

**Klinische Präsentation und operative
Behandlungsergebnisse von intra- und
paraventriculären supratentoriellen Gliomen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Su-Zin Jung-Radünz, geb. Jung

aus Würselen

2019

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rudolf A. Kristof

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ullrich Herrlinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 06. Juni 2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Emily, David und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Epidemiologie der Gliome	8
1.2 WHO – Einteilung	9
1.3 Epidemiologie und Einteilung der Ventrikelgliome	10
1.4 Zielsetzung der Arbeit	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patientenselektion	13
2.2 Datenerhebung	13
2.3 Statistische Analysemethoden	14
3. Ergebnisse	16
3.1 Epidemiologische Daten	16
3.2 Klinische Präsentation	18
3.3 Präoperativer Karnofsky Performance Index	19
3.4 Tumorcharakteristika	20
3.5 Intraoperative Befunde	21
3.6 Komplikationen	24
3.7 Frühpostoperative Ergebnisse	27
3.8 Postoperativer Verlauf	28
3.9 Adjuvante Therapie	30
3.10 Nachbeobachtungszeitraum	31
3.11 Überlebenszeit	31
3.12 Progressionsfreies Überleben und Zweitbehandlung	36
4. Diskussion	43
4.1 Hintergrund und Zielsetzung der Studie	43
4.2 Epidemiologie	44
4.3 Histologie	45
4.4 Klinische Manifestation	46
4.4.1 Anamnesedauer	46

4.4.2	Epilepsie	47
4.4.3	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	48
4.4.4	Kopfschmerzen und Hirndruckzeichen	49
4.4.5	Fokal – neurologische Defizite	50
4.5	Tumorursprung, Tumorlage und Tumordurchmesser	50
4.5.1	Tumorursprung und Tumorlage	50
4.5.2	Tumordurchmesser	51
4.6	Therapie	52
4.6.1	Hydrocephalus	52
4.6.2	Operative Zugänge und Tumorsektion	53
4.7	Komplikationen	55
4.8	Karnofsky Performance Index	59
4.9	Adjuvante Therapie	61
4.10	Progressionsfreies Überleben und Rezidivbehandlung	62
4.11	Überlebenszeit	63
4.12	Vor - und Nachteile der Studie	64
4.13	Schlussfolgerung	65
5.	Zusammenfassung	66
6.	Tabellen - und Abbildungsverzeichnis	68
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Aminolävulinsäure
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATRX	Alpha-thalassemia / mental retardation X-linked
BRAF	Proto-Oncogene B-Raf
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
EVD	Externe Ventrikel-Drainage
Gy	Gray
H3F3A	H3 Histone Family Member 3A
HGG	High grade glioma / Hochgradiges Gliom
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
IDH	Isocitratdehydrogenase
KPI	Karnofsky Performance Index
KM	Kontrastmittel
LGG	Low grade glioma / Niedriggradiges Gliom
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
USA	United States of America
ÜLZ	Überlebenszeit
VP-Shunt	Ventrikulo-Peritonealer Shunt
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Gliome

Gliome sind ZNS-Tumore glialen Ursprungs. Zu den häufigsten Gliomen gehören die diffusen Astrozytome, Oligodendrogliome und Glioblastome sowie die ependymalen Tumore (Louis et al., 2016). Gliome sind die häufigsten primären Tumore des Gehirns und werden in bis zu circa 80 % aller malignen primären Hirntumore diagnostiziert (Wrensch et al., 2005; Fisher et al., 2007).

Die Inzidenz der Gliome beträgt etwa 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und machen circa 30 % aller primären ZNS-Tumore aus (Dolecek et al., 2012). In Europa beträgt die Inzidenz von neudiagnostizierten primären malignen glialen Tumoren rund 27.000 pro Jahr, in den USA sind es jährlich rund 26.000 Neuerkrankungen. In Deutschland erkranken etwa 3000 Patienten pro Jahr an einem glialen Tumor (American Brain Tumor Association, 2015; Glas et al., 2005; Omuro und DeAngelis, 2013).

Die Untersuchungen zur Hirntumorinzidenz von CBTRUS zeigten in der Zeitspanne zwischen 1985 und 1994 eine leichte, statistisch signifikante Zunahme der Neuerkrankungen von 0,9 % pro Jahr (Dolecek et al., 2012).

Zu den häufigsten niedriggradigen Gliomen (LGG) zählen pilozytische Astrozytome WHO Grad I, diffuse Astrozytome WHO Grad II und Oligodendrogliome WHO Grad II. Sie machen jährlich bis zu 15 % aller neu diagnostizierten primären ZNS-Tumore des Erwachsenen aus (Guthrie und Laws, 1990; Sanai et al., 2011).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter erstreckt sich typischerweise über die ersten vier Lebensdekaden. Die niedriggradigen Gliome zeigen bis auf die pilozytischen Astrozytome und subependymalen Riesenzellastrozytome ein diffuses Wachstum und kommen hauptsächlich in verschiedenen supratentoriellen Regionen des ZNS vor. Anders als bei Kindern sind Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark seltene Regionen der Tumormanifestation bei Erwachsenen.

Zu den häufigsten höhergradigen Gliomen (HGG) zählen anaplastische Astrozytome WHO Grad III, Oligodendrogliome WHO Grad III und Glioblastome WHO Grad IV. HGG machen bis zu 23 % aller neu diagnostizierten primären ZNS-Tumore aus.

Glioblastome sind mit circa 54 % die bei weitem häufigsten malignen primären intrakraniellen Tumore (DeAngelis, 2001; Dolecek et al., 2012). Ihre Inzidenzrate beträgt 3,2 pro 100.000 pro Jahr (Dolecek et al., 2012).

Die malignen Hirntumore sind die häufigsten Tumore bei Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren (Dolecek et al., 2012; American Brain Tumor Association, 2015) und sind die dritthäufigste Todesursache bei Jugendlichen und im jungen Erwachsenenalter zwischen 15 und 34 Jahren (Kleihues et al., 2000).

Schätzungsweise 80.000 Neuerkrankungen primärer maligner sowie nicht-maligner Hirntumore des ZNS-Systems werden jährlich in den Vereinigten Staaten erwartet und circa 17.000 Patienten werden aufgrund ihres primär malignen Hirntumors sterben (American Brain Tumor Association, 2015; Ostrom et al., 2016).

Das infiltrative Wachstum der meisten Gliome macht eine kurative Resektion unwahrscheinlich (Claes et al., 2007).

1.2 WHO-Einteilung

Die WHO-Klassifizierung der Gliome beinhaltet neben der histo-/molekulargenetischen Einteilung auch eine histopathologische Graduierung auf einer „Malignitätsskala“ WHO I bis IV. Die histopathologische Graduierung gibt eine Prognose über das biologische Verhalten eines Glioms ab (Louis et al., 2016).

Gliome werden in vier Malignitätsgrade, WHO I, II, III, IV, eingeteilt. Die zytogenetische Herkunft, die molekulargenetischen Befunde und der Grad der Tumore sind im klinischen Alltag ausschlaggebend bei der Entscheidungsfindung über die weitere Therapie, insbesondere eine adjuvante Strahlen- und / oder Chemotherapie betreffend (Louis et al., 2016).

Neben der klassischen Einteilung nach morphologischen Kriterien, wie die Beurteilung der Kernatypien, der Grad der Nekrosebildung, die Endothelproliferation und die mitotische Aktivität, wird mit zunehmender Entwicklung der molekularen Methodik, insbesondere der Genetik, die Histologie durch molekulargenetische Charakterisierung komplementiert (Aldape et al., 2015; Fuller et al., 2002; Ribalta und Fuller, 2011; Wrensch et al., 2005).

Im Frühjahr des Jahres 2016 wurde die vierte Edition der WHO-Klassifikation der primären ZNS-Tumore von 2007 (Louis et al., 2007) durch ein WHO – Update ergänzt (Louis et al., 2016).

Molekulargenetische Merkmale, wie IDH1 und IDH2 Mutationen, Analysen der 1p/19q-Ko-Deletion und MGMT-Promotermethylierung sowie p53-Mutationen, ATRX-Gen Verluste und TERT-Promoter Mutationen bei Tumoren des Erwachsenen, als auch BRAF und H3F3A-Abberationen in pädiatrischen Gliomen, ergänzen die Einteilung und Graduierung der primären Hirntumore und sollen somit zu einer präziseren Charakterisierung der Tumore führen. Diese molekulare Aufarbeitung soll die Diagnosestellung, prognostische Vorhersage und therapeutische Planung verbessern (Louis et al., 2016; Masui et al., 2016; Masui und Komori, 2016; Perry und Wesseling, 2016; Sanai et al., 2011; The Cancer Genome Atlas Research Network et al., 2015; Wirsching und Weller, 2016; Wrensch et al., 2005).

1.3 Epidemiologie und Einteilung der Ventrikelgliome

Im Ventrikelsystem lokalisierte Tumore sind mit circa 1 % aller intrakraniellen Läsionen sehr selten (Dolecek et al., 2012; Ellenbogen, 2001; Suh und Mapstone, 2001). Meist handelt es sich um langsam wachsende gutartige Tumore, die oft erst spät symptomatisch werden (Piepmeier, 1996). Gliome stellen circa ein Drittel aller primären ZNS-Tumore dar, davon besitzen nur knapp 2 % eine intraventrikuläre Lokalisierung (Dolecek et al., 2012).

Die ventrikulär gelegenen Tumore werden in primäre und sekundäre Ventrikeltumore eingeteilt. Primäre Ventrikeltumore entspringen unmittelbar aus den Wänden des Ventrikelsystems. Dahingegen haben sekundäre Ventrikeltumore, auch paraventrikuläre Tumore genannt, ihren Ursprung in Strukturen, welche unmittelbar an das Ventrikelsystem angrenzen (Casotto et al., 1985).

Die häufigsten primären Tumore des Ventrikelsystems sind Kolloidzysten, Plexuspapillome, Ependymome, Epidermoide, Dermoidzysten und zentrale Neurozytome. Zu den häufigsten primären intraventrikulären Gliomen werden Ependymome, Subependymome und Subependymale Riesenzellastrozytome gezählt

(Dumont et al., 2003; Nowak und Marchel, 2012). Die sekundären Tumore des Ventrikelsystems sind häufig astrozytäre und oligodendrogliale Gliome. Weitere häufige sekundäre Ventrikeltumoren sind Hypophysenadenome und Craniopharyngeome (Carmel, 1985; Dumont et al., 2003). Sowohl als primäre als auch als sekundäre Ventrikeltumore können Meningeome und Metastasen auftreten (Westphal, 2003).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ventrikuläre Gliome stellen eine kleine, aber wichtige klinische Tumorentität dar. Sie haben ihre eigenen epidemiologischen, klinischen, radiologischen sowie molekulargenetischen und histopathologischen Eigenschaften. Daraus resultieren jeweils angepasste Vorgehensweisen bei der Therapie sowie unterschiedliche Behandlungsergebnisse (Dumont et al., 2003). Im Vergleich zu den lobären Gliomen stellen Ventrikelgliome aufgrund ihrer tiefen Lage mit enger Nachbarschaft oder gar Infiltration funktionell eloquenter tiefer Hirnareale häufig eine besondere therapeutische Herausforderung dar.

Es gibt eine Reihe von Veröffentlichungen über intra- und paraventrikuläre Tumore supra- und infratentorieller Lokalisation. Dabei wurden hauptsächlich die verschiedenen Zugangswege zu den Tumoren der Seitenventrikel (Anderson et al., 2003; Bertalanffy et al., 2006; Ellenbogen, 2001; Danaila, 2013; D'Angelo et al., 2005; Gökalp et al., 1998; Kasowski und Piepmeier, 2001; Osztie et al., 2009; Pendl et al., 1992; Rhoton, 2002; Secer et al., 2008a, 2008b) oder des 3. Ventrikels untersucht (Apuzzo, 1998; Carmel, 1985; Casotto et al., 1985; Dandy, 1922; Lejeune et al., 2000b; Rhoton, 2002; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Supratentorielle intraventrikuläre Tumore unterschiedlicher Histogenese untersuchten Suh und Mapstone, 2001, und Yasargil und Abdulrauf, 2008. Intraventrikuläre Gliome wurden ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Dabei wurde aber vor allem auf Ependymome, Subependymome, Subependymale Riesenzellastrozytome und zentrale Neurozytome eingegangen (Böstrom et al., 2011; Dumont et al., 2003; Nowak und Marchel, 2012).

Eine größere Fallserie supratentorieller ventrikulärer Gliome wurde bislang noch nicht veröffentlicht.

Das Ziel dieser Arbeit ist unsere Erfahrung mit intra- und paraventrikulären supratentoriellen Gliomen im Hinblick auf ihre klinische Präsentation, die angewendeten operativen Behandlungsmethoden und die postoperativen Ergebnisse in einer retrospektiven Studie wissenschaftlich zu untersuchen. Ependymome und Subependymome sowie Gliome der hinteren Schädelgrube wurden aufgrund der bereits zahlreich veröffentlichten Studien ausgeschlossen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenselektion

Für die vorliegende Arbeit wurden zunächst aus der elektronischen OP-Datei alle Operationen ausgewählt, welche als Ventrikeltumor-Resektionen (n=119) verschlüsselt wurden. Alleinige Biopsien wurden ausgeschlossen. Bei 81 Patienten handelte es sich um Gliome. Im nächsten Schritt wurden die Operationsberichte zusammen mit den histologischen Ergebnissen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden alle infratentoriell gelegenen intra- oder paraventriculären Tumore (n=20), Tumore, welche histologisch keinem Gliom entsprachen (n=18), und Rezidivtumore (n=2). Subependymome / Ependymome (n=17) und Gliome, die ihren Ursprung nicht unmittelbar intra- oder paraventriculär hatten und sich allein aufgrund ihrer Größe zum Teil ins Ventrikelsystem erstreckten, ohne überwiegend im Ventrikelsystem zu liegen, wurden ebenfalls ausgeschlossen (n=4).

Insgesamt wurden somit zwischen den Jahren 1990 und 2011 in der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 58 Patienten mit einem supratentoriellen intra- oder paraventriculär gelegenen, erstmalig diagnostizierten Gliom operiert. Sie bilden das Patientenkollektiv dieser Studie.

2.2 Datenerhebung

Alle für die retrospektive Arbeit benötigten Daten wurden aus dem elektronischen klinikinternen Datensystem und den ambulanten und stationären Patientenakten der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn entnommen.

Es wurden folgende Daten in einer elektronischen Tabelle (Microsoft Excel) zur anschließenden statistischen Auswertung gespeichert:

Als präoperative Daten wurden Alter, Geschlecht, Anamnesedauer, Leitsymptom, neurologische Defizite, präoperativer KPI, größter Durchmesser des Tumors,

Tumorursprung, Tumorage, die anästhesiologische Klassifizierung der Patienten nach ASA und das Operationsdatum erhoben.

Als intraoperative Daten wurden Zugangsweg, klinischer (intraoperativ inspektorischer) Tumorsektionsgrad und die eventuelle Anlage einer externen Ventrikel-Drainage (EVD) erfasst.

Als postoperative Daten wurden Histologie (Diagnostik erfolgte im neuropathologischen Hirntumor-Referenzzentrum Bonn gemäß der WHO-Klassifikation von 2007), Ergebnis der frühoperativen bildgebenden Kontrolle des Resektionsausmaßes bei Glioblastomen (i.d.R. MRT), Dauer des stationären Aufenthalts, Komplikationen, KPI bei Entlassung, nach 3, 6 und 12 Monaten, Art der adjuvanten Therapie, progressionsfreies Überleben (PFÜ), eventuelle Rezidivtherapie und Überlebenszeit (ÜLZ) erfasst.

Es wurden alle perioperativen Komplikationen erfasst und als neurologisch, chirurgisch und internistisch, reversibel oder irreversibel eingeteilt.

War es nicht möglich, aktuelle Informationen über den postoperativen Krankheitsverlauf aus dem Datensystem der Klinik zu entnehmen, wurden telefonische Befragungen der Patienten, ihrer Angehörigen und ihrer Hausärzte durchgeführt.

2.3 Statistische Analysemethoden

Die Patientendaten wurden in einer Tabelle mit dem Microsoft Excel-Programm zusammengeführt. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem SPSS®-Statistik-Programm, Version 21.

Die univariaten Analysen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Zur multivariaten Analyse wurden die linearen multiplen Regressionen, bei kontinuierlich verteilten abhängigen Variablen, oder die binomiale logistische Regression, bei dichotom verteilten abhängigen Variablen, durchgeführt. Kaplan-Meier-

Überlebenskurven wurden zum Vergleich der Überlebenszeiten beziehungsweise der rezidivfreien Überlebenszeiten in verschiedenen Strata ebenfalls berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Als Trend zur Signifikanz wurde das Niveau $0,05 \leq p \leq 0,1$ bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Zwischen 1990 und 2011 wurden in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn insgesamt 119 Patienten mit intra- oder paraventriculären Tumoren operiert. Hiervon wurden 58 Patienten mit einem erstmals operierten supratentoriellen intra- oder paraventriculären Gliom identifiziert und in die Studie eingeschlossen. 29,3 % (n=17) der Patienten wurden an einem WHO Grad I, 15,5 % (n=9) an einem WHO Grad II, 8,6 % (n=5) an einem WHO Grad III und 46,5 % (n=27) an einem WHO Grad IV Gliom operiert. Insgesamt waren 63,7 % (n=37) der Patienten männlich. Das mediane Erkrankungsalter des gesamten Patientenkollektivs betrug 43 (2 - 81) Jahre. 15,5 % (n=9) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation unter 18 Jahre alt. Das mediane Alter bei Diagnosestellung war bei Patienten mit einem LGG signifikant niedriger als bei Patienten mit einem HGG (21 vs. 50 Jahre, $p \leq 0,001$).

Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen und unter Berücksichtigung des biologischen Verhaltens der Gliome wurden die Patienten für die Datenauswertung in zwei Gruppen stratifiziert: Patienten mit WHO Grad I und II Gliomen wurden zu Patienten mit niedriggradigen Gliomen (LGG; n=26; 44,8 %) und Patienten mit WHO Grad III und IV Gliomen zu Patienten mit höhergradigen Gliomen (HGG; n= 32; 55,2 %) zusammengefasst.

In der Gruppe der LGG waren die pilozytischen Astrozytome mit 20,6 % (n=12) am häufigsten, in der Gruppe der HGG waren die Glioblastome mit 46,5 % (n=27) am häufigsten vertreten.

Tabellen 1a und 1b fassen die epidemiologischen Basisdaten und die Häufigkeit der einzelnen Tumorentitäten des gesamten Patientenkollektivs zusammen.

Tab. 1a: Epidemiologische Daten

	Gesamt	<u>Niedriggradige Gliome</u>		<u>Hochgradige Gliome</u>	
		WHO I	WHO II	WHO III	WHO IV
Anteil an 58 Patienten	100 % (n=58)	44,8 % (n=26)		55,2% (n=32)	
medianes Erkrankungsalter (Spannweite)	43 (2-53) Jahre	21 (2-53) Jahre		50 (32-51) Jahre	
männliches Geschlecht	63,7% (n=37)	76,8% (n=20)		55,9% (n=18)	

Tab. 1b: Histologische Befunde

WHO Grad	Histologie	Anteil an 58 Patienten
I	Pilozytisches Astrozytom	20,6% (n=12)
I	Subependymales Riesenzellastrozytom	8,6% (n=5)
II	Astrozytom	5,1% (n=3)
II	Oligoastrozytom	3,4% (n=2)
II	Oligodendrogliom	3,4% (n=2)
II	Pleomorphes Xanthoastrozytom	3,4% (n=2)
III	Anaplastisches Astrozytom	8,6% (n=5)
IV	Glioblastoma multiforme	46,5% (n=27)

3.2 Klinische Präsentation

Die Anamnesedauer war bei Patienten mit LGG statistisch signifikant länger als bei Patienten mit HGG (Median: 5,5 vs. 1 Monat, $p \leq 0,045$).

Der präoperative Leistungs- und Allgemeinzustand, beurteilt anhand der KPI - und ASA - Scores, unterschied sich zwischen den zwei Patientengruppen nicht signifikant. Zwei der häufigsten Leitsymptome, symptomatische epileptische Anfälle (43,1 %, $n=25$) und Kopfschmerzen (32,7 %, $n=19$), traten in beiden Patientengruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf.

Über Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen haben Patienten mit einem LGG signifikant seltener geklagt als Patienten mit einem HGG (8,6 %, $n=5$ vs. 31,0 %, $n=18$; $p \leq 0,016$). Mit einer Tendenz zur Signifikanz klagten dagegen Patienten mit einem LGG häufiger über Übelkeit und Erbrechen (12% vs. 5,1 %, $p \leq 0,073$).

In der neurologischen Untersuchung zeigten sich in abnehmender Häufigkeit Sehstörungen (17,2 %, $n=10$), Hemiparesen (15,5 %, $n=9$) und Ataxien (8,6 %, $n=5$). Diese Symptome wiesen keinen signifikanten Unterschied in den beiden Patientengruppen auf.

Als häufigstes neurologisches Syndrom wurde das hirnorganische Psychosyndrom (HOPS, 24,1 %, $n=14$) diagnostiziert. Bei Patienten mit einem HGG konnten hirnorganische Veränderungen signifikant häufiger festgestellt werden (1,7 % vs. 22,4 %, $p \leq 0,008$) als bei Patienten mit LGG.

Bei Aufnahme in die Klinik lag bei insgesamt 24,1 % ($n=14$) der Patienten ein operationsbedürftiger Hydrocephalus vor, welcher mittels externer Ventrikel-Drainagen (12 %, $n=7$), Ventrikulozisternostomien (3,4 %, $n=2$) oder ventrikuloperitonealer Shunts (8,6 %, $n=5$) versorgt wurde. Eine präoperative dauerhafte liquorableitende Operation (12,0 %, $n=7$) war nur bei Patienten mit LGG durchgeführt worden (12,0 % vs. 0 %, $p \leq 0,002$).

Alle drei Patienten mit einem Zufallsbefund eines supratentoriellen intra- oder paraventrikulärem Glioms erwiesen sich histologisch als WHO Grad I Tumore.

Die häufigsten präoperativen klinischen Befunde sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Präoperative klinische Befunde

	Gesamt n=58	<u>Niedriggradige Gliome</u>		<u>Hochgradige Gliome</u>		p
		WHO I n=17	WHO II n=9	WHO III n=5	WHO IV n=27	
Anamnesedauer, median (Mon)	33,1	5,5		1		≤ 0,045
KPI präoperativ, median	80	90		80		n.s.
Leitsymptome, n (%)						
Symptomatische Epilepsie	25 (43,1)	6 (10,3)	6 (10,3)	3 (5,1)	10 (17,2)	n.s.
Kopfschmerzen	19 (32,7)	4 (6,8)	5 (8,6)	3 (5,1)	7 (12,0)	n.s.
Gedächtnis- / Konzentrationsstörung	23 (39,6)	5 (8,6)	0	3 (5,1)	15 (25,8)	≤ 0,016
Übelkeit / Erbrechen	10 (17,2)	6 (10,3)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	≤ 0,073
Koordinations- / Gangstörung	4 (6,8)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	2 (3,4)	n.s.
Neurologische Befunde, n (%)						
Sehstörung / Visusminderung	10 (17,2)	4 (6,8)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	n.s.
Hemiparese	9 (15,5)	3 (5,1)	0	0	6 (10,3)	n.s.
Ataxie	5 (8,6)	0	1 (1,7)	0	4 (6,8)	n.s.
Stauungspapillen	4 (6,8)	2 (3,4)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	n.s.
HOPS	14 (24,1)	1 (1,7)	0	3 (5,1)	10 (17,2)	≤ 0,008
OP bedürftiger Hydrocephalus	14 (24,1)	8 (13,7)	1 (1,7)	0	5 (8,6)	n.s.
Permanente Liquorableitung	7 (12,0)	7 (12,0)	0	0	0	≤ 0,002
Zufallsbefund	3 (5,1)	1 (1,7)	2 (3,4)	0	0	n.s.

3.3 Präoperativer Karnofsky Performance Index

Der mediane Karnofsky Performance Index (KPI) des gesamten Patientenguts betrug präoperativ 80 (Spannbreite: 20-80). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Ein KPI >70 kam signifikant häufiger bei Patienten mit Gliomen im Temporalhorn vor (36,2 % vs. 5,2 %, $p \leq 0,001$) und bei Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie (36,2 % vs. 6,9 %, $p \leq 0,003$). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich bis auf den anästhesiologischen Risiko-Score ASA > 1 keine der präoperativen Variablen als unabhängige Einflussgröße auf einen KPI ≥ 70 .

3.4 Tumorcharakteristika

Die mediane Größe der supratentoriellen intra- und paraventriculären Gliome betrug 4 cm (Spannbreite: 1 - 8 cm). LGG waren mit 3 cm (Spannbreite: 1 - 6 cm) signifikant kleiner ($p \leq 0,012$) als HGG mit 4,5 cm (Spannbreite: 1,1 - 8 cm).

Als Tumorursprung wurden die Basalganglien, der Thalamus, das Corpus callosum / Septum pellucidum / Fornix oder der Hippocampus / Parahippocampus festgelegt.

HGG hatten ihren Ursprung signifikant häufiger im Bereich des Corpus callosum, des Septum pellucidum und des Fornix ($p \leq 0,036$). LGG hatten hingegen ihren Ursprung signifikant häufiger in den Basalganglien ($p \leq 0,048$). Vom Thalamus und dem Hippocampus / Parahippocampus gingen LGG und HGG vergleichbar häufig aus.

In der gesamten Patientenkohorte betrug der Anteil der im Temporalhorn gelegenen Gliome 41,3 % ($n=24$), welche somit die am häufigsten vorkommende Tumoralage war. Am zweithäufigsten mit je 29,3 % ($n=17$), lagen Gliome entweder in einem der Vorderhörner (bei 12 % davon waren beide Vorderhörner betroffen) oder im Bereich Cella media / Trigonum. Im Bereich des 3. Ventrikels kamen LGG doppelt so häufig vor wie HGG. Bei insgesamt 25,8 % ($n=15$) der Patienten konnte ein Wachstum des Glioms in mehreren Ventrikeln nachgewiesen werden.

Ein mehrventrikuläres Wachstum kam bei Patienten mit HGG nicht signifikant häufiger vor als bei Patienten mit LGG (19 % vs. 6,9 %, n.s.).

Tabelle 3 zeigt die Zusammenfassung der Tumorgrößen, des Tumorursprungs und der Tumorausdehnung in unserem Patientenkollektiv.

Tab 3: Ursprung und Ausdehnung der Ventrikelgliome
(bei 2 Patienten konnte kein sicherer Tumorausprung ermittelt werden)

	Gesamt n=58	Niedriggradige Gliome		Hochgradige Gliome		p
		WHO I n=17	WHO II n=9	WHO III n=5	WHO IV n=27	
medianer Tumordurchmesser (Spannweite)	4 (1-8) cm	3 (1-6) cm		4,5 (1,1-8) cm		≤ 0,012
Tumorausprung, n (%)						
Basalganglien	8 (13,7)	6 (10,3)	0	0	2 (3,4)	≤ 0,048
Thalamus	16 (27,5)	6 (10,3)	2 (3,4)	1 (1,7)	7 (12,0)	n.s.
Callosum / Septum pellucidum / Fornix	9 (15,5)	1 (1,7)	0	0	8 (13,4)	≤ 0,036
Hippocampus / Parahippocampus	23 (39,6)	2 (3,4)	7 (12,0)	4 (6,8)	10 (17,2)	n.s.
Tumorausdehnung, n (%)						
Frontalhorn einseitig / beidseits	17 (29,3) / 7 (12,0)	7 (12,0) / 2 (3,4)	0 / 0	0 / 0	10 (17,2) / 5 (8,6)	n.s.
Cella media / Trigonum	17 (29,3)	4 (6,8)	2 (3,4)	2 (3,4)	9 (15,5)	n.s.
Temporalhorn	24 (41,3)	3 (5,1)	7 (12,0)	4 (6,8)	10 (17,2)	n.s.
Dritter Ventrikel	9 (15,5)	5 (8,6)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	n.s.
ein Ventrikel	43 (74,1)	14 (24,1)	8 (13,7)	3 (5,1)	18 (31,0)	n.s.
mehrere Ventrikel	15 (25,8)	3 (5,1)	1 (1,7)	2 (3,4)	9 (15,5)	n.s.

3.5 Intraoperative Befunde

Alle 58 Patienten unterzogen sich einer Tumorresektion in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn. Das intraoperative elektrophysiologische Monitoring, die intraoperative Tumorresektionskontrolle mittels 5-Aminolävulinsäure (ALA)-Fluoreszenz-Technologie und die Neuronavigation sind, nach klinischem Ermessen, routinemäßig eingesetzt worden.

Unterschieden wurde zwischen einem transcorticalen und einem transsulcalen (interhemisphärischen oder transsylvischen) Zugang zur Resektion der Gliome.

60,3 % der Patienten (n=35) wurden über einen transcorticalen Zugang (Fall 1, Abbildungen a-d), 32,7 % der Patienten (n=19) über einen transsulcalen

(interhemisphärisch, transsylvisch oder subtemporal) Zugang (Fall 2, Abbildungen e-h) und 6,8 % Patienten (n=4) über einen kombinierten Zugang operiert.

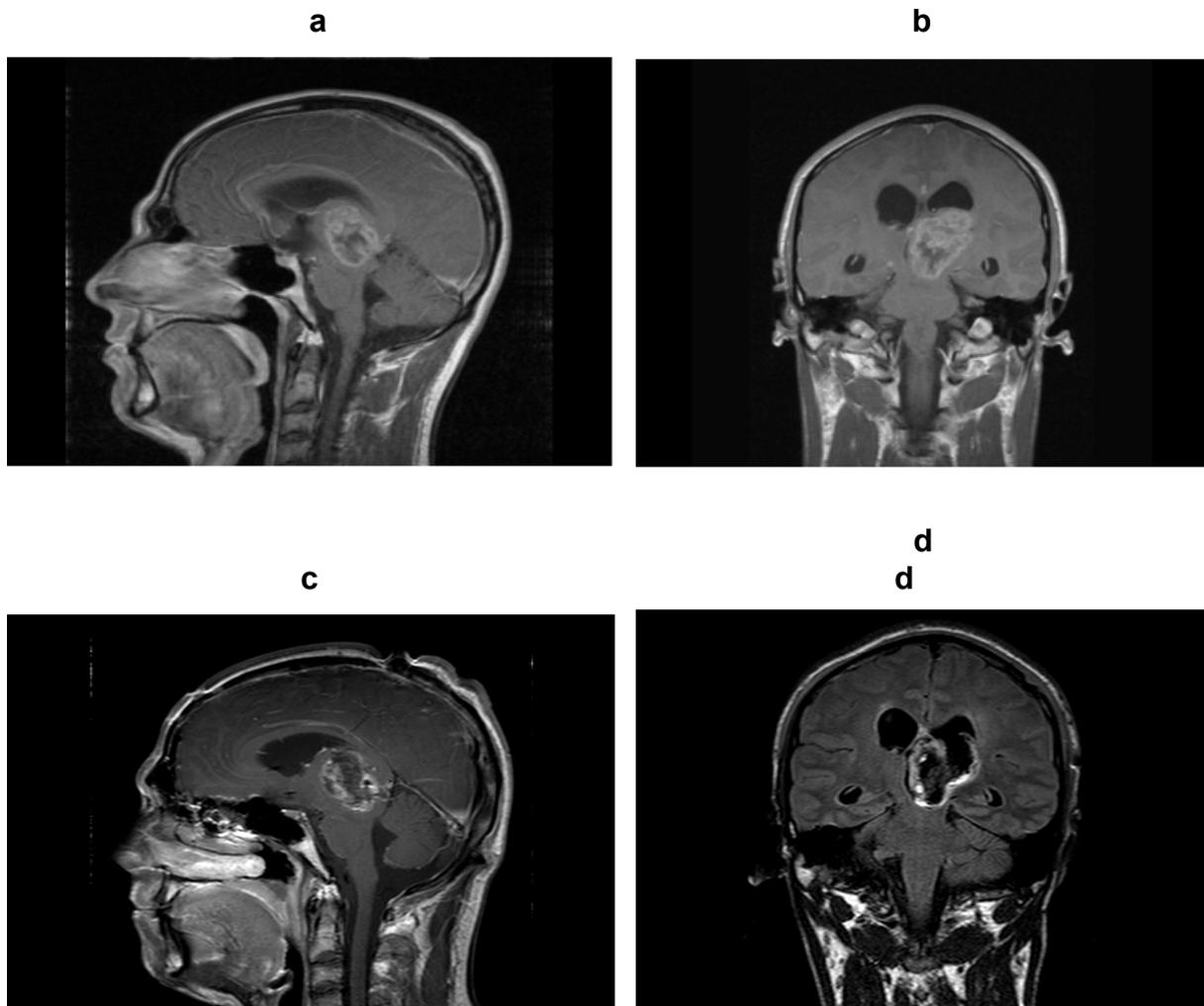


Abb. a-d: Fall 1: Darstellung eines transcorticalen Zugangs zu einem linksseitigen thalamischen Glioblastom. Präoperatives MRT, T1-Sequenz mit KM, sagittal (a) und coronar (b). Frühpostoperatives MRT, T1-Sequenz mit KM, sagittal (c) und FLAIR-Sequenz coronar (d).

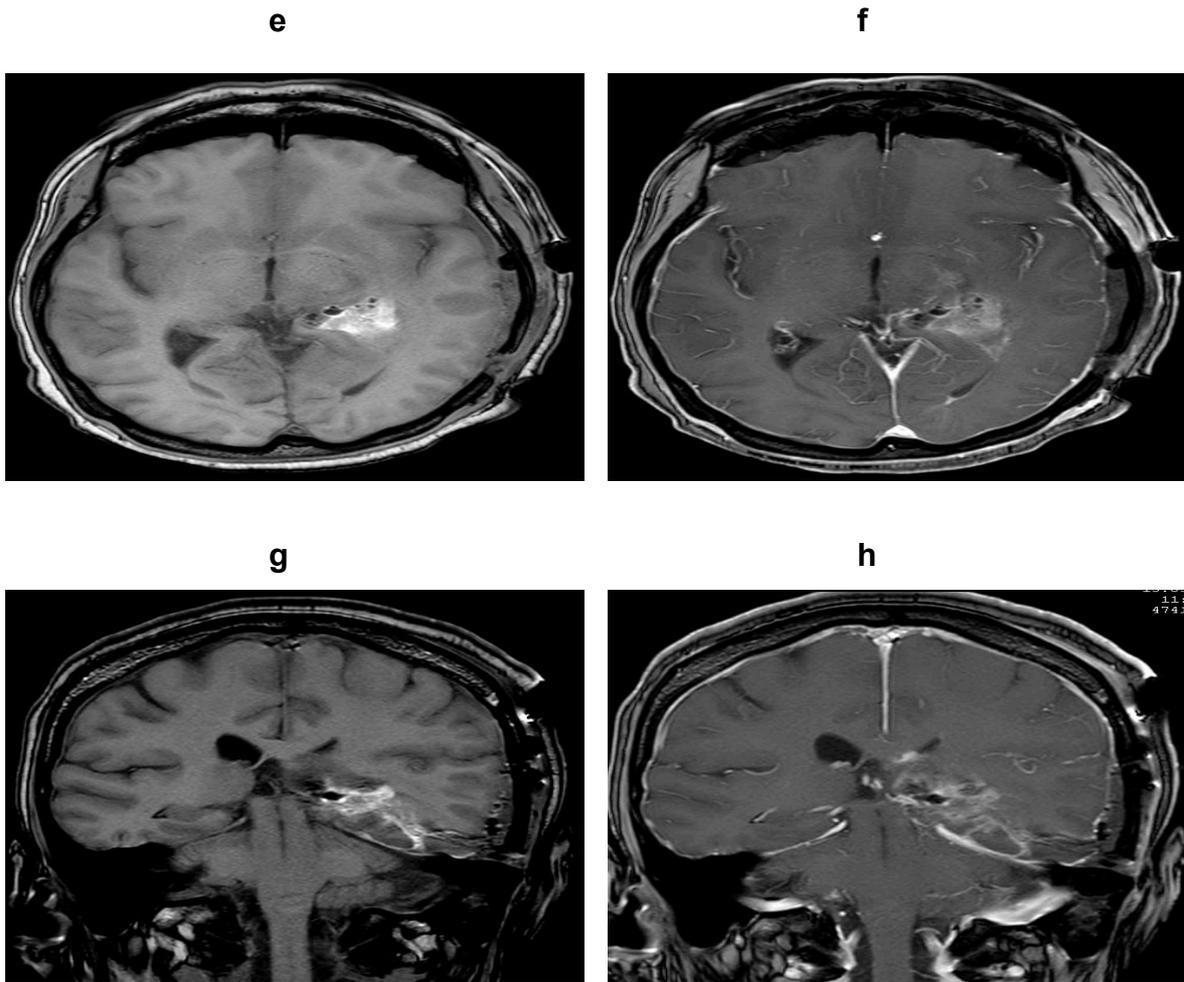


Abb. e-h: Fall 2: Darstellung eines transsulcalen / subtemporalen Zugangs zu einem Glioblastom im Bereich des linken Trigonums. Postoperatives MRT, T1- Sequenzen nativ axial und coronar (e, g) und nach T1- Sequenz nach KM-Gabe, axial und coronar (f, h).

Ventrikuläre Gliome, die ihren Ursprung im Bereich des Thalamus hatten wurden signifikant häufiger über einen transcorticalen als über einen transsulcalen Zugang operiert (51,7 % vs. 10,3 %, $p \leq 0,017$). Gliome mit Ausdehnung in das Temporalhorn wurden ebenfalls häufiger über einen transcorticalen als über einen transsulcalen Zugang operiert (20,6 % vs. 13,7 %, $p \leq 0,051$).

Bei 65,5 % (n=38) der Patienten wurde eine vollständige Resektion des ventrikulären Glioms durchgeführt.

17,2 % der Patienten (n=10) wurden intraoperativ mit einer temporären externen ventrikulären Ableitung versorgt.

Die intraoperativen Befunde sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Intraoperative Befunde

	Gesamt n=58	<u>Niedriggradige Gliome</u>		<u>Hochgradige Gliome</u>		p
		WHO I n=17	WHO II n=9	WHO III n=5	WHO IV n=27	
Zugang, n (%)						
transcortical	35 (60,3)	11 (18,9)	5 (8,6)	1 (1,7)	18 (31,0)	n.s.
transsulcal	19 (32,7)	6 (10,3)	3 (5,1)	3 (5,1)	7 (12,0)	n.s.
kombiniert	4 (6,8)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	n.s.
Resektionsgrad, n (%)						
komplett	38 (65,5)	11 (18,9)	7 (12,0)	1 (1,7)	19 (32,7)	n.s.
Nicht komplett	20 (34,4)	6 (10,3)	2 (3,4)	4 (6,8)	8 (13,7)	n.s.
temporäre EVD	10 (17,2)	4 (6,8)	0	0	6 (10,3)	n.s.

3.6 Komplikationen

Die Komplikationen wurden in chirurgische, neurologische und internistische sowie in reversible und irreversible Komplikationen eingeteilt.

Die Gesamtkomplikationsrate der gesamten Patientenkohorte betrug 63,8 % (n=37). Die Gesamtkomplikationsraten unterschieden sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant. Bei 27,5 % (n=16) der Patienten waren die Komplikationen reversibel und 36,2 % (n=21) irreversibel. Während reversible Komplikationen bei LGG und HGG vergleichbar häufig waren (24,3 % vs. 18,9 %, n.s.), kamen irreversible Komplikationen signifikant häufiger bei HGG als bei LGG vor

(25,8 % vs. 10,3 %, $p \leq 0,037$). Dabei wiesen Glioblastome mit 20,6 % ($n=12$) die meisten irreversiblen Komplikationen auf.

Chirurgische Komplikationen traten mit einer Gesamthäufigkeit von 34,5 % ($n=20$) auf, ohne statistisch signifikantem Unterschied und HGG zwischen LGG. Irreversible chirurgische Komplikationen waren bei Patienten mit LGG signifikant seltener als bei HGG (1,7 % vs. 6,8 %, $p \leq 0,02$). Die häufigsten chirurgischen Komplikationen waren in absteigender Reihenfolge: Meningitiden, Nachblutungen und Infarkte.

Die Hälfte der Patienten ($n=10$), die eine chirurgische Komplikation aufwiesen, waren operativ revisionsbedürftig: 3 Patienten wurden aufgrund von Nachblutungen (1 subdural / Resektionshöhle, 2 epidural), 4 Patienten aufgrund einer Meningitis mit Shuntinfektion, 1 Patient aufgrund eines drainagepflichtigen postoperativen akuten Hydrocephalus revidiert, 2 Patienten erhielten eine permanente Liquorableitung.

Insgesamt waren neurologische Komplikationen in der Gruppe der HGG signifikant häufiger (37,9 % vs. 20,6 %, $p \leq 0,011$). Irreversible neurologische Komplikationen waren in der LGG-Gruppe nicht signifikant seltener als in der HGG-Gruppe. Allerdings waren Hemiparesen bei LGG signifikant seltener als bei HGG (1,7 vs. 13,7 %, $p \leq 0,033$). Die häufigsten neurologischen Komplikationen waren Gesichtsfelddefekte, Hemiparesen und Sprachstörungen.

Internistische Komplikationen waren mit insgesamt 5,1 % ($n=3$) selten und bestanden in jeweils einer Lungenembolie, einem Harnwegsinfekt und einem Diabetes insipidus.

Wie bereits vorher beschrieben, lag bei Aufnahme bei insgesamt 24,1 % ($n=14$) der Patienten ein operationsbedürftiger Hydrocephalus vor. Eine präoperative dauerhafte liquorableitende Operation (12,0 %, $n=7$) war nur bei Patienten mit LGG notwendig (12,0 % vs 0 %, $p \leq 0,002$). Sechs Patienten (10,3 %) erhielten unmittelbar präoperativ eine EVD bei hydrocephalem Aufstau, diese konnte bei allen Patienten im postoperativen Verlauf komplikationslos entfernt werden. Bei zwei Patienten erfolgte die Erstanlage eines Shunts erst nach der Tumorresektion. Bei vier Patienten wurde ein bereits präoperativ eingesetzter ventrikulo-peritonealer Shunt kurz nach Gliomresektion bei Shunt Dysfunktion oder -infektion revidiert. Insgesamt wurden postoperativ 15,5 % ($n=9$) der Patienten (12 %, $n=7$ LGG vs. 3,4 %, $n=2$ HGG, n.s) mit einer dauerhaften liquorableitenden OP versorgt.

Die gesamte Mortalitätsrate lag bei 5,1 % (n=3). Alle drei Patienten (ventrikuläre Glioblastoma multiforme, WHO Grad IV) starben an einer cerebralen Herniation: Zwei Patienten infolge einer Nachblutung und ein Patient als Folge eines akuten hydrocephalen Aufstaus.

In Hinblick auf die Gesamt-Komplikationsrate zeigt der Vergleich der unterschiedlichen Zugangswege, transsulcal versus transcortical, ein nicht signifikant häufigeres Vorkommen einer Komplikation bei transsulcalem Zugang (14 von 19 Pat. (73,6 %) vs. 21 von 35 (60 %) Pat., n.s.). Nach transsulcalem Zugang traten bei 7 Patienten (12,0 %) irreversible Defizite auf, nach transcorticalem Zugang bei 13 Patienten (22,4 %, n.s.).

Eine revisionsbedürftige Komplikation trat bei 4 von 35 (11,4 %) transcortical und bei 6 von 19 (31,5 %) transsulcal operierten Patienten (n.s.) auf.

Die postoperative Morbidität und Mortalität sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Perioperative Morbidität und Mortalität

	Gesamt n=58	Niedriggradige Gliome		Hochgradige Gliome		p
		WHO I n=17	WHO II n=9	WHO III n=5	WHO IV n=27	
Komplikationen gesamt, n (%)	37 (63,8)	8 (14,7)	7 (12,0)	5 (8,6)	17 (29,3)	n.s.
irreversibel	21 (36,2)	2 (3,4)	4 (6,8)	3 (5,1)	12 (20,6)	≤ 0,037
Chirurgisch, n (%)	20 (34,5)	7 (12,0)	2 (3,4)	2 (3,4)	9 (15,5)	n.s.
irreversibel	5 (8,6)	0	1 (1,7)	0	4 (6,8)	≤ 0,02
Revision gesamt, n (%)	10 (17,2)	4 (6,8)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,8)	n.s.
Internistisch, n (%)	3 (5,1)	1 (1,7)	0	0	2 (3,4)	n.s.
irreversibel	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,7)	n.s.
Neurologisch, n (%)	34 (58,6)	5 (8,6)	7 (12,0)	5 (8,6)	17 (29,3)	≤ 0,011
irreversibel	21 (36,2)	2 (3,4)	4 (6,8)	5 (8,6)	10 (17,2)	n.s.
Häufige Komplikationen, n (%)						
Gesichtsfelddefekt	16 (27,5)	3 (5,1)	4 (6,8)	4 (6,8)	5 (8,6)	n.s.
Hemiparese	9 (15,5)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	7 (12,0)	≤ 0,033
Meningitis	8 (13,7)	4 (6,8)	1 (1,7)	0	3 (5,1)	n.s.
Shuntbedürftigkeit	9 (15,5)	6 (10,3)	1 (1,7)	0	2 (3,4)	n.s.
Nachblutung	4 (6,8)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	2 (3,4)	n.s.
Mortalität	0	0	0	0	3 (5,1)	n.s.
Morbidität nach Zugangswegen, n (%)						
Transcortical	21 (36,2)	5 (8,6)	5 (8,6)	1 (1,7)	10 (17,2)	n.s.
irreversibel	13 (22,4)	1 (1,7)	3 (5,1)	1 (1,7)	8 (13,7)	n.s.
Transsulcal	14 (24,1)	5 (8,6)	2 (3,4)	3 (5,1)	4 (6,8)	n.s.
irreversibel	7 (12,0)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (5,1)	n.s.
Mortalität, n (%)	3 (5,1)	0	0	0	3 (5,1)	n.s.

3.7 Frühpostoperative Ergebnisse

Die Dauer des postoperativen Aufenthalts lag für das gesamte Patientengut im Median bei 15 Tagen (Streubreite 4 – 65 Tage). Diesbezüglich gab es keinen Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen. 81 % (n=47) der Patienten konnten nach Hause entlassen werden. 13,8 % (n=8) wurden nach der Akutbehandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt. 7 dieser 8 Patienten waren an einem höhergradigen Gliom operiert worden (p ≤ 0,011).

3.8 Postoperativer Verlauf

Bei Entlassung lag der mediane KPI bei 80 (Spannbreite: 30-100). Patienten mit einem HGG hatten bei Entlassung einen statistisch signifikant niedrigeren KPI als Patienten mit einem LGG, (KPI 70 vs. 90; $p \leq 0,013$). Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt als univariate Analyse den Einfluss verschiedener Variablen auf einen postoperativen KPI von ≥ 70 bei Entlassung.

Statistisch signifikante Einflüsse auf einen KPI ≥ 70 bei Entlassung fanden sich für die Tumurlage, (temporale Tumurlage; $p \leq 0,014$), den Tumordurchmesser (Durchmesser $< 4\text{cm}$; $p \leq 0,043$) und das nicht-Auftreten von perioperativen Komplikationen ($p \leq 0,002$).

Tab. 6: Univariate Analyse des Einflusses verschiedener Variablen auf einen postoperativen KPI ≥ 70 bei Entlassung

	Anteil Pat. n = 58	KPI bei Entlassung		p
		KPI < 70, n (%)	KPI ≥ 70 , n (%)	
Geschlecht, n (%)				n.s.
männlich	36 (100)	13 (36,1)	23 (63,9)	
weiblich	22 (100)	11 (50)	11 (50)	
Tumorursprung, n (%)				n.s.
Thalamus	16 (100)	7 (43,8)	9 (56,2)	
anderer Tumorursprung	40 (100)	19 (47,5)	21 (52,5)	
Lage des Tumors, n (%)				$\leq 0,014$
temporal	24 (100)	5 (20,8)	19 (79,2)	
andere Tumurlagen	34 (100)	19 (55,9)	15 (44,1)	
Tumordurchmesser				$\leq 0,043$
$< 4\text{ cm}$	24 (100)	7 (29,2)	17 (70,8)	
$\geq 4\text{ cm}$	31 (100)	19 (61,3)	12 (38,7)	
Zugang, n (%)				n.s.
transcortical	35 (100)	15 (42,9)	20 (57,1)	
transsulcal	19 (100)	8 (42,1)	11 (57,9)	
Komplikationen, n (%)				$\leq 0,002$
nein	21 (100)	3 (14,3)	18 (85,7)	
ja	37 (100)	21 (56,8)	16 (43,2)	
Resektionsgrad, n (%)				n.s.
komplett	38 (100)	14 (36,8)	24 (63,2)	
inkomplett	20 (100)	11 (55)	9 (45)	

In der Tabelle 7 werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse des Einflusses verschiedener Variablen auf einen KPI < 70 bei Entlassung zusammengefasst. Die Analyse zeigt, dass höheres Alter (≥ 65 Jahre, $p \leq 0,025$), männliches Geschlecht ($p \leq 0,043$), die Tumorage außerhalb des Temporalhorns ($p \leq 0,023$) und perioperative Komplikationen ($p \leq 0,036$) signifikante Prädiktoren für einen ungünstigeren KPI < 70 bei Entlassung waren. Das Tumorstadium in mehrere Ventrikelabschnitte zeigte eine Tendenz zur ungünstigen Beeinflussung des postoperativen KPI bei Entlassung.

Tab. 7 : Logistische Regressionsanalyse des Einflusses unterschiedlicher Variablen auf den postoperativen KPI < 70 bei Entlassung

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Test	p
Alter (≥ 65 Jahre)	-4,144	1,849	5,022	$\leq 0,025$
Geschlecht (männlich)	-5,685	2,816	4,077	$\leq 0,043$
Tumorursprung (Thalamus)	-1,088	2,352	0,214	n.s.
Tumorage (ausserhalb des Temporalhorns)	-7,371	3,239	5,179	$\leq 0,023$
Tumordurchmesser (≥ 4 cm)	-2,079	1,815	1,312	n.s.
LGG vs. HGG	0,682	1,911	0,127	n.s.
Tumorausdehnung in ≥ 2 Ventrikel	-3,682	2,142	2,954	$\leq 0,086$
HOPS	2,189	1,822	1,443	n.s.
Zugangsweg (transcortical)	3,021	2,288	1,742	n.s.
Komplikationen	-4,71	2,249	4,385	$\leq 0,036$

3.9 Adjuvante Therapie

Von insgesamt 32 Patienten mit einem höhergradigen Gliom sind drei Patienten während des stationären Aufenthalts verstorben. Bei zwei Patienten konnte die adjuvante Therapie aufgrund des schlechten Allgemeinzustands nicht initiiert werden. Zu zwei Patienten konnten keine Informationen bezüglich der adjuvanten Therapie gefunden werden.

Von 58 Patienten erhielten somit insgesamt 43,1 % (n=25) der Patienten eine adjuvante Therapie im Anschluss an die operative Resektion des Tumors in Form einer Strahlentherapie, Chemotherapie, oder einer Kombination der beiden Therapieformen: Histologisch handelte es sich bei 24 Patienten um höhergradige Gliome (n=4 Patienten mit WHO Grad III, n=20 Patienten mit WHO Grad IV Tumoren) und bei einem Patienten um ein Mischgliom WHO Grad I eines pilozytischen Astrozytoms und eines Ganglioglioms, das chemotherapiert wurde (ohne Radiatio).

Von 25 Patienten erhielten 23 (92 %) eine konventionelle Strahlentherapie im Anschluss an die Operation.

Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 60 (Spannbreite: 50,4-61,2) Gy. Bei zwei Patienten wurde eine Strahlentherapie aufgrund des schlechten Allgemeinzustands bzw. der Histologie nicht durchgeführt.

Von den 25 Patienten wurden 22 (88 %) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Ein Patient verweigerte die Chemotherapie. Zu zwei Patienten konnten keine weiteren Informationen bezüglich der Chemotherapie eruiert werden. 27,5 % (n=19) der Patienten wurden mit einer Temozolomid-Chemotherapie und 5,17 % (n=3) der Patienten mit einer PCV-Chemotherapie behandelt. Durchschnittlich wurden vier Zyklen Chemotherapie verabreicht.

Bei drei der bestrahlten Patienten, alle mit WHO IV-Tumoren, kam es nach einer kompletten Tumorresektion noch während der adjuvanten Behandlung zu einem frühen Tumorrezidiv, differential-diagnostisch Pseudoprogess, mit deutlicher Allgemeinzustandsverschlechterung (KPI \leq 60). Dies führte zu einem Abbruch der Bestrahlungstherapie. Zwei der Patienten verstarben noch in den ersten acht Wochen nach Operation, ein Patient verstarb 31 Wochen postoperativ.

3.10 Nachbeobachtungszeitraum

Die erste Wiedervorstellung erfolgte routinemäßig nach etwa 3 Monaten, und danach, in Abhängigkeit der Histologie und des klinischen und bildgebenden Verlaufs, in 3, 6 oder 12 monatigen Intervallen.

Der postoperative Nachbeobachtungszeitraum hat insgesamt im Median 24 (Spannbreite: 3 - 240) Monate betragen.

3.11 Überlebenszeit

Patienten mit einem höhergradigen Tumor zeigten eine hochsignifikant niedrigere mittlere Überlebenszeit (ÜLZ) gegenüber Patienten mit einem niedriggradigen Tumor (8,2 vs. 53,6 Monate, $p \leq 0,001$). Die Abbildung 1 zeigt die Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr getrennt nach LGG und HGG.

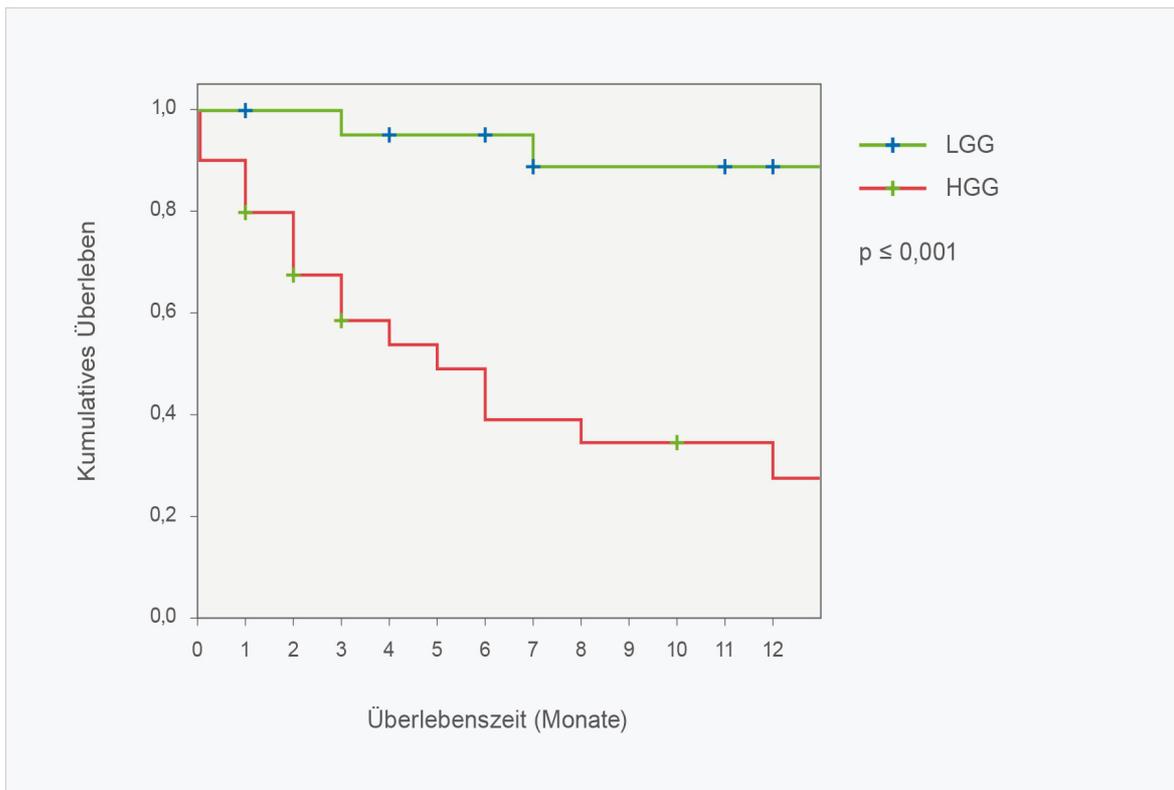


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/ paraventriculärer LGG vs. HGG. Es zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebenszeit zu Gunsten der LGG.

Die Abbildungen 2-5 zeigen die Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von Tumorage, Tumorursprung und Resektionsgrad. Die entsprechenden Unterschiede waren jeweils statistisch nicht signifikant.

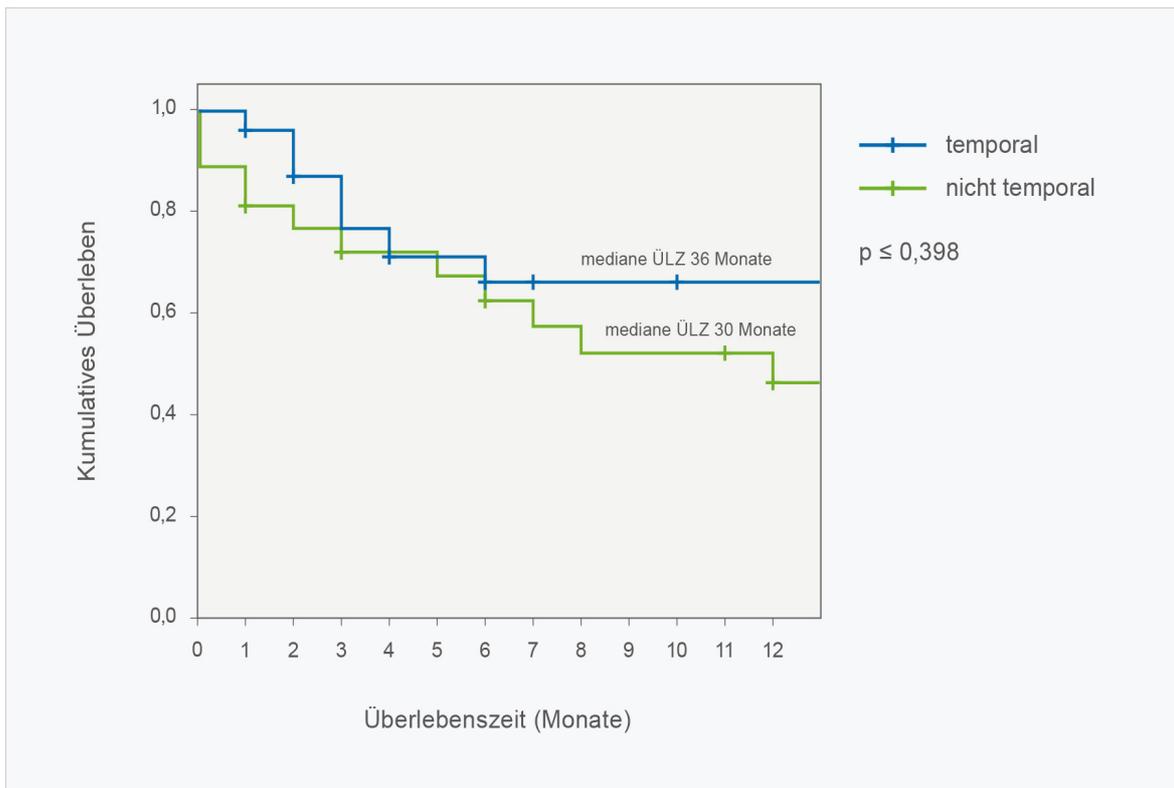


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Tumorlage. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome temporaler vs. sonstiger Tumorlagen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

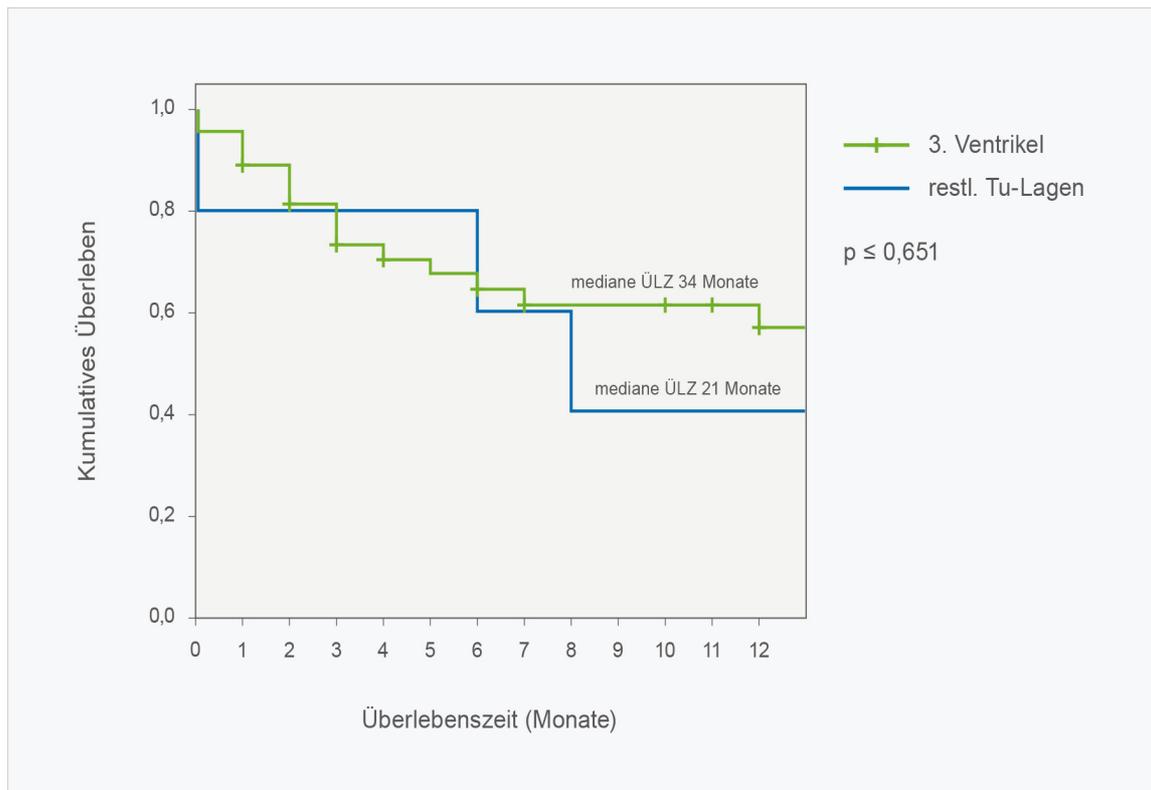


Abb. 3: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Tumorumlage. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome des 3. Ventrikels vs. sonstiger Tumorumlagen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

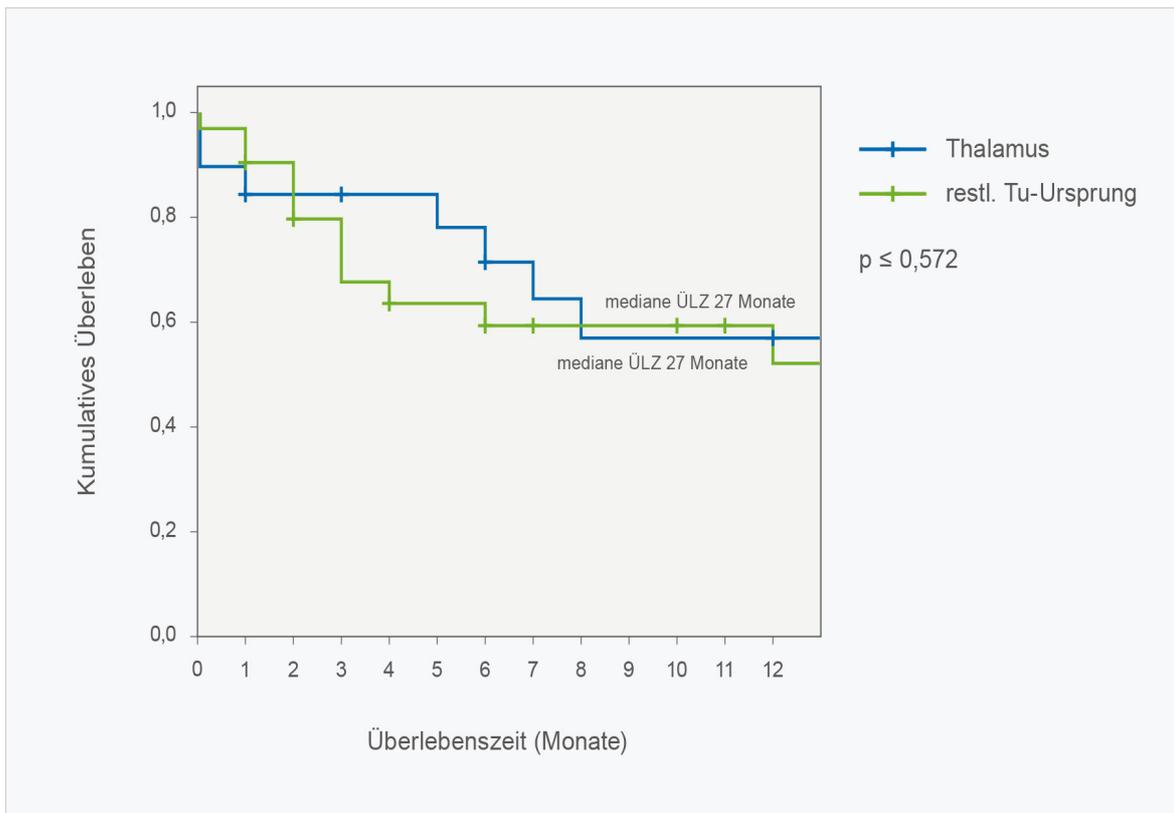


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit vom Tumorursprung. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome des Thalamus vs. sonstiger Tumorursprünge zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

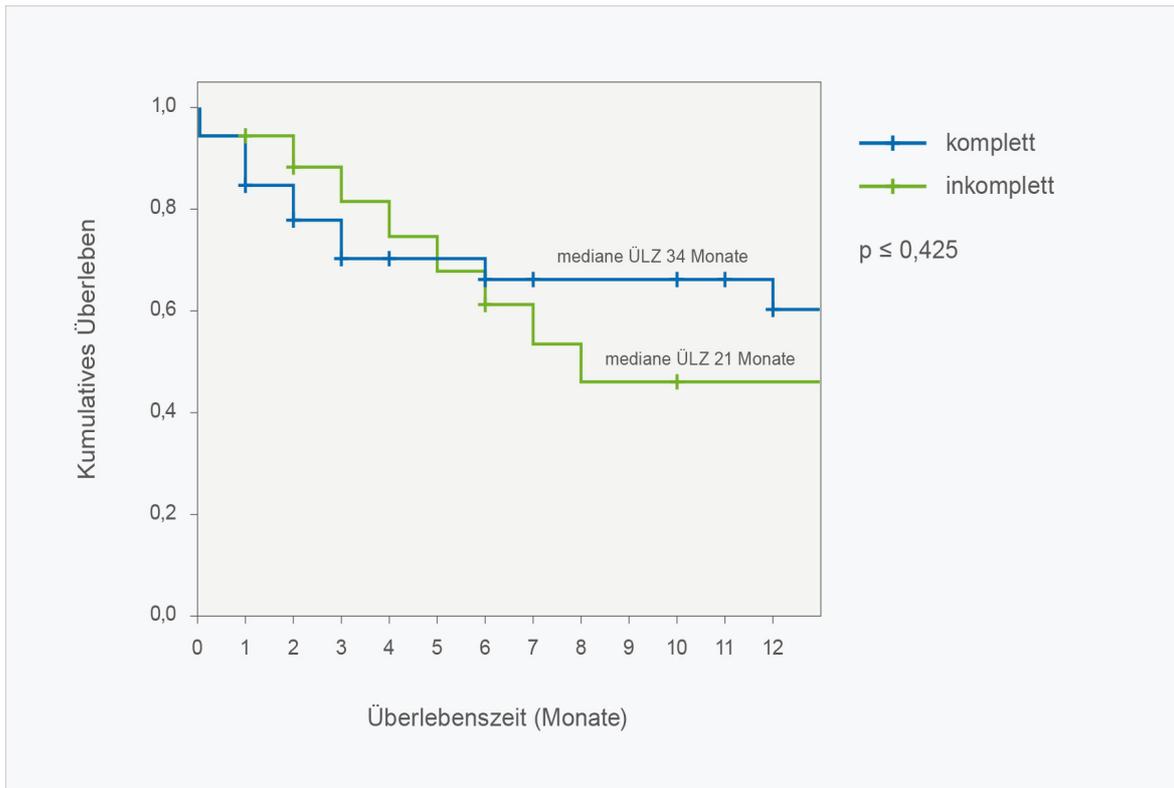


Abb. 5: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit vom kompletten vs. inkompletten Resektionsgrad supratentorieller intra-/ paraventriculären Gliome. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.12 Progressionsfreies Überleben und Zweitbehandlung

Während des Nachbeobachtungszeitraums wurden bei 22 (37,9 %) Patienten ein Rezidivtumor, beziehungsweise ein Progress bei bekanntem Tumorrest, diagnostiziert. 29,3 % der Tumorrezidive traten bei Patienten mit HGG auf (n=4 bei WHO Grad III und n=13 bei WHO Grad IV). 8,6 % der Rezidivtumore traten bei LGG auf (n=4 bei WHO Grad I und n=1 bei WHO Grad II). Die Rezidivrate war bei HGG signifikant höher als bei LGG ($p \leq 0,04$).

Im Median war die Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv bei LGG mit 43,7 Monaten signifikant länger als bei HGG mit 7,2 Monaten ($p \leq 0,001$; Kaplan-Meier-Schätzung). Während des ersten postoperativen Jahres waren 32 % der Patienten mit HGG progressions-/ rezidivfrei, bei den LGG-Patienten waren dies 79 % ($p \leq 0,004$).

Abbildung 6 zeigt das progressionsfreie Überleben im ersten postoperativen Jahr getrennt nach LGG und HGG.

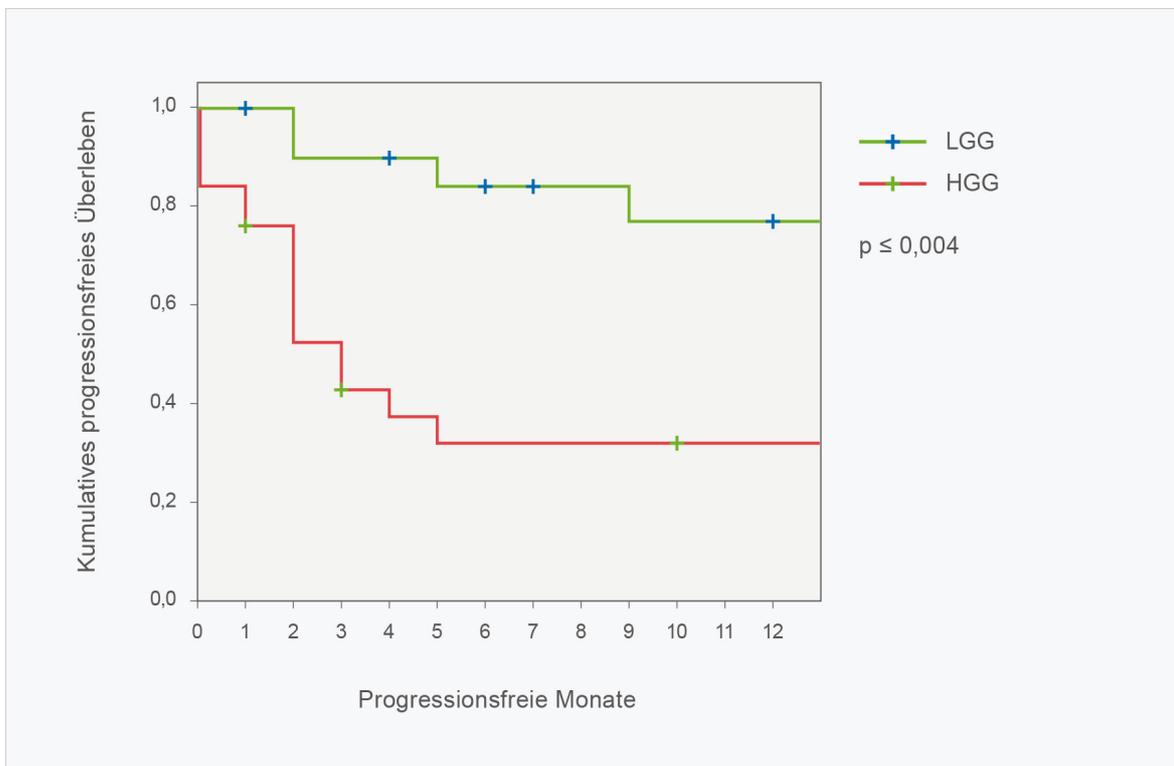


Abb. 6: Kaplan-Meier Kurven mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer LGG vs. HGG. Es besteht eine statistisch signifikant längere Progressionsfreiheit bei LGG.

Die Abbildungen 7-10 zeigen das progressionsfreie Überleben im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit von Tumoralage, Tumorursprung und Resektionsgrad. Die entsprechenden Unterschiede waren jeweils statistisch nicht signifikant.

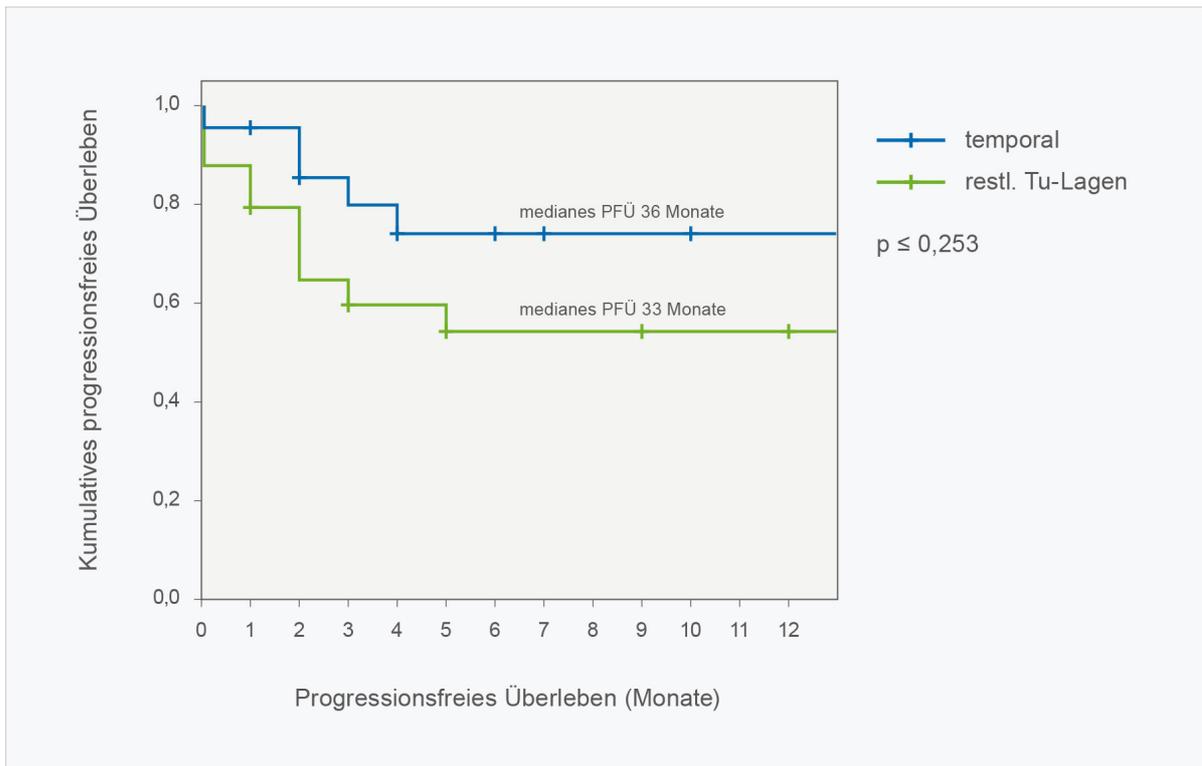


Abb. 7: Kaplan-Meier Kurven mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome temporaler vs. restlicher Tumoralagen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

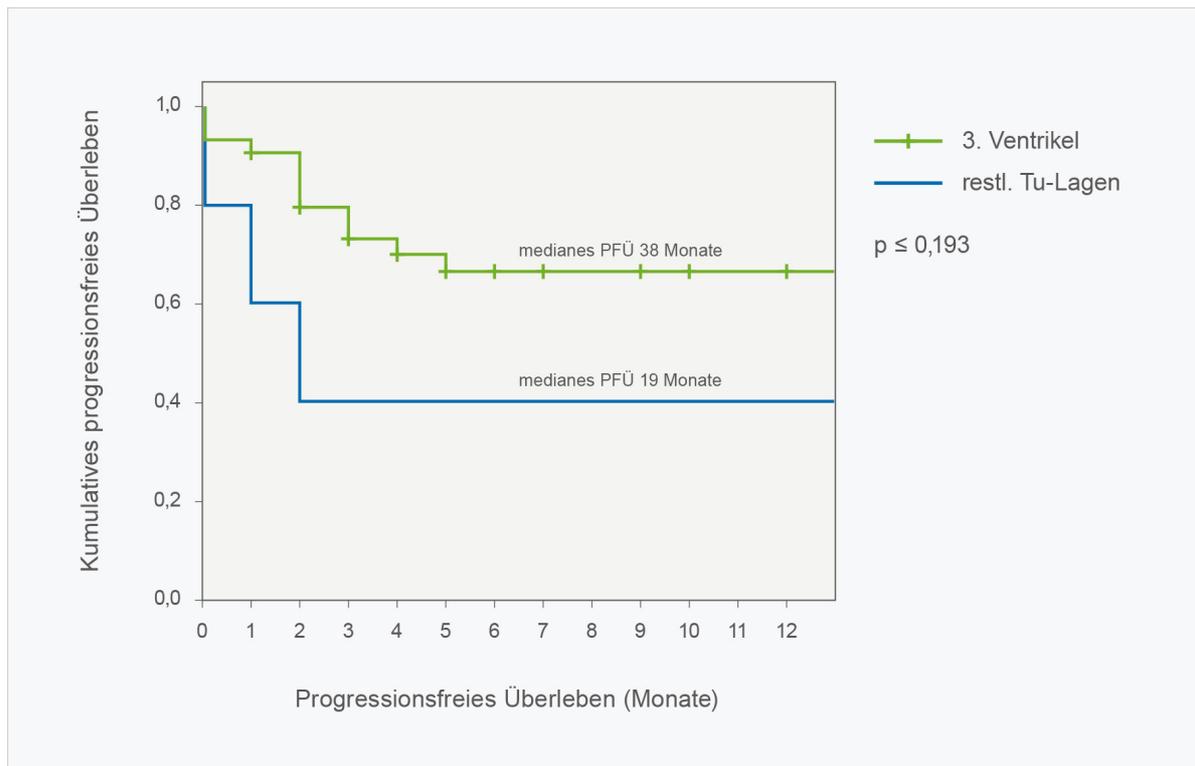


Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome des 3. Ventrikels vs. restlicher Tumorlagen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

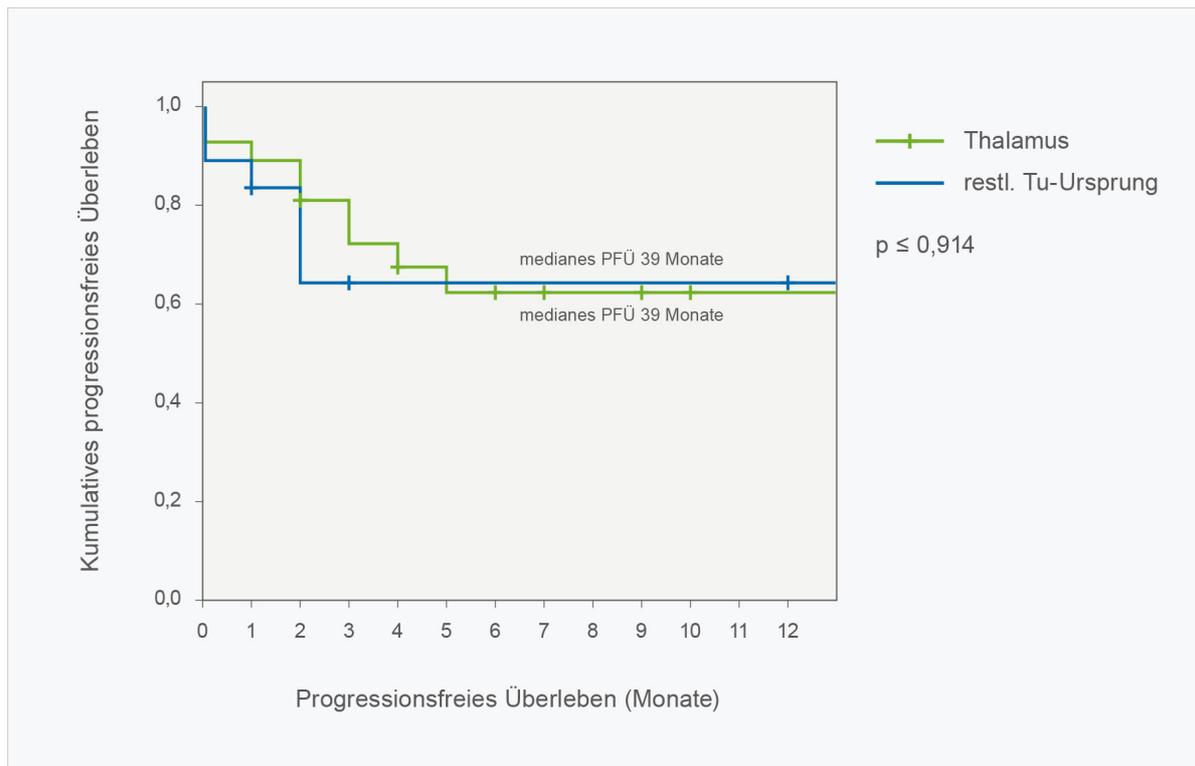


Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome des Thalamus vs. sonstiger Tumorursprünge. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

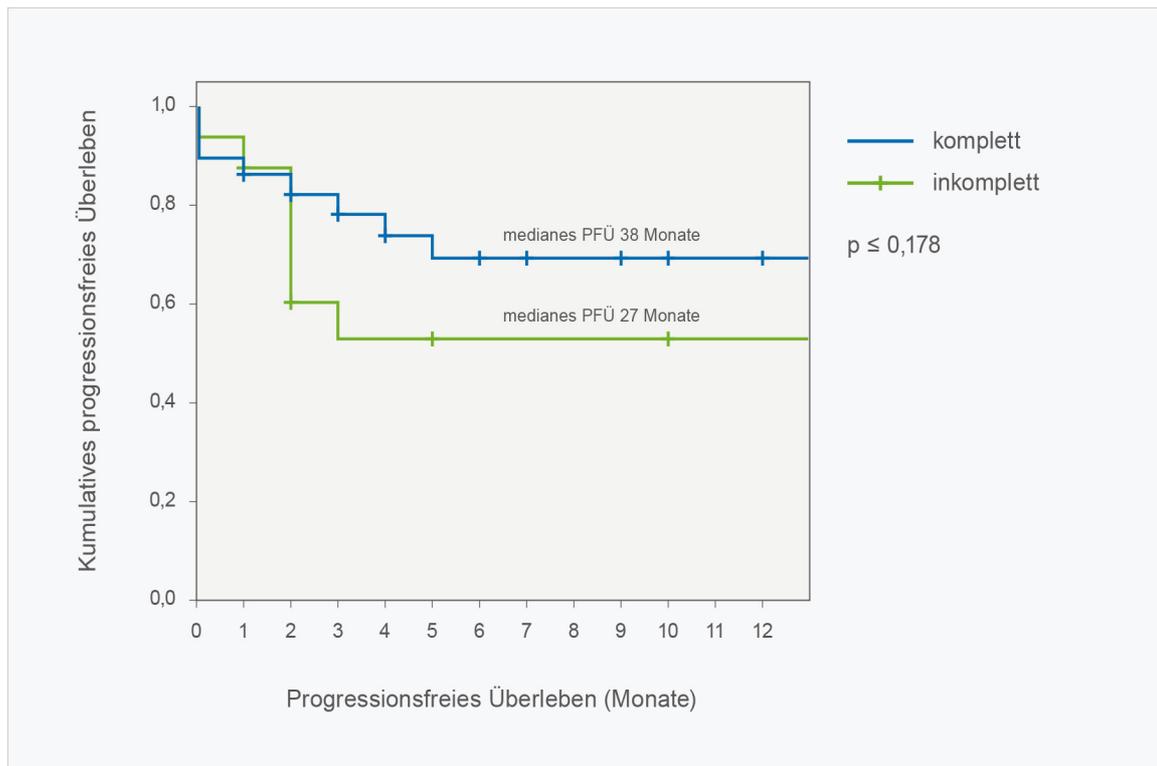


Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach kompletter vs. inkompletter Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Von den 22 Patienten mit einem Tumorrezidiv / -progress erhielten 13 (22,4 %) Patienten eine Zweitbehandlung, welche aus einer Operation, Chemo- oder Strahlentherapie, oder aus einer Kombination der drei Behandlungsmodalitäten bestand (Tabelle 8).

Tab. 8: Zweitbehandlung bei Tumorrezidiv /-progress

	Gesamt n=58	<u>Niedriggradige Gliome</u>		<u>Hochgradige Gliome</u>	
		WHO I n=17	WHO II n=9	WHO III n=5	WHO IV n=27
Rezidivbehandlung, n (%)	13 (22,4)	3 (5,1)	1 (1,7)	6 (10,3)	3 (5,1)
Strahlentherapie, n (%)	6 (10,3)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	0
Chemotherapie, n (%)	10 (17,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	5 (8,6)	2 (3,4)
Radio- / Chemotherapie, n (%)	5 (8,6)	2 (3,4)	1 (1,7)	2 (3,4)	0

4. Diskussion

4.1 Hintergrund und Zielsetzung der Studie

Intra- und paraventriculäre Tumore sind seltene intrakranielle Raumforderungen. Sie machen ca. 1 % aller intrakraniellen Tumore aus (Ellenbogen, 2001; Suh und Mapstone, 2001). Sie beinhalten eine große Bandbreite an unterschiedlichen Tumorentitäten, von gutartigen bis hin zu hochmalignen Tumoren (Bertalanffy et al., 2011). Die große Bandbreite der verschiedenen Histologien und die Variabilität der Tumorlage spiegeln sich in unterschiedlichen klinischen Manifestationen wider (Bertalanffy et al., 2006, 2011; Boström et al., 2011; Danaila, 2013;). Trotzdem kann eine teilweise Zusammenführung der unterschiedlichen intraventriculären Tumore zum Zwecke ihres Studiums sinnvoll sein, da sich deren klinische Präsentation sowie die Diagnostik und chirurgische Herangehensweise ähneln (Delfini et al., 1991).

In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche retrospektive klinische Studien über intra- und paraventriculäre Tumore veröffentlicht worden (Anderson et al., 2003; Apuzzo, 1998; Baroncini et al. 2011; Bertalanffy et al., 2011; Boström et al., 2011; Danaila, 2013; D'Angelo et al., 2005; Dumont et al., 2003; Ellenbogen, 2001; Gökalp et al., 1998; Kasowski und Piepmeier 2001; Lawton et al. 1996; Le Gars et al. 2000; Liu et al., 2006; Lejeune et al., 2000a, 2000b; Nowak und Marchel, 2012; Osztie et al., 2009; Rhoton, 2002; Secer et al., 2008a, 2008b; Suh und Mapstone, 2001; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995; Yasargil und Abdulrauf, 2008). In diesen Studien werden in der Regel Tumore glialen und nicht glialen Ursprungs unabhängig von ihrer supra- oder infratentoriellen Lokalisation zusammen analysiert. Dabei wurden hauptsächlich die verschiedenen Zugangswege bei Tumoren der Seitenventrikel (Anderson et al., 2003; Ellenbogen, 2001; Danaila, 2013; D'Angelo et al., 2005; Delfini et al., 1991; Gökalp et al., 1998; Kasowski und Piepmeier, 2001; Lawton et al., 1996; Le Gars et al., 2000; Milligan und Meyer, 2010; Osztie et al., 2009; Rhoton, 2002; Secer et al., 2008a, 2008b) oder des 3. Ventrikels (Apuzzo, 1998; Danaila und Radoi, 2013; Milligan und Meyer, 2010; Lejeune et al., 2000b;

Lejeune und Toussaint, 2000; Kasowski und Piepmeier, 2001; Rhoton, 2002; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995; Yamamoto, 1981) untersucht.

Suh und Mapstone, 2001 und Yasargil und Abdulrauf, 2008 fokussierten sich in ihren Studien auf supratentorielle intraventrikuläre Tumore unterschiedlicher Histologien. Intraventrikuläre Gliome wurden ebenfalls in mehreren Studien untersucht, dabei wurde aber vor allem auf Ependymome, Subependymome, Subependymale Riesenzellastrozytome und zentrale Neurozytome eingegangen (Chen et al. 2008; Dumont et al., 2003; Nowak und Marchel, 2012; Sharma et al., 2004). Eine gesonderte Untersuchung intra- und paraventrikulärer supratentorieller Gliome erfolgte bislang noch nicht.

In dieser retrospektiven klinischen Fallserie werden die klinische Präsentation und die operativen Behandlungsergebnisse einer sukzessiven Serie von 58 Patienten mit supratentoriellen intra- oder paraventrikulären Gliomen untersucht.

4.2 Epidemiologie

Passend zu bisherigen Studien, in denen das mediane Alter der Patienten mit ventrikulären oder ventrikelnahen Tumoren unterschiedlicher Histologien (wie z.B. Ependymome, Craniopharyngeome, Kolloidzysten, zentrale Neurozytome, Gliome, Meningeome, Metastasen) bei Diagnosestellung zwischen 34 - 44 Jahren angegeben wurde (Asgari et al., 2003; Danaila, 2013; Nowak und Marchel, 2012; Secer et al., 2008b; D'Angelo et. al., 2005), betrug in der vorliegenden Arbeit das mediane Alter aller Patienten bei Diagnosestellung 43 Jahre.

Das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit neuroepithelialen Tumoren wird in der Literatur zwischen 54 und 55 Jahren angegeben: für anaplastische Astrozytome mit 51 bis 54 Jahren (Dolecek et al., 2012; Fisher et al., 2007), für Glioblastome mit 53 bis 64 Jahren (Dolecek et al., 2012; Fisher et al., 2007; Kleihues et al., 2000; Wrensch et al., 2002, 2005) und für LGG im Erwachsenenalter mit 35 bis 41 Jahren (Claus und Black, 2006; Sanai et al., 2011; van Veelen et al., 1998).

In unserer Studie betrug das mediane Alter bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen 50 Jahre. Deutlich jünger waren Patienten mit

einem LGG mit einem Median von 21 Jahren. Sowohl Patienten mit höhergradigen als auch mit niedrigergradigen supratentoriellen Ventrikelgliomen sind somit in unserer Studie deutlich jünger als andere Gliompatienten mit vergleichbarer Histologie und sonstiger Tumorlokalisation. Es ist unklar, ob bzw. inwieweit dieses Charakteristikum der supratentoriellen Ventrikelgliome auf ihre besondere Lage zurückzuführen ist.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich in unserer Studie ein Überwiegen der männlichen Patienten mit 63,7 %. In vergleichbaren Studien überwog das männliche Geschlecht mit 51,8 % - 85,7 % der Fälle (Boström et al., 2011; Casotto et al., 1985; Gökalp et al., 1998; Secer et al., 2008a, 2008b).

Auch für andere Lokalisationen, außerhalb des Ventrikelsystems haben Dolecek et al., 2012, eine 1,4mal erhöhte Prävalenz von neuroepithelialen Tumoren bei Männern nachweisen können.

4.3 Histologie

In unserer Studie wurden WHO Grad I Gliome bei 29 %, WHO Grad II Gliome bei 16 %, WHO Grad III bei 9 % und WHO Grad IV bei 46 % der Patienten diagnostiziert. Histogenetisch wurden acht verschiedene Tumorarten diagnostiziert. Dabei waren die LGG durch eine deutlich höhere Variabilität der Histogenese gekennzeichnet (Pilozytische Astrozytome, Subependymale Riesenzellastrozytome, Astrozytome, Oligoastrozytome, Oligodendrogliome, Pleomorphe Xanthoastrozytome) als HGG (Anaplastische Astrozytome, Glioblastome). Das Glioblastom kam mit Abstand am häufigsten vor (46 % der Fälle).

Insgesamt fand sich in unserer Patientengruppe eine hohe Variabilität der Histologien der ventrikulären Gliome, wie sie auch in der Literatur vorbekannt ist (Asgari et al., 2003; Danaila, 2013; Dumont et al.; 2003; Lejeune et al., 2000a, 2000b; Osztie et al., 2009; Pendl et al., 1992; Piepmeier, 1996; Secer et al., 2008b; Suh und Mapstone, 2001).

Eine signifikante Korrelation zwischen einer bestimmten Tumorentität und ihrer Lage im Ventrikelsystem konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden (Barami et al., 2009). Jedoch zeigte sich, dass höhergradige Ventrikeltumore signifikant häufiger

von der Mittellinie (Corpus callosum, Fornix und Septum pellucidum) ausgingen, niedriggradige Ventrikeltumore hingegen signifikant häufiger aus den Basalganglien entsprangen.

Passend zu unserer Auswertung findet sich in der Literatur als Ausgangspunkt von höhergradigen Gliomen das Corpus callosum, Septum pellucidum oder der Thalamus und ein bevorzugtes Wachsen in das Vorderhorn und auf Pars centralis des Seitenventrikels (Duong et al., 1995; Jelinek et al., 1990; Kim et al. 2008; Secer et al. 2008a, 2008b).

Glioblastome im 3. Ventrikel sind, abgesehen von thalamischen Glioblastomen, sehr selten (Ben Nsir et al., 2016; Hariri et al., 2015; Lee und Manzano, 1997; Secer et al., 2008a, Yilmaz et al., 2016).

Zu den niedriggradigen Gliomen zählend, kommen fibrilläre Astrozytome und subependymale Riesenzellastrozytome regelmäßig im Seitenventrikel vor (Bertalanffy et al., 2011; Dumont et al. 2003; Secer et al. 2008b), passend zur vorliegenden Studie.

4.4 Klinische Manifestation

4.4.1 Anamnesedauer

Erwartungsgemäß wiesen Patienten mit einem ventrikulären LGG eine signifikant längere Anamnesedauer auf als Patienten mit einem ventrikulären HGG (Median 5,5 vs. 1 Monat, $p \leq 0,035$).

In mehr als 60 % der Patienten mit einem Glioblastom beträgt die Anamnesedauer weniger als 3 Monate, nur bei 7 % ist die Dauer der Symptome vor Diagnosestellung länger als ein Jahr (Bruce und Kennedy, 2017; Busch, 1963; Krayenbühl, 1959). Durch das schnelle Wachstum der HGG können Hirndruckzeichen und fokalneurologische Ausfälle innerhalb von wenigen Wochen zum Aufsuchen eines Arztes führen (Klinikum Nuernberg, 2016; Deutsche Hirntumorhilfe, 2016).

Dahingegen kann das langsame Wachstum der LGG dazu führen, dass aufgrund einer wenig spezifischen Symptomatik der Tumor größer wachsen kann und Jahre bis zur Diagnosestellung vergehen können (Piepmeier, 1996). Die meisten Patienten stellen sich in gutem neurologischen Zustand vor. Epileptische Anfälle sind am häufigsten und bei bis zu 80 % der Patienten das erste Symptom bei Diagnosestellung (Sanai et al., 2011).

Die in unserem Patientengut festgestellten kurzen Anamnesedauern für HGG, aber auch für LGG, sind wahrscheinlich auf den im Vergleich zu lobären Gliomen häufig vorliegenden tumorbedingten Hydrocephalus zurückzuführen.

4.4.2 Epilepsie

In unserer Studie war die symptomatische Epilepsie mit 43,1 % (n=25) das häufigste Symptom bei Diagnosestellung. Zwischen Patienten mit LGG und HGG bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (46,1 % LGG vs. HGG 40,6 %). Dies ist bemerkenswert, da ansonsten symptomatische Epilepsien häufiger bei LGG (bis 95 %) als bei HGG (30-60 %) vorkommen (Armstrong et al., 2016; Beaumont und Whittle, 2000; Berntsson et al., 2009; Chang et al., 2008; DeAngelis, 2001; Iuchi et al., 2015; Kerkhof et al., 2013; Kerkhof und Vecht, 2013; Lote et al., 1997, 1998; Piepmeier et al., 1996; Schaller und Rüegg, 2003; van Bremen et al., 2007; van Veelen et al., 1998; Whittle und Beaumont, 1995).

Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die Tatsache, dass LGG und HGG in unserer Arbeit ihren Ursprung vergleichbar häufig im hoch epileptogenen hippocampalen- und parahippocampalen Bereich hatten.

Wie von extraventrikulären Gliomen vorbekannt (Beaumont und Whittle, 2000; Armstrong et al., 2016; Schaller und Rüegg, 2003, Whittle und Beaumont 1995), korrelierte das Auftreten einer symptomatischen Epilepsie in unserer Arbeit mit dem Tumorursprung. Das Vorkommen epileptischer Anfälle war in unserer Studie statistisch signifikant seltener bei Tumoren mit Ursprung im Bereich des Thalamus ($p \leq$

0,006) und häufiger bei Tumoren mit Ursprung im Hippocampus / Parahippocampus ($p \leq 0,001$).

In Studien ventrikulärer Tumore werden Epilepsieraten von 4,1 % bis 43,4 % angegeben (Danaila, 2013; D'Angelo et al., 2005; Nowak und Marchel, 2012; Secer et al., 2008a, 2008b; Sharma et al., 2004). Bei allen Studien handelt es sich um Seitenventrikeltumore, in der Regel um ventrikuläre LGG. Bei vergleichsweise häufiger hippocampaler- und parahippocampaler Lage zeigt sich in der vorliegenden Studie auch bei HGG eine erhöhte Epilepsieprävalenz, ähnlich wie bei LGG dieser Lokalisation.

4.4.3 Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen

Als zweithäufigstes Symptom traten in dieser Studie mnestiche Störungen bzw. hirnorganische Psychosyndrome bei 39,6 % der Patienten auf.

In früheren Studien wird die Rate der hirnorganischen Psychosyndrome bei Seitenventrikeltumoren zwischen 16,6 % und 31,9 % angegeben (D'Angelo et al. 2004; Danaila, 2013; Nowak und Marchel, 2012; Secer et al., 2008a; Ellenbogen, 2001; Piepmeier, 1996).

Insgesamt lag in der vorliegenden Studie ein präoperatives hirnorganisches Psychosyndrom bei Patienten mit HGG signifikant häufiger vor als bei Patienten mit LGG ($p \leq 0,008$). Das vermehrte Vorkommen eines hirnorganischen Psychosyndroms bei ventrikulären HGG kann vermutlich durch ihr schnelles Wachstum, möglicherweise aber auch durch ihre häufigere fornixnahe Lage, erklärt werden. Bei Patienten mit langsam wachsenden LGG können Symptome über Jahre diskret sein und kompensiert werden (Piepmeier, 1996). Kognitive Veränderungen können bei Diagnosestellung in 3-30 % der Patienten mit LGG auftreten.

Eine Korrelation der Tumorage und des Tumorursprungs mit dem Auftreten einer kognitiven Beeinträchtigung konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Studie von Friedman et al., 2008, zeigte eine signifikant erhöhte Rate kognitiver Einschränkung bei Patienten mit einem Tumor im dritten Ventrikel. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Tumorarten.

4.4.4 Kopfschmerzen und Hirndruckzeichen

Als weitere Symptome wurden bei 24,1 % der Patienten Kopfschmerzen und bei 20,6 % der Patienten Übelkeit und Erbrechen festgestellt. Bei 10,6 % der Patienten wurden auch Stauungspapillen diagnostiziert.

In der Literatur werden Zeichen des erhöhten Hirndrucks bei 10 - 66,6 % der Patienten mit Seitenventrikeltumoren angegeben (Baroncini et al., 2011; D'Angelo et al., 2005; Secer et al., 2008a, 2008b). Noch häufiger konnte eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks bei Patienten mit Tumoren des 3. Ventrikels beobachtet werden: 42 – 68,5 % (Danaila und Radoi, 2013; Lejeune et al., 2000b; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Insgesamt erhielten in unserem Patientenkollektiv hydrocephalusbedingt 22,4 % der Patienten eine präoperative Liquorableitung, dabei zeigt sich kein Unterschied zwischen LGG und HGG. Übereinstimmend mit der Literatur mussten jedoch Patienten mit einem Gliom im Bereich des 3. Ventrikels signifikant häufiger mit einer dauerhaften Liquorableitung versorgt werden ($p \leq 0,002$), (Danaila und Radoi, 2013; Lejeune et al., 2000b; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

4.4.5 Fokal-neurologische Defizite

Fokal-neurologische Defizite traten in unserer Patientenkohorte als Gesichtsfeldstörungen (17,2 %), Hemiparesen (15,5 %) oder in Form einer frontalen Gangataxie (10,3 %) auf. Die fokal-neurologischen Defizite waren bei Patienten mit HGG und LGG vergleichbar häufig (18,9 vs. 13,7 %, n.s.). In der Literatur werden fokal-neurologische Ausfälle zwischen 2 – 30 % der Patienten angegeben (Danaila, 2013; Secer et al., 2008).

In dieser Studie sind, wie in anderen Arbeiten über intraventrikuläre Tumore auch, unspezifische Symptome (intrakranielle Drucksteigerung und hirnorganisches Psychosyndrom) häufiger als fokal-neurologische Defizite (Casotto et al., 1985; Danaila, 2013; Danaila und Radoi, 2013; D'Angelo et al., 2005; Secer et al., 2008a; 2008b).

4.5 Tumorursprung, Tumorage und Tumordurchmesser

4.5.1 Tumorursprung und Tumorage

In abnehmender Häufigkeit lag der Ursprung der Gliome im Hippocampus / Parahippocampus (39,6 %), Thalamus (27,5 %), Basalganglien (13,7 %) und Corpus callosum, Fornix oder Septum pellucidum (15,5 %).

Ventrikuläre HGGs hatten ihren Ursprung signifikant häufiger im Bereich des Corpus callosum, des Fornix und des Septum pellucidum.

LGG hatten hingegen ihren Ursprung signifikant häufiger in den Basalganglien. Vergleichbare Untersuchungen zur Tumorphistologie und Tumorursprung gibt es in der Literatur nicht.

Wie bereits erwähnt, korrelierte der Tumorursprung zum Teil mit der klinischen Manifestation. Gliome mit hippocampalem / parahippocampalem Ursprung präsentierten sich gehäuft mit epileptischen Anfällen. Nicht thalamische Gliome hatten signifikant häufiger einen KPI ≥ 70 .

Mit absteigender Häufigkeit waren die Gliome im Temporalhorn (41,3 %), im Frontalhorn (29,3 %), im Bereich der Cellamedia / Trigonums (29,3 %) und im 3. Ventrikel (15,5 %) lokalisiert.

Bei 25,8 % der Patienten lag ein Tumorwachstum in mehreren Ventrikeln vor, ohne signifikanten Unterschied zwischen HGG und LGG.

Anders als bei der Untersuchung des Tumorursprungs, konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen WHO Grad der Tumore und einer bestimmten Ventrikellage in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Gruppe um Barami et al., 2009, hatte ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem bestimmten WHO Grad der Tumore und ihrer Lage in spezifischen Region der Ventrikel nachweisen können. Andere Autoren beschreiben ein häufigeres Vorkommen von langsam wachsenden Gliomen im Bereich der Seitenventrikel (Anderson et. al., 2003; D'Angelo et. al., 2005; Dumont et. al., 2003; Kasowski und Piepmeier, 2001).

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem Gliom im Temporalhorn signifikant häufiger an einer Epilepsie litten, präoperativ einen signifikant besseren KPI ≥ 70 hatten, seltener operativ revidiert werden mussten, seltener einen Hydrocephalus entwickelten und auch keine Shuntanlage benötigten. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit einem Gliom im Bereich des 3. Ventrikels signifikant häufiger mit einer dauerhaften Liquorableitung versorgt, sie wurden häufiger über einen transcorticalen Zugang operiert und der Tumor signifikant häufiger inkomplett reseziert. Vergleichbare Untersuchungen erfolgten bislang in der Literatur nicht.

4.5.2 Tumordurchmesser

Die Tumorgröße lag bei allen Gliomen im Median bei 4 cm. Ventrikuläre LGGs waren signifikant kleiner als HGGs (Median 3 vs. 4,5 cm). Die Literaturrecherche hat keine Untersuchung ergeben, in der die Größe ventrikulärer LGG und HGG verglichen wurden.

In der Untersuchung von Bertalanffy et al., 2011, zeigte die Größe ventrikulärer Tumore unterschiedlicher Histologie eine Spannweite von einigen Millimetern bis

maximal 60 mm, wobei 40 % der Patienten eine Tumorgöße von 11 bis 20 mm zeigten. Aufgrund des langsamen Wachstums von LGGs ist bei Diagnosestellung eine Größe des Tumors von mehreren Zentimetern nicht selten. In der Literatur wird die Mehrzahl der Tumore der lateralen Ventrikel als langsam wachsend und gutartig beschrieben (Anderson et al., 2003; Bertalanffy et al., 2011; D'Angelo et al., 2005; Dumont et al., 2003; Kasowski und Piepmeier, 2001).

4.6 Therapie

4.6.1 Hydrocephalus

Vergleichsweise häufig steht am Anfang der operativen Therapie von Ventrikelgliomen die Behandlung eines potentiell lebensbedrohlichen Hydrocephalus, entweder durch eine endoskopische Ventrikulostomie oder durch Anlage einer externen Ventrikeldrainage (Amar et al., 2004; Bertalanffy et al., 2011; Lawton et al.; 1996; Woiciechowsky et al., 1995).

Im eigenen Krankengut war eine liquorableitende Operation bereits vor der Tumorresektion bei 24,1 % der Patienten notwendig. Dabei lag bei 64,2 % dieser Fälle der Tumor im 3. Ventrikel. Eine präoperative dauerhaft liquorableitende Operation (12,0 %) war nur bei Patienten mit LGG notwendig. Keiner der Patienten mit einem im Temporalhorn gelegenen Gliom entwickelte einen Hydrocephalus und somit benötigte auch keiner eine Shuntanlage.

Die Häufigkeit der Notwendigkeit von Liquorableitungen vor der Tumorresektion wird in der Literatur mit 6,5 – 73 % angegeben, gehäuft bei Patienten mit Tumoren im 3. Ventrikel (20 – 73 %) (Bertalanffy et al., 2011; Casotto et al. 1985; D'Angelo et al., 2005; Danaila und Radoi, 2013; Lawton et al., 1996; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Eine dauerhafte liquorableitende Operation (Ventrikulostomie oder Shunt-Anlage) war in unserer Studie bei 17,2 % aller Patienten notwendig, signifikant häufiger (55,5 %) bei Patienten mit Gliomen des 3. Ventrikels.

In der Literatur werden, passend zu unseren Beobachtungen, die Raten einer permanenten Liquorableitung zwischen 12,5 – 73 % angegeben (D'Angelo et al., 2005; Danaila und Radoi, 2013; Lawton et al., 1996; Hou et al., 2012; Lejeune et al., 2000b; Nowak und Marchel, 2012; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer permanenten Liquorableitung bei Patienten mit Tumoren des 3. Ventrikels mit 42 - 73 % höher (Danaila und Radoi, 2013; Lejeune et al., 2000b; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Unsere Untersuchungsergebnisse decken sich insgesamt mit den Ergebnissen der Literatur. Die langsame Wachstumsgeschwindigkeit bei ventrikulären LGG führt zu einem chronischen Hydrocephalus, eine permanente Shuntanlage ist trotz Tumorresektion oftmals nötig. Bei HGG hingegen kann mit Resektion der Abfluss-beeinträchtigenden Tumore die häufig kurzfristige Liquorzirkulationsstörung behoben werden. Eine Tumorage im 3. Ventrikel führt häufig zu einem drainagepflichtigen Hydrocephalus, möglicherweise aufgrund der häufigeren inkompletten Tumorresektion.

4.6.2 Operative Zugänge und Tumorresektion

Die Patienten dieser Studie wurden transcortical (60,3 %), transsulcal (interhemisphärisch, transsylvisch oder subtemporal, 32,7 %) und kombiniert transcortical / transsulcal (6,8 %) operiert.

Ventrikuläre Gliome, die ihren Ursprung im Bereich des Thalamus hatten wurden signifikant häufiger über einen transcorticalen als über einen transsulcalen Zugang operiert (82,6 % vs. 17,4 %, $p \leq 0,017$).

Gliome im Temporalhorn wurden häufiger über einen transcorticalen als über einen transsulcalen Zugang operiert (20,6 % vs. 13,7 %, $p \leq 0,051$). Alle kombinierten Zugänge wurden bei dieser Tumorgruppe durchgeführt.

Die Vielzahl der im eigenen Patientengut angewendeten Zugänge spiegelt auch das Vorgehen in der Literatur wider. Die Entscheidung für einen der Zugangswege muss anhand der Lage und Ausdehnung des Tumors sowie anhand der Notwendigkeit der Minimierung der Zugangsmorbidität durch Berücksichtigung der funktionellen

Anatomie individualisiert werden (Apuzzo, 1998; Anderson et al., 2003; Asgari et al., 2003; Bellotti et al., 1991; Carmel, 1985; D'Angelo et al., 2004; Danaila und Radoi, 2013; Ellenbogen, 2001; Kasowski und Piepmeier, 2001; Lejeune et al., 2000b; Milligan und Meyer, 2010; Nowak und Marchel, 2012; Pendl et al., 1992; Piepmeier, 1996; Secer et al., 2008b; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995; Yasargil und Abdulrauf, 2008). Die diesbezüglichen Vor- und Nachteile der einzelnen transcorticalen versus transsulcalen Zugänge werden weiterhin kontrovers diskutiert (Asgari et al., 2003; Bellotti et al., 1991; D'Angelo et al., 2005; Ellenbogen, 2001; Kasowski und Piepmeier, 2001; Lawton et al., 1996; Milligan und Meyer, 2010; Pendl et al., 1992; Nowak und Marchel, 2012; Secer et al., 2008b; Woiciechowsky et al., 1995).

Seit der Möglichkeit des Gebrauchs der Neuronavigation können der Zugangsweg, einschließlich der individualisierten Kraniotomie und Ausdehnung der Tumorresektion einfacher geplant und eloquente Areale und wichtige anatomische Strukturen besser geschont werden. Einer der größten Limitationen dieser Technik ist der intraoperative Brain-Shift (Dorward et al., 1998), der bei Bedarf lediglich durch intraoperative Bildgebung gelöst werden kann. Vorteilhaft ist auch der Einsatz und die Integration funktioneller Bildgebungstechniken in die Neuronavigation, um eloquente Strukturen bestmöglich zu schonen (Jolesz et al., 2011; Orringer et al., 2012).

Die neuronavigatorische Möglichkeit der Zugangsplanung und funktionelle Orientierung während der Operation erhöht die Sicherheit der Prozedur, insbesondere bei sehr ausgedehnten Befunden vor allem in eloquenten Bereichen. (Gonzalez-Darder et al., 2010; Tirakotai et al., 2003; Wadley et al., 1999).

Ein Teil der ventrikulären Gliome sind langsam wachsende gutartige WHO-Grad I Tumore. Eine dauerhafte Heilung kann durch eine komplette Resektion dieser LGG erzielt werden (Anderson et al., 2003; Hervey-Jumper und Berger, 2014a; Smith et al., 2008). Wie von lobären HGG bekannt, sollte bei ventrikulären HGG eine möglichst vollständige operative Resektion erwogen werden, um die bestmögliche Ausgangssituation für die anschließende adjuvante Therapie und progressionsfreies Überleben zu schaffen (Lacroix et al., 2001; Kuhnt et al. 2011; Piepmeier, 1996).

Um eine weitestgehend mögliche Tumorresektion mit gleichzeitigem Funktionserhalt zu erzielen, kamen im eigenen Krankengut routinemäßig, ergänzend zur

mikrochirurgischen Zugangsplanung und Resektionskontrolle mittels Neuronavigation, elektrophysiologisches Monitoring und die Fluoreszenz-gestützte 5-ALA-Technologie zum Einsatz (Casotto et al., 1985; Danaila, 2013; Nowak und Marchel, 2012).

Bei 65,5 % der Patienten wurde eine vollständige Resektion und bei 34,5 % eine inkomplette Entfernung des ventrikulären Glioms durchgeführt.

Das Ausmaß der Tumorresektion wurde von der Lage und Ausdehnung des Tumors beeinflusst. Tumore des 3. Ventrikels konnten signifikant seltener vollständig reseziert werden als Tumore der Seitenventrikel (22,2 % vs. 75,5 %, $p \leq 0,006$) und Tumore mit Ausdehnung in mehrere Ventrikel konnten signifikant seltener vollständig reseziert werden als Tumore mit Ausdehnung in einen Ventrikel (13,8 % vs. 78,9 %, $p \leq 0,008$). Zwischen den einzelnen WHO Graden gab es hinsichtlich des erzielten Tumorresektionsausmaßes keine signifikanten Unterschiede.

In der Literatur werden für Ventrikeltumore, passend zu den Ergebnissen dieser Studie, komplette Resektionen in 11,1 % - 92,1 % der Fälle angegeben, dabei ist die Rate der vollständigen Resektion bei Tumoren im 3. Ventrikel deutlich geringer (Asgari et al., 2003; Ben Nsir et al; 2016; Gökalp et al., 1998; D'Angelo et al., 2005; Danaila, 2013; Ellenbogen, 2001; Hou et al., 2012; Milligan und Meyer, 2010, Secer et al., 2008a). Bei diesen Zahlen handelt es sich jeweils, wie in der aktuellen Studie auch, um das vom Operateur geschätzte Ausmaß der Tumorresektion. Die Rate der im MRT belegbaren kompletten Tumorresektionen dürfte deutlich niedriger sein, entsprechende Zahlen liegen jedoch nicht vor.

4.7 Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate betrug in unserem Patientenkollektiv 63,8 %.

Die Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv waren in 36,2 % der Fälle irreversibel und in 27,6 % der Fälle reversibel. Die Gesamtkomplikationsraten bei Gliome unterschiedlicher WHO Grade zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die Rate der perioperativen Komplikationen bei Ventrikeltumoren wird in der Literatur mit 11 – 58 % angegeben (Asgari et al., 2003; Bellotti et al., 1991; D'Angelo et al., 2005; Danaila, 2013; Woiciechowsky et al., 1995). Die vergleichsweise hohe

Komplikationsrate im eigenen Patientengut lässt sich durch die hohe Inzidenz an postoperativen Gesichtsfeldstörungen erklären (siehe weiter unten), was wiederum auf die hohe Prävalenz von Gliomen im Bereich des Temporalhorns zurückzuführen ist.

Während reversible Komplikationen bei LGG und HGG vergleichbar häufig waren (24,3 % vs. 18,9 %), kamen irreversible Komplikationen signifikant häufiger bei HGG als bei LGG vor (25,8 % vs. 10,3 %, $p \leq 0,037$). Dabei wiesen Glioblastome mit 20,6 % der Fälle die häufigsten irreversiblen Komplikationen auf.

Möglicherweise haben ventrikuläre HGG zumindest teilweise bedingt durch die ausgedehntere Tumorgroße bei Diagnose ein höheres Risiko einer postoperativen neurologischen Komplikation als LGG. In diesem Sinne sind postoperative neurologische Ausfälle bei Patienten mit Tumoren ≥ 4 cm signifikant häufiger aufgetreten als bei Patienten mit kleineren Tumoren.

Secer et al., 2008a, beschreiben bei 50 % der Patienten, die an ventrikulären Glioblastomen operiert wurden, ein neues fokales neurologisches Defizit.

Neue permanente neurologische Defizite nach Operation ventrikulärer Tumore werden in der Literatur in 8,7 – 27 % der Patienten berichtet (Bellotti et al. 1991; Bertalanffy et al., 2011; Danaila, 2013; Milligan und Meyer, 2010; Secer et al., 2008b). Neurologische Defizite sind nach Operation ventrikulärer Gliome häufiger als nach Resektion von Kolloidzysten (Lejeune et al., 2000b).

Das häufigste postoperative neurologische Defizit in unserer Studie bestand in einem Gesichtsfelddefekt (27,5 %). Jeweils die Hälfte der Patienten hatte einen homonymen Quadrantenausfall beziehungsweise eine homonyme Hemianopsie. In der Literatur werden postoperative Gesichtsfeldausfälle bei 1 - 20,7 % der Patienten angegeben (D'Angelo et al., 2005; Danaila, 2013; Ellenbogen, 2001). Dieser Unterschied ist durch die im eigenen Krankengut häufige Tumorlokalisation im Temporalhorn erklärbar, was wiederum auf die hohe Prävalenz von Temporallappentumoren im Rahmen des Bonner Epilepsieprogramms erklärbar ist. Die Inzidenz der Gesichtsfeldausfälle bei Tumoren verschiedener WHO Grade war vergleichbar.

Die zweithäufigste Komplikation waren mit 15,5 % neu aufgetretene Hemiparesen. Signifikant häufiger traten Hemiparesen nach Operation eines höhergradigen Glioms (13,8 % HGG vs. 1,7 % LGG), nach Operation eines Glioms mit einer Größe von

mindestens 4 cm (15,5 % vs. 0 %) und nach Operation eines Glioms mit Ausdehnung in mehrere Ventrikel (8,6 % vs. 6,9 %, $p \leq 0,041$) auf.

In der Literatur werden postoperative Hemiparesen bei 5,5 - 25 % der Patienten angegeben (Asgari et al., 2003; Nowak und Marchel, 2012; Danaila, 2013; Secer et al., 2008a, 2008b; Villani et al., 1997). Anders als bei Asgari et al., 2003, zeigte sich in unserem Krankengut kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Hemiparese und den unterschiedlichen Zugangswegen.

Als weitere häufige Komplikationen traten in unserer Studie Meningitiden in 13,7 % und Nachblutungen in 6,8 % (davon 5,2 % revisionsbedürftig) der Fälle auf.

22,4 % der Patienten sind aufgrund eines symptomatischen Hydrocephalus präoperativ mit einer Liquorableitung (EVD, VP-Shunt oder Ventrikulozisternostomie) versorgt worden. Bei 8,6 % der Patienten konnte die temporäre Liquorableitung erfolgreich abdrainiert und entfernt werden. Eine neue postoperative Liquorzirkulationsstörung zeigte sich bei 3,4 % der Patienten, alle erhielten ein ventrikulo-peritoneales Shuntsystem. Insgesamt wurde somit bei 17,2 % unserer Patienten eine dauerhafte liquorableitende Operation durchgeführt. In der Literatur wird bei 6,5 – 28,5 % der Patienten mit Tumoren im lateralen Ventrikel ein operativ versorgungspflichtiger Hydrocephalus angegeben (Bertalanffy et al., 2011; Casotto et al., 1985; D'Angelo et al., 2005; Hou et al., 2012; Lawton et al., 1996; Secer et al., 2008a, 2008b). Passend zu den eigenen Ergebnissen mussten Patienten mit Tumoren im 3. Ventrikel (20 - 73 %) häufiger mittels Shunt-Operationen versorgt werden (Danaila und Radoi, 2013; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Insgesamt wurden 17,2 % unserer Patienten erneut operiert, 5,2 % zum Zwecke einer Hämatomausräumung und 12 % zur temporären oder permanenten Liquorableitung. Dabei waren Patienten mit Gliomen im 3. Ventrikel (insgesamt 6 von 9 Patienten, davon 1 Nachblutung und 5 Hydrocephalus) signifikant häufiger betroffen als die Patienten mit Tumoren in den restlichen Ventrikelabschnitten (insgesamt 4 von 49 Patienten, davon 1 Nachblutung und 3 Hydrocephalus).

Besonders erwähnenswert ist, dass der Zugangsweg einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hatte. Im eigenen Patientengut traten chirurgische Komplikationen signifikant häufiger bei Patienten auf, die transsulcal operiert wurden, als bei Patienten, welche transcortical operiert wurden (17,2 % vs. 10,3 %).

Asgari et al., 2003 und Milligan und Meyer, 2010, beobachteten ebenfalls eine erhöhte Morbidität nach transcallosalen Zugängen: postoperative Hemiparesen, Diskonnektionssyndrome, Verletzungen des Diencephalons, das Auftreten eines transienten Mutismus und postoperative Epilepsien waren nach diesem Zugangsweg häufiger.

Andere Autoren wiederum bevorzugten einen transcallosalen Zugang zu den Seitenventrikeln und zum 3. Ventrikel, unter anderem weil sie in ihrem Patientengut dabei eine niedrigere postoperative Epilepsierate beobachteten, als nach einem transcorticalen Zugang (transcallosal: 0 - 25 % vs. transcortical: 5,6 - 75 %), (Asgari et al., 2003; D'Angelo et al., 2005; Ehni, 1984; Ellenbogen, 2001; Fornari et al., 1981; Jeeve et al., 1979; Kasowski und Piepmeier, 2001; Milligan und Meyer, 2010; Piepmeier et al., 1993; Villani et al., 1997; Woiciechowsky et al., 1995).

Somit muss die Wahl des Zugangswegs nicht nur mit dem Ziel der möglichst kompletten Tumorresektion, sondern gleichzeitig auch mit dem Ziel der Komplikationsvermeidung individualisiert werden.

Die perioperative Mortalität betrug in unserer Studie 5,2 %. Alle drei Patienten wurden an einem ventrikulären Glioblastom operiert, welches ≥ 4 cm war und in mindestens zwei Abschnitten des Ventrikelsystems wuchs. Zwei Patienten sind infolge einer postoperativen Nachblutung, ein Patient aufgrund eines akuten hydrocephalen Aufstaus verstorben.

Die postoperative Mortalitätsrate ventrikulärer Tumore wird in der Literatur, passend zu den eigenen Ergebnissen, mit 2,1 - 22,2 % angegeben (Asgari et al., 2003; Bellotti et al., 1991; Lejeune et al., 2000b; Nowak und Marchel, 2012; Pendl et al., 1992, Secer et al., 2008a; Villani et al., 1997). Lejeune et al., 2000b, beschrieb eine höhere perioperative Mortalitätsrate ventrikulärer Gliome im Vergleich zu Kolloidzysten (13 % vs. 8 %).

4.8 Karnofsky Performance Index

Der KPI ist ein weit verbreitetes, zuverlässiges, schnelles und einfaches Instrument, um den allgemeinen Leistungszustand der Patienten und gegebenenfalls den Effekt einer Therapie auf den Leistungszustand zu erfassen (Mor et al., 1984; Timmermann, 2013). Neben dem KPI gibt es zahlreiche andere weniger gebräuchliche Instrumente zur Erhebung der Aktivität und Lebensqualität von Patienten mit intrakraniellen Tumoren.

Der mediane KPI des gesamten Patientenguts betrug präoperativ 80. Ein KPI von ≥ 70 kam signifikant häufiger bei Patienten mit Gliomen im Temporalhorn vor (36,2 % vs. 25,8 %) und bei Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie (36,2 % vs. 6,8 %). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich bis auf den ASA-Wert keine der präoperativen Variablen als unabhängige Einflussgröße auf einen KPI ≥ 70 .

Der mediane KPI des gesamten Patientenguts betrug bei Entlassung 80. Patienten mit HGG waren bei Entlassung signifikant stärker beeinträchtigt als Patienten mit LGG (medianer KPI 70 vs. 90). Signifikante Einflussfaktoren auf einen KPI ≥ 70 bei Entlassung waren in der univariaten Analyse nicht nachweisbar. In der multivariaten Analyse trat ein KPI ≥ 70 bei Entlassung signifikant häufiger auf bei Patienten, die an einem Gliom im Bereich des Temporalhorns operiert wurden und Tumorwachstum in nur einen Abschnitt statt in mehrere Abschnitte des Ventrikelsystems aufwiesen ($p \leq 0,040$). Ein KPI < 70 bei Entlassung war in der univariaten Analyse signifikant häufiger mit einem Tumordurchmesser ≥ 4 cm, einem postoperativ neurologischen Defizit, einer perioperativen Komplikation oder einer Revisions-OP assoziiert.

Resektionsgrad, Zugangsweg und Tumorursprung zeigten keinen statistisch signifikant Einfluss auf den KPI bei Entlassung.

Ein im Median um 10 (Spannbreite 10-60) gegenüber präoperativ verbesserter KPI konnte bei insgesamt 13,7% der Patienten verzeichnet werden. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit LGG und HGG. Erwähnenswert ist, dass 50% aller gebesserten Patienten an einem im 3. Ventrikel gelegenen Gliom operiert wurden. Dies ist dadurch zu erklären, dass diese Patienten bei der Diagnosestellung

eine akute hydrocephale Symptomatik hatten, die bereits nach der zeitnahen liquorableitenden Therapie besser wurde.

Eine mediane Verschlechterung des KPI um 20 (Spannbreite 10-40) gegenüber präoperativ lag bei Entlassung bei 33,9 % der Patienten vor (ausgenommen sind die verstorbenen Patienten). Die Verschlechterung trat (nicht signifikant) häufiger bei Patienten mit HGG (20,6 %) als bei Patienten mit LGG (6,8 %) auf.

Der mediane KPI des gesamten Patientenkollektivs betrug nach 3 Monaten 80. Patienten mit einem HGG waren weiterhin (signifikant) stärker eingeschränkt als Patienten mit LGG (medianer KPI 70 vs. 90). In der univariaten Analyse zeigte sich ein KPI ≥ 70 signifikant häufiger bei Patienten mit einem Alter ≤ 65 Jahren (63,5 % vs. 20 %) und einem univentrikulären Gliom (79,2 % vs. 44,1 %). Zugangsweg und Resektionsgrad zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines KPI ≥ 70 .

Der mediane KPI des gesamten Patientenkollektivs betrug nach 12 Monaten 80. Patienten mit einem HGG waren weiterhin signifikant stärker eingeschränkt als Patienten mit einem LGG (median KPI 50 vs. 90).

Wie auch bei der Untersuchung des KPI nach 3 Monaten, wiesen Patienten jünger als 65 Jahre (46,5 vs. 1,7 %), mit einem univentrikulären Gliom (37,9 % vs. 8,6 %) und die bereits bei Entlassung einen KPI ≥ 70 besaßen (36,2 % vs. 10,3 %), signifikant häufiger einen KPI ≥ 70 auf.

Interessant ist, dass der Tumordurchmesser und das Auftreten einer Komplikation oder eine Revision, anders als bei der Entlassung, nach 3 und nach 12 Monaten keinen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen eines KPI ≥ 70 zeigte.

Es gibt bisher wenige Publikationen mit zum Teil geringer Patientenzahl, die den KPI bei den Patienten mit intraventrikulären Tumoren berichten (Bertalanffy et al., 2011; Boström et al., 2011; Casotto et al., 1985; Hou et al., 2012; Li et al., 2015; Milligan und Meyer, 2010; Secer et al., 2008a). Passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, werden postoperative KPI ≥ 70 bei 72 - 92 % der Patienten berichtet.

4.9 Adjuvante Therapie

Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die Verlängerung der Überlebenszeiten des Patienten in einem klinisch guten Zustand. In der Literatur lassen sich spezielle evidenzbasierte Therapiekonzepte für supratentorielle ventrikuläre Gliome nicht finden (Secer et al., 2008b, Awaad et al., 1996; Guyotat et al., 2002; Hukin et al., 1998; Kabawata et al., 2005, Nowak und Marchel, 2012, Awaad et al., 1996; Guyotat et al., 2002; Hukin et al., 1998; Kabawata et al., 2005, Kim et al., 1997). Deswegen erfolgte die Nachbehandlung unserer Patienten mit ventrikulären Gliomen in Anlehnung an die Behandlung der Patienten mit lobären Gliomen.

Bei HGG kam die adjuvante Radio-Chemotherapie routinemäßig zum Einsatz (Buckner, 2003; Chang et al., 1983; DeAngelis, 2001; Fine et al., 1993; Medical Research Council Brain Tumor Working Party, 2001; Omuro et al., 2013; Stewart, 2002; Stupp et al., 2005, 2009; Van den Bent, 1999, 2006; Walker et al., 1978, 1980). Von unseren insgesamt 32 Patienten mit einem HGG konnten 25 (78,1 %) einer adjuvanten Therapie im Anschluss an die operative Resektion des Tumors zugeführt werden. Histologisch handelte es sich bei fünf Patienten um einen WHO Grad III und bei 20 Patienten um einen WHO Grad IV Tumor.

Von 25 Patienten erhielten 22 (88 %) eine konkomitante Radio-Chemo-Therapie nach dem Stupp-Schema (Stupp et al., 2005) oder nach dem PCV-Schema. Drei Patienten konnten aufgrund des schlechten klinischen Zustands nur eine Chemotherapie, aber keine Strahlentherapie erhalten. Die adjuvante Therapie musste bei keinem Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Patienten mit LGG wurden in aller Regel nicht radio-chemotherapiert (Afra et al., 1991; Cairncross und Laperriere et al., 1989; Olson et al., 2000; Recht et al., 1992; van Veelen et al. 1998). Ein Patient mit einem Mischgliom (WHO I) erhielt eine alleinige Chemotherapie.

4.10 Progressionsfreies Überleben und Rezidivbehandlung

In unserer Studie wurde bei 37,9 % aller Patienten bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten ein Rezidivtumor beziehungsweise ein Progress bei bekanntem Tumorrest diagnostiziert. Es traten signifikant mehr Rezidive bei Patienten mit HGG (77,3 %, $p \leq 0,04$) als bei Patienten mit LGG (8,6 %) auf.

Während der ersten 12 postoperativen Monate waren 32 % der Patienten mit HGG und 79 % der Patienten mit LGG progressions-/ rezidivfrei.

Im Median lag die nach dem Kaplan-Maier-Verfahren geschätzte Zeitspanne des PFÜ bei allen ventrikulären Gliomen bei 27 Monaten. Bei LGG war das PFÜ mit einem Median von 43 Monaten signifikant länger als bei HGG mit einem Median von 7 Monaten.

Bei 59 % (n=13) aller Patienten mit Tumorrezidiven erfolgte eine Rezidivtherapie, welche aus einer erneuten Operation (ein Rezidiv eines vormaligen LGG wurde nicht Re-operiert) und anschließender Chemo- und / oder Strahlentherapie bestand. Bei den restlichen Patienten wurde aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands auf eine erneute Therapie verzichtet. Dabei handelte es sich in 8 Fällen um Rezidive höhergradiger Ventrikeltumore (n=1 WHO III, n=7 WHO IV) und in einem Fall um einen Rezidivtumor bei LGG.

In anderen Studien werden nach Operation intraventrikulärer Tumore Rezidivraten von 14 - 21,7 % angegeben (Bertalanffy et al., 2011; Nowak und Marchel, 2012; Secer et al., 2008a, 2008b). Eine Erklärung für die höhere Rezidivrate in unserer Studie ist das überdurchschnittlich häufige Vorkommen von HGG. Literaturangaben zur evidenzbasierten Behandlung von Rezidiven von Ventrikelgliomen liegen nicht vor (Amichetti und Amelio, 2011; Flieger et al., 2014; Franceschi et al., 2005; Khan et al., 2002; Hervey-Jumper und Berger, 2014b; Hoover et al., 2013; Moser, 1988; Omuro et al., 2013; Perry et al., 2010; Weller et al., 2013; Wick et al., 2004). Bei der Entscheidung der Therapieform spielen individuelle Faktoren wie Alter, KPI, Histologie, Tumorlokalisation und das mögliche Ausmaß der Resektion eine entscheidende Rolle.

4.11 Überlebenszeit

Die mediane ÜLZ aller Patienten betrug in dieser Studie 33 Monate. Die mediane ÜLZ der LGG war mit 54 Monaten signifikant länger als die der HGG mit 8 Monaten ($p \leq 0,001$).

Ähnlich wie bei Dolecek et al., 2012, wurde in dieser Studie die mediane ÜLZ nach der Operation signifikant von dem Alter beeinflusst. Eine geringere ÜLZ war in unserer Studie zudem mit dem männlichen Geschlecht und mit dem Auftreten von perioperativen Komplikationen verbunden.

Die Spannweite der ÜLZ bei LGG unterschiedlicher Lokalisation ist enorm groß und wird mit 3 – 20 Jahren angegeben (DeAngelis, 2001; Bauman et al., 1999; Claus und Black, 2006; Janny et al., 1994; Johannesen et al., 2003; Leighton et al., 1997; Lote et al., 1997; McCormack et al., 1992; Piepmeier et al., 1996; Pignatti et al., 2002; van Vellen et al., 1998). Die meisten Patienten versterben durch Malignisierung ihrer LGG (DeAngelis, 2001; McCormack et al., 1992; Vertosick et al., 1991).

Die mediane ÜLZ von HGG unterschiedlicher Lokalisation streut mit 12,1 - 42 Monaten ebenfalls erheblich. Dabei liegt die mediane Überlebenszeit bei circa 15 Monaten für Patienten mit Glioblastomen und bei bis zu 42 Monaten für Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen (Cairncross et al., 2006; Nuno et al., 2013; Stupp et al., 2005; van den Bent et al., 2006; Wen und Kesari, 2008). In der Studie von Secer et al., 2008a, starben 5 von 9 Patienten mit einem ventrikulärem Glioblastom nach 12 bis 28 Monaten innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 33 Monaten. Die mediane ÜLZ der Patienten mit HGG scheint in unserer Studie kürzer zu sein als bei HGG-Patienten mit lobären Gliomen. Dies ist nicht nur auf die vergleichsweise hohe perioperative Mortalität unserer HGG-Patienten (9,3 %), sondern auch auf die im weiteren Verlauf zu beobachtenden kurzen progressionsfreien Verläufen (Grafik 6) zurückzuführen.

Insgesamt sollte die operative Resektion eines ventrikulären Glioms, wie bei lobären Gliomen, bei allen Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand und

einer Lebenserwartung von mehr als sechs Monaten durchgeführt werden (Westphal und Schlegel, 2003). Alternativ sollte zumindest eine Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung erwogen werden. Das Ziel der Operation sollte die möglichst vollständige Resektion der Läsion sein, unter Vermeidung eloquenter Hirnareale und wichtiger vaskulärer Strukturen. Technische Hilfen, wie die Neuronavigation und das elektrophysiologische Monitoring, machen die Operation sicherer. Bei höhergradigen Ventrikelgliomen, muss bei Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand eine adjuvante Strahlen- und Chemotherapie durchgeführt werden. Eine Rezidivoperation und adjuvante Therapien müssen individuell abgewogen werden.

4.12 Vor- und Nachteile der Studie

Eine größere Fallserie neurochirurgisch behandelte supratentorieller Ventrikelgliome wurde bislang noch nicht veröffentlicht. Der potentielle Einfluss von klinischen, radiologischen und neuropathologischen Variablen auf die Präsentation, OP-Ergebnisse und längerfristige Behandlungsergebnisse wird dargestellt. Der wesentliche Nachteil der Studie liegt in ihrem retrospektiven Charakter mit teils mangelnder Datenqualität.

4.13 Schlussfolgerung

Ventrikuläre Gliome sind mit $\leq 2\%$ aller Gliome sehr selten. Trotz der heterogenen Histologien supratentorieller Ventrikelgliome ist es sinnvoll, diese Gruppe zusammenzuführen und zu untersuchen, um klinische Präsentation, Behandlungsmöglichkeiten und Behandlungsergebnisse genauer beschreiben zu können.

In der Anamnese sind bei Patienten mit ventrikulären Gliomen unspezifische Symptome häufiger als fokal-neurologische Defizite. Die Anamnesedauer ist signifikant länger bei Patienten mit ventrikulären LGG.

Aufgrund ihrer tiefen Lage mit enger Nachbarschaft oder Infiltration funktionell eloquenter tiefer Hirnareale stellen Ventrikelgliome eine besondere operative Herausforderung dar. Die Wahl des operierten Zugangswegs erfolgt individualisiert.

Bei einer Komplett-Resektion von 65,5 % aller Tumore zeigte sich eine hohe Morbiditätsrate von 36,2 %, vor allem in Form irreversibler fokal-neurologischer Defizite, insbesondere bei Patienten mit ventrikulären HGG. Das Ausmaß der Tumorresektion wurde von der Lage und Ausdehnung des Tumors beeinflusst. Die Mortalitätsrate war mit 5,1 % vergleichsweise gering. Ein erheblicher Teil der Patienten (22,4 %) entwickelt prä – oder postoperativ einen zum Teil (17,2 %) shuntpflichtigen Hydrocephalus.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass ventrikuläre Gliome häufig (55,2 %) höhergradig sind. Es erfolgte eine dementsprechende adjuvante Radio- / und oder Chemotherapie.

Die in dieser Studie erstmals berichteten medianen Überlebenszeiten von Patienten mit ventrikulärer HGG (8 Monate) und LGG (54 Monate) sind, im Falle von HGG, im Vergleich zu entsprechenden lobären Gliomen möglicherweise schlechter.

Das Ziel der Therapie bei Patienten mit ventrikulären supratentoriellen Gliomen sollte der Versuch einer möglichst vollständigen Resektion des Tumors sein unter Vermeidung irreversibler Komplikationen. Eine adjuvante Therapie sollte im Anschluss an die Resektion eines ventrikulären Glioms nach den aktuellen Behandlungsleitlinien von Gliomen sonstiger Lokalisation durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung:

Das Ziel der Studie ist die retrospektive Untersuchung der klinischen Präsentation, der angewendeten operativen Behandlungsmethoden und der postoperativen Behandlungsergebnisse bei einer konsekutiven Patientenserie mit intra- und paraventriculären supratentoriellen Gliomen (außer Ependymomen und Subependymomen).

Patienten und Methoden:

An der Universitätsklinik Bonn, Klinik für Neurochirurgie, wurden die im Zeitraum 1990 - 2011 an einem intra- oder paraventriculären supratentoriellen Gliom operierten Patienten anhand der elektronischen OP-Datei identifiziert (Ependymome und Subependymome ausgeschlossen). Die interessierenden Daten wurden den Krankenakten entnommen und statistisch mit dem SPSS®-Programm ausgewertet.

Ergebnisse:

Es wurden 58 Patienten (63,7% Männer, medianes Alter 39,5 Jahre) mit LGG (44,8%) und HGG (55,2%) in die Studie eingeschlossen.

Patienten mit einem LGG waren signifikant jünger als Patienten mit einem HGG (Median 21 vs. 50 Jahre, $p \leq 0,001$). Die Anamnesedauer war bei Patienten mit LGG statistisch signifikant länger als bei Patienten mit HGG (Median 5,5 vs. 1 Monat, $p \leq 0,045$). Die zwei häufigsten Leitsymptome waren epileptische Anfälle (43,1%) und Kopfschmerzen (32,7%). Präoperativ lag bei 24,1% der Patienten ein operationsbedürftiger Hydrocephalus vor. Die mediane Tumorgröße betrug bei LGG 3 cm und bei HGG 4,5 cm ($p \leq 0,012$). LGG hatten ihren Ursprung häufiger in den Basalganglien ($p \leq 0,048$). HGG hatten ihren Ursprung häufiger im Bereich des Corpus callosum, Fornix und Septum pellucidum ($p \leq 0,036$). Bei insgesamt 25,8 % der Patienten lag ein Wachstum des Glioms in mehreren Ventrikeln vor.

Der transcorticale Zugangsweg wurde signifikant häufiger bei thalamisch ($p \leq 0,017$) und im Temporalhorn ($p \leq 0,051$) gelegenen Gliomen gewählt. 65,5% der Gliome wurden klinisch vollständig reseziert. Gliome des 3. Ventrikels ($p \leq 0,006$) und mehrventrikuläre Tumore wurden seltener vollständig reseziert ($p \leq 0,008$). Die operative Gesamtkomplikationsrate betrug 63,8%, davon waren 36,2% irreversibel. Glioblastome hatten mit 20,7% die höchste irreversible Komplikationsrate. 17,2% der

chirurgischen Komplikation waren operativ revisionsbedürftig. Die Gesamtmortalitätsrate lag bei 5,1%. Der mediane KPI des Patientenkollektivs betrug prä- und frühpostoperativ 80. Patienten mit HGG hatten bei Entlassung einen niedrigeren KPI (medianer KPI 70 vs. 90, $p \leq 0,013$). Ein KPI ≥ 70 bei Entlassung zeigte sich häufiger bei an Temporalhorn-Gliomen ($p \leq 0,014$) und an univentrikulär wachsenden Gliomen ($p \leq 0,040$) operierten Patienten. Eine frühpostoperative Verbesserung des medianen KPI um 10 (Spannbreite 10-60) bestand bei 13,7% der Patienten und eine frühpostoperative Verschlechterung des medianen KPI um 20 (Spannbreite 10-40) bei 33,9% Patienten, jeweils ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen LGG und HGG. Der mediane KPI betrug nach 3 und 12 Monaten weiterhin 80 und war bei LGG Patienten höher ($p \leq 0,018$).

43,1 % der Patienten erhielten eine adjuvante Therapie (Strahlen- / und oder Chemotherapie). Der Nachbeobachtungs-Zeitraum betrug im Median 24 Monate (3 bis 240 Monate). Es traten bei 37,9 % aller Patienten Rezidivtumore auf. Patienten mit einem LGG hatten eine niedrigere Rezidivrate als Patienten mit HGG (8,6 vs. 29,3 %, $p \leq 0,04$). Während der ersten 12 postoperativen Monate waren 32% der Patienten mit HGG und 71% der Patienten mit LGG progressions- / rezidivfrei. Das mediane PFÜ war bei LGG Patienten mit 43 Monaten länger als bei HGG Patienten mit 7 Monaten ($p \leq 0,001$). Bei 59 % der Rezidivtumor-Patienten erfolgte eine Rezidivtumor-Behandlung. Die mediane ÜLZ betrug bei LGG Patienten 54 Monate und bei HGG Patienten 8 Monate ($p \leq 0,001$).

Schlussfolgerung:

Durch ihre tiefe Lage und häufige Nähe zu eloquenten Hirnarealen stellen supratentorielle Ventrikelgliome eine chirurgische Herausforderung dar. Das Ziel der Therapie bei adäquat selektierten Patienten sollte der Versuch einer möglichst kompletten Resektion des Tumors sein unter Vermeidung von Morbidität. Dabei ist der Einsatz technischer Hilfsmittel, wie Neuronavigation und intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring, mandatorisch. Postoperativ erfolgt gegebenenfalls die Durchführung einer Chemo- und / oder Strahlentherapie. Die Überlebenszeiten der Patienten mit ventrikulären Gliome scheinen, soweit anhand dieser ersten Beobachtungen beurteilbar, für die ventrikulären HGG kürzer zu sein als für lobäre HGG.

6. Tabellen - und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1a	Epidemiologische Daten
Tab. 1b	Histologische Befunde
Tab. 2	Präoperative klinische Befunde
Tab. 3	Ursprung und Ausdehnung der Ventrikelgliome
Tab. 4	Intraoperative Befunde
Tab. 5	Perioperative Morbidität und Mortalität
Tab. 6	Univariate Analyse des Einflusses verschiedener Variablen auf einen postoperativen KPI ≥ 70 bei Entlassung
Tab. 7	Logistische Regressionsanalyse des Einflusses unterschiedlicher Variablen auf den postoperativen KPI < 70 bei Entlassung
Tab. 8	Zweitbehandlung bei Tumorrezidiv /-progress

Abb. a-d: Fall 1: Darstellung eines transcorticalen Zugangs zu einem linksseitigen thalamischen Glioblastom. Präoperatives MRT, T1-Sequenz mit KM, sagittal (a) und coronar (b). Frühpostoperatives MRT, T1-Sequenz mit KM, sagittal (c) und FLAIR-Sequenz coronar (d).

Abb. e-h: Fall 2: Darstellung eines transsulcalen / subtemporalen Zugangs zu einem Glioblastom im Bereich des linken Trigonums. Postoperatives MRT, T1- Sequenzen nativ axial und coronar (e, g) und nach T1- Sequenz nach KM-Gabe, axial und coronar (f, h).

Abb. 1: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/ paraventriculärer LGG vs. HGG. Es zeigt schein hoch signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebenszeit zu Gunsten der LGG.

Abb. 2: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Tumorage. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome temporaler vs. sonstiger Tumoralagen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abb. 3: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Tumorage. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome des 3. Ventrikels vs. sonstiger Tumoralagen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abb. 4: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit vom Tumorursprung. Nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome des Thalamus vs. sonstiger Tumorursprünge zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abb. 5: Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeiten im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit vom kompletten vs. inkompletten Resektionsgrad supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abb. 6: Kaplan-Meier Kurven mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer LGG vs. HGG. Es besteht eine statistisch signifikant längere Progressionsfreiheit bei LGG.

Abb. 7: Kaplan-Meier Kurven mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr in Abhängigkeit der Resektion supratentorieller intra-/paraventrikulärer Gliome temporaler vs. restlicher Tumoralagen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome des 3. Ventrikels vs. restlicher Tumorlagen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome des Thalamus vs. sonstiger Tumorursprünge. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des progressionsfreien Überlebens im ersten postoperativen Jahr nach kompletter vs. inkompletter Resektion supratentorieller intra-/paraventriculärer Gliome. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

7. Literaturverzeichnis

Afra D, Muller W. Recurrent low grade gliomas: Dedifferentiation and prospects re-operation. In: Karim ABMF Jr, Laws ER Jr, Hrsg. Glioma: Principles and practice in neuro- oncology. Heidelberg: Springer-Verlag, 1991: 189-203

Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 829-848

Amar AP, Ghosh S, Apuzzo MJL. Ventricular tumors. In: Winn HR, Hrsg. Youmans Neurological Surgery. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2004: 1237-1263

American Brain Tumor Association, 2015: Brain Tumor Statistics. <http://www.abta.org/about-us/news/brain-tumor-statistics/> (Zugriffsdatum: 10.02.2018)

Amichetti M, Amelio D. A Review of the Role of Re-Irradiation in Recurrent High-Grade Glioma (HGG). *Cancers* 2011; 3: 4061- 4089

Anderson RC, Ghatan S, Feldstein NA. Surgical approaches to tumors of the lateral ventricle. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 505-529

Apuzzo MLJ. Surgery of the Third Ventricle, Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998

Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol* 2016; 18: 779-789

Asgari S, Engelhorn T, Brondics A, Sandalcioglu IE, Stolke D. Transcortical or transcallosal approach to ventricle-associated lesions: a clinical study on the prognostic role of surgical approach. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 192-197

Awaad YM, Allen JC, Miller DC, Schneider SJ, Wisoff J, Epstein FJ. Deferring adjuvant therapy for totally resected intracranial ependymoma. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 216-219

Barami K, Sloan AE, Rojiani A, Schell MJ, Staller A, Brem S. Relationship of gliomas to the ventricular walls. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 195-201

Baroncini M, Peltier J, Le Gars D, Lejeune JP. Tumors of the lateral ventricle. Review of 284 cases. *Neurochirurgie* 2011; 57: 170-179

Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, MacDonald D, Stitt L, Cairncross JG. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 923-929

Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1-15

Bellotti C, Pappadà G, Sani R, Oliveri G, Stangalino C. The transcallosal approach for lesions affecting the lateral and third ventricles. Surgical considerations and results in a series of 42 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 111: 103-107

Ben Nsir A, Gdoura Y, Thai QA, Zhani Kassar A, Hattab N, Jemel H. Intraventricular Glioblastomas. *World Neurosurg* 2016; 88: 126-131

Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74: 1784-1791

Berntsson SG, Malmer B, Bondy ML, Qu M, Smits A. Tumor-associated epilepsy and glioma: are there common genetic pathways? *Acta Oncol* 2009; 48: 955-963

Bertalanffy A, Roessler K, Koperek O, Gelpi E, Prayer D, Neuner M, Knosp E. Intraventricular meningiomas: a report of 16 cases. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 30-35

Bertalanffy H, Krayenbuhl N, Wess C, Bozinov O. Ventricular tumors. In: Winn HR, Hrgs. Youmans Neurological Surgery. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2011: 1534-1568

Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA. Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; 113: 1953-1968

Boström A, Boström J, Hartmann W, Pietsch T, Feuss M, von Lehe M, Simon M. Treatment results in patients with intracranial ependymomas. *Cent Eur Neurosurg* 2011; 72: 127-132

Bruce JN, Kennedy B, 2017: Glioblastoma Multiforme. <http://emedicine.medscape.com/article/283252-clinical> (Zugriffsdatum: 01.07.2017)

Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003; 30: 10-14

Busch EA. Indications for surgery in glioblastomas. *Clin Neurosurg* 1963; 9: 1-17

Cairncross JG, Laperriere NJ. Low-grade glioma. To treat or not to treat? *Arch Neurol* 1989; 46: 1238-1239

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707-2714

Carmel PW. Tumours of the third ventricle. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 75: 136-146

Casotto A, Buoncristiani P, Signorini E, Giordana MT. Third ventricle gliomas. Report of 7 cases with benign clinical behaviour. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 74: 43-48

Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007

Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227-235

Chen CM, Chen KH, Jung SM, Hsu HC, Wang CM. Central neurocytoma: 9 case series and review. *Surg Neurol* 2008; 70: 204-209

Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 443-458

Claus EB, Black PM. Survival Rates and Patterns of Care for Patients Diagnosed with Supratentorial Low-Grade Gliomas Data from the SEER Program, 1973–2001. *Cancer* 2006; 106: 1358-1363

Danaila L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain. *Chirurgia (Bucur)* 2013a; 108: 616-630

Danaila L, Radoi M. Surgery of tumors of the third ventricle region. *Chirurgia (Bucur)* 2013b; 108: 456-462

Dandy WE. Diagnosis, localization and removal of tumors of the third ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1922; 33: 188-189

D'Angelo VA, Galarza M, Catapano D, Monte V, Bisceglia M, Carosi I. Lateral ventricle tumors: Surgical strategies according to tumor origin and development--a series of 72 cases. *Neurosurgery* 2005; 56: 36-45

Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histologic subtype:

an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973– 1991. *J Neurosurg* 1998; 88: 1–10

Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, Kupelian V, Bondy M. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors. *Cancer* 1999; 85: 485–491

DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 114-123

Delfini R, Acqui M, Oppido PA, Capone R, Santoro A, Ferrante L. Tumors of the lateral ventricles. *Neurosurg Rev* 1991; 14: 127-133

Deutsche Hirntumorhilfe, 2016: Glioblastom.

<https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/glioblastom/> (Zugriffsdatum: 01.12.2016)

Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, Jain S, Smith SF, Smee R, Dexter M, Cook R. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 176

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012; 5: 1-49

Dorward NL, Alberti O, Velani B, Gerritsen FA, Harkness WF, Kitchen ND, Thomas DG. Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *J Neurosurg* 1998; 88: 656-662

Dumont AS, Farace E, Schiff D, Shaffrey ME. Intraventricular gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 571-591

Duong H, Sarazin L, Bourgoign P, Vézina JL. Magnetic resonance imaging of lateral ventricular tumours. *Can Assoc Radiol J* 1995; 46: 434-442

Ehni G. Interhemispheric and percallosal (transcallosal) approach to the cingulate gyri, intraventricular shunt tubes, and certain deeply placed brain lesions. *Neurosurgery* 1984; 14: 99-110.

Ellenbogen RG. Transcortical surgery for lateral ventricular tumors. *Neurosurg Focus* 2001; 10: E2

Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585–2597

Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007; 25: 867-890

Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, la Fougère C, Ertl L, Linn J, Herrlinger U, Belka C, Niyazi M. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol* 2014; 117: 337-345

Fornari M, Savoiaro M, Morello G, Solero CL. Meningiomas of the lateral ventricles. Neuroradiological and surgical considerations in 18 cases. *J Neurosurg* 1981; 54: 64-74

Franceschi E, Omuro AM, Lassman AB, Demopoulos A, Nolan C, Abrey LE. Salvage temozolomide for prior temozolomide responders. *Cancer* 2005; 104: 2473-476

Friedman MA, Meyers CA, Sawaya R. Neuropsychological effects of third ventricle tumor surgery. *Neurosurgery* 2008; 62: 1093-1100

Fuller GN, Hess KR, Rhee CH, Yung WK, Sawaya RA, Bruner JM, Zhang W. Molecular classification of human diffuse gliomas by multidimensional scaling analysis of gene expression profiles parallels morphology-based classification, correlates with survival, and reveals clinically-relevant novel glioma subsets. *Brain Pathol* 2002; 12: 108-116

Glas M, Hau P, Bogdahn U, 2005: Die Rolle der Chemotherapie bei malignen Gliomen AktuelleTrends.

http://www.journalonko.de/artikel/drucken/Die_Rolle_der_Chemotherapie_bei_malignen_Gliomen_Aktuelle_Trends?url=artikel%2Fdrucken%2FDie_Rolle_der_Chemotherapie_bei_malignen_Gliomen_Aktuelle_Trends (Zugriffsdatum: 02.12.2016)

González-Darder JM, González-López P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, García-March G, Roldán P. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E5

Gökalp HZ, Yüceer N, Arasil E, Deda H, Attar A, Erdoğan A, Egemen N, Kanpolat Y. Tumours of the lateral ventricle. A retrospective review of 112 cases operated upon 1970-1997. *Neurosurg Rev* 1998; 21: 126-137

Guthrie BL, Laws Jr ER. Supratentorial low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 37-48

Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, Jouvét A, Bret P. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol* 2002; 60: 255-268

Hariri OR, Quadri SA, Farr S, Gupta R, Bieber AJ, Dyurgerova A, Corsino C, Miulli D, Siddiqi J. Third Ventricular Glioblastoma Multiforme: Case Report and Literature Review. *J Neurol Surg Rep* 2015; 76: 227-232

Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 2014a; 16: 284

Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. *Neurosurgery* 2014b; 75: 491-499

Hoover JM, Nwojo M, Puffer R, Mandrekar J, Meyer FB, Parney IF. Surgical outcomes in recurrent glioma: clinical article. *J Neurosurg* 2013; 118: 1224-1231

Hou Z, Wu Z, Zhang J, Zhang L, Tian R, Liu B, Wang Z. Lateral ventricular subependymomas: An analysis of the clinical features of 27 adult cases at a single institute. *Neurol India* 2012; 60: 379-384

Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J. Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29: 40-45

Iuchi T, Hasegawa Y, Kawasaki K, Sakaida T. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 87-91

Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, Plagne R, Rozan R. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 1994; 73: 1937-1945

Jeeves MA, Simpson DA, Geffen G. Functional consequences of the transcallosal removal of intraventricular tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 134-142

Jelinek J, Smirniotopoulos JG, Parisi JE, Kanzer M. Lateral ventricular neoplasms of the brain: differential diagnosis based on clinical, CT, and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 567-574

Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: A population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* 2003; 99: 854-862

Jolesz FA, Kikinis R, Talos IF. Neuronavigation in interventional MR imaging. Frameless stereotaxy. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11: 685-693

Kasowski H, Piepmeier JM. Transcallosal approach for tumors of the lateral and third ventricles. *Neurosurg Focus* 2001; 10: E3.

Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg* 2005; 103: 31-37

Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013; 54: 12-17

Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; 15: 961-967

Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, Bazylewicz KA, Abrey LE. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neuro Oncol* 2002; 4: 39-43

Kim DG, Paek SH, Kim IH, Chi JG, Jung HW, Han DH, Choi KS, Cho BK. Central neurocytoma: the role of radiation therapy and long term outcome. *Cancer* 1997; 79: 1995-2002

Kim YJ, Lee SK, Cho MK, Kim YJ. Intraventricular glioblastoma multiforme with previous history of intracerebral hemorrhage : a case report. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44: 405-408

Kleihues P, Davis RL, Coons SW. Anaplastic Astrocytoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, Hrsg. *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System, World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2000: 27-28

Klinikum Nürnberg, 2016: Anaplastische Gliome und Glioblastome. http://www.klinikum-nuernberg.de/DE/ueber_uns/Fachabteilungen_KN/kliniken/neurochir/fachinformationen/High_Grade_Glioma_und_Glioblastom.pdf (Zugriffsdatum 01.12.2016)

Krayenbühl H. Anamnese und Klinik des Glioblastoma multiforme. In: Loew F, Weber G, Hrsg. *Das Glioblastoma Multiforme: Pathologie, Klinik, Diagnostik und Therapie*. Wien: Springer Verlag, 1959: 31-39

Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol* 2011; 13: 1339-1348

Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-198

Lawton MT, Golfinos JG, Spetzler RF. The contralateral transcallosal approach: experience with 32 patients. *Neurosurgery* 1996; 39: 729-734

Lee TT, Manzano GR. Third ventricular glioblastoma multiforme: case report. *Neurosurg Rev* 1997; 20: 291-294

Le Gars D, Lejeune J, Desenclos C. Tumors of the third ventricle: review of the literature. *Neurochirurgie* 2000; 46: 296-319

Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1294-1301

Lejeune JP, Le Gars D, Vinchon M. Tumors of the third ventricle in children: review of 46 cases. *Neurochirurgie* 2000a; 46: 320-322

Lejeune JP, Le Gars D, Haddad E. Tumors of the third ventricle: review of 262 cases. *Neurochirurgie* 2000b; 46: 211-238

Lejeune JP, Toussaint P. Surgical anatomy and surgical approaches of the third ventricle. *Neurochirurgie* 2000; 46: 188-202

Li P, Diao X, Bi Z, Hao S, Ren X, Zhang J, Xing J. Third ventricular meningiomas. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1776-1784

Liu M, Wei Y, Liu Y, Zhu S, Li X. Intraventricular Meningeomas: a report of 25 cases. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 36-40

Liu JK. Interhemispheric transcallosal approach for resection of intraventricular central neurocytoma. *Neurosurg Focus* 2013; 34 : Video 3

Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, Storm-Mathisen I, Hirschberg H. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3129-3140

Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 98-102

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109

Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society Of Neuropathology--Haarlem. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014; 24: 429-435

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820

Masui K, Komori T. Molecular Genetics as Best Evidence in Glioma Diagnostics. *Brain Nerve* 2016; 68: 253-261

Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol* 2016; 134: 97-120

McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery* 1992; 31: 636-642

McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, Lattera J, Kleinberg LR, Grossman SA, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009; 110: 583-588

Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 509-518

Milligan BD, Meyer FB. Morbidity of transcallosal and transcortical approaches to lesions in and around the lateral and third ventricles: a single-institution experience. *Neurosurgery* 2010; 67: 1483-1496

Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53: 2002-2007

Moser RP. Surgery for glioma relapse. Factors that influence a favorable outcome. *Cancer* 1988; 62: 381-390

Nowak A, Marchel A. Surgical treatment of intraventricular ependymomas and subependymomas. *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46: 333-343

Nuno M, Birch K, Mukherjee D, Sarmiento JM, Black KL, Patil CG. Survival and prognostic factors of anaplastic gliomas. *Neurosurgery* 2013; 73: 458-465

Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54: 1442-1448 Omuro A, Chan TA, Abrey LE, Khasraw M, Reiner AS, Kaley TJ, Deangelis LM, Lassman AB, Nolan CP, Gavrilovic IT, Hormigo A, Salvant C, Heguy A, Kaufman A, Huse JT, Panageas KS, Hottinger AF, Mellinghoff I. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2013; 15: 242-250

Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 1842-1850

Orringer DA, Golby A, Jolesz F. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9: 491-500

Ostrom QT, Gittleman H, Xu J et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol* 2016

Osztie E, Hanzely Z, Afra D. Lateral ventricle gliomas and central neurocytomas in adults diagnosis and perspectives. *Eur J Radiol* 2009; 69: 67-73

Pendl G, Oztürk E, Haselsberger K. Surgery of tumours of the lateral ventricle. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 116: 128-136

Peraud A, Ansari H, Bise K, et al. Clinical outcome of supra- tentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1213-1222

Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2051-2057

Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb Clin Neurol* 2016; 134: 71-95

Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: 72

Piepmeier J, Spencer D, Sass K, George T. Lateral ventricular masses. In: Apuzzo M, Hrsg. *Brain Surgery Complications, Avoidance and Management*. New York: Churchill Livingstone, 1993: 581-600

Piepmeier JM. Tumors and approaches to the lateral ventricles. Introduction and overview. *J Neurooncol* 1996; 30: 267-274

Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38: 872-887

Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076-2084

Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31: 431-436

Ribalta T, Fuller GN. Brain tumors – An overview of histopathological classification. In: Winn HR, Hrsg. *Youmans Neurological Surgery*, 6th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2011: 1077-1086

Rhoton AL Jr. The lateral and third ventricles. *Neurosurgery* 2002; 51: 207-271

Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2011; 115: 948-965

Schaller B, Rüegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003; 44: 1223-1232

Secer HI, Dinc C, Anik I, Duz B, Gonul E. Glioblastoma multiforme of the lateral ventricle: report of nine cases. *Br J Neurosurg* 2008a; 22: 398-401

Secer HI, Düz B, Izci Y, Tehli O, Solmaz I, Gönül E. Tumors of the lateral ventricle: the factors that affected the preference of the surgical approach in 46 patients. *Turk Neurosurg* 2008b; 18: 345-355

Sharma MC, Ralte AM, Gaekwad S, Santosh V, Shankar SK, Sarkar C. Subependymal giant cell astrocytoma-a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. *Patho Oncol Res* 2004; 10: 219-224

Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338-1345

Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466

Suh DY, Mapstone T. Pediatric supratentorial intraventricular tumors. *Neurosurg Focus* 2001; 10: E4

Surawicz TS, Davis F, Freels S, Laws ER Jr, Menck HR. Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base. *Neurooncol* 1998; 40: 153–160

The Cancer Genome Atlas Research Network (2015). Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372: 2481-2498

Timmermann C. 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn* 2013; 9: 179-190

Tirakotai W, Sure U, Benes L, Kriscsek B, Bien S, Bertalanffy H. Image-guided transsylvian, transinsular approach for insular cavernous angiomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 1299-1304

van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-430

van den Bent MJ. Chemotherapy in adult malignant glioma. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 174-191

van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715-2722

van den Bent MJ. Adjuvant treatment of high grade gliomas. *Ann Oncol* 2006; 17: 186-190

van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 581-587

Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 1991; 28: 496-501

Villani R, Papagno C, Tomei G, Grimoldi N, Spagnoli D, Bello L. Transcallosal approach to tumors of the third ventricle. Surgical results and neuropsychological evaluation. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 41-50

Wadley J, Dorward N, Kitchen N, Thomas D. Pre-operative planning and intra-operative guidance in modern neurosurgery: a review of 300 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1999; 81: 217-225

Walker MD, Alexander EJ, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley M-SJ, Mealey JJ, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA und Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-343

Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323-1329

Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol* 2013; 15: 4-27

Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492-507

Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003; 2: 395-403

Westphal M, Schlegel U. Gliome. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, Hrsg. *Neuroonkologie*. 2. Erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003: 182-219

Westphal M. Ventrikeltumoren. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, Hrsg. *Neuroonkologie*, 2. Erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003: 219-223

Whittle IR, Beaumont A. Seizures in patients with supratentorial oligodendroglial tumours. Clinicopathological features and management considerations. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 135: 19-24

Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004; 62: 2113-2115

Wirsching HG, Weller M. The Role of Molecular Diagnostics in the Management of Patients with Gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 51

Woiciechowsky C, Vogel S, Lehmann R, Staudt J. Transcallosal removal of lesions affecting the third ventricle: an anatomic and clinical study. *Neurosurgery* 1995; 36: 117-122

Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4: 278-299

Wrensch M, Fisher JL, Schwartzbaum JA, Bondy M, Berger M, Aldape KD. The molecular epidemiology of gliomas in adults. *Neurosurg Focus* 2005; 19: E5

Yamamoto I, Rhoton AL Jr, Peace DA. Microsurgery of the third ventricle: Part I. Microsurgical anatomy. *Neurosurgery* 1981; 8: 334-356

Yasargil MG, Abdulrauf SI. Surgery of intraventricular tumors. *Neurosurgery* 2008; 62: 1029-1040

Yeh SA, Lee TC, Chen HJ, Lui CC, Sun LM, Wang CJ, Huang EY. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with supratentorial low-grade oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1405-1409

Yılmaz B, Ekşi MŞ, Demir MK, Akakın A, Toktaş ZO, Yapıcıer Ö, Kılıç T. Isolated third ventricle glioblastoma. *Springerplus* 2016; 5: 111

8. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen Menschen, die mir während der Erarbeitung und Zusammenstellen dieser Dissertation meinen Dank aussprechen. Ohne die Hilfe dieser Menschen wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich möchte mich zu allererst bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Rudolf A. Kristof, Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik, Helios Kliniken Meiningen für die Überlassung des Themas und seine großartige wissenschaftliche und methodische Unterstützung herzlich bedanken. Ich bedanke mich von ganzem Herzen für die Betreuung und Motivation sowie seine Hilfsbereitschaft und Geduld während der gesamten Zeit bei der Erstellung meiner Dissertation. Ich verdanke ihm darüber hinaus jene warmherzigen Worte, die mich immer wieder aufgemuntert haben und ich dadurch diese Arbeit fertigstellen konnte.

Weiter möchte ich mich bei Herr Galuschko für die statistische Beratung während der Bearbeitungszeit herzlich bedanken.

Ich danke meiner Schwiegermutter sehr für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen konstruktiven Anregungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann für seine Geduld, seine stete liebevolle Unterstützung und dass er immer an meiner Seite ist, ohne ihn wäre diese Arbeit so nicht zustande gekommen.

Ein herzlicher Dank gilt schließlich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mir in allen Phasen meines Studiums und bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützend zur Seite standen. Ich danke Ihnen von ganzem Herzen, dass Sie immer das Beste für meine Geschwister und mich wollen und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben.