Monate und ähnelt den Literaturangaben, in welchen diese mit 30 (Spannweite 1-144), 32,3 (Spannweite 1-48) bzw. 34 Monaten (Spannweite: 6-72) angegeben wird (Klekamp und Samii, 2007; Lee et al., 1998; McCormick et al., 1990).

Deutlich kürzer war die durchschnittliche Anamnesedauer mit 16,1 Monaten in der Gruppe der Gliome. Dabei zeigten die beiden anaplastischen Astrozytome erwartungsgemäß eine kürzere Symptombdauer von durchschnittlich 6,5 Monaten (Spannweite: 1-12), während diese für niedergradige Astrozytome 16,4 Monate betrug (Spannweite: 0,5-60). Kim et al. (2001) berichten für ein größeres Patientenkollektiv ($n=28$ versus $n=11$) über eine mittlere Symptombdauer von 13 Monaten (Spannweite: 1-72). Dabei geben die Autoren diese für niedergradige Astrozytome mit durchschnittlich 18,6 und für maligne mit 4,3 Monaten an.

Aufgrund ihres langsamen Wachstums weisen hingegen Hämangioblastome häufig eine lange Symptombdauer von mehreren Monaten bis Jahren auf. So berichten Lee et al.

(2000) sowie Cristante und Herrmann (1999) über eine mittlere Anamnesezeit von 30 bzw. 22,6 Monaten. Dabei war die angegebene Spannweite in beiden Arbeiten mit 3-144 Monaten bzw. 3 Monaten bis 5 Jahren sehr lang. Die Dauer der Symptomatik war in unserer Studie mit durchschnittlich 8,6 Monaten (Spannweite: 1-12) deutlich kürzer. Allerdings betrachteten wir lediglich 5 Hämangioblastome in unserer Studie, während die zitierten Arbeiten ein größeres Patientenkollektiv untersuchten (n=14 bzw. 19). In Anbetracht des variablen klinischen Verlaufs scheint die Anamnesezeit unserer Arbeit nicht mit denen größerer Gruppen vergleichbar zu sein. Jedoch zeigten auch in unserer Studie beide Patienten mit der Von-Hippel-Lindau-Krankheit eine tendenziell kürzere Symptombdauer mit durchschnittlich 6,5 Monaten (Spannweite 1-12). Eine signifikant kürzere Symptombdauer im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Krankheit (19 versus 51 Monate) beschreiben Klekamp und Samii (2007).

Die längsten Angaben über die präoperativ bestehende Symptomatik fanden sich in der Gruppe der vaskulären Läsionen. Die mittlere Symptombdauer betrug hier 69,5 Monate. Auffallend waren auch hier die Unterschiede in den Angaben über die Symptombdauer. So entwickelte sich diese bei einem Patienten akut über 3 Tage, bei einem weiteren über einen Zeitraum von 7 Wochen, während 2 Patienten eine Anamnesezeit von 120 bzw. 156 Monaten aufwiesen. Diese Beobachtung spiegelt den variablen klinischen Verlauf der Symptomatik intramedullärer Cavernome bzw. intraduraler arteriovenöser Malformationen wider. So können Cavernome neben einer langsam fortschreitenden Entwicklung neurologischer Defizite auch symptomatische Episoden mit variablen Erholungsphasen, sowie eine sich akut entwickelnde Verschlechterung des neurologischen Zustandes zeigen (Gross et al., 2010).

In der Übersichtsarbeit von Zevgaridis et al. (1999) reichten die Angaben über die Krankengeschichte für insgesamt 107 untersuchte Cavernome von 1 Woche bis 600 Monaten und betrug im Mittel 57 Monate (4,75 Jahre). Auch Deutsch et al. (2000) berichten für 16 Cavernome über eine durchschnittliche Symptombdauer von 66 Monaten (5,2 Jahre) mit einer Spannweite von 2 Monaten bis 23 Jahren. Ein Vergleich der durchschnittlichen Symptombdauer mit den Angaben in der Literatur erscheint allerdings aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verlaufs und unserer kleinen Patientengruppe ebenfalls nicht sinnvoll.

Intradurale arteriovenöse Malformationen manifestieren sich mit einer schrittweise beginnenden und fortschreitenden Verschlechterung der neurologischen Funktionen oder aber akut im Rahmen einer Blutung. In der Arbeit von Rosenblum et al. (1987) war die Verteilung der klinischen Manifestationen mit je 50 % ausgeglichen. Auch unter unseren Patienten zeigte je ein Patient einen akuten Beginn der Symptomatik bzw. eine lange Krankengeschichte.

4.3 Resektionsausmaß

Eine komplette Tumorsektion gelang in 45 Fällen (64,3 %). Bei 22 Patienten (31,4 %) wurde eine Teil- bzw. eine subtotale Resektion und bei 3 Patienten lediglich eine Biopsie (4,3 %) entnommen. Sandalcioglu et al. (2005) berichten für 78 operierte Tumoren über eine vollständige Resektion in 83,3 %, während in 11,5 % eine inkomplette und in 5,1 % der Fälle eine Tumorbiopsie durchgeführt wurde. Geringer war der Anteil der kompletten Resektionen in der Arbeit von Klekamp und Samii (2007). Für 199 intramedulläre Tumoren konnten diese in 53 % eine komplette und in 32 % eine subtotale Resektion erreichen. In weiteren 15 % erfolgte eine Biopsie bzw. Dekompression. Dabei unterschied sich erwartungsgemäß der Anteil der vollständigen Resektionen für die verschiedenen Tumorentitäten.

Wenn auch die Angaben über vollständige Resektionsraten für Ependymome in der Literatur variieren (74 % Chang et al., 2002; 81 % Raco et al., 2005; 87 % Sandalcioglu et al., 2005; 97,4 % Epstein et al., 1993), so sind diese insgesamt sehr viel häufiger einer solchen zugänglich als Astrozytome.

So gelang in unserer Studie für 76,8 % der Ependymome eine komplette Tumorsektion, in den übrigen 23,1 % erfolgte eine inkomplette Resektion. Bei den Gliomen gelang in nur 18,2 % eine komplette Tumorsektion. Aufgrund deren infiltrativen Wachstum und schlechten Abgrenzbarkeit gegenüber dem Rückenmark erfolgte in der Mehrzahl der Fälle (63,6 %) eine inkomplette Resektion und in 18,2 % eine Biopsie. Damit sind unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeiten vergleichbar. So berichten Kim et al. (2001) sowie Klekamp und Samii (2007) in ihren Arbeiten über eine komplette Resektion für 10,7 % bzw. 18 % der Astrozytome. In 71,4 % bzw. 62 % der Fälle führten diese eine

inkomplette Resektion und in 17,8 % bzw. 20 % eine Biopsie durch. Beide Arbeiten untersuchten dabei mit 28 bzw. 65 Astrozytomen ein größeres Patientenkollektiv.

Höher war mit 31 % der Anteil der vollständigen Resektionen in der Arbeit von Raco et al. (2005), in welcher 86 Astrozytome operiert wurden. Dabei unterschieden sich die Resektionsausmaße je nach Malignitätsgrad der Tumoren deutlich: So gelang eine komplette Resektion für keinen der malignen Astrozytome, während 39,7 % der niedergradigen komplett reseziert werden konnten. Auch für die beiden anaplastischen Astrozytome unserer Studie konnte nur eine Teilresection erreicht werden. Allerdings war der Anteil der vollständigen Resektionen für niedergradige Gliome in unserem, deutlich kleineren, Patientenkollektiv mit 22 % geringer.

Hämangioblastome sind meist einer vollständigen Resektion zugänglich. Auch in unserer Studie konnten fast alle (80 %) komplett entfernt werden. In nur einem Fall wurde aufgrund des hohen intraoperativen Blutverlustes eine Teilresection durchgeführt. Auch Raco et al. (2005) berichten über eine komplette Resektion für 7 von insgesamt 8 (87 %) Hämangioblastome. Ebenso beschreiben Nakamura et al. (2008) in ihrer Arbeit lediglich für einen Fall eine Teilresection aufgrund eines hohen intraoperativen Blutverlustes. Eine vollständige Resektion gelang dabei in 11 von insgesamt 12 Fällen (91,7 %). Eine exzessive intraoperative Blutung wird auch von Lee et al. (2003) als Hauptgrund für eine unvollständige Resektion von Hämangioblastomen beschrieben.

Unter den vaskulären Läsionen konnte in allen Fällen eine vollständige Resektion erreicht werden. In der Literatur variieren die Angaben für komplett resezierte Cavernome zwischen 91 %, 96,2 % und 100 % (Gross et al., 2010; Jallo et al., 2006; Raco et al., 2005). Für operierte intramedulläre Angiome berichten Ferch et al. (2001) hingegen über Tumorresiduen in 23-41 % der Fälle. Auch Boström et al. (2009) beschreiben in ihrer Arbeit eine vollständige Resektion für 85 % der arteriovenösen Malformationen vom Glomustyp.

In der Gruppe der Metastasen gelang in 50 % eine vollständige Tumorenxtirpation, während in den verbliebenen Fällen eine inkomplette Resektion erfolgte. Gasser et al. (2005) berichten in ihrer Arbeit über insgesamt 13 Patienten. In 6 Fällen (46,2 %) gelang

eine vollständige Tumorextirpation. Klekamp und Samii (2007) berichten über nur eine vollständige Resektion, während 2 Metastasen inkomplett entfernt wurden und in einem Fall lediglich eine Dekompression durchgeführt wurde.

4.4 Progressionsfreies Überleben

Das mittlere progressionsfreie Überleben der von uns untersuchten Patienten lag bei 53 Monaten (Spannweite: 1-195). Bei 21 Patienten (30,9 %) wurde ein Tumorprogress festgestellt, während bei 47 Patienten (69,1 %) kein Progress zum Ende des Beobachtungszeitraumes dokumentiert war.

In insgesamt 11 Fällen (15,7 %) trat ein Tumorrezidiv auf. Die durchschnittliche Dauer bis zu dessen Auftreten betrug 28,8 Monate (Spannweite: 2-72). In 8 Fällen (72,7 %) handelte es sich um einen Tumorprogress nach inkompletter bzw. subtotaler Resektion, in 2 Fällen (18,2 %) um ein Rezidiv nach kompletter Tumorresektion und in einem Fall (9,1 %) kam es zu einem Progress nach einer Tumorbiopsie. Eine höhere Rezidivrate findet sich in der Literatur mit 24 % bzw. 26 % und 31 % (Garcés-Ambrossi et al., 2009; Klekamp und Samii, 2007).

Dabei unterschieden sich die Rezidiv- und Überlebensraten für die verschiedenen Tumorentitäten. Allerdings führten wir in unserer Studie keine Überlebenszeitanalyse, z.B. mittels der Kaplan-Meier-Methode oder des Breslow-Gehan-Wilcoxon-Testes, durch, so dass unsere Ergebnisse durch das Ende des Beobachtungszeitraumes zensiert sind. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten ist damit nur eingeschränkt möglich.

Unter den neuroepithelialen Tumoren war das progressionsfreie Überleben der Ependyompatienten länger als für Patienten mit Astrozytomen. So betrug das mittlere progressionsfreie Überleben für Ependymome durchschnittlich 59,6 Monate (Spannbreite: 1-195). Unter den Gliomen war dieses mit 31 Monaten (Spannbreite: 1-89) deutlich kürzer.

Ein Tumorrezidiv bzw. -progress wurde bei 6 der Ependyompatienten beobachtet. Die Rezidivrate für Ependymome betrug somit 15,4 % und lag damit innerhalb der Angaben

der Literatur, in der diese mit 8,8 % bzw. 21 % beschrieben wird (Klekamp und Samii, 2007; Raco et al., 2005). Die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bzw. eines Rezidivs reichte in unserer Studie von 5 bis 59 Monaten und betrug im Mittel 30,3 Monate. Auch Hanabali et al. (2002) berichten über eine mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Progresses von 28 Monaten. In der Literatur reichen die Angaben über das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren von 70 % bis 83 % (Chang et al., 2002; Raco et al., 2005).

In der Gruppe der Gliome kam es in 4 Fällen (36,4 %) zu einem fortschreitenden Tumorwachstum. Die Zeitspanne bis zum Auftreten des Progresses reichte von 2 bis 72 Monate und betrug durchschnittlich 28,5 Monate.

Auch in der Literatur werden für Astrozytome ein kürzeres progressionsfreies Überleben und eine höhere Rezidivrate als für Ependymome beschrieben. So berichten Rodrigues et al. (2000) über ein progressionsfreies Überleben für Gliome nach 5 Jahren von 58 %. Allerdings erhielten alle Patienten, unabhängig vom Resektionsausmaß, eine postoperative Radiatio. Der Anteil der malignen Tumorentitäten betrug in ihrer Arbeit 19 %. Sandler et al. (1992) geben das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren mit 44 % an, wobei in ihrer Studie 18 von insgesamt 21 Patienten ein Astrozytom des WHO-Grades I und II aufwiesen. Ebenso erhielten in dieser Studie alle Patienten, bei denen keine komplette Tumoresektion erreicht werden konnte, eine postoperative Radiatio. Insgesamt wurden 7 (33,3 %) Tumorrezidive beobachtet. Raco et al. (2005) beschreiben für Astrozytome des WHO-Grades I bzw. II ein progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren von 91 % bzw. 63 %. Unter den malignen Astrozytomen betrug dagegen die mittlere Überlebenszeit nur 15,5 Monate. Auch in der Studie von Kim et al. (2001) überlebte keiner der Patienten mit einem malignen Astrozytom länger als 1 Jahr. Über eine längere Überlebenszeit für anaplastische Astrozytome berichten mit durchschnittlich 72 Monaten McGirt et al. (2008b), während sie diese für Glioblastome mit nur 9 Monaten angeben. Auch in unserer Studie fand sich ein Langzeitüberlebender mit einem anaplastischen Astrozytom, der ein progressionsfreies Überleben von 66 Monaten zeigte.

So weisen Gliome insgesamt eine höhere Rezidivrate auf. Da in unserer Studie der Anteil der Gliome mit 15,7 % geringer war als in den vergleichbaren Arbeiten von Klekamp und Samii (2007) sowie von Garcés-Ambrossi et al. (2009), in denen dieser 32,7 % bzw.

34,7 % betrug, erklärt dies möglicherweise die geringere Gesamtrezidivrate unserer Studie.

Ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben zeigte die Gruppe der Hämangioblastome mit durchschnittlich 66,4 Monaten (Spannbreite 4-154). Nur im Fall der Teilresektion kam es zu einem Tumorprogress nach 21 bzw. 35 Monaten. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung, bei der rezidivierende Hämangioblastome im ZNS auftraten.

Cristante und Herrmann (1999) berichten über ähnlich gute Ergebnisse: In ihrer Arbeit zeigte ebenfalls keiner der Patienten mit einem solitären Hämangioblastom 6 bis 142 Monate nach der Operation ein Rezidiv. Dagegen wurden 2 von 5 Patienten mit multiplen Tumoren nach 17 bzw. 36 Monaten aufgrund eines weiteren klinisch relevanten Tumors operiert. Auch Klekamp und Samii (2007) beschreiben ein Rezidiv in 5 von 21 Fällen, wovon 3 der Rezidive im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung auftraten.

Das längste progressionsfreie Überleben zeigten Patienten mit vaskulären Läsionen. Dieses betrug im Durchschnitt 121,2 Monate (Spannbreite: 89-164), ein Rezidiv trat nicht auf. Auch Sandalcioglu et al. (2005) sowie Klekamp und Samii (2007) beobachteten keine Rezidive für die von ihnen untersuchten vaskulären Läsionen bzw. Cavernome. Zevgaridis et al. (1999) berichten für 99 operierte Cavernome über 5 Patienten, die sich einer Reoperation aufgrund eines symptomatischen Tumorrezidives unterziehen mussten.

Die Prognose der Patienten mit intramedullären Metastasen ist insgesamt schlecht. Die meisten dieser Patienten befinden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. So berichten Lee et al. (2007) und Marquart et al. (2007) in ihren Studien über durchschnittliche Überlebenszeiten von 3-4 Monaten. Auch in unserer Arbeit zeigten diese mit durchschnittlich 4,75 Monaten (Spannbreite: 1-13) das kürzeste progressionsfreie Überleben. 6 (75 %) Patienten verstarben innerhalb des Erhebungszeitraumes, so dass sich nur 2 Überlebende zum Ende der Studie fanden. Dabei verstarben alle Patienten mit einem Bronchialcarcinom innerhalb von 6 Monaten. Unter den Überlebenden fanden sich ein Nierenzellcarcinom und ein Ästhesioneuroblastom als Primärtumor. Auch in anderen Veröffentlichungen unterscheiden sich die Überle-

benszeiten je nach Primärtumor, wobei insbesondere das Bronchialcarcinom als Primarius eine schlechte Prognose aufweist. So beschreiben Lee et al. (2007) für Patienten mit Metastasen eines Bronchialcarcinoms eine mittlere Überlebenszeit von einem Monat, während jene mit einem Mammacarcinom durchschnittlich 5,5 Monate überlebten. Auch Gasser et al. (2005) konnten in ihrer Arbeit ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und Überlebenszeit feststellen. So zeigten Patienten mit schlecht differenzierten Carcinomen die kürzesten und jene mit einem Adenocarcinom die längsten Überlebenszeiten.

4.4.1 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben

In der statistischen Analyse aller Patienten war das progressionsfreie Überleben für jene mit einer kompletten Tumorsektion signifikant länger als für Patienten mit einer Tumorbioptie ($p=0,014$). Auch in der Analyse von Klekamp und Samii (2007) stellte die komplette Tumorsektion einen prädiktiven Wert für eine geringere Rezidivrate dar.

Für Ependymome stellten verschiedene Arbeiten das Resektionsausmaß als wichtigen Einflussfaktor auf das progressionsfreie Überleben heraus. So wurde von Klekamp und Samii (2007) kein Rezidiv nach kompletter Ependymomresektion über einen Erhebungszeitraum von 12 Jahren beobachtet. Die Rezidivrate nach inkompletter Resektion betrug hingegen 21 %. Auch Peker et al. (2004), Epstein et al. (1993) und McCormick et al. (1990) beschreiben kein Rezidiv nach kompletter Ependymomresektion. Einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben für komplett entfernte Ependymome konnten Chang et al. (2002) in ihrer multivariaten Analyse feststellen. Auch in unserer Studie war die Rezidivhäufigkeit unter den inkompletten Resektionen mit 44,4 % deutlich höher als unter den kompletten (6,7 %).

Ein solch deutlicher Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und progressionsfreiem Überleben ist für Astrozytome noch nicht eindeutig geklärt (Balmaceda, 2000; Nishio et al., 2000; Garcés-Ambrossi et al., 2009).

So zeigen insbesondere maligne Astrozytome ein infiltratives Tumorstwachstum und sind somit seltener einer kompletten Resektion ohne schwerwiegende neurologische Defizite zugänglich (Balmaceda, 2000; Nishio et al., 2000). Allerdings konnten McGirt et al. (2008b) für anaplastische Astrozytome nach radikaler Tumorsektion längere 4-Jahres-

Überlebensraten festhalten als nach subtotaler Resektion (78 % versus 38 %). Auch Nakamura et al. (2008) beschreiben eine tendenziell bessere Prognose für niedergradige und maligne Astrozytome, die vollständig entfernt wurden. Eine statistische Signifikanz konnten beide Arbeiten, ebenso wie die Studien von Kim et al. (2001) und Garcés-Ambrossi et al. (2009), jedoch nicht nachweisen. In der Arbeit von Klekamp und Samii (2007) zeigten inkomplett entfernte Astrozytome zwar höhere Rezidivraten, einen unabhängigen Einflussfaktor auf das Überleben stellte das Resektionsausmaß allerdings nicht dar. Auch die Daten unserer Studie deuten darauf hin, dass Gliompatienten von einer kompletten Tumorsektion zu profitieren scheinen. So zeigte keiner der Patienten mit einer solchen ein Tumorrezidiv, während es unter den inkomplett resezierten Gliomen in 44,4 % der Fälle zu einem Tumorprogress kam.

Unter den Hämangioblastompatienten wurde ein Tumorprogress nur im Rahmen einer Teilresektion nach 21 Monaten beobachtet. Alle anderen Patienten mit Z.n. kompletter Resektion waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-up rezidivfrei. Auch in der Literatur wird für partiell resezierte Hämangioblastome ein hohes Risiko für einen Tumorprogress beschrieben (Lonser und Oldfield, 2006). Garcés-Ambrossi et al. (2009) konnten ebenfalls für komplett entfernte Hämangioblastome ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben festhalten.

Kein Rezidiv trat während des Beobachtungszeitraumes unter den vaskulären Läsionen auf. Allerdings wurden alle Läsionen vollständig entfernt, so dass sich anhand unserer Ergebnisse kein Unterschied für die verschiedenen Resektionsausmaße beschreiben lässt. Auch in der Literatur fanden sich keine Arbeiten, die für Cavernome das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes untersucht haben. Allerdings schreiben Zevgaridis et al. (1999) und Cantore et al. (1995) Tumorresiduen nach unvollständiger Cavernomresektion ein hohes Risiko für die Entwicklung von Rezidiven zu. Ebenso beschreiben Raco et al. (2005) eine vollständige Resektion für symptomatische Cavernome als sinnvolle Therapieoption, um ein Rezidiv sowie eine weitere Blutung zu vermeiden.

Schwieriger ist der Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und progressionsfreiem Überleben für arteriovenöse Malformationen zu beurteilen. Arbeiten, die diesen Zusammenhang untersuchten, fanden sich in der Literatur nicht. Des Weiteren ist eine

komplette Resektion dieser Läsionen häufig mit einem hohen Risiko der Entwicklung neurologischer Defizite verbunden (Boström et al., 2009; Ferch et al., 2001; Rosenblum et al., 1987). Nach Boström et al. (2009) kann aber auch eine inkomplette Resektion bei intramedullären Angiomen zu einer Prognoseverbesserung führen, insbesondere in Fällen, in denen eine komplette Resektion mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet wäre. Zur Vermeidung ausgeprägter neurologischer Funktionseinbußen akzeptieren die Autoren daher Residuen.

Insgesamt ist die Überlebensrate für Patienten mit Metastasen limitiert. Allerdings scheinen Patienten mit einem nicht diagnostizierten bzw. limitierten Primarius sowie in Fällen einer raschen neurologischen Verschlechterung von einer operativen Therapie zu profitieren (Connolly et al., 1996; Kalayci et al., 2004; Marquart et al., 2007). So stellten Kalayci et al. (2004) in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass in der Literatur die mittlere Überlebenszeit für Patienten, die operativ behandelt wurden, länger war als für jene mit einem konservativen Therapieregime (9,4 versus 5 Monate). Allerdings führten die Autoren keine getrennte Betrachtung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Resektionsausmaßen durch. In unserer Studie zeigten komplett resezierte Metastasen ein tendenziell längeres progressionsfreies Überleben als inkomplett entfernte (5,5 versus 4 Monate durchschnittlich).

Gasser et al. (2005) konnten hingegen keine verlängerte Überlebenszeit für Patienten mit vollständig entfernten Metastasen feststellen.

4.4.2 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom WHO-Grad

Tumoren des WHO-Grades III zeigten in unserer Arbeit ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben als Tumoren des WHO-Grades I und II (24,7 versus 57,1 bzw. 55,8 Monate). Allerdings erreichte dies in der Analyse keine statistische Signifikanz. In anderen Arbeiten, wie beispielsweise von Garcés-Ambrossi et al. (2009), konnte jedoch eine statistisch signifikante Korrelation bezüglich der Tumorhistologie bzw. Graduierung und dem progressionsfreien Überleben festgehalten werden. Auch Raco et al. (2005) sowie Klekamp und Samii (2007) beschreiben den histologischen Tumorgrad als entscheidenden Vorhersagewert für ein langes Überleben.

Ein solcher Einfluss des Tumorgrades auf das progressionsfreie Überleben zeigt sich auch in der gesonderten Betrachtung der einzelnen Tumorarten. So zeigte der einzige Patient mit einem anaplastischen Ependyom ein progressionsfreies Überleben von 6 Monaten. Dieses lag damit deutlich unter dem der übrigen niedergradigen Ependyomen, deren progressionsfreies Überleben im Durchschnitt 59,6 Monate betrug. Auch Waldron et al. (1993) beschreiben für Ependyome den Tumorgrad als signifikanten Vorhersagewert für das rezidivfreie Überleben. Ebenso berichten Klekamp und Samii (2007) über ein schlechteres Ergebnis bezüglich des Überlebens für anaplastische Ependyome. Dieser Trend zeigt sich auch in unserer Studie. Allerdings ist unser Ergebnis aufgrund des Fehlens weiterer vergleichender maligner Ependyome nur bedingt aussagekräftig.

In unserer Studie fanden sich nur 2 anaplastische Astrozytome. Beide zeigten dabei einen sehr unterschiedlichen klinischen Verlauf. So lassen unsere Ergebnisse keine Rückschlüsse auf den Einfluss des WHO-Grades auf das progressionsfreie Überleben der Gliompatienten zu.

In der Literatur wird jedoch für maligne Astrozytome ebenfalls eine signifikant kürzere Überlebensrate beschrieben. So stellten Kim et al. (2001) in ihrer Arbeit ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit niedergradigen Astrozytomen im Vergleich zu malignen fest (184 versus 8 Monate). Auch in den Arbeiten von Nakamura et al. (2006, 2008) waren die Überlebensraten für niedergradige signifikant besser als für maligne Astrozytome. In den Studien von Rodrigues et al. (2000) und Jyothirmayi et al. (1997) unterschieden sich die Raten für das 5-Jahre-progressionsfreie Überleben für niedergradige und maligne Astrozytome ebenfalls signifikant (64 % versus 20 % bzw. 79 % versus 0 %).

Wenn auch unsere Daten tendenziell ein kürzeres progressionsfreies Überleben für maligne Tumoren zeigen, so bleibt festzuhalten, dass insgesamt nur 3 Tumoren der Studie dem WHO-Grad III entsprachen, während mit 34 bzw. 16 ungleich mehr dem WHO-Grad I und II zugeordnet werden konnten. Für eine genauere Analyse über einen möglicherweise statistisch signifikanten Einfluss des WHO-Grades auf das progressionsfreie Überleben wäre es daher notwendig, eine größere Patientengruppe mit malignen Tumoren zu untersuchen.

4.4.3 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem progressionsfreien Überleben

In der Varianzanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich der Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen und dem progressionsfreien Überleben. Zwar zeigten Patienten mit einer Tumorausbreitung über 1-2 Höhen das längste progressionsfreie Überleben mit durchschnittlich 57,2 Monaten, während jene mit einer Ausbreitung des Tumors über 3-5 Höhen ein mittleres progressionsfreies Überleben von 45 Monaten aufwiesen. Jedoch war das progressionsfreie Überleben für Tumoren, die sich über mehr als 5 Höhen erstreckten, mit 53,1 Monaten ebenfalls relativ lang. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass es sich nach Sandalcioglu et al. (2005) bei den Tumoren, die sich über mehrere Rückenmarkssegmente erstrecken, gehäuft um Ependymome handelt. Diese zeigten auch in unserer Arbeit ein längeres progressionsfreies Überleben als Astrozytome und Metastasen.

Auch Garcés-Ambrossi et al. (2009) konnten in ihrer Analyse für intramedulläre Tumoren keine statistisch signifikante Korrelation bezüglich der vom Tumor eingenommenen Wirbelkörpersegmente und dem progressionsfreien Überleben festhalten. Andererseits waren in ihrer Studie Tumoren mit einer abnehmenden Tumorgröße häufiger einer vollständigen Tumoresektion zugänglich, welche wiederum mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben für Ependymome und Hämangioblastome verbunden war. So ist in ihrer Arbeit die Anzahl der vom Tumor eingenommenen Wirbelkörperhöhen nicht als unabhängiger Faktor anzusehen.

4.4.4 Einfluss der Tumorlokalisierung auf das progressionsfreie Überleben

Das progressionsfreie Überleben war für cervical lokalisierte Tumoren länger als für Tumoren, die sich cervicothorakal bzw. nur thorakal oder im Conus medullaris befanden (66,4 versus 34,7 bzw. 53,9 und 43,3 Monate). Allerdings erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Nur wenige Studien haben den Einfluss der Tumorlokalisierung auf das progressionsfreie Überleben für intramedulläre Tumoren untersucht. Die Ergebnisse waren dabei unterschiedlich. In der Arbeit von Klekamp und Sami (2007) stellte eine craniale Lokalisation im Rückenmark einen Vorhersagewert für eine geringe Rezidivrate dar. So zeigten in ihrer Studie Tumoren, die sich im Conus-Bereich befan-

den, eine signifikant höhere Rezidivrate. Garcés-Ambrossi et al. (2009) konnten hingegen keine Korrelation bezüglich der Tumorlokalisation und des progressionsfreien Überlebens feststellen.

Auch für Ependymome beschreiben Klekamp und Samii (2007) eine hohe Lokalisation im Rückenmark als wichtigen Vorhersagewert für ein geringes Risiko eines klinischen Progresses. Chang et al. (2002) konnten dagegen für Ependymome keinen signifikanten Einfluss der Tumorlokalisation auf das progressionsfreie Überleben feststellen.

Einige Arbeiten haben für Astrozytome den Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben untersucht. So zeigten in der Arbeit von Nakamura et al. (2006) Astrozytome mit thorakaler Lokalisation signifikant längere Überlebensraten als jene mit cervicaler Lokalisation. Als mögliche Erklärung geben die Autoren an, dass Tumoren des Cervicalmarks rascher zu einer Beeinträchtigung des Atemzentrums führen als thorakal lokalisierte. Auch in der Studie von Minehan et al. (2009) zeigten Astrozytome mit einer Tumorlokalisation außerhalb des Cervicalmarks ein signifikant längeres Überleben als cervical lokalisierte (306 versus 64 Monate). Ebenso beschreiben Klekamp und Samii (2007) eine möglichst caudale Lokalisation im Rückenmark als wichtigen Einflussfaktor für ein geringes Rezidivrisiko. Jyothirmayi et al. (1997) konnten dagegen keinen signifikanten Unterschied im Überleben für cervical bzw. thorakolumbal lokalisierte Astrozytome feststellen. Auch in der statistischen Analyse von Nakamura et al. (2008) ließ sich der Unterschied im Überleben für cervical und thorakal lokalisierte Astrozytome nicht bestätigen.

Für 13 operierte Metastasen konnten Gasser et al. (2005) keinen Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben feststellen.

In der Literatur fanden sich keine weiteren Arbeiten, die für Metastasen, Hämangioblastome und vaskuläre Läsionen den Einfluss der Lokalisation auf das progressionsfreie Überleben untersucht haben.

4.5 Neurologisches Outcome

Der neurologische Zustand der meisten Patienten (52,9 %) blieb zum Zeitpunkt des Follow-up im Vergleich zum präoperativen Status unverändert. 17,6 % der Patienten konnten sich gegenüber ihrem präoperativen Zustand verbessern, während sich 32,4 % verschlechterten. Über ähnliche Ergebnisse berichten Sandalcioglu et al. (2005). In ihrer Studie war der neurologische Status von 65,4 % der Patienten unverändert oder verbessert, 34,6 % verschlechterten sich dagegen im Vergleich zum präoperativen Status. Eine operationsbedingte Morbidität wurde in unserer Studie bei 13 Patienten (18,6 %) beobachtet, wobei sich 3 dieser Patienten im Verlauf des Follow-up erholen konnten. So betrug die permanente operationsbedingte Morbidität in unserer Arbeit 14,3 %. Klekamp und Samii (2007) geben diese in ihrer Arbeit mit 13 % an.

Da die Einschätzung des neurologischen Status anhand des McCormick- und des Frankel-Grades nicht immer im direkten Patientenkontakt, sondern auch im Nachhinein anhand des dokumentierten klinischen Zustandes sowie durch Telefoninterviews mit Angehörigen bestimmt wurde, können Fehleinschätzungen nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren werden in der Literatur zur Beschreibung des neurologischen Zustandes verschiedene Einteilungen benutzt, während in dieser Arbeit der Vergleich hauptsächlich anhand der in der Tumordiagnostik weit verbreiteten Klassifikation nach McCormick zur Auswertung der klinischen Symptomatik erfolgte.

Unter den neuroepithelialen Tumoren unserer Arbeit war das Outcome der Ependympatienten insgesamt besser als das der Gliompatienten. So befanden sich in der Gruppe der Ependymome zum Zeitpunkt des letzten Follow-up 87,2 % der Patienten in einem guten neurologischen Zustand, entsprechend einem McCormick-Grad I und II. Mit 64,1 % blieb die Mehrzahl der Patienten in ihrem Status unverändert, während sich je 17,9 % verbesserten bzw. verschlechterten.

Damit sind unsere Ergebnisse mit denen der Literatur vergleichbar, in denen der neurologische Status der meisten Ependympatienten stabil blieb. So berichten Raco et al. (2005) über einen unveränderten neurologischen Status im Follow-up für 66 % der Patienten. Allerdings konnten sich in ihrer Arbeit mit 25 % etwas mehr Patienten neurologisch verbessern, während sich nur 9 % im Follow-up verschlechterten. Chang et al.

(2002) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis: So zeigten 64 % der Patienten einen unveränderten Status, 26 % eine Verbesserung und 10 % verschlechterten sich postoperativ.

Unter unseren Gliompatienten waren die Ergebnisse dagegen schlechter. Hier entsprachen nur 55,6 % zum Zeitpunkt des Follow-up einem McCormick-Grad I oder II. Dabei blieb der neurologische Zustand von 45,4 % Patienten unverändert, während sich allerdings ebenfalls 45,4 % verschlechterten und sich nur ein Patient (9 %) neurologisch verbessern konnte. Auch in der Literatur wird ein schlechteres neurologisches Outcome für Astrozytome, insbesondere im Vergleich zu Ependymomen, beschrieben. So war auch in der Arbeit von Raco et al. (2005) das funktionelle Outcome der 86 untersuchten Astrozytome deutlich schlechter als jenes der Ependymome. Mit 47,7 % verschlechterten sich die meisten der Patienten, 33,7 % blieben in ihrem neurologischen Status stabil. Eine Verbesserung der Neurologie wurde dagegen bei nur 11,6 % beobachtet. Auch Nakamura et al. (2008) berichten in ihrer Arbeit über ein besseres funktionelles Outcome für Ependymome im Vergleich zu Astrozytomen. So konnten diese für nur 3 von insgesamt 23 Astrozytompatienten (13 %) eine Verbesserung der präoperativ bestehenden Lähmungserscheinungen festhalten.

Die meisten der Patienten mit Hämangioblastomen befanden sich präoperativ in einem guten Zustand, mit nur milden neurologischen Defiziten. So entsprach nur ein Patient präoperativ dem McCormick-Grad III. Weiterhin war das neurologische Outcome dieses Patientenkollektivs besser als jenes der neuroepithelialen Tumoren. Auch andere Autoren schreiben Hämangioblastomen die geringste operationsbedingte Morbidität unter den intramedullären Tumoren zu (Cristante und Herrmann, 1999; Klekamp und Samii, 2007; Nakamura et al., 2008). So konnten sich in unserer Studie 2 Patienten (40 %) im Follow-up verbessern, bei weiteren 2 blieb der neurologische Zustand stabil; und nur eine Patientin (20 %), die sich während des Follow-up noch weiteren Reoperationen unterziehen musste, verschlechterte sich im Follow-up. Mit Ausnahme dieser Patientin befanden sich alle anderen zum Zeitpunkt des letzten Follow-up in einem guten neurologischen Status. Über ähnliche Ergebnisse berichten Cristante und Herrmann (1999) für 19 untersuchte Hämangioblastome. Unter diesen blieb der neurologische Status von 50 % der Patienten unverändert, während sich 40,9 % verbesserten und 9,1 % ver-

schlechterten. Auch Lonser und Oldfield (2006) beschreiben den Anteil der Hämangioblastompatienten, deren Zustand sich nach der Operation verbesserte bzw. stabil blieb, mit 90 %, während laut den Autoren in 5-10 % eine Verschlechterung des neurologischen Status beobachtet wird.

Bei Cavernomen tritt nach Gross et al. (2010) bei bis zu 24-50 % der Fälle eine vorübergehende postoperative Verschlechterung der sensomotorischen Defizite auf. Unter den von uns untersuchten Cavernompatienten verschlechterte sich der Zustand aller Patienten im Vergleich zu ihrem präoperativen. Bei 2 Patienten kam es zu einer unmittelbar postoperativen Verschlechterung, von der sich die Patienten auch im Follow-up nicht mehr erholten. In einem weiteren Fall blieb der postoperative Zustand unverändert, allerdings verschlechterte sich der Patient im weiteren Verlauf. Bei dieser Patientin befand sich das Cavernom allerdings auch in einer sehr kritischen anatomischen Region am Übergang der Medulla oblongata zum Cervicalmark.

Größere Studien berichten über deutlich bessere neurologische Ergebnisse für resezierte Cavernome. Dabei variieren die Angaben über Patienten, die sich im Verlauf des Follow-up verbessern konnten, zwischen 41 % und 66 %, während der Zustand von 27 % bis 60 % der Patienten stabil blieb und die Rate für eine neurologische Verschlechterung zwischen 6 % und 16 % angegeben wird (Deutsch et al., 2000; Gross et al., 2010; Lu et al., 2000; Sandalcioglu et al., 2003; Zevgaridis et al., 1999). Dabei untersuchten die zitierten Arbeiten deutlich mehr Fälle, während sich in unserer Arbeit nur 3 Cavernome unter den vaskulären Läsionen fanden. Anzumerken bleibt außerdem, dass von diesen wiederum 2 eine lange Krankengeschichte von 120 bzw. 156 Monaten zeigten. Auch in der Literatur wird für eine neurologische Verschlechterung infolge einer chronischen Myelopathie seltener eine Reversibilität beschrieben als für eine akut auftretende Symptomatik, so dass dies möglicherweise das schlechtere Outcome unserer Cavernompatienten erklärt (Deutsch et al., 2000, Jallo et al., 2006).

Ferch et al. (2001) geben den Anteil der Patienten mit intramedullären Angiomen, die sich nach der Operation neurologisch verschlechtern mit 7-20 % an. Auch Rosenblum et al. (1987) berichten in ihrer Studie über eine Verschlechterung des neurologischen Status für 14 % der insgesamt 43 operierten intraduralen AVMs. Dagegen konnten sich 33 % verbessern und 51 % zeigten einen unveränderten neurologischen Status. In der

Arbeit von Boström et al. (2009) zeigte nur ein Patient (5 %) eine dauerhafte Verschlechterung seines neurologischen Status, während sich 20 % der Patienten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up verbessern konnten. Unter den von uns untersuchten arteriovenösen Malformationen verbesserte sich der Zustand einer Patientin im Follow-up, während sich der andere Patient postoperativ dauerhaft verschlechterte. Jedoch lässt unsere kleine Fallzahl von 2 Patienten keinen Vergleich mit den Angaben der Literatur zu.

Patienten mit intramedullären Metastasen befanden sich in unserer Arbeit präoperativ zumeist (75 %) bereits in einem eingeschränkten neurologischen Status, entsprechend dem McCormick-Grad III und IV. Auch das neurologische Outcome dieser Patienten war deutlich schlechter als jenes der anderen Tumorentitäten. So verschlechterte sich im Verlauf der Zustand bei der Hälfte der Patienten weiter, während sich nur ein Patient neurologisch verbessern konnte. Zum Zeitpunkt des letzten Followup entsprachen somit 87,5 % einem McCormick-Grad III und IV, während nur ein Patient dem Grad II zugeordnet werden konnte.

Auch in der Arbeit von Klekamp und Samii (2007) befanden sich alle Patienten mit Metastasen präoperativ bereits in einem eingeschränkten Zustand. Nur ein Patient konnte sich neurologisch verbessern, während keiner der anderen 3 Patienten von einer Operation profitieren konnte. Auch Watanabe et al. (2006) konnten in ihrer Studie keine Verbesserung des neurologischen Status für beide (subtotal) resezierten Metastasen beobachten. Kalayci et al. (2004) und Sutter et al. (1998) berichten hingegen über eine Verbesserung der neurologischen Defizite, insbesondere bei frühzeitiger Operation der Metastasen. So zeigte auch der einzige Patient unserer Serie, der sich präoperativ in einem sehr guten Zustand befand, ein gutes funktionelles Outcome und war zum Zeitpunkt der letzten Erhebung progressionsfrei. Diese Beobachtung, verbunden mit den Ergebnissen der o.g. Arbeiten, unterstützt die These eines besseren Outcome bei frühzeitiger Operation für Patienten mit Metastasen.

Insgesamt bleibt jedoch festzuhalten, dass das Outcome der malignen neuroepithelialen Tumoren bzw. der Metastasen schlechter war als jenes der niedergradigen Tumoren. So konnten sich in unserer Arbeit unter den malignen Tumoren nur 9,1 % der Patienten verbessern, während sich 45,5 % in ihrer Neurologie verschlechterten. Unter den benign-

nen Läsionen trat eine Verschlechterung des Status dagegen in nur 17,8 % der Fälle auf, während sich ebenso viele Patienten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up neurologisch verbessern konnten. Auch Sandalcioglu et al. (2005) berichten über schlechtere neurologische Ergebnisse für maligne neuroepitheliale Tumoren und Metastasen.

4.5.1 Zusammenhang zwischen Anzahl der Höhen und dem neurologischen Status

In unserer Untersuchung zeigte sich die Tendenz, dass das neurologische Outcome mit zunehmender Anzahl der vom Tumor eingenommenen Wirbelkörperhöhen abnimmt. So befand sich zum Zeitpunkt des letzten Follow-up die Mehrzahl der Patienten (60 %), deren Tumor sich über 1-2 Wirbelkörperhöhen erstreckte, in einem guten neurologischen Zustand. Unter den Patienten, deren Tumor sich über 3-5 Höhen ausbreitete, konnten 50 % im Follow-up einem McCormick-Grad I und II zugeordnet werden. Dagegen befanden sich nur 36,4 % der Patienten mit einer Tumorausdehnung über mehr als 5 Höhen zum Zeitpunkt des letzten Follow-up in einem guten neurologischen Status. In der statistischen Analyse erreichte dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Zu anderen Ergebnissen kommen Sandalcioglu et al. (2005). In ihrer Arbeit zeigten benigne neuroepitheliale Tumoren, die sich über mehr als 3 Segmente erstreckten, häufiger ein gutes postoperatives Outcome als Tumoren sich über weniger als 3 Segmente ausbreiteten (69,6 % versus 52 %). Als mögliche Erklärung geben die Autoren an, dass es sich – wie bereits oben beschrieben – bei den Tumoren, die sich über mehr als 3 Segmente erstrecken, zumeist um Ependymome handelt, welche wiederum insgesamt ein besseres neurologisches Outcome zeigen. Studien, die den Einfluss der vom Tumor eingenommenen Wirbelkörperhöhen für Astrozytome und Ependymome getrennt untersucht haben, fanden sich in der Literatur nicht.

Die Ausbreitung von Hämangioblastomen, Cavernomen und Metastasen beschränkt sich zumeist auf 1-2 Wirbelkörperhöhe, so dass keine vergleichenden Arbeiten vorliegen, die den Einfluss der Höhenausbreitung auf das neurologische Outcome für diese Tumorentitäten untersucht haben. Ebenso verhält es sich für intramedulläre Angiome.

4.5.2 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Während im Conus bzw. cervical lokalisierte Tumoren ein gutes neurologisches Outcome zeigten, waren die Ergebnisse für thorakal bzw. cervicothorakal befindliche Tumoren schlechter. Hier befanden sich nur 42,9 % bzw. 30,8 % zum Zeitpunkt des Follow-up in einem guten neurologischen Zustand. In der Gruppe der im Conus bzw. cervical befindlichen Tumoren waren es mit 77,8 % bzw. 64 % deutlich mehr.

In der statistischen Analyse erreichte dieser Unterschied jedoch ebenfalls keine Signifikanz. Allerdings wird auch in der Literatur eine schlechtere Prognose für Tumoren des Thorakalmarks beschrieben. So berichten Antoniadis et al. (2005) sowie Cristante und Herrmann (1994) über eine erhöhte Morbidität für operierte cervicothorakale und hochthorakale Tumoren. Ebenso beobachteten Sandalcioglu et al. (2005) in ihrer Studie, dass nur 50 % der Patienten mit einem niedergradigen neuroepithelialen Tumor im Thorakalmark ein gutes funktionelles Outcome zeigten. Unter den cervical, cervicothorakal und im Conus medullaris lokalisierten waren es dagegen 62,5 %, 66,6 % bzw. 75 %. Diesen Unterschied konnten die Autoren allerdings weder für maligne neuroepitheliale Tumoren noch für Metastasen oder vaskuläre Tumoren festhalten. Für Cavernome konnten auch Zevgaridis et al. (1999) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und dem neurologischen Outcome beschreiben.

In unserer Studie lässt sich für die meisten Tumorentitäten, auch aufgrund der geringen Fallzahl, kein Unterschied bezüglich der Lokalisation und dem funktionellen Ergebnis festhalten. So befanden sich beispielsweise nahezu alle vaskulären Läsionen im Cervicalmark. Unter den Metastasen war jedoch auffallend, dass sich alle 3 Patienten mit cervicaler Tumorlokalisation neurologisch verschlechterten. Unter den thorakal lokalisierten blieb dagegen der Zustand von 2 der insgesamt 4 Patienten stabil, während sich je ein Patient neurologisch verbesserte bzw. verschlechterte. In der Literatur fanden sich allerdings, bis auf die o.g., keine weiteren Arbeiten, die für Metastasen das neurologische Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation untersucht haben. In der Gruppe der Ependymome zeigten dagegen jene mit thorakaler Beteiligung ein schlechteres neurologisches Outcome als cervical bzw. im Conus befindliche. So verschlechterten sich 55,5 % der thorakalen Ependymomen, unter den cervical bzw. im Conus befindlichen waren es hingegen nur 16,6 %. Auch in der Arbeit von Nakamura et al. (2008) erreichten

Patienten mit cervicalen Ependymomlokalisation häufiger eine Verbesserung des neurologischen Status als jene mit thorakaler Lokalisation der Läsion. Hoshimaru et al. (1999) berichten sogar über ein signifikant schlechteres Outcome für thorakale Ependymome. Als potentielle Ursache geben die Autoren die verhältnismäßig geringe Blutversorgung des Thorakalmarks an, welches möglicherweise die hohe Empfindlichkeit dieses Bereiches gegenüber intraoperativen Verletzungen erklärt. Außerdem werden thorakale Tumoren aufgrund ihrer geringen Beschwerdesymptomatik häufig erst spät entdeckt, so dass es bei diesen gehäuft zu einer Atrophie des Rückenmarks kommt und so als weitere mögliche Ursache für das schlechte Outcome von Hoshimaru et al. (1999) diskutiert wird.

4.5.3 Einfluss des präoperativen neurologischen Status

Einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf das neurologische Outcome stellte der präoperative neurologische Status dar. Demnach war der neurologische Zustand der Patienten postoperativ bzw. im Follow-up umso besser, je geringer das präoperativ bestandene Defizit war. So entsprachen 82,6 % bzw. 73,3 % der Patienten, die vor der Operation einem McCormick-Grad I bzw. II zugeordnet werden konnten, auch postoperativ bzw. im Follow-up diesem. Dagegen blieben Patienten mit ausgeprägten präoperativen neurologischen Funktionseinschränkungen auch postoperativ bzw. im Follow-up in einer schlechten Verfassung. So befanden sich in dieser Patientengruppe 91,7 % postoperativ und 87 % im Follow-up in einem deutlich reduzierten neurologischen Zustand entsprechend dem McCormick-Grad III und IV.

Andere Autoren stellen ebenfalls den präoperativen neurologischen Status als wichtigsten Vorhersagewert für das postoperative Outcome heraus (Börm und Meyer, 2009; Nakamura et al., 2008; Raco et al., 2005; Sandalcioglu et al., 2005). So blieben in der Arbeit von Sandalcioglu et al. (2005) 78,5 % der Patienten, die sich präoperativ in einem guten neurologischen Zustand entsprechend einem Frankel-Grad D oder E befanden, auch postoperativ diesem zugehörig. Außerdem beschreiben Börm und Meyer (2009) einen Anstieg der operativen Morbidität mit zunehmenden präoperativen Funktionseinbußen. So wird für Patienten, die präoperativ noch gehfähig sind, eine unmittelbar postoperative klinische Verschlechterung in 3 % der Fälle angegeben. Für Patienten, die

präoperativ nur mit Hilfe gehfähig bzw. rollstuhlpflichtig sind, ist diese mit 26 % bzw. 23 % deutlich höher.

Auch in der Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten konnten verschiedene Studien für Ependymome, Astrozytome, Hämangioblastome, Cavernome und Metastasen den präoperativen neurologischen Status als wichtigen prognostischen Faktor für das funktionelle Outcome ausmachen (Marquart et al., 2007; Nakamura et al., 2008; Roonprapunt und Houten, 2006). Für intramedulläre Angiome beschreiben Rosenblum et al. (1987) einen direkten Zusammenhang zwischen dem präoperativen und dem postoperativen funktionellen Grad.

So berichten Nakamura et al. (2008) für Ependymome über ein günstiges funktionelles Outcome, wenn die präoperativ bestehenden Lähmungen noch mild waren. In ihrer Arbeit überwogen unter den Patienten, die sich nach kompletter Tumorresektion funktionell verbessern konnten, jene mit leichten neurologischen Defiziten entsprechend einem Frankel-Grad D. Unter den Patienten, die präoperativ dem Frankel-Grad E entsprachen, wurde bei keinem eine Verschlechterung des Status beobachtet. In unserem Patientenkollektiv unterschieden sich die Ergebnisse für Ependymome hingegen kaum. So blieben unter den Patienten, die präoperativ nur leichte neurologische Defizite entsprechend einem Frankel-Grad D aufwiesen, 83 % in ihrem Zustand unverändert oder konnten sich verbessern. Unter den Patienten, die sich präoperativ bereits dem Frankel-Grad C zu zuordnen waren, blieben 80 % in ihrem neurologischen Status unverändert bzw. verbesserten sich.

Unter den Astrozytomen wiesen in der Arbeit von Nakamura et al. (2008) alle Patienten, die sich postoperativ verbessern konnten, präoperativ einen guten neurologischen Status entsprechend dem Frankel-Grad D auf. Für maligne Astrozytome beschreiben die Autoren hingegen eine Verschlechterung des Zustandes aller untersuchten Patienten, unabhängig vom neurologischen Status vor der Operation.

Roonprapunt und Houten (2006) beschreiben ebenfalls für Astrozytome ein besseres postoperatives Outcome, je besser der präoperative neurologische Status ist. So konnte

auch in unserer Studie für keinen der Patienten, die sich präoperativ bereits in einem eingeschränkten Zustand befanden, eine Verbesserung des neurologischen Status erreicht werden. Unter den Patienten mit milden Defiziten waren es dagegen 11,1 %.

Unter unseren Hämangioblastompatienten, die präoperativ nur milde Defizite zeigten, entsprachen auch im Follow-up weiterhin alle einem McCormick-Grad I oder II. Lediglich eine Patientin, die sich präoperativ bereits in einem eingeschränkten Zustand befand, verschlechterte sich im Follow-up weiter. Auch Lonser und Oldfield (2006) schreiben ausgeprägten neurologischen Defiziten einen signifikanten Vorhersagewert für ein schlechtes neurologisches Outcome zu. In der Arbeit von Van Velthoven et al. (2003) konnte zwar keine signifikante Korrelation bezüglich des präoperativen McCormick-Grades und einer Verbesserung dieses im Follow-up festgehalten werden. Jedoch empfehlen die Autoren ebenfalls eine frühzeitige Operation aufgrund der geringen operationsbedingten Morbidität und der Irreversibilität bestehender Defizite. Dagegen entwickelten in ihrer Arbeit sowie in der Studie von Pietilä et al. (2000), asymptomatische Patienten postoperativ keine dauerhaften neuen Defizite.

Auch für Cavernome und intramedulläre Angiome konnten einige Arbeiten eine Korrelation zwischen einem nur wenig eingeschränkten präoperativen Status und einem verbesserten postoperativen Outcome festhalten (Gross et al., 2010; Rosenblum et al., 1987). So beschreiben Sandalcioglu et al. (2005) für alle Patienten mit vaskulären Läsionen, die sich präoperativ in einem guten Zustand befanden, auch ein gutes postoperatives Outcome. In unserer, allerdings sehr kleinen, Patientengruppe mit vaskulären Läsionen ließ sich dieser Trend nicht bestätigen. In dieser verschlechterten sich nahezu alle Patienten neurologisch. Lediglich der einzige Patient, der sich präoperativ in einem deutlich eingeschränkten Zustand entsprechend einem McCormick-Grad IV befand, konnte sich zum Zeitpunkt des letzten Follow-up verbessern.

Marquart et al. (2007) beschreiben ebenfalls für Metastasen ein schlechteres neurologisches Outcome mit zunehmendem Ausmaß der neurologischen Defizite. In unserer Studie befanden sich nur 2 Patienten präoperativ in einem guten neurologischen Status, beide verschlechterten sich jedoch im Follow-up.

Allerdings zeigen unsere Ergebnisse auch, dass es mittels Operation zumeist nur gelingt, die neurologischen Funktionen zu bewahren, weniger sie wiederherzustellen. So konnten sich selbst in der Gruppe der Patienten mit einem McCormick-Grad I und II nur 2 Patienten postoperativ bzw. 5 Patienten im Follow-up verbessern. Unter den Patienten mit einem präoperativen McCormick-Grad III und IV waren es postoperativ 3 und 2 Patienten im Follow-up. Dagegen zeigte sowohl unter den Patienten mit einem guten präoperativen Status als auch unter jenen mit einem bereits eingeschränkten neurologischen Zustand die Mehrzahl (50,0 bzw. 54,2 %) einen unveränderten Status im Follow-up.

In Anbetracht aller verfügbaren Daten einschließlich unserer Ergebnisse erscheint daher allgemein ein frühzeitiges operatives Vorgehen vor der Entwicklung schwerwiegender, irreversibler neurologischer Defizite gerechtfertigt.

4.5.4 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit von der Symptombdauer

Die präoperativ bestehende Symptombdauer stellte keinen signifikanten Prognosefaktor dar. Man hätte jedoch erwarten können, dass Patienten mit einer kürzeren präoperativ bestehenden Symptomatik auch ein besseres neurologisches Ergebnis zeigen. So beschreiben Marquart et al. (2007) für intramedulläre Metastasen ein schlechteres funktionelles Outcome mit ansteigender Dauer der Symptomatik. Auch für Ependymomen scheint nach Schwartz und McCormick (2000) eine kürzere präoperativ bestehende Symptombdauer eine Verbesserung des neurologischen Status zu begünstigen. Ebenso zeigen unsere Daten die Tendenz, dass Patienten, die sich zum Zeitpunkt der letzten Einschätzung in einem guten Zustand befanden, durchschnittlich über eine kürzere Dauer der Symptomatik berichten, als jene mit schweren neurologischen Defiziten (17,4 bzw. 23,2 Monate für McCormick-Grad I und II versus 33,9 bzw. 33,4 Monate für McCormick-Grad III und IV).

Den Einfluss der präoperativen Symptombdauer auf das neurologische Outcome haben unterschiedliche Arbeiten untersucht. Eine statistische Signifikanz konnte weder für Ependymome noch für Hämangioblastome festgehalten werden (Hoshiramaru et al., 1999; Kim et al., 2001; Van Velthoven et al., 2003). In der Studie von Klekamp und Samii

(2007) stellte hingegen eine lange Krankengeschichte in der Gruppe der Astrozytome einen starken Vorhersagewert für eine gute Prognose dar. Für Cavernome konnten einige Autoren allerdings ein besseres neurologisches Outcome für Patienten mit einer kürzeren Symptombdauer feststellen (Cantore et al., Jallo et al., 2006; Steiger et al., 2010; Zevgaridis et al., 1999). In der Arbeit von Zevgaridis et al. (1999) erreichte dieser Zusammenhang sogar eine statistische Signifikanz. Vergleichende Arbeiten für intramedulläre Angiome liegen nicht vor.

Andererseits muss in der Gesamtbetrachtung intramedullärer Tumoren bedacht werden, dass insbesondere maligne Tumoren und Metastasen durch eine sich rasch entwickelnde Progredienz der Symptomatik gekennzeichnet sind, während sich diese bei niedergradigen Tumoren über einen deutlich längeren Zeitraum entwickelt. Da Letztere insgesamt mit besseren postoperativen Ergebnissen verbunden sind, könnte eine längere Symptombdauer auch für das Vorliegen eines benignen Tumors mit entsprechend guter Prognose sprechen. So stellte in der Arbeit von Klekamp und Samii (2007) eine lange präoperative Krankengeschichte einen Vorhersagewert für ein gutes postoperatives Outcome dar.

4.5.5 Einfluss der Altersgruppe auf das neurologische Outcome

Beide Altersgruppen unterschieden sich bezüglich ihres neurologischen Outcome. So fand sich in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen mit 70,4 % die Mehrzahl der Patienten postoperativ (65,4 % im Follow-up) in einem guten neurologischen Zustand, entsprechend dem McCormick-Grad I und II, während nur 48,8 % der ≥ 40 -Jährigen postoperativ (54,8 % im Follow-up) diesem zugeordnet werden konnten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnten in der Analyse allerdings nicht gezeigt werden. Auch in den Arbeiten von Sandalcioglu et al. (2005) und Manzano et al. (2008) stellten das Alter keinen signifikanten Prognosefaktor für das neurologische Outcome intramedullärer Tumoren dar. Eine mögliche Erklärung für die Tendenz zu einem besseren Outcome im jüngeren Alter liegt in der Betrachtung der Verteilung der Tumorhistologien. So nimmt im höheren Alter der Anteil der Metastasen bzw. der malignen Astrozytome zu, welche insgesamt mit einem schlechteren neurologischen Ergebnis verbunden sind (Raco et al., 2005).

So konnten Sandalcioglu et al. (2005) innerhalb der Gruppe der malignen neuroepithelialen Tumoren und Metastasen keinen Unterschied im neurologischen Outcome bezüglich des Alters feststellen. Auch für vaskuläre Läsionen und Hämangioblastome wird dem Alter kein signifikanter Einfluss auf das Outcome zugeschrieben (Rosenblum et al., 1987; Sandalcioglu et al., 2005; Van Velthoven et al. 2003; Zevgaridis et al., 1999). Ebenso konnten Hoshirmaru et al. (1999) für Ependymome keine statistisch signifikante Korrelation bezüglich des Alters und des Outcome feststellen. Allerdings wird für Astrozytome das Alter als prognostischer Faktor beschrieben (Roonprapunt und Houten, 2006). Als Erklärung wird von den Autoren das Überwiegen pilozytischer Astrozytome im Kindesalter angegeben, welche wiederum mit einer besseren Prognose verbunden sind.

4.5.6 Geschlechtsverteilung und neurologisches Outcome

Auch die Geschlechtszugehörigkeit stellte in unserer statistischen Analyse keinen signifikanten Prognosefaktor bezüglich des neurologischen Ergebnisses dar. Dabei zeigten weibliche Patienten sowohl postoperativ als auch zum Zeitpunkt des Follow-up eine leichte Tendenz zu einem besseren neurologischen Outcome (62,5 % bzw. 58,1 % versus 52,6 % bzw. 48,6 % unter den männlichen Patienten). Dieser Unterschied erreichte allerdings in der statistischen Analyse keine Signifikanz. In der Arbeit von Klekamp und Samii (2007) stellte hingegen das weibliche Geschlecht einen Vorhersagewert für einen guten postoperativen Status dar, welcher in ihrer Arbeit mittels der Karnofsky-Graduierung erfasst wurde.

Für die einzelnen Tumorentitäten haben einige Arbeiten den Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf den neurologischen Status nach der Operation untersucht. Eine statistisch signifikante Korrelation stellten die Autoren dabei weder für Ependymome, Hämangioblastome noch für Cavernome fest (Hoshirmaru et al., 1999; Van Velthoven et al., 2003; Zevgaridis et al., 1999). Für Astrozytome beschreiben hingegen Klekamp und Samii (2007) das weibliche Geschlecht als Vorhersagewert für einen guten postoperativen Status. Vergleichende Arbeiten für intramedulläre Angiome liegen nicht vor.

Anzumerken bleibt, dass sich in unserer Studie mit 81,8 % deutlich mehr männliche Patienten unter den malignen Tumorhistologien und Metastasen fanden. Da diese insge-

samt ein schlechteres funktionelles Outcome zeigten, erklärt dies möglicherweise das tendenziell bessere Ergebnis für Frauen in unserer Studie.

4.6 Intraoperatives Monitoring

Ziel eines intraoperativen Monitorings ist es, eine möglichst vollständige Tumorresektion zu erreichen, bei Minimalisierung des Risikos der Entwicklung neuer neurologischer Defizite (Sala et al., 2007).

So haben u.a. Morota et al. (1997) anhand von 32 operierten Patienten untersucht, inwiefern sich durch das intraoperative Monitoring die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von spinalen Schäden in der intramedullären Tumorchirurgie senken lässt. Für Erwachsene konnten diese dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ableitbarkeit motorisch evozierter Potentiale (MEPs) und dem Erhalt der motorischen Funktion nachweisen.

Auch Sala et al. (2007) verglichen in ihrer Studie das Outcome für Patienten ohne und mit einem intraoperativen Monitoring bestehend aus SEPs, mMEPS und D-Wellen. Darin zeigte die gemonitorte Gruppe zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (nach 3 Monaten) ein deutlich besseres motorisches Outcome. Die unmittelbar postoperativen Ergebnisse unterschieden sich hingegen für die beiden Gruppen nicht. Die Autoren erklären dies mit dem Auftreten von transienten Lähmungserscheinungen, welche durch den Verlust von mMEPs bei erhaltenen D-Wellen angezeigt wird. Dabei bleibt festzuhalten, dass bei Patienten, die präoperativ bereits schwere neurologische Defizite zeigten, insgesamt seltener Potentiale abgeleitet werden konnten, so dass dies möglicherweise das schlechtere Outcome dieser Patientengruppe mit beeinflusste.

Garcés-Ambrossi et al. (2009) beschreiben in ihrer Arbeit jedoch intraoperative Veränderungen der MEPs als unabhängigen Faktor, der mit einer akuten postoperativen Verschlechterung des neurologischen Zustandes verbunden war.

In unserer Studie war diese Verteilung weniger deutlich. Zwar verschlechterten sich unter den Patienten mit einem intraoperativen Monitoring weniger als in der Gruppe der nicht gemonitorten (12,5 % versus 21,7 %). Im weiteren Follow-up unterschieden sich

beide Gruppe bezüglich ihres neurologischen Outcome jedoch kaum. So verschlechterten sich 16,7 % der gemonitorten bzw. 19,6 % in der Gruppe der nicht gemonitorten Patienten. Auch der Anteil der Patienten, deren Zustand stabil blieb, war mit 66,7 % in der gemonitorten versus 65,2 % in der nicht gemonitorten Gruppe nahezu gleich.

Allerdings konnte in 8 Fällen nur die alleinige Tatsache, dass ein intraoperatives Monitoring durchgeführt wurde, den Unterlagen entnommen werden. Nähere Informationen zu Veränderungen oder Verlusten der Amplituden fanden sich in diesen Fällen nicht. So lassen sich die Ergebnisse unserer Studie nicht in einen Zusammenhang mit den Amplitudenveränderungen bringen. Unter den übrigen 16 Fällen erfolgte in 6 Fällen lediglich die Ableitung von SEPs. Deren alleinige Ableitung liefert wiederum keine sicheren Informationen über die motorischen Funktionen, so dass in der Tumorchirurgie der kombinierte Gebrauch von MEPs und SEPs empfohlen wird (Costa et al., 2007; Sala et al., 2007). In unserer Studie wurden allerdings bei nur 8 Patienten intraoperativ beide Potentiale abgeleitet, so dass sich unsere Ergebnisse bezüglich des neurologischen Outcome nicht mit denen der Literatur vergleichen lassen.

Auffallend war in unserer Arbeit jedoch, dass eine vollständige Tumorresektion in der Gruppe der gemonitorten Patienten deutlich häufiger gelang als für Patienten ohne ein Monitoring (79,2 % versus 56,5 %).

Allerdings bleibt dabei anzumerken, dass sich – wie bereits oben diskutiert – die Raten der vollständigen Tumorresektionen, ebenso wie das neurologische Outcome für die verschiedenen Tumorentitäten, unterscheiden. Morota et al. (1997) stellten außerdem fest, dass Ependymome häufiger einem intraoperativen Monitoring zugänglich waren als Astrozytome. Da Ependymome wiederum häufiger komplett entfernt werden können und insgesamt mit einem besseren neurologischen Outcome verbunden sind, wäre eine getrennte Betrachtung für die einzelnen Tumorentitäten notwendig, um den Einfluss des intraoperativen Monitorings auf das Resektionsausmaß und auf das neurologische Outcome unabhängig von diesen Einflussfaktoren beurteilen zu können.

4.7 Adjuvante Therapien

Eine adjuvante Therapie wird allgemein für maligne Tumoren und Metastasen empfohlen (Connolly et al., 1996; Börm und Meyer, 2009).

In unserer Studie erhielten eine adjuvante Therapie 7 der insgesamt 8 Patienten mit Metastasen sowie 2 anaplastische Astrozytome des WHO-Grades III und ein unvollständig reseziertes Ependymom des WHO-Grades II.

Während der Einsatz einer postoperativen Bestrahlung nach kompletter Resektion bei niedergradigen Ependyomen und Astrozytomen im Allgemeinen nicht empfohlen wird, ist ihr Einsatz für inkomplett entfernte benigne Läsionen umstritten (Balmececa, 2000). So empfehlen einige Autoren eine postoperative Radiatio für inkomplett entfernte Ependyome, um die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Tumorprogresses zu verlängern (Chang et al., 2002; Hanbali, 2002; Wen et al., 1991).

Andererseits berichten Linstadt et al. (1989) sowie Isaacson (2000) über hohe Rezidivraten für teilresezierte Ependyome trotz einer postoperativen Bestrahlung. So sehen andere Autoren von einer postoperativen Radiatio nach einer inkompletten Resektion ab und empfehlen stattdessen im Falle eines Tumorprogresses eine Reoperation (Brotchi und Fischer, 1998; Klekamp und Samii, 2007).

Isaacson (2000) und Jyothirmayi et al. (1997) berichten, dass niedergradige Astrozytome, die inkomplett reseziert wurden, von einer anschließenden Bestrahlung profitieren. Nakamura et al. (2006) konnten hingegen weder in der Gruppe der niedergradigen noch für maligne Astrozytome einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate für inkomplett entfernte und anschließend bestrahlte Tumoren festhalten. Kim et al. (2001) berichten über eine mediane Überlebenszeit für operierte niedergradige Astrozytome von 102 Monaten, während Patienten, die zusätzlich eine Radiatio erhielten, im Median 184 Monate überlebten. Für bestrahlte und nicht bestrahlte pilozytische Astrozytome konnten Minehan et al. (2009) keinen statistisch signifikanten Unterschied festhalten. Allerdings zeigten in dieser Arbeit infiltrative Astrozytome, die eine postoperative Bestrahlung erhielten, ein signifikant längeres Überleben als nicht bestrahlte.

Klekamp und Samii (2007) beschreiben den klinischen Verlauf von benignen Astrozytomen als so gutartig, dass sie nach einer unvollständigen Resektion von einer Bestrahlung absehen und stattdessen gegebenenfalls eine Reoperation erwägen.

Zusätzlich erschwert eine Radiatio durch eine Gliosebildung eine anschließende Reoperation und ist mit einer höheren Komplikationsrate verbunden (Epstein et al., 1993; Hanbali et al., 2002; Lee et al., 1998). Dies erscheint, insbesondere in Anbetracht der hohen Raten für einen Progress benigner Tumoren, auch nach einer postoperativen Bestrahlung, durchaus relevant.

Die verabreichte Gesamtstrahlendosis reichte in unserer Studie von 39,4 bis 54 Gy und entspricht damit den Angaben anderer Arbeiten, in der diese zwischen 30 und 55 Gy variiert (Garcia et al., 1985; Isaacson, 2000; Lee et al., 1998; Linstadt et al., 1988; Waldron et al., 1992; Wen et al., 1991).

Da maligne Astrozytome gehäuft zur leptomeningealen Tumorstreuung neigen, wird von einigen Autoren eine craniospinale Radiatio in Betracht gezogen (Allen et al., 1998; Cohen, 1989, Isaacson, 2000). Andere Autoren geben zu bedenken, dass eine ausgedehnte, prophylaktische Bestrahlung eine leptomeningeale Aussaat bisher nicht bewiesenermaßen verhindert, und raten daher von einer solchen ab (Huddart et al., 1993). So erhielt auch in unserer Studie keiner der Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom eine Bestrahlung der gesamten Neuronachse. Bei einem Patienten mit einer intramedullären Metastase war eine solche geplant, allerdings verstarb der Patient während des Behandlungszeitraums.

Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie in der Therapie primärer intramedullärer Tumoren ist noch ungeklärt. Nishio et al. (2000) berichten in ihrer Arbeit über einen z.T. erfolgreichen Einsatz im Falle eines niedergradigen und eines rezidierten Astrozytoms.

Allgemein wird eine adjuvante Chemotherapie in der Behandlung maligner intramedullärer Tumoren in Betracht gezogen (Balmaceda, 2000). Allerdings liegen keine Studien über den positiven Nutzen für Erwachsene vor. Im Kindesalter hingegen stellt die adjuvante Chemotherapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils einer Bestrahlung (z.B. Deformitäten der Wirbelsäule und Wachstumsdefizite) eine alternative Behandlungsstrategie für nicht resezierbare Tumoren oder für Tumorrezidive bzw. -metastasierungen dar

(Doireau et al., 1999). In der Pilotstudie von Allen et al. (1998) konnten diese zeigen, dass Kinder mit einem hochmalignen Astrozytom von einer intensivierten Chemotherapie profitieren.

Zu einem anderen Ergebnis kommen McGirt et al. (2008b). In ihrer Studie war eine adjuvante Chemotherapie in der Behandlung anaplastischer Astrozytome für Patienten zwischen 2 bis 61 Jahren nicht mit einem verlängerten Überleben verbunden.

In unserer Studie erhielten 2 Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom eine adjuvante Chemotherapie nach dem PCV-Schema bestehend aus Procarbazin, CCNU und Vincristin. Ein Patient erhielt dabei aufgrund der Nebenwirkung einer Myelosuppression lediglich 2 Zyklen. Dennoch zeigte dieser zum Ende des Beobachtungszeitraumes ein progressionsfreies Überleben von 66 Monaten, während der andere Patient ein progressionsfreies Überleben von lediglich 2 Monaten aufwies.

Ein Patient mit einem als WHO-Grad III rezidierten Astrozytom des WHO-Grades II erhielt eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus ACNU (Nimustin). Dieser Patient verstarb 7 Jahre nach der Rezidivoperation.

Der sehr unterschiedliche klinische Verlauf unserer Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom lässt keine eindeutigen Aussagen über den positiven Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie in der Behandlung maligner Astrozytome zu.

Unter den Ependymompatienten erhielt nur eine Patientin eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus Carboplatin, Cyclophosphamid und Vincristin sowie eine intrathekale Gabe von Etoposid (VP16). Dabei handelte es sich um ein Rezidiv eines zuvor teilresezierten Ependymoms des WHO-Grades II. Bei dieser Patientin kam es trotz adjuvanter Chemotherapie zu einem weiteren Tumorrezidiv nach 16 Monaten.

Für intramedulläre Metastasen berichten Connolly Jr. et al. (1996) über längere durchschnittliche Überlebensraten für Patienten, die eine Bestrahlung bzw. eine Bestrahlung und eine Chemotherapie bekamen, verglichen mit Patienten, die lediglich Steroide erhielten (15,2 bzw. 29 Wochen versus 5,7 Wochen). Dabei war in ihrer Arbeit eine zusätzliche Chemotherapie mit einem signifikant längeren Überleben verbunden. Auch andere Autoren empfehlen eine Bestrahlung in der Therapie intramedullärer Metasta-

sen, insbesondere für Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und eingeschränkten Gesundheitszustand (Lee et al., 2007; Marquart et al., 2007; Watanabe et al., 2006).

In unserer Studie erhielten 3 der insgesamt 8 Patienten mit einer intramedullären Metastase eine adjuvante Chemotherapie. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Patientin mit einer inkomplett resezierten Metastase eines Ästhesioneuroblastoms, die eine adjuvante Chemotherapie mit Temodal erhielt. Diese Patientin zeigte keinen Tumorprogress innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Ein anderer Patient erhielt eine palliative Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Adriamycin bei progredienten Wachstum des Primarius eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms. Dieser Patient verstarb 2 Monate nach der Tumorteilextirpation.

In einem weiteren Fall erfolgte nach einer kompletten Metastasenresektion eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms eine Second-line-Chemotherapie mit Topotecan. Dieser Patient verstarb innerhalb eines Monats nach der Operation.

Die anderen Patienten mit Metastasen eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, verstarben 2, 3 bzw. 5 Monate nach der Operation. So lässt sich anhand unserer Ergebnisse keine verlängerte Überlebenszeit für Patienten mit Metastasen festhalten, die eine zusätzliche Chemotherapie erhielten.

4.8 Schlussfolgerung

Da die Mehrzahl der intramedullären Tumoren benigne Läsionen darstellen, welche potentiell heilbar sind, stellt die operative Entfernung das vorrangige Therapieziel dar. Allerdings birgt die Operation dieser Tumoren nach wie vor ein nicht unerhebliches Risiko für neurologische Folgeschäden. Umso wichtiger erscheint es, das Risiko einer operationsbedingten Morbidität zu minimieren. Dabei zeigten die Ergebnisse unserer Studie sowie anderer Arbeiten ein statistisch signifikant besseres neurologisches Outcome für Patienten mit nur milden präoperativen Defiziten. Diese Analyse, verbunden mit der Beobachtung, dass die Symptombdauer für Patienten in einem guten neurologischen Zustand im Follow-up durchschnittlich kürzer war als für Patienten in einem eingeschränkten Zustand, lässt den Schluss zu, dass intramedulläre Tumoren möglichst frühzeitig vor der Entwicklung schwerwiegender Defizite operiert werden sollten. Dabei sollte eine möglichst komplette Tumorsektion angestrebt werden, da diese Patientengruppe ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben zeigte. Einen möglicherweise wichtigen Einfluss darauf scheint die Durchführung eines intraoperativen Monitorings darzustellen, mit dessen Hilfe eine möglichst vollständige Tumorsektion unter Bewahrung der neurologischen Funktion erfolgen kann. Allerdings ist dieses Hilfsmittel – klinisch oder technisch bedingt – nicht immer sinnvoll einsetzbar. Eine adjuvante Therapie in Form einer Chemo- und/oder Radiotherapie bleibt dabei den wenigen malignen neuroepithelialen Tumoren und intramedullären Metastasen vorbehalten, deren Prognose allerdings weiterhin insgesamt schlecht ist.

5. Zusammenfassung

In der Therapie intramedullärer Tumoren herrschen noch Unsicherheiten über den Zeitpunkt und das Ausmaß der Tumorresektion sowie über die damit verbundenen funktionellen Ergebnisse.

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse der Krankengeschichte von 70 Patienten mit intramedullären Tumoren dar, die zwischen 1987 und 2007 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn operiert wurden. Die Krankenakten wurden hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des neurologischen Status sowie des Einflusses der o.g. Faktoren analysiert. Des Weiteren wurde die Durchführung eines intraoperativen Monitorings sowie adjuvanter Therapiemaßnahmen erfasst.

Das progressionsfreie Überleben für Patienten mit einer vollständigen Tumorresektion war mit durchschnittlich 66 Monaten signifikant länger als für Patienten mit einer Tumorbioptie, deren progressionsfreies Überleben im Mittel 2,7 Monate betrug ($p=0,014$). Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben zeigten in unserer Studie der WHO-Grad, die Höhenausbreitung sowie die Lokalisation der Tumore.

Das neurologische Outcome der Patienten war maßgeblich vom präoperativen neurologischen Zustand der Patienten abhängig ($p=0,001$). So konnten unter den Patienten, die sich präoperativ in einem guten neurologischen Status entsprechend dem McCormick-Grad I oder II befanden, postoperativ 82,6 % bzw. zum Zeitpunkt des letzten Follow-up 73,3 % diesem zugeordnet werden, während nur 8,3 % bzw. 13,1 % der Patienten mit einem präoperativen McCormick-Grad III oder IV diesem entsprachen. Dabei beeinflussten weder die Geschlechtszugehörigkeit noch das Alter noch die Tumorlokalisierung noch die Anzahl der Wirbelkörperhöhen oder die Dauer der präoperativ bestehenden Symptomatik das neurologische Outcome signifikant.

Unseren Ergebnissen zufolge profitieren von einer Operation insbesondere Patienten, die frühzeitig, bei noch gering ausgeprägten neurologischen Defiziten, operiert wurden und jene, bei denen eine komplette Tumorresektion erreicht werden konnte. Der Einsatz eines intraoperativen Monitorings scheint dabei das Erreichen einer kompletten Tumorresektion zu begünstigen. Eine adjuvante Therapie bleibt malignen Tumoren und Metastasen vorbehalten.

6. Anhang**Telefon-Interview**

Datum: _____**Name:** _____**OP-Datum:** _____**Follow-up:** _____**Letztes MRT:** _____**Rezidiv?** _____**Allgemeine Beschwerden:****ja****nein**

Rückenschmerzen

Bein-/Armschmerzen

Neurologie:

Lähmungen Beine

Lähmungen Arme

Gefühlsstörungen Beine

Gefühlsstörungen Arme

Blasenstörungen

Versorgung:

Selbständig

Braucht teilweise Hilfe

Braucht ständig Hilfe

Voll pflegebedürftig

Rollstuhlpflichtig

Frankel: _____

A

B

C

D

E

McCormick: _____

1

2

3

4

Besonderheiten: _____

7. Literaturverzeichnis

1. Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, Cherlow JM, Turski PA, Epstein F, Finlay JL, Children's Cancer Group. Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in1" chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CCG-945. *J Neurosurg* 1998; 88: 215-220
2. Anson JA, Spetzler RF. Surgical resection of intramedullary spinal cord cavernous malformations. *J Neurosurg* 1993; 78: 446-451
3. Antoniadis G, Engelhardt M, Börm W, Richter HP, Rath SA. Spinale intramedulläre Tumoren. Wann ist die operative Behandlung angezeigt? *Nervenarzt* 2005; 76: 186-192
4. Balmaceda C. Chemotherapy for intramedullary spinal cord tumors. *J Neurooncol* 2000; 47: 293-307
5. Behrens S, Thron A. Long-term follow-up and outcome in patients treated for spinal dural arteriovenous fistula. *J Neurol* 1999; 246: 181-195
6. Börm W, Meyer F. *Spinale Neurochirurgie*. Stuttgart: Schattauer, 2009
7. Boström A, Hans FJ, Reinacher PC, Krings T, Bürgel U, Gilsbach JM, Reinges MHT. Intramedullary hemangioblastomas: timing of surgery, microsurgical technique and follow-up in 23 patients. *Eur Spine J* 2008; 17: 882-886
8. Boström A, Krings T, Hans FJ, Schramm J, Thron AK, Gilsbach JM. Spinal glomus-type arteriovenous malformations: microsurgical treatment in 20 cases. *J Neurosurg Spine* 2009; 10: 423-429
9. Brotchi J, Fischer G. Spinal cord ependymomas. *Neurosurg Focus* 1998; 4: E2
10. Cantore G, Delfini R, Cervoni L, Innocenzi G, Orlando ER. Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: report of six cases. *Surg Neurol* 1995; 43: 448-452
11. Chang UK, Choe WJ, Chung SK, Chung CK, Kim HJ. Surgical outcome and prognostic factors of spinal intramedullary ependymomas in adults. *J Neurooncol* 2002; 57: 133-139
12. Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, Epstein F. Malignant astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 1989; 70: 50-54

13. Connolly ES Jr, Winfree CJ, McCormick PC, Cruz M, Stein BM. Intramedullary spinal cord metastasis: report of three cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1996; 46: 329-338
14. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001; 48: 55-63
15. Costa P, Bruno A, Bonzanino M, Massaro F, Caruso L, Vincenzo I, Ciaramitaro P, Montalenti E. Somatosensory- and motor-evoked potential monitoring during spine and spinal cord surgery. *Spinal Cord* 2007; 45: 86-91
16. Cristante L, Herrmann HD. Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: functional outcome and sources of morbidity. *Neurosurgery* 1994; 35: 69-76
17. Cristante L, Herrmann HD. Surgical management of intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord. *Acta Neurochir* 1999; 141: 333-340
18. Deletis V, Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 248-264
19. Deutsch H, Jallo GI, Faktorovich A, Epstein F. Spinal intramedullary cavernoma: clinical presentation and surgical outcome. *J Neurosurg (Spine 1)* 2000; 93: 65-70
20. Doireau V, Grill J, Zerah M, Lellouch-Tubiana A, Couanet D, Chastagner P, Marchal JC, Grignon Y, Chouffai Z, Kalifa C, Brain Tumours Subcommittee of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). Chemotherapy for unresectable and recurrent intramedullary glial tumours in children. *Br J Cancer* 1999; 81: 835-840
21. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 1992; 77: 355-359
22. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary spinal cord ependymomas: the result of surgery in 38 patients. *J Neurosurg* 1993; 79: 204-209
23. Ferch RD, Morgan MK, Sears WR. Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 299-304
24. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JDS, Walsh JJ. The value of postural reduction in the initial management of

- closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1969; 7: 179-192
25. Garcés-Ambrossi GL, McGirt MJ, Mehta VA, Sciubba DM, Witham TF, Bydon A, Wolinsky JP, Jallo GI, Gokaslan ZL. Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors: analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Spine* 2009; 11: 591-599
 26. Garcia DM. Primary spinal cord tumors treated with surgery and postoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1933-1939
 27. Gasser T, Sandalcioglu IE, El Hamalawi B, van de Nes JAP, Stolke D, Wiedemayer H. Surgical treatment of intramedullary spinal cord metastases of systemic cancer: functional outcome and prognosis. *J Neurooncol* 2005; 73: 163-168
 28. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004; 55: 89-99
 29. Gläsker S, Berlis A, Pagenstecher A, Vougioukas VI, Van Velthoven V. Characterization of hemangioblastomas of spinal nerves. *Neurosurgery* 2005; 56: 503-509
 30. Gross BA, Du R, Popp AJ, Day AL. Intramedullary spinal cord cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E14
 31. Hanbali F, Fourney DR, Marmor E, Suki D, Rhines LD, Weinberg JS, McCutcheon IE, Suk I, Gokaslan ZL. Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery* 2002; 51: 1162-1174
 32. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 1999; 44: 264-269
 33. Houten JK, Cooper PR. Spinal cord astrocytomas: presentation, management and outcome. *J Neurooncol* 2000; 47: 219-224
 34. Huddart R, Traish D, Ashley S, Moore A, Brada M. Management of spinal astrocytoma with conservative surgery and radiotherapy. *Br J Neurosurg* 1993; 7: 473-481

35. Isaacson SR. Radiation therapy and the management of intramedullary spinal cord tumors. *J Neurooncol* 2000; 47: 231-238
36. Jänisch W, Schreiber D, Güthert H. *Neuropathologie – Tumoren des Nervensystems*. Stuttgart – New York: Fischer, 1988
37. Jallo GI, Danish S, Velasquez L, Epstein F. Intramedullary low-grade astrocytomas: long-term outcome following radical surgery. *J Neurooncol* 2001; 53: 61-66
38. Jallo GI, Freed D, Zareck M, Epstein F, Kothbauer KF. Clinical presentation and optimal management for intramedullary cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E10
39. Jellinger K, Kothbauer P, Sunder-Plassmann E, Weiss R. Intramedullary spinal cord metastases. *J Neurol* 1979; 220: 31-41
40. Jyothirmayi R, Madhavan J, Nair MK, Rajan B. Conservative surgery and radiotherapy in the treatment of spinal cord astrocytoma. *J Neurooncol* 1997; 33: 205-211
41. Kalayci M, Cagavi F, Gül S, Yenidünya S, Acikgöz B. Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment – an illustrated review. *Acta Neurochir* 2004; 146: 1347-1354
42. Kharkar S, Shuck J, Conway J, Rigamonti D. The natural history of conservatively managed symptomatic intramedullary spinal cord cavernomas. *Neurosurgery* 2007; 60: 865-872
43. Kikuchi Y, Miyasaka K. Treatment strategy of spinal arteriovenous malformations based on a simple classification. *J Clin Neurosci* 1998; 5 (Suppl 1): 16-19
44. Kim MS, Chung CK, Choe G, Kim IH, Kim HJ. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol* 2001; 52: 85-94
45. Klekamp J, Samii M. *Surgery of spinal tumors*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2007
46. Koenig E, Thron A, Schrader V, Dichgans J. Spinal arteriovenous malformations and fistulae: clinical, neuroradiological and neurophysiological findings. *J Neurol* 1989; 236: 260-266
47. Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ. Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurg Focus* 1998; 4: E1

48. Kothbauer KF, Jallo GI, Epstein FJ. Management of spinal tumors. In: Moore AJ, Newell DW, Hrsg. Tumor neurosurgery. London: Springer, 2006: 313-327
49. Krings T, Lasjaunias PL, Reinges MHT, Mull M, Hand FJ, Thron AK. Spinal vascular malformations. Diagnostic and therapeutic management. Clin Neuroradiol 2006; 4: 217-227
50. Lee TT, Gromelski EB, Green BA. Surgical treatment of spinal ependymoma and post-operative radiotherapy. Acta Neurochir 1998; 140: 309-313
51. Lee DK, Choe WJ, Chung CK, Kim HJ. Spinal cord hemangioblastoma: surgical strategy and clinical outcome. J Neurooncol 2003; 61: 27-34
52. Lee SS, Kim MK, Sym SJ, Kim SW, Kim WK, Kim SB, Ahn JH. Intramedullary spinal cord metastases: a single-institution experience. J Neurooncol 2007; 84: 85-89
53. Linstadt DE, Wara WM, Leibel SA, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE. Postoperative radiotherapy of primary spinal cord tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 1397-1403
54. Lonser RR, Oldfield EH. Spinal cord hemangioblastomas. Neurosurg Clin N Am 2006; 17: 37-44
55. Lu DC, Lawton MT. Clinical presentation and surgical management of intramedullary spinal cord cavernous malformations. Neurosurg Focus 2010; 29: E12
56. Manzano G, Green BA, Vanni S, Levi AD. Contemporary management of adult intramedullary spinal tumors – pathology and neurological outcomes related to surgical resection. Spinal Cord 2008; 46: 540-546
57. Marquart C, Weckesser M, Schueller P, Hasselblatt M, Wassmann H, Schröder J. Intramedullary spinal cord metastasis as initial presentation of systemic cancer – report of a rare case. Zentralbl Neurochir 2007; 68: 214-216
58. Masuhr KF, Neuman M. Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2007
59. McCormick PC, Torres R, Post KD, Stein BM. Intramedullary ependymoma of the spinal cord. J Neurosurg 1990; 72: 523-532
60. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, Attenello F, Yoa KC, Jallo GI. Resection of intramedullary spinal cord tumors in children: assessment of long-term motor and sensory deficits. J Neurosurg Pediatr 2008a; 1: 63-67

61. McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, Tobias ME, Kothbauer KF, Jallo GI. Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. *Neurosurgery* 2008b; 63: 55-61
62. Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, Krauss WE, Wright MP. Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 727-733
63. Moskopp D, Wassmann H. *Neurochirurgie*. Stuttgart: Schattauer, 2005
64. Morota N, Deletis V, Constantini S, Kofler M, Cohen H, Epstein FJ. The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1997; 41: 1327-1336
65. Mut M, Schiff D, Shaffrey M. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. *J Neurooncol* 2005; 75: 43-56
66. Nakamura M, Chiba K, Ishii K, Ogawa Y, Takaishi H, Matsumoto M, Toyama Y. Surgical outcomes of spinal cord astrocytomas. *Spinal Cord* 2006; 44: 740-745
67. Nakamura M, Ishii K, Watanabe K, Tsuji T, Takaishi H, Matsumoto M, Toyama Y, Chiba K. Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: prognosis and complications. *Spinal Cord* 2008; 46: 282-286
68. Nishio S, Morioka T, Fujii K, Inamura T, Fukui M. Spinal cord gliomas: management and outcome with reference to adjuvant therapy. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 20-23
69. Parikh S, Heron DE. Fractionated radiosurgical management of intramedullary spinal cord metastasis: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 858-861
70. Patil CG, Patil TS, Lad SP, Boakye M. Complications and outcomes after spinal cord tumor resection in the United States from 1993 to 2002. *Spinal Cord* 2008; 46: 375-379
71. Paulus W. Tumoren des Nervensystems. In: Peiffer J, Schröder JM, Hrsg. *Neuropathologie*. Berlin – Heidelberg: Springer, 1995: 217-262
72. Peker S, Ozgen S, Ozek MM, Pamir MN. Surgical treatment of intramedullary spinal cord ependymomas: can outcome be predicted by tumor parameters? *J Spinal Disord Tech* 2004; 17: 516-521

73. Pietilä TA, Stendel R, Schilling A, Krznaric I, Brock M. Surgical treatment of spinal hemangioblastomas. *Acta Neurochir* 2000; 142: 879-886
74. Pluta RM, Iuliano B, DeVroom HL, Nguyen T, Oldfield EH. Comparison of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of ventral spinal hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 117-124
75. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Heidelberg: Springer, 2006
76. Raco A, Esposito V, Lenzi J, Piccirilli M, Delfini R, Cantore G. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. *Neurosurgery* 2005; 56: 972-981
77. Rodrigues GB, Waldron JN, Wong CS, Laperriere NJ. A retrospective analysis of 52 cases of spinal cord glioma managed with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 837-842
78. Roonprapunt C, Houten JK. Spinal cord astrocytomas: presentation, management, and outcome. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17: 29-36
79. Rosenblum B, Oldfield EH, Doppman JL, Di Chiro G. Spinal arteriovenous malformations: a comparison of dural arteriovenous fistulas and intradural AVM's in 81 patients. *J Neurosurg* 1987; 67: 795-802
80. Ryu SI, Kim DH, Chang SD. Stereotactic radiosurgery for hemangiomas and ependymomas of the spinal cord. *Neurosurg Focus* 2003; 15: E10
81. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg* 2004; 101(Suppl 3): 402-405
82. Sala F, Bricolo A, Faccioli F, Lanteri P, Gerosa M. Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring. *Eur Spine J* 2007; 16 (Suppl 2): 130-139
83. Sandalcioglu IE, Wiedemayer H, Gasser T, Asgari S, Engelhorn T, Stolke D. Intramedullary spinal cord cavernous malformations: clinical features and risk of hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 253-256
84. Sandalcioglu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T, Stolke D, Wiedemayer H. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005; 43: 34-41

85. Sandler HM, Papadopoulos SM, Thornton AF Jr., Ross DA. Spinal cord astrocytomas: results of therapy. *Neurosurgery* 1992; 30: 490-493
86. Sartor K. *Neuroradiologie*. Stuttgart: Thieme, 2001
87. Schlegel U, Weller M, Westphal M. *Neuroonkologie*. Stuttgart: Thieme, 2003
88. Schwartz TH, McCormick PC. Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. *J Neurooncol* 2000; 47: 211-218
89. Shin DA, Huh R, Chung SS, Rock J, Ryu S. Stereotactic spine radiosurgery for intradural and intramedullary metastasis. *Neurosurg Focus* 2009; 27: E10
90. Shirato H, Kamada T, Hida K, Koyanagi I, Iwasaki Y, Miyasaka K, Abe H. The role of radiotherapy in the management of spinal cord glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 323-328
91. Steiger HJ, Turowski B, Hänggi D. Prognostic factors for the outcome of surgical and conservative treatment of symptomatic spinal cord cavernous malformations: a review of a series of 20 patients. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E13
92. Sutter B, Arthur A, Laurent J, Chaddock J, Friehs G, Clarici G, Pendl G. Treatment options and time course for intramedullary spinal cord metastasis. Report of three cases and review of the literature. *Neurosurg Focus* 1998; 4: E3
93. Sutter M, Deletis V, Dvorak J, Eggspuehler A, Grob D, MacDonald D, Mueller A, Sala F, Tamaki T. Current opinions and recommendations on multimodal intraoperative monitoring during spine surgeries. *Eur Spine J* 2007; 16 (Suppl 2): 232-237
94. Thron A. Spinale durale arteriovenöse Fisteln. *Radiologe* 2001; 41: 955-960
95. Thron A, Mull M, Reith W. Spinale Gefäßmalformationen. *Radiologe* 2001; 41: 949-954
96. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, Neumann HPH, Gläsker S. Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery* 2003; 53: 1306-1314
97. Waldron JN, Laperriere NJ, Jaakkimainen L, Simpson WJ, Payne D, Milosevic M, Wong CS. Spinal cord ependymomas: a retrospective analysis of 59 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 223-229

98. Watanabe M, Nomura T, Toh E, Sato M, Mochida J. Intramedullary spinal cord metastasis: a clinical and imaging study of seven patients. *J Spinal Disord Tech*, 2006; 19: 43-47
99. Wen BC, Hussey DH, Hitchon PW, Schelper RL, Vigliotti AP, Doornbos JF, VanGilder JC. The role of radiation therapy in the management of ependymomas of the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 781-786
100. Wowra B, Zausinger S, Muacevic A, Tonn JC. Radiosurgery for spinal malignant tumors. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 106-112
101. Zevgaridis D, Medele RJ, Hamburger C, Steiger HJ, Reulen HJ. Cavernous haemangiomas of the spinal cord. A review of 117 cases. *Acta Neurochir* 1999; 141: 237-245

8. Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für ihre Unterstützung danken:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan Boström, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn, für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit

Frau Dr. rer. nat. Dorothee Haun, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn, für die statistische Beratung

Den Damen der Elektrophysiologischen Abteilung der Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn, für die Unterstützung bei der Datenrecherche

Herrn Schäfer, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Bonn, für die Unterstützung bei der Aktensuche im Archiv