

AUS DEM LEHRSTUHL

FÜR NEUROCHIRURGIE

PROF. DR. MED. ALEXANDER BRAWANSKI

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Rezidivraten und funktionelle Auswirkungen nach Resektion von
intrinsischen intramedullären Tumoren**

**Eine retrospektive Analyse der Behandlung intramedullärer Tumore am Universitäts-
klinikum Regensburg**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Stephan Felix Roderich Müller

2017

AUS DEM LEHRSTUHL

FÜR NEUROCHIRURGIE

PROF. DR. MED. ALEXANDER BRAWANSKI

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Rezidivraten und funktionelle Auswirkungen nach Resektion von
intrinsischen intramedullären Tumoren**

**Eine retrospektive Analyse der Behandlung intramedullärer Tumore am Universitäts-
klinikum Regensburg**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Stephan Felix Roderich Müller

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Karl-Michael Schebesch

2. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Schleder

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Ziel und Fragestellung der Arbeit	5
3. Grundlagen	6
3.1 Form und Histologie	6
3.2 Lokalisation	7
3.3 Symptome	8
3.4 Therapiemöglichkeiten	9
3.5 Komplikationen	11
3.6 WHO-Einteilung und MIB-Index	11
4. Material und Methoden	12
4.1 Patientenkollektiv	12
4.2 Erhebung von Patientendaten und Datenevaluierung	12
4.3 Klinisches Behandlungsergebnis	13
4.4 Bildgebende Verfahren	16
4.5 Operations-technische Datenerhebung	17
4.6 Statistische Auswertung	18
5. Ergebnisse	19
5.1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik	19
5.1.1 Allgemeine und demographische Daten	19
5.1.2 Bildgebende Verfahren und intraoperative Methodik	21
5.1.3 Histopathologische Befunde	24
5.1.4 Symptome im Verlauf	25
5.1.5 Neurologische Behandlungsergebnisse	38
5.1.6 Komplikationen im Verlauf	44
5.1.7 Tumorrezidive	45
5.2 Ergebnisse der vergleichenden Statistik	46
6. Diskussion	50
6.1 Interpretation der Ergebnisse	50
6.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	50
6.3 Bewertung der Ergebnisse, Limitation der Ergebnisse	52
7. Zusammenfassung	53
8. Literaturverzeichnis	54

9. Tabellen- und Bildverzeichnis 59

1. Einleitung

Intramedulläre Tumoren des Rückenmarks stellen mit 2-4 % aller Tumoren des zentralen Nervensystems und 15 % der intraspinalen Tumoren ein seltenes Krankheitsbild dar [Matsuyama Y. et al.: 2009; Yang S. et al.: 2009]. Die Inzidenz beträgt etwa 3-10 pro 100.000/Einwohner pro Jahr [Mc Girt MJ. et al.: 2008]. Diese Tumoren werden eingeteilt in low-grade (LG) und high-grade (HG) Neoplasien, wobei die low-grade Variante die Mehrheit bildet [Benes V. et al.: 2009]. Die erste erfolgreiche Operation eines intraduralen-extramedullären Tumors wurde 1887 von Victor Horsley, die eines intramedullär wachsenden Tumors von Anton von Eiselsberg im Jahre 1907 in Wien durchgeführt [von Eiselsberg et al.: 1913]. Zu dieser Zeit waren die präoperativen, intra- und postoperativen Behandlungsmethoden im Vergleich zur heutigen Zeit beschränkt, ein chirurgisches Management, wie es heutzutage durchgeführt wird, konnte damals nicht realisiert werden. Deshalb waren Operationen intramedullärer Tumoren lange Zeit mit einem inakzeptabel hohen Risiko behaftet, was zur Entwicklung eines konservativen Behandlungskonzeptes, beruhend auf einer Biopsie und Strahlentherapie, führte. Mit der Einführung des Mikroskops in die Mikrochirurgie, der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren, der Verwendung des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings, einer Myelographie in Verbindung mit einer Computertomographie (CT), einer Angiographie und konventioneller Röntgenverfahren, konnten die Risiken der operativen Entfernung eines Tumors des Rückenmarks deutlich verringert werden. Somit geht die Tendenz heutzutage in Richtung der operativen Entfernung einer solchen neoplastischen Veränderung im Sinne einer vollständigen Entfernung, die auch als Gross Total Resection (GTR) bezeichnet wird. Eine subtotale Resektion (STR) oder eine Biopsie sind nur bei nicht vollständig entfernbaren Tumoren indiziert, um eine Beschwerdelinderung zu erreichen und um eine sichere histologische Diagnose zu erhalten.

Die unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden werden durchaus kontrovers betrachtet [Kothbauer KF.: 2007]. Basierend auf immer wachsender institutioneller Erfahrung und akkumulierter Beweise geht ein klareres Bild hervor, das für eine mikrochirurgische Resektion der meisten intrinsischen Tumore spricht, wobei eine adjuvante Therapie derzeit nur in Fällen eines hochgradigen Tumors oder Tumorrezidivs vorbehalten sein sollte [Kothbauer KF.: 2007]. Unabhängig von der Tumorhistologie, wird eine chirurgische Tumorentfernung nur in Fällen einer sicher demarkierten Tumorgrenze [Mc Cormick PC. et al.: 1990] empfohlen. Die vollständige Tumorresektion im Sinne einer GTR wird mit einer höheren Überlebensrate bei Patienten mit spinalen Astrozytomen assoziiert [Mc Girt MJ. et al.: 2008]. Eine

Vielzahl früherer Studien fokussierte sich auf den Einfluss des Resektionstyps auf die Überlebensrate (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) von Patienten mit einem Rückenmarkstumor. In den Fällen, in denen eine GTR als machbar erachtet wird, kann eine vollständige chirurgische Entfernung - [Metastasen Chi JH. et al.: 2006], [Astrozytome und Ependymome Abdel-Wahab M. et al.: 2006] - empfohlen werden [Benes V. et al.: 2009; Garces- Ambrossi GL. et al.: 2009]. Jedoch wird eine chirurgische Entfernung solcher Tumoren - trotz neuer Behandlungsmethoden wie eines invasiven intraoperativen Neuromonitorings (IOM) oder moderner bildgebender Verfahren - als herausfordernd erachtet, da nach wie vor ein hohes Risiko für eine permanente neurologische Verschlechterung besteht [Hoshimaru M. et al.: 1999; Jallo GI. et al.: 2003; Jallo GI. et al.: 2001, Matsuyama Y. et al.: 2009; Morota N. et al.: 1997]. Einige Studien beschrieben die Inzidenz neu auftretender neurologischer Defizite oder einer Verschlechterung der vorherrschenden neurologischen Defizite von bis zu 64 % infolge einer chirurgischen Entfernung des intrinsischen intramedullären Tumors [Cristante L. et al.: 1994; Hoshimaru M. et al.: 1999; Sandalcioglu IE. et al.: 2008; Schwartz TH. et al.: 2000; Yang S. et al.: 2009].

Da die Art der Resektion eines intramedullären Tumors sehr unterschiedlich durchgeführt werden kann, im Sinne einer en bloc-Resektion (operative Entfernung eines Tumors im Ganzen) oder einer piecemeal-Resektion (operative Entfernung eines Tumors in mehreren Fragmenten), sind die funktionellen Auswirkungen auf die Patienten und deren postoperatives Rezidivrisiko sehr unterschiedlich. Deshalb wurde in der folgenden Studie besonderes Augenmerk auf den Resektionstyp, das heißt, in welcher Weise und mit welchem chirurgischen Vorgehen die Tumoren reseziert worden sind, die damit verbundenen funktionellen Auswirkungen und die Rezidivraten gerichtet.

2. Ziel und Fragestellung der Arbeit

Aufgrund der in der Einleitung erwähnten kontroversen Meinungen vorangegangener Autoren, wie Kothbauer KF., Mc Girt MJ. et al. und Mc Cormick PC. et al. in Bezug auf die prognostisch günstigste Behandlung eines intramedullären spinalen Tumors, die von einer Vielzahl an Faktoren abhängt, ergeben sich einige essentielle Fragen, die im Laufe dieser Arbeit geklärt werden sollen. Zum einen stellt sich die Frage, welche Art von operativem Eingriff (GTR, STR oder Biopsie; en bloc oder piecemeal) einen Vorteil für den Krankheitsverlauf bringen kann und zum anderen, welche Prädiktoren das neurologische Ergebnis beeinflussen. Somit soll diese Arbeit einen Anhaltspunkt für die Prognose des Krankheitsbildes eines intramedullären spinalen Tumors unter Berücksichtigung der individuellen prognostischen Faktoren für den behandelnden Arzt und den Patienten geben. Diese Arbeit legt hierbei besonderen Fokus auf die Abhängigkeit zwischen Art der Resektion (EOR) intramedullärer Tumore, Tumorhistologie, funktionelle Auswirkungen und Rezidivraten.

3. Grundlagen

3.1 Form und Histologie

Die häufigsten intramedullären Tumore sind Ependymome und Astrozytome, mit über 70 % aller spinaler intramedullärer Neoplasien [Kyoshima K. et al.: 2004].

Ependymome sind Rückenmarkstumore, die von den Ependymzellen, die den Zentralkanal und die Hirnkammer auskleiden, ausgehen. Diese Tumore liegen meist zentral im Rückenmark, selten können sie aber auch extramedullär vorkommen und aus residuellen Ependymzellen im Bereich des Filum terminale oder Conus medullaris entstehen [Morantz RA. et al.: 1979; Moser FG. et al.: 1992]. Ependymome werden als myxopapilläre (WHO-Grad I) und zelluläre (WHO-Grad II und III) klassifiziert (Abbildung 1). Ependymome sind die häufigsten intramedullären Tumoren bei Erwachsenen, kommen bei Kindern und Jugendlichen wesentlich seltener vor.

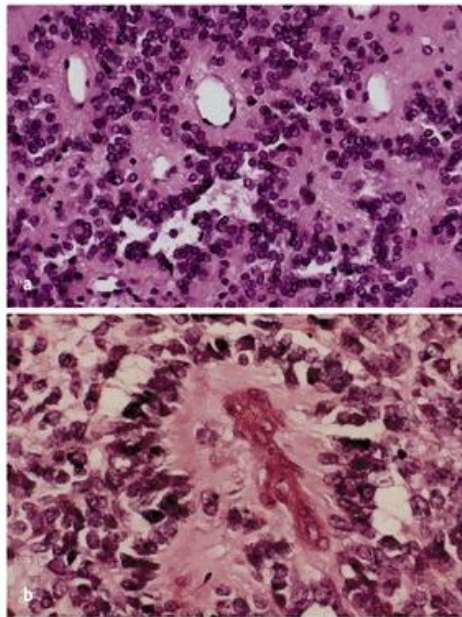


Abbildung 1: Histologisches Bild von Ependymomen. a) Ependymom WHO-Grad II mit isomorphem Aufbau. Nachweis von echten und perivaskulären Rosetten mit Ausbildung kernfreier Manschetten. b) Anaplastisches Ependymom WHO- Grad III mit höherer Zelldichte und mitotischer Aktivität [Tonn J.C. et al: 2003]

Astrozytome sind hirneigene Tumore. Am häufigsten ist das zervikale Rückenmark, gefolgt vom thorakalen Mark betroffen. Im Bereich des Filum terminale sind Astrozytome eine Rarität. Exophytisch wachsende, extramedulläre Astrozytome sind selten. Astrozytome werden als pilozytische (WHO-Grad I), fibrilläre, protoplasmatische, gemistozytische (WHO-Grad II) und anaplastische (WHO-Grad III) Tumore klassifiziert [Abdel. Wahab M. et al.: 2006; Innocenzi G. et al.: 1997]. Astrozytome finden sich meist bei Kinder und Jugendlichen, seltener bei Erwachsenen [Benes V. et al.: 2009].

Seltener vorkommende intramedulläre Tumoren sind Hämangioblastome, gutartige vaskuläre Tumoren die dazu tendieren, im posterioren und paramedianen Anteil des Rückenmarks mit Kontakt zur Pia mater zu liegen, während Ependymome und Astrozytome zentromedullär entstehen [Lonser R. et al.:2005]. Selten werden Hämangioblastome auch in der Cauda equina an Nervenwurzeln gefunden [Lee DK. et al.:2003].

Weitaus seltener vorkommend sind Hämangiome, Lymphome, primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) und Meningeome, die der Arachnoidea entspringen.

3.2 Lokalisation

Spinale Tumoren werden aufgrund ihrer anatomischen Lage in extradurale Tumoren und intradurale Tumoren eingeteilt. Bei extraduralen Tumoren unterscheidet man extradurale Metastasen und primäre Knochentumoren der Wirbelsäule, die sehr häufig vorkommen und über 90 % aller Wirbelsäulentumoren ausmachen. Bei den wesentlich seltener vorkommenden intraduralen Tumoren unterscheidet man Tumoren des Rückenmarks (intramedulläre Tumoren) und extramedulläre Tumoren, die nicht vom Rückenmark entstammen (Abbildung 2). Intramedulläre spinale Tumoren werden von der oberen HWS bis zum Conus medullaris am thorako-lumbalen Übergang vorgefunden und können daher zervikal, thorakal und lumbal lokalisiert sein, wobei mit 50 % die meisten intramedullären Tumoren im Thorakalmark, 36 % im Cervicalmark und 14 % im Lumbalmark lokalisiert sind [Klekamp J. et al:2007].

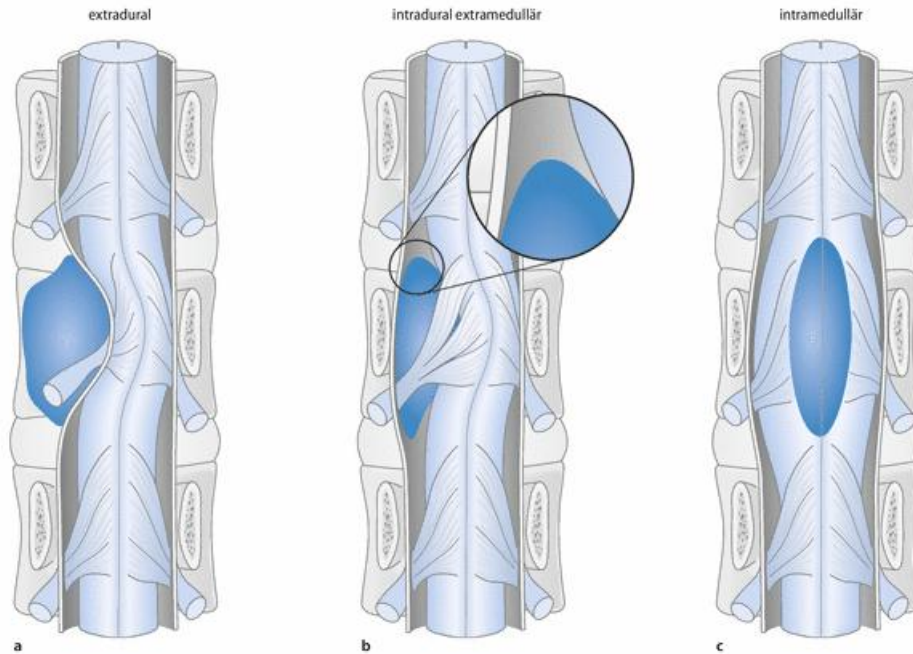


Abbildung 2: Tumorlokalisation. Anatomische Lage spinaler raumfordernder Läsionen. a) extradural, b) intradural/extramedullär, c) intramedullär [Wiesmann M. et al.:2014]

3.3 Symptome

Meist entwickeln sich die Symptome bei intramedullären Tumoren schleichend, da diese seltenen Tumoren in der Regel langsam wachsen. Eine rasch progrediente neurologische Symptomatik wird meist bei hochgradig malignen Tumoren beobachtet. Initiale Symptome eines intramedullären Tumors stellen Paresen, sensorische Defizite, Blasenschwäche, Ataxie und Schmerzen dar. Dabei werden Schmerzen als häufigstes Initialsymptom beschrieben. Hierbei handelt es sich meist um lokale Rückenschmerzen, die vor allem in liegender Position, also nachts auftreten. Der Grund für diese Lageabhängigkeit liegt in einem relativen venösen Abflussstau in liegender Position. Dieser führt zu einer leichten Schwellung des Tumors oder Rückenmarks. Diese Schmerzen klingen typischerweise tagsüber ab [Kothbauer KF.: 2007]. Folgend kommt es zu sensorischen Defiziten, Blasenschwäche und segmentalen Muskelatrophien durch Läsion der Vorderhornzellen [Schlegel U. et al.: 2003]. Die langsam progrediente Symptomatik führt zum Ausfall der Sensibilität. Häufig führen dabei intermittierende Gefühlsstörungen, Missempfindungen und ein Schweregefühl der Extremitäten zu sekundären Paresen [Schlegel U. et al.: 2003]. Ebenso kommt es zu Störungen der Bewegungskoordination und Haltungsinnervation (Ataxie) und einer Tonuserhöhung der Muskulatur (Spastik). Im fortgeschrittenen Stadium können diejenigen Tumore, die oberhalb des Conus medullaris lokalisiert

sind, zu einer kompletten Querschnittslähmung unterhalb der Läsion führen, meist aber kommt es zu einer inkompletten Querschnittslähmung.

3.4 Therapiemöglichkeiten

Wie eingangs bereits angeschnitten, haben sich die Therapieoptionen eines intramedullären Tumors stark verbessert. Aufgrund neuer technischer Entwicklungen, wie der Einführung des Operationsmikroskops und dem damit verbundenen Beginn der Mikrochirurgie, der Verbesserung bildgebender Verfahren zur Diagnostik, wie die Magnetresonanztomographie als Möglichkeit zur Früherkennung intramedullärer Veränderungen und der computertomographiegestützten Myelographie, der Angiographie und der Verwendung eines intraoperativen neurophysiologischen Monitorings, konnte das Risiko einer operativen Entfernung verringert werden. Ein weiterer Fortschritt war die Einführung des Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirators (CUSA), des CO₂-Lasers und der intraoperativen Sonographie, um den Tumor genau lokalisieren zu können [Raco A. et al.: 2005; Hejazi N. et al.:1998]. Weitere wesentliche Behandlungsmethoden stellen die Strahlentherapie und Chemotherapie, die häufig als adjuvante Therapie Verwendung finden, dar. Obwohl sich die Erfahrungen in der Behandlung gesteigert haben, werden die unterschiedlichen Therapiekonzepte kontrovers betrachtet [Yang S. et al.: 2009]. Prinzipiell müssen die Vorgehensweisen basierend auf einer vollständigen GTR, einer STR und einer Biopsie unterschieden werden.

Operationstechnik

Rückenmarksoperationen werden in Vollnarkose und in der Regel über einen posterioren Zugang, d.h. Positionierung des Patienten in Bauchlage durchgeführt. Der Eingriff wird immer mikrochirurgisch durchgeführt. Dabei werden zuerst die spinalen Levels des Tumors unter fluoroskopischer Kontrolle festgelegt und eine Mittellinien- Inzision bis zur Faszie durchgeführt. Die Faszie wird beidseits der Dornfortsätze inzidiert und das Muskelgewebe von den Dornfortsätzen und Wirbelbögen mit einem Periostom abgelöst [Klekamp J. et al.: 2007]. Besonders bei langstreckigen Tumoren wird anstelle einer konventionellen Laminektomie bzw. Hemilaminektomie eine Laminotomie vorgenommen. Hierbei werden die Wirbelbögen en bloc von caudal nach kranial mit einem Craniotom ausgesägt [Kothbauer KF.: 2007] und - bis zur Reinsertion mit Titanminiplatten nach Tumorentfernung - befeuchtet gelagert. Bei einer konventionellen Laminektomie wird der gesamte Wirbelbogen eines oder mehrerer Wirbel mit Dornfort-

satz reseziert, bei einer Hemilaminektomie lediglich die Hälfte eines Wirbelbogens unter Belassung des Dornfortsatzes [Weinmann HM.: 1988]. Die somit freigelegte erste Rückenmarkshautschicht Dura mater wird in der Mittellinie eröffnet, bevor die Arachnoidea und Pia mater eröffnet werden. Die Myelotomie wird in der Regel in der Mittellinie durchgeführt. Über einen lateralen Zugang wird die Myelotomie bei starker Lateralisation des Tumors vorgenommen, ein Zugang über den Tumor selbst wird bei Infiltration der Pia mater oder stark exophytischem Wachstum des Tumors gewählt [Klekamp J. et al.: 2007]. Es besteht dann die Möglichkeit einer en bloc-Resektion (eb) beziehungsweise einer piecemeal-Resektion (pm) des Tumors. Gut abgegrenzte Tumoren, wie Ependymome, Hämangioblastome oder die meisten pilozytischen Astrozytome lassen sich schrittweise aus dem Tumorbett im Ganzen herauslösen [Kothbauer KF.: 2007]. Somit kann meistens eine GTR erzielt werden. Bei unklarer Tumorgrenze kann eine STR Mittel der Wahl sein, um den Erhalt der neurologischen Integrität des Patienten zu gewährleisten.

Nach Tumorentfernung folgt die Verschlusspräparation unter Sicherstellung einer adäquaten Hämostase. Es erfolgt der Verschluss der Pia mater mit 8-0 Nähten [Malis LI.: 1978]. Die Arachnoidea wird nicht verschlossen, um eine Vernarbung zu vermeiden. Des Weiteren kann eine Gore-Tex Membran bei unvollständiger Tumorentfernung zur Vergrößerung des Subarachnoidalraumes eingelegt werden [Schwartz TH. et al.: 2000]. Diese Membran schützt vor intra- und epiduralen Vernarbungen [Parsa AT. et al.: 2004]. Autologes Material birgt die Gefahr der Revascularisierung und somit Adhäsion zum Rückenmark. Danach folgt die Reinsertion des Laminotomieblocks, der mit Titanminiplatten fixiert wird [Pietilä TA. et al.: 2000]. Das Muskelgewebe, Faszien, subkutanes Gewebe und die äußere Haut werden anschließend mit Nähten konventionell verschlossen.

Aufgrund der Vielfalt der Prediktoren, die die Prognose der Behandlung stark beeinflussen können, ist es auch heute noch schwierig, konkrete Empfehlungen für eine Therapie auszusprechen, da manche Autoren die radikale Resektion, andere Autoren die konservative Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie befürworten [Ohata K. et al.: 1999]. Es muss daher immer im Einzelfall, in aller Regel interdisziplinär, über ein umfassendes Behandlungskonzept entschieden werden.

Die Risikostratifizierung und permanente Überprüfung des Behandlungserfolges muss daher, wie auch im Sinne dieser Arbeit, regelmäßig erfolgen und neu bewertet werden.

3.5 Komplikationen

Während der operativen Behandlung einer intramedullären Neoplasie kann es zu unterschiedlichen Komplikationen kommen. Grundsätzlich kann es bei diesem Krankheitsbild zu präoperativen, intraoperativen und postoperativen Komplikationen kommen, die je nach individueller Prädisposition, Form der Erkrankung und Therapiemanagement verschieden ausfallen können. Bekannte Komplikationen sind prä- und postoperative Ödeme, Hämorrhagien, Liquorfisteln, Wundinfektionen, Lungenembolien und Myokardinfarkte. Eine weitere Komplikation bei der Resektion eines intramedullären Tumors stellt die permanente Lähmung dar. Das Risiko eines Liquoraustritts ist in einer ersten Operation geringer als nach Radiotherapie oder einer zweiten Operation, insgesamt jedoch häufig [Kothbauer KF.: 2007]. Skoliosen und Kyphosen können ebenfalls postoperativ auftreten. Gerade im Kindesalter bedeutet dies, einen weiteren Stabilisierungseingriff durchführen zu müssen [Yasuoka S. et al.:1982]. Vorübergehende Lähmungen kommen jedoch bei der Resektion intramedullärer Tumoren in bis zu ein Drittel der Operationen vor. Persistierende Schmerzen und sensible Störungen sind postoperative Symptome, die häufiger vorkommen [Kothbauer KF.:2007].

3.6 WHO-Einteilung und MIB-Index

In dieser Studie haben wir die einzelnen Tumoren entsprechend der Histologie eingeteilt, wie unter 3.1 beschrieben. Es werden über die Entität der Tumore hinaus die WHO-Grade I-IV unterschieden, wobei Grad I Läsionen im Allgemeinen zu einer niedrigen Proliferationsrate tendieren, Grad II Läsionen eher infiltrativ wachsen und im Gegensatz zu Grad I Läsionen häufig rezidivieren. WHO-Grad III Neoplasien tendieren zur Malignität einhergehend mit einer erhöhten Mitoserate und Zellkernatypien. Tumoren des WHO-Grades IV weisen definitionsgemäß eine erhöhte Mitoserate, zytologische Malignität, eine meist rapide prä- und postoperative pathologische Entwicklung und ein schlechtes Outcome auf [Louis DN. et al.: 2007]. Die histologische Klassifikation inklusive MIB-Index erfolgte ausschließlich im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Regensburg. Der MIB-Index wird als Proliferationsindex über die Division der positiv gefärbten Nuklei durch 1000 Tumorzellen berechnet [Ambrose M. M. et al.: 2011].

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Juli 1995 bis Juli 2011 wurden in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg 53 Patienten mit einem intramedullären spinalen Tumor identifiziert und operativ behandelt, davon 30 Männer (56,6 %) und 23 Frauen (43,4 %) mit einem mittleren Alter von 46,3 Jahren (von 9 Monaten bis 82,7 Jahren). Die mittlere Follow-Up Zeit lag bei 29,2 Monaten (von 0,2 bis 155,6 Monaten) und alle 53 Patienten nahmen am Follow-Up teil.

4.2 Erhebung von Patientendaten und Datenevaluierung

Die 53 Patienten wurden mittels einer durch das Computerprogramm FileMaker Pro Advanced 8.5 erstellten Datenbank erfasst. Zur Datenevaluierung erfolgte die retrospektive Auswertung der klinischen und radiologischen Ergebnisse nach dem uneingeschränkt positiven Ethikvotum vom 24.04.2014: 14-101-0087. Die klinischen Daten des Patientenkollektivs wurden aus den Patientenakten der Neurochirurgischen Klinik erhoben. Diese Datenbank umfasste pseudonymisierte Daten und keine Klardaten, jedoch das Alter und Geschlecht der Patienten. Des Weiteren wurden das Operationsdatum, eine detaillierte Symptomatik, der Symptombeginn, die Dauer der Symptome und sämtliche relevante Vorerkrankungen dokumentiert. Die Dauer der Symptome der 53 untersuchten Patienten wurde als die Differenz zwischen Operationsdatum und angegebenem Beginn der Symptome ermittelt. Zudem wurden sämtliche radiologische Charakteristika ausgewertet und dokumentiert: Lokalisation, Ausdehnung, Morphologie, perifokales Ödem, postoperativer Befund (GTR, STR, Biospie). Ferner wurden erhoben: der Follow-Up Zeitraum, die Rezidivrate, die Mortalität, die Morbidität und die relevanten Daten der periprozeduralen adjuvanten Therapie.

4.3 Klinisches Behandlungsergebnis

Die Beurteilung des klinischen Behandlungsergebnisses im Sinne des Befindens der Patienten erfolgte anhand des Karnofsky Performance Scores (KPI), des Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS) und der Mc Cormick Scale, wie in den Tabellen 1-3 dargestellt.

Tabelle 1: Karnofsky Performance Score (KPI) [Karnofsky DA. et al.: 1949]

Grad	Performance
100	Keine Beschwerden. Keine Zeichen der Krankheit.
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20	Schwerkranke. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0	Tod

Tabelle 2: Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (NPS) [A report of the Medical Research Council Brain Tumor Working Party: (1990)]

Grad	Performance
1	Kein neurologisches Defizit
2	Geringe neurologische Defizite, aber ausreichend für nützliche Arbeit die Gliedmaßen zu verwenden, zu sprechen, keine Sehstörungen
3	Neurologische Defizite, die mäßige funktionelle Störungen verursachen, wie zum Beispiel eine erschwerte Fähigkeit, die Gliedmaßen zu bewegen, mäßige Dysphasie, mäßige Parese, geringe Sehstörungen
4	Neurologische Defizite, die erhebliche funktionelle Störungen verursachen (zum Beispiel Unfähigkeit)
5	Keine nützliche Funktion, Unfähigkeit, bewusste Reaktionen durchzuführen

Tabelle 3: Mc Cormick Scale [Mc Cormick PC. et al.: 1990]

Grad	Performance
1	Normaler Gang
2	Geringe Gangstörung, auf keine Hilfe angewiesen
3	Gehen mit Unterstützung
4	Hilfe erforderlich
5	Rollstuhl benötigt

Besonderes Augenmerk wurde auf die Symptome gerichtet, die mit der Erkrankung an einem intramedullären Tumor einhergehen. Unterschieden wurde bei allen in der Datenbank aufgeführten Symptomen zwischen präoperativ, postoperativ und Follow-Up. Die bereits in Kapitel 3.3 beschriebenen Symptome sensorische Defizite, Blasenschwäche, Schmerz, Ataxie und Spastik wurden in eine Skala von 0 - 2 eingeteilt, wobei 0 keinen Symptomen, 1 leichten Symptomen und 2 schweren Symptomen entsprach. Eine andere, gebräuchliche Skala wurde bei dem Symptom Parese verwendet, um diese zu quantifizieren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Paresegrade [British Medical Research Council: 1978]

Definition	Paresegrad
Normale Kraft	5
Aktive Bewegung gegen Widerstand	4
Aktive Bewegung gegen Schwerkraft	3
Bewegung des Gliedmaßenabschnitts bei Ausschaltung der Schwerkraft	2
Eben sichtbare Muskelspannung	1
Fehlende Muskelkontraktion	0

Die genannten Symptome und Scores wurden jeweils präoperativ, postoperativ und im Zuge des Follow-Up erhoben.

4.4 Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren, die in diese Studie einfließen, waren das IOM, das MRT und das CT. Sie gaben Aufschluss über das Ausmaß und die Größe des Tumors, die Lokalisation des Tumors, das Vorhandensein und das Ausmaß von perifokalen Ödemen, intratumoralen Hämorrhagien, postoperativen Hämorrhagien, Rezidiven, wie viel Prozent des Spinalkanals vom Tumor betroffen waren und die Anzahl der betroffenen Wirbelkörpersegmente. Die Prozentzahl des Spinalkanals und die Anzahl der betroffenen Levels wurden mittels magnetresonanztomographischer und computertomographischer Bilder ermittelt. Die folgenden, am Universitätsklinikum Regensburg, mittels MRT erstellten Bilder, zeigen prä- und postoperative Befunde eines intramedullären Ependymoms.

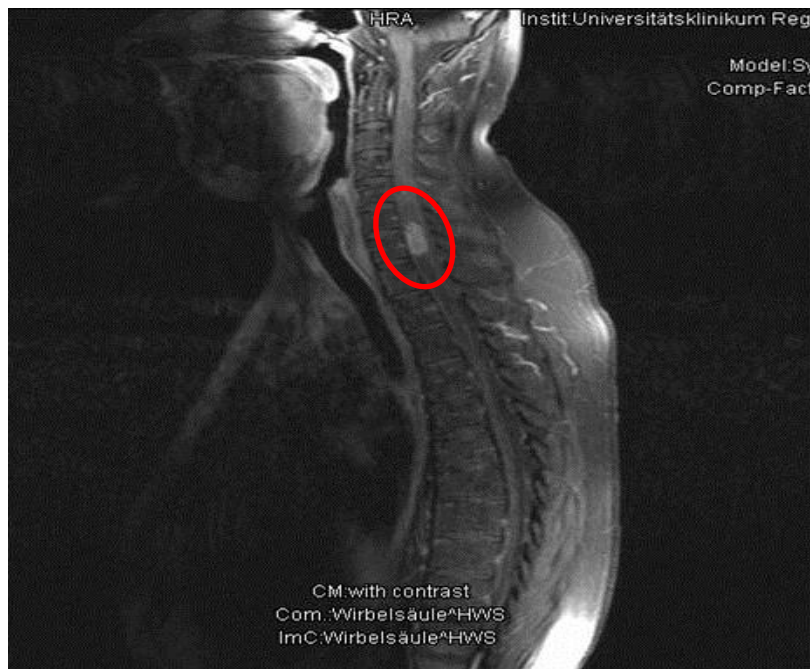


Abbildung 3: MRT mit Befund eines Ependymoms, präoperativer Zustand



Abbildung 4: MRT des postoperativen Zustandes (Patient aus Abbildung 3)

4.5 Operations-technische Datenerhebung

Die Operationsmethoden und intraoperativ erhobenen Befunde, die in die Datenbank einfließen, waren zum einen die en bloc-Methode und die piecemeal-Methode. Zum anderen wird bezüglich des operativen Vorgehens die GTR von der STR und der konventionellen Biopsie unterschieden. Des Weiteren wurde die Textur des Tumors, unterteilt in straff/fest oder locker/weich, analysiert. Ebenso wurde analysiert, ob die Mittellinie, sowie eine eindeutige Grenze des Tumors erkennbar waren. Die Tumorgöße als wichtiger intraoperativer Faktor wurde in Millimetern (mm) angegeben.

4.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der mittels Datenbank erhobenen klinischen Faktoren wurde das Statistikprogramm SigmaStat Version 3.5, Systat Software Inc. San Jose, USA verwendet. Zum einen wurden die Patientendaten mittels deskriptiver Statistik (Einweg-Varianzanalyse) ausgewertet, zum anderen mittels vergleichender Statistik auf Übereinstimmung zwischen einzelnen prognostischen Faktoren mittels Spearman Rangkorrelation überprüft. Dabei kam der Chi-Quadrat Test, der t-Test, die Einweg- Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (RM ANOVA) und die Korrelation zum Einsatz. Zwei-Gruppen Vergleiche wurden mittels des Mann-Whitney Rangsummen Tests und Multiple-Gruppen Vergleiche mittels Varianzanalysen on ranks unternommen.

5. Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

5.1.1 Allgemeine und demographische Daten

Die allgemeinen und demographischen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die insgesamt 53 Patienten waren, basierend auf der bildgebenden Diagnostik, ausschließlich an einem intramedullären spinalen Tumor erkrankt. Das durchschnittliche Alter der 53 untersuchten Patienten betrug 46,3 Jahre (von 9 Monaten bis 82,7 Jahren).

Die Lokalisation des Tumors lag in 10 Fällen zervikal (18,9 %), in den häufigsten Fällen mit einer Anzahl von 33 Patienten thorakal (62,2 %) und in 10 Fällen (18,9 %) lumbal. Die mittlere Anzahl betroffener Segmente lag bei 2,3 mit einem Minimum von einem Segment und einem Maximum von 12 Segmenten. Die Tumorgöße in kranio-kaudaler Ausdehnung lag durchschnittlich bei 10,0 mm mit einem Minimalwert von 1,0 mm und einem Maximalwert von 43,0 mm.

Die Dauer der Symptome betrug im Durchschnitt 17,8 Monate (von 0 Monaten bis 120,4 Monaten). Das Patientenkollektiv wurde ausschließlich an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg einem Follow-Up unterzogen, wobei die mittlere Follow-Up Zeit bei 29,2 Monaten lag (zwischen 0,2 und 155,6 Monaten). Die Mortalität lag bei 0 %, die perioperative Morbidität bei 7,6 % (n=4). Eine Radiotherapie wurde postoperativ bei 9 Patienten (17,0 %) durchgeführt. In 8 Fällen (15,1 %) wurde postoperativ eine Chemotherapie veranlasst. Eine kombinierte postoperative Radio-/ Chemotherapie wurde in 3 Fällen (5,7 %) durchgeführt.

Tabelle 5: Patienten Charakteristika (FU= Follow-Up)

Patienten Charakteristika	Anzahl	%
Patientenzahl insgesamt	53	100
Verteilung Männer/Frauen	30/23	56,6/43,4
Alter in Jahren		
Durchschnitt	46,3	
Max	82,7	
Min	0,9	
Dauer der Symptome in Monaten		
Durchschnitt	17,8	
Max	120,4	
Min	0	
Lokalisation		
Zervikal	10	18,9
Thorakal	33	62,2
Lumbal	10	18,9
FU- Zeit in Monaten		
Durchschnitt	29,2	
Max	155,6	
Min	0,2	
Mortalität	0	0
Morbidität	4	7,6
Radiotherapie postoperativ	9	17,0
Chemotherapie postoperativ	8	15,1

5.1.2 Bildgebende Verfahren und intraoperative Methodik

Die 53 Patienten wurden mikrochirurgisch operiert. In 8 Fällen (15,1 %) kam das IOM zum Einsatz, in der Mehrheit von 45 Fällen (84,9 %) jedoch nicht, da in dem Zeitraum von 1995- etwa 2005 das IOM am Universitätsklinikum Regensburg nicht eingesetzt wurde. Heute wird es aber bei jedem operativen Eingriff routinemäßig verwendet. Von den 8 Fällen, in denen das IOM verwendet wurde, konnte in 3 der 8 Fälle (37,5 %) eine Verschlechterung der motorischen Ableitung beobachtet werden. In 5 der 8 Fälle (62,5 %) wurde keine Änderung der Ableitung beobachtet.

Während des operativen Vorgehens wurde darauf geachtet, ob die intramedulläre Mittellinie oder eine Grenze zu erkennen war. Die Mittellinie konnte in 24 Fällen (45,3 %) entdeckt, in der Mehrzahl von 29 Fällen (54,7 %) hingegen nicht eindeutig bestimmt werden. Die Grenze der tumorösen Veränderung konnte bei 35 Patienten (66,0 %) gesichert werden, bei 18 Patienten (34,0 %) blieb sie jedoch nicht eindeutig abgrenzbar.

14 (26,4 %) der resezierten Tumoren wiesen eine feste Textur auf, 20 (37,7 %) der insgesamt 53 operierten Läsionen eine eher lockere Konsistenz und in 19 Fällen (35,9 %) fehlten die Angaben hinsichtlich der Textur.

Eine radiologisch gesicherte GTR konnte in 39 Fällen (73,6 %) erreicht werden. Eine GTR war bei dem histologischen Befund eines Ependymoms am Häufigsten ($p < 0.01$). Eine STR wurde in 7 Fällen (13,2 %) und eine Biopsie ebenfalls in 7 Fällen (13,2 %) durchgeführt. In 7 Fällen (13,2 %) war es möglich, den intramedullären Tumor en bloc zu entfernen. Weitaus häufiger jedoch, in 40 Fällen (75,5 %) wurde der Tumor mittels piecemeal-Methode reseziert. Die Art der operativen Entfernung war in 6 Fällen (11,3 %) nicht nachvollziehbar, da die Operationsberichte hierzu keine dezidierten Aussagen lieferten.

Die nachfolgenden MRT-Bilder zeigen den prä- und postoperativen Befund eines Astrozytoms.



Abbildung 5: MRT mit Befund eines Astrozytoms, präoperativer Zustand



Abbildung 6: MRT des postoperativen Zustandes (Patient aus Abbildung 5)

Die OP-Technik ist in nachfolgender Tabelle (Tabelle 6) zusammengefasst.

Tabelle 6: OP-Technik und Ausmaß der Resektion

Intraoperative Befunde	Anzahl	%
Operation		
pm	40	75,5
eb	7	13,2
Nicht bekannt	6	11,3
EOR		
GTR	39	73,6
STR	7	13,2
Biopsie	7	13,2
Textur		
Straff, fest	14	26,4
Locker, weich	20	37,7
Nicht bekannt	19	35,9
Mittellinie erkennbar	24	45,3
Grenze erkennbar	35	66,0
Tumorgröße in mm		
Median	10,0	
Max	43,0	
Min	1,0	

5.1.3 Histopathologische Befunde

Die resezierten Tumoren wurden postoperativ histologisch untersucht, 20 Patienten (37,7 %) hatten ein Ependymom, 6 Patienten hatten ein Astrozytom (11,3 %), in 4 Fällen (7,5 %) wurde ein Hämangioblastom, in 3 Fällen (5,7 %) ein Hämangiom, in 7 Fällen (13,2 %) ein Lymphom, in 2 Fällen (3,8 %) ein PNET und in 3 Fällen (5,7 %) ein Meningeom diagnostiziert. In 8 Fällen (15,1 %) ging kein eindeutiger histopathologischer Befund aus den Patientendaten hervor.

Des Weiteren ergab der pathologische Befund bei 14 Patienten (26,4 %) eine neoplastische Veränderung des WHO-Grades I, bei 17 Patienten (32,1 %) einen WHO-Grad von II und in 2 Patientenfällen (3,8 %) einen WHO-Grad IV. Der Befund WHO-Grad III wurde nicht diagnostiziert. Bei 20 der histologisch untersuchten Gewebeproben lag kein WHO-Grading vor (z.B. Lymphome, hier wird kein WHO-Grading vorgenommen). Um die Proliferationsrate der einzelnen tumorösen Läsionen darzustellen, wurde im pathologischen Befund ebenfalls der MIB-Index angegeben, der in Kapitel 3.6 bereits erläutert wurde. Er betrug durchschnittlich 14,1, von einem Minimalwert von 0,0 bis zu einem Maximalwert von 100,0. Die histopathologischen Befunde sind in nachfolgender Tabelle (Tabelle 7) zusammengefasst.

Tabelle 7: Histopathologische Befunde

Histopathologische Befunde	Anzahl	%
Ependymom	20	37,7
Astrozytom	6	11,3
Hämangioblastom	4	7,5
Hämangiom	3	5,7
Lymphom	7	13,2
PNET	2	3,8
Meningeom	3	5,7
WHO-Grad I	14	26,4
WHO-Grad II	17	32,1
WHO-Grad III	0	0
WHO-Grad IV	2	3,8

5.1.4 Symptome im Verlauf

Die bereits in Kapitel 3.3 aufgeführten präoperativen Symptome wurden ebenso postoperativ und im Follow-Up überprüft. Diese Untersuchungsergebnisse wurden, wie in Kapitel 4.3 erläutert, mit dem entsprechenden Schweregrad 0,1 oder 2 in die Datenbank übernommen. Der Verlauf der Symptome präoperativ bis hin zu den Follow-Up-Nachuntersuchungen (in einem Zeitraum von 0,2 bis 155,2 Monaten) ist in Abbildung 7 dargestellt.

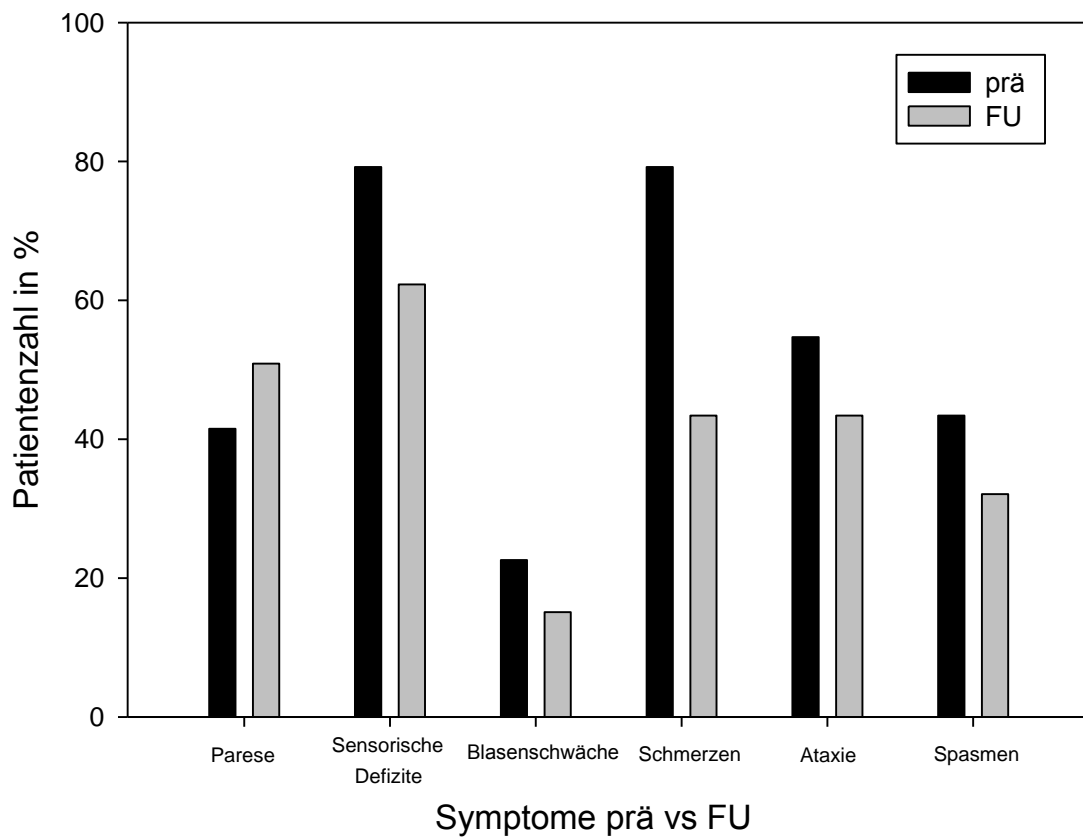


Abbildung 7: Symptome im Vergleich präoperativ zu Follow Up (prä= präoperativ, FU= Follow-Up)

Wie in Abbildung 7 gezeigt, verbesserten sich die präoperativen Symptome, abgesehen von der Parese, nach der operativen Behandlung.

Sensorische Defizite

Die Auswertungen der sensorischen Defizite sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Sie lagen präoperativ in 42 Fällen (79,2 %) vor, 11 Patienten (20,8 %) wiesen präoperativ keine sensorischen Defizite auf.

Postoperativ blieb die Anzahl der Patienten ohne sensorische Defizite mit einer Anzahl von 11 Patienten (20,8 %) gleich. Das Ausmaß der sensorischen Defizite verbesserte sich aber deutlich.

Im Follow-Up zeigten die Werte einen weiteren positiven Anstieg. Insgesamt zeigten von ursprünglich 42 Patienten (79,2 %) noch 33 Patienten (62,3 %) sensorische Defizite.

In einer gesamten Behandlungszeit vom präoperativen Zeitpunkt bis zum letzten Follow-Up waren in 13 Fällen (24,5 %) die sensorischen Defizite unverändert, in 14 Fällen (26,4 %) vollständig geheilt, in 34 Patientenfällen (64,2 %) konnten sie verbessert werden, wobei sie sich in 6 Fällen (11,3 %) verschlechterten. Es ergibt sich somit statistisch eine Gesamtverbesserung der sensorischen Defizite von 57,1 % (24 Patienten) postoperativ und 81,0 % (34 Patienten) zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up. Bei 5 (45,5 %) der 11 Patienten, die präoperativ keine sensorischen Defizite zeigten, konnte postoperativ und im Follow-Up dieses Symptom festgestellt werden.

Tabelle 8: Sensorische Defizite (Skala von 0 – 2, wobei 0 keinen Symptomen, 1 leichten Symptomen und 2 schweren Symptomen entspricht; vgl. Kapitel 4.3)

Sensorische Defizite	Anzahl	%
Sensorische Defizite präoperativ	42	79,2
0	11	20,8
1	12	22,6
2	30	56,6
Sensorische Defizite postoperativ	42	79,2
0	11	20,8
1	31	58,4
2	11	20,8
Sensorische Defizite FU	33	62,3
0	20	37,7
1	30	56,6
2	3	5,7
Sensorische Defizite Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	22	41,5
nicht mehr vorhanden	5	11,9
verbessert	24	45,3
verschlechtert	7	13,2
Sensorische Defizite Differenz postoperativ/FU		
gleich	33	62,2
nicht mehr vorhanden	11	26,2
verbessert	18	34,0
verschlechtert	2	3,8
Sensorische Defizite Differenz präoperativ/FU		
gleich	13	24,5
nicht mehr vorhanden	14	26,4
verbessert	34	64,2
verschlechtert	6	11,3

Blasenschwäche

Die Auswertungen der Blasenschwäche sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Sie lag präoperativ mit 12 Fällen (22,6 %) wesentlich seltener als sensorische Defizite vor. 41 Patienten wiesen präoperativ keine Blasenschwäche auf.

Postoperativ sank das Symptom auf 8 Fälle (15,1 %). Somit lag postoperativ in 45 Fällen (84,9 %) keine Blasenschwäche mehr vor.

In der letzten Nachuntersuchung blieb das Symptom ebenfalls bei 8 Patienten (15,1 %) erhalten. Wiederum 45 Patienten (84,9 %) zeigten keine Blasenschwäche mehr.

Betrachten wir den gesamten Zeitraum von präoperativ zu Follow-Up, blieb die Blasenschwäche in 35 Fällen (66,0 %) wie ursprünglich, konnte in 11 Fällen (20,8 %) vollständig geheilt werden, verbesserte sich bei 11 Patienten (20,8 %) und verschlechterte sich in 7 Fällen (13,2 %). Insgesamt konnte bei 9 (75,0 %) von 12 Erkrankten eine Verbesserung postoperativ und in 11 Fällen (91,7 %) zum letzten Follow-Up erzielt werden. In 3 (7,3 %) von 41 Fällen, die ursprünglich keine Blasenschwäche aufwiesen, wurde das Symptom postoperativ festgestellt, in 7 (17,1 %) von 41 Fällen zum Zeitpunkt des Follow-Up.

Tabelle 9: Blasenschwäche

Blasenschwäche	Anzahl	%
Blasenschwäche präoperativ	12	22,6
0	41	77,4
1	5	9,4
2	7	13,2
Blasenschwäche postoperativ	8	15,1
0	45	84,9
1	5	9,4
2	3	5,7
Blasenschwäche FU	8	15,1
0	45	84,9
1	3	5,7
2	5	9,4
Blasenschwäche Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	41	77,4
nicht mehr vorhanden	7	13,2
verbessert	9	16,9
verschlechtert	3	5,7
Blasenschwäche Differenz postoperativ/FU		
gleich	42	79,2
nicht mehr vorhanden	5	9,4
verbessert	6	11,4
verschlechtert	5	9,4
Blasenschwäche Differenz präoperativ/FU		
gleich	35	66,0
nicht mehr vorhanden	11	20,8
verbessert	11	20,8
verschlechtert	7	13,2

Schmerz

Als weiteres, sehr häufig auftretendes präoperatives Symptom fand sich der Schmerz ursprünglich in 42 Fällen (79,2 %). Davon klagten 17 Patienten (40,5 %) über einen eher lokalen Rückenschmerz, bei 25 Patienten (59,5 %) waren die Schmerzen von radikulärem Charakter mit Ausstrahlung in die Extremitäten. Keine Schmerzen gaben lediglich 11 Patienten (20,8 %) an. Die statistischen Ergebnisse des Symptoms Schmerz sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Postoperativ sank der Schmerz auf eine Patientenzahl von 33 (62,3 %). 20 Patienten (37,7 %) beklagten keine Schmerzen mehr.

In der letzten Nachuntersuchung fand sich das Symptom Schmerz von ursprünglich 42 Patienten (79,2 %) nur noch bei 23 Patienten (43,4 %) vor. 30 Patienten (56,6 %) hatten keine Schmerzen mehr.

Im gesamten Zeitraum von präoperativ zu Follow-Up blieb der Schmerz bei 14 Patienten (26,4 %) unverändert, in 22 Fällen (41,5 %) konnte er behoben werden, in 36 Fällen (67,9 %) verbesserte sich die Schmerzsymptomatik, verschlechterte sich nur bei 3 Patienten (5,7 %).

Zusammenfassend konnte in 38 (90,5 %) der 42 Fälle postoperativ eine Verbesserung der Schmerzen erreicht werden, zum Zeitpunkt des Follow-Up eine Verbesserung von 85,7 % (36 von 42 Patienten). Von den ursprünglich 11 schmerzlosen Patienten traten postoperativ und ebenso im Follow-Up 3 Fälle (27,3 %) von Schmerzen auf.

Tabelle 10: Schmerz

Schmerz	Anzahl	%
Schmerz präoperativ	42	79,2
0	11	20,8
1	8	15,1
2	34	64,1
Schmerz postoperativ	33	62,3
0	20	37,7
1	30	56,6
2	3	5,7
Schmerz FU	23	43,4
0	30	56,6
1	18	34,0
2	5	9,4
Schmerz Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	12	22,6
nicht mehr vorhanden	12	22,6
verbessert	38	71,7
verschlechtert	3	5,7
Schmerz Differenz postoperativ/FU		
gleich	23	43,4
nicht mehr vorhanden	17	32,1
verbessert	11	20,8
verschlechtert	19	35,8
Schmerz Differenz präoperativ/FU		
gleich	14	26,4
nicht mehr vorhanden	22	41,5
verbessert	36	67,9
verschlechtert	3	5,7

Ataxie

Die genauen Auswertungen der Ataxie sind in Tabelle 11 ersichtlich. Die Symptomatik in Form einer Ataxie zeigten präoperativ 29 Patienten (54,7 %). 24 (45,3 %) der 53 untersuchten Patienten verfügten präoperativ über keine Ataxie.

Postoperativ waren 30 Patienten (56,6 %) von einer Ataxie betroffen. In 23 Fällen (43,4 %) lag postoperativ keine Ataxie mehr vor.

Die letzte Nachuntersuchung ergab eine Gesamtzahl ataktischer Ausfälle von 23 (43,4 %). 30 Patienten (56,6 %) wiesen zu diesem Zeitpunkt keine Ataxie mehr auf.

In einem Zeitraum von präoperativ zu Follow-Up blieben bei 25 Patienten (47,2 %) die Beschwerden gleich, verschwanden in 10 Fällen (18,9 %), besserten sich bei 23 Patienten (43,4 %) und verschlechterten sich in 5 Fällen (9,4 %).

Insgesamt trat bei 17 (58,6 %) der 29 Patienten mit ursprünglicher Ataxiesymptomatik postoperativ eine Besserung auf, was im Follow-Up auf eine Patientenzahl von 23 (79,3 %) anstieg. Patienten mit präoperativ keinen Anzeichen einer Ataxie, wiesen postoperativ in 5 (20,8 %) von 24 Fällen, während des Follow-Up in 4 Fällen (16,7 %) eine Ataxiesymptomatik auf.

Tabelle 11: Ataxie

Ataxie	Anzahl	%
Ataxie präoperativ	29	54,7
0	24	45,3
1	8	15,1
2	21	39,6
Ataxie postoperativ	30	56,6
0	23	43,4
1	22	41,5
2	8	15,1
Ataxie FU	23	43,4
0	30	56,6
1	19	35,8
2	4	7,6
Ataxie Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	30	56,6
nicht mehr vorhanden	4	7,5
verbessert	17	32,1
verschlechtert	6	11,3
Ataxie Differenz postoperativ/FU		
gleich	37	69,8
nicht mehr vorhanden	9	17,0
verbessert	13	24,5
verschlechtert	3	5,7
Ataxie Differenz präoperativ/FU		
gleich	25	47,2
nicht mehr vorhanden	10	18,9
verbessert	23	43,4
verschlechtert	5	9,4

Spastik

Die Erstuntersuchung der 53 Patienten ergab in 23 Fällen (43,4 %) eine Spastik. 30 untersuchte Patienten (56,6 %) wiesen präoperativ keine Spastik auf. Die Auswertungen des Symptoms Spastik sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Postoperativ sank die Spastiksymptomatik auf 37,7 % (20 Fälle). Die Zahl der spastikfreien Patienten stieg auf 62,3 % (33 Fälle). Das Follow-Up ergab eine Gesamtzahl der Spastikfälle von 17 (32,1 %). Die Zahl der Patienten ohne Spastik stieg auf 36 Fälle (67,9 %) an.

Der Zeitraum zwischen präoperativer Untersuchung und Follow-Up zeigt eine unverändert gebliebene Symptomatik in 36 Fällen (67,9 %), einen vollständigen Rückgang in 9 Fällen (17,0 %), eine Verringerung der Spastik bei 14 Patienten (26,4 %) und eine Verschlechterung bei 3 Patienten (5,7 %).

Von den ursprünglich 23 unter einer Spastik leidenden Patienten verbesserte sich die Situation in 9 Fällen (39,1 %) postoperativ und in 14 Fällen (60,9 %) zum Zeitpunkt des Follow-Up. Lediglich 2 der 30 Patienten (6,7 %), die präoperativ keine Spastik aufwiesen, bekamen postoperativ eine Spastik. Die letzte Nachuntersuchung ergab eine Spastiksymptomatik bei 3 (10,0 %) der ursprünglich 30 Patienten ohne Spastik.

Tabelle 12: Spastik

Spastik	Anzahl	%
Spastik präoperativ	23	43,4
0	30	56,6
1	13	24,5
2	10	18,9
Spastik postoperativ	20	37,7
0	33	62,3
1	16	30,2
2	4	7,5
Spastik FU	17	32,1
0	36	67,9
1	16	30,2
2	1	1,9
Spastik Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	42	79,2
nicht mehr vorhanden	5	9,4
verbessert	9	17,0
verschlechtert	2	3,8
Spastik Differenz postoperativ/FU		
gleich	46	86,8
nicht mehr vorhanden	4	7,5
verbessert	6	11,3
verschlechtert	1	1,9
Spastik Differenz präoperativ/FU		
gleich	36	67,9
nicht mehr vorhanden	9	17,0
verbessert	14	26,4
verschlechtert	3	5,7

Parese

Wie in Abbildung 7 ersichtlich, ist die Parese das einzige Symptom, welches einen insgesamt negativen Verlauf im Zuge der Therapie aufweist. Dieses Ergebnis soll mit Abbildung 8 nochmals verdeutlicht werden.

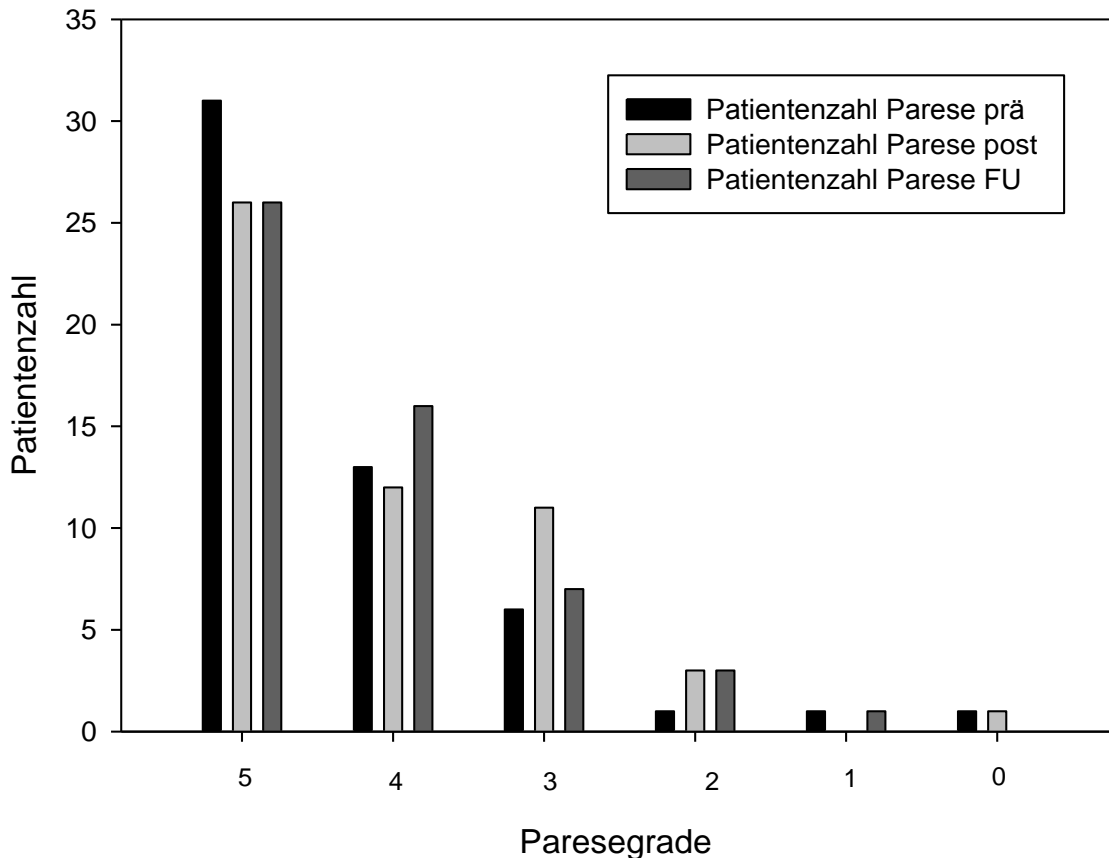


Abbildung 8: Paresegrade 0-5 (prä= präoperativ, post= postoperativ, FU= Follow-Up)

Die Auswertung der Anzahl der Patienten, die eine Parese zeigten, belief sich präoperativ auf 22 Patienten (41,5 %), postoperativ auf 27 Patienten (50,9 %) und in der letzten Nachuntersuchung auf ebenso 27 Patientenfälle (50,9 %).

Die Differenz der Paresegrade zwischen präoperativem Zustand und Follow-Up ergab einen gleich gebliebenen Wert in 37 Fällen (69,8 %), einen Wert ohne Paresesyndromatik in 2 Fällen (3,8 %), eine Verbesserung der Parese bei 7 Patienten (13,2 %) und eine Negativierung der Parese in 9 Fällen (17,0 %).

Zusammenfassend betraf die Besserung aller 22 Patienten mit Parese 4 Patienten (18,2 %) postoperativ und 7 Patienten (31,8 %) im Follow-Up. 6 (19,4 %) der ursprünglich 31 paresefreien Patienten wiesen jedoch postoperativ und 7 Patienten (22,6 %) zur Zeit des Follow-Up Paresen auf.

Die folgende Tabelle (Tabelle 13) soll den Verlauf der Paresegrade vor und nach der Resektion des intramedullären Tumors nochmals veranschaulichen und zusammenfassen.

Tabelle 13: Verlauf der Paresegrade vor und nach Tumorresektion

	präoperativ		postoperativ		Letztes Follow-Up	
	n	%	n	%	n	%
Grad 5	31	58,5	26	49,1	26	49,1
Grad 4	13	24,5	12	22,6	16	30,2
Grad 3	6	11,3	11	20,8	7	13,2
Grad 2	1	1,9	3	5,7	3	5,7
Grad 1	1	1,9	0	0,0	1	1,9
Grad 0	1	1,9	1	1,9	0	0,0

5.1.5 Neurologische Behandlungsergebnisse

Der KPI, die NPS und die Mc Cormick Scale wurden für jeden der insgesamt 53 Patienten präoperativ, postoperativ und im Follow-Up, wie in den Tabellen 1-3 in Kapitel 4.3 beschrieben, erhoben.

Karnofsky Performance Score (KPI)

Der mittlere KPI veränderte sich zwischen präoperativ und Follow-Up, insgesamt betrachtet, in dieser Studie nicht.

Die statistische Auswertung des KPI ist in Tabelle 14 zusammengefasst. Präoperativ lag der durchschnittliche KPI bei einem Wert von 80. Postoperativ veränderte sich der mittlere Karnofsky Performance Score nicht. Zum Zeitpunkt des Follow-Up belief sich der durchschnittliche KPI weiterhin auf 80.

Im Zeitraum zwischen präoperativer Untersuchung und letztem Follow-Up, behielt in 14 Fällen (26,4 %) der insgesamt 53 untersuchten Patienten der KPI seinen Ursprungswert, konnte in 6 Fällen (11,3 %) auf ein Optimum von 100 erhöht werden, verbesserte sich insgesamt bei 27 Patienten (50,9 %) und verschlechterte sich bei 12 Patienten (22,7 %).

Zusammengefasst betrachtet, konnte postoperativ in 16 (32,0 %) von ursprünglich 50 Patientenfällen, die präoperativ einen KPI von weniger als 100 aufwiesen, ein positives Behandlungsergebnis erreicht werden. Zum Zeitpunkt des Follow-Up konnte sogar eine Verbesserung des KPI in 27 Fällen (54,0 %) erzielt werden. Insgesamt zeigten präoperativ 3 Patienten einen KPI von 100, der sich bei einem (33,3 %) der 3 Patienten postoperativ verschlechterte. Im Zuge des Follow-Up konnte jedoch bei keinem der 3 Patienten eine Verschlechterung des KPI mehr diagnostiziert werden.

Tabelle 14: KPI im Vergleich

KPI	Anzahl	%
KPI präoperativ		
Median	80,0	
Max	100,0	
Min	40,0	
KPI postoperativ		
Median	80,0	
Max	100,0	
Min	40,0	
KPI FU		
Median	80,0	
Max	100,0	
Min	20,0	
KPI Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	29	54,9
verbessert	16	30,1
verschlechtert	8	15,0
KPI Differenz postoperativ/FU		
gleich	19	35,8
verbessert	24	45,3
verschlechtert	10	18,9
KPI Differenz präoperativ/FU		
gleich	14	26,4
verbessert	27	50,9
verschlechtert	12	22,7

Neurological Performance Status Scale (NPS)

Der zweite, in dieser Studie zur Verwendung gekommene Index, ist die Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS). Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Die präoperative Untersuchung der insgesamt 53 Patienten ergab einen durchschnittlichen Wert von 2,5. Zur Erklärung der Werte des NPS sei auf Tabelle 2 in Kapitel 4.3 hingewiesen.

Postoperativ veränderte sich der NPS im Vergleich zu den präoperativen Werten nicht.

Die Bestimmung des NPS zum Zeitpunkt des Follow-Up zeigte jedoch eine Verbesserung des durchschnittlichen Wertes auf 2,3 ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse des NPS sollen in Abbildung 10 verdeutlicht werden.

In einem gesamten Untersuchungsintervall von präoperativ zu letztem Follow-Up, wurde in 27 Fällen (51,0 %) ein gleich gebliebener NPS erzielt, ein auf ein Optimum gebrachter Wert von 1 in 8 Patientenfällen (15,1 %), eine Verbesserung des NPS in 18 Fällen (33,9 %) und eine Verschlechterung bei 8 Patienten (15,1 %).

Die Zusammenfassung dieser Ergebnisse ergab ein positives Behandlungsergebnis postoperativ bei 11 (23,9 %) von ursprünglich 46 Patienten, die präoperativ einen NPS größer 1 aufwiesen. Zum Zeitpunkt des Follow-Up konnte die Patientenzahl auf 18 (39,1 %) erhöht werden. Von den insgesamt 7 Patienten, die präoperativ einen NPS von 1 aufwiesen, verschlechterte sich der NPS postoperativ in 3 Fällen (42,9 %) und zum Zeitpunkt des Follow-Up in 2 Fällen (28,6 %).

Tabelle 15: NPS im Vergleich

NPS	Anzahl	%
NPS präoperativ		
Median	3,0	
Max	4,0	
Min	1,0	
NPS postoperativ		
Median	3,0	
Max	4,0	
Min	1,0	
NPS FU		
Median	2,0	
Max	4,0	
Min	1,0	
NPS Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	34	64,1
verbessert	11	20,8
verschlechtert	8	15,1
NPS Differenz postoperativ/FU		
gleich	35	66,0
verbessert	13	24,6
verschlechtert	5	9,4
NPS Differenz präoperativ/FU		
gleich	27	51,0
verbessert	18	33,9
verschlechtert	8	15,1

Mc Cormick Scale

Der dritte, in den Untersuchungen erhobene Index, ist die Mc Cormick Scale. Die präoperativen Untersuchungen ergaben einen durchschnittlichen Mc Cormick von 2,4.

Postoperativ ergab der Durchschnittswert 2,5.

Das Follow-Up ergab eine Verbesserung der Ergebnisse ($p < 0.001$) im Vergleich zu präoperativ und postoperativ, der Durchschnittswert lag bei 2,3.

Die Bedeutung der einzelnen Werte der Mc Cormick Scale wurde bereits in Tabelle 3 in Kapitel 4.3 erklärt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse des Mc Cormick soll Tabelle 16 beitragen.

Während des Gesamtzeitraumes der Untersuchungen zwischen präoperativem Befund und Follow-Up, veränderte sich das Ergebnis der Mc Cormick Scale in 28 Fällen (52,8 %) nicht, in 5 Fällen (9,4 %) konnte es auf einen Wert von 1 gehoben werden, ein insgesamt positives Ergebnis wurde bei 17 Patienten (32,1 %) erreicht und eine Verschlechterung des Mc Cormicks wurde in 8 Fällen (15,1 %) beobachtet. Bei einer Gesamtzahl von 38 Patienten, die in der Erstuntersuchung einen Mc Cormick größer 1 zeigten, verbesserte sich der Zustand postoperativ in 7 Fällen (18,4 %).

Das letzte Follow-Up ergab einen Anstieg der Patientenzahl auf 17 (44,7 %), bei denen sich die operative Behandlung in Bezug auf die Mc Cormick Scale positiv auswirkte. In 4 (26,7 %) der 15 Patientenfälle, bei denen präoperativ ein Mc Cormick von 1 vorlag, verschlechterte sich der Befund postoperativ. Bei 5 (33,3 %) der 15 Patienten zeigte der Mc Cormick während des Follow-Up einen negativen Verlauf.

Tabelle 16: Mc Cormick Scale im Vergleich

Mc Cormick	Anzahl	%
Mc Cormick präoperativ		
Median	2,0	
Max	5,0	
Min	1,0	
Mc Cormick postoperativ		
Median	3,0	
Max	5,0	
Min	1,0	
Mc Cormick FU		
Median	2,0	
Max	5,0	
Min	1,0	
Mc Cormick Differenz präoperativ/postoperativ		
gleich	37	69,8
verbessert	7	13,2
verschlechtert	9	17,0
Mc Cormick Differenz postoperativ/FU		
gleich	34	64,2
verbessert	15	28,3
verschlechtert	4	7,5
Mc Cormick Differenz präoperativ/FU		
gleich	28	52,8
verbessert	17	32,1
verschlechtert	8	15,1

Die Ergebnisse der drei beschriebenen Scores (KPI, NPS, Mc Cormick) präoperativ, postoperativ und Follow-Up, werden in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 17) zusammengefasst.

Tabelle 17: Neurologische Behandlungsergebnisse im Vergleich präoperativ, postoperativ, Follow-Up

	präoperativ	postoperativ	Follow-Up
KPI	80	80	80
Mc Cormick Score	2.4	2.5	2.3
NPS	2.5	2.5	2.3

5.1.6 Komplikationen im Verlauf

Die in Kapitel 3.5 aufgeführten Komplikationen sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Sie stellen klassische Risiken eines operativen Vorgehens der Behandlung eines intramedullären Tumors dar. Von den in dieser Studie 53 untersuchten Patienten, wiesen präoperativ 6 Patienten (11,3 %) ein Ödem auf, postoperativ stieg die Anzahl auf 8 Patienten (15,1 %), eine Hämorrhagie wurde in 9 Fällen (17,0 %) diagnostiziert und ein Notfall entwickelte sich in 4 Fällen (7,5 %). Insgesamt lag die Komplikationsrate bei 4 Patienten (7,6 %), wobei eine intraspinale Hämorrhagie in 2 Fällen (3,8 %) und eine Wundinfektion in ebenfalls 2 Fällen (3,8 %) Folge des operativen Vorgehens war. Eine Pulmonalembolie, wie auch ein Myokardinfarkt und eine Csf-Fistel traten bei keinem Patienten (0,0 %) auf. Die Anzahl der Sterbefälle belief sich ebenfalls auf 0,0 %.

Tabelle 18 : Komplikationen der untersuchten Patientengruppe nach Erkrankung an einem intramedullären Tumor (PE = Pulmonalembolie, MI = Myokardinfarkt)

Komplikationen	Anzahl	%
Ödem präoperativ	6	11,3
Ödem postoperativ	8	15,1
Hämorrhagie	9	17,0
Notfall	4	7,5
Intraspinale Hämorrhagie	2	3,8
Csf- Fistel	0	0
Wundinfektion	2	3,8
PE	0	0
MI	0	0

5.1.7 Tumorrezidive

In unserer Studie ergaben die postoperativen Follow-Ups in 6 Patientenfällen den Befund eines wiederkehrenden intramedullären Tumors. Bei einer Anzahl von insgesamt 53 untersuchten Patienten ergibt dies einen Prozentsatz von 11,3 %. Die univariate Analyse ergab, dass ein hohes Rezidivrisiko in Zusammenhang mit einem höheren Alter ($p=0.013$), mit einem höheren Malignitätsgrad ($p=0.001$), einem höheren MIB-Index ($p=0.001$), einer Histologie des Astrozytoms ($p=0.001$), und einer Tumorbiopsie ($p=0.003$), steht.

5.2 Ergebnisse der vergleichenden Statistik

Neurologisches Ergebnis

Der Vergleich der Auswertungen des KPI zwischen präoperativ, postoperativ und Follow-Up mittels Einweg-Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (RM ANOVA) und Friedman Varianzanalyse mit wiederholten Messungen an Rängen ergab, dass ein statistisch relevanter Unterschied zwischen KPI präoperativ und Follow-Up besteht ($p=0,007$).

In gleicher Weise wurden die Tests zur Überprüfung der Beziehung zwischen Mc Cormick Scale präoperativ, postoperativ und Follow-Up vollzogen. Dabei kam es zu dem Ergebnis, dass eine statistisch relevante Differenz zwischen Mc Cormick postoperativ und Follow-Up besteht ($p=0,044$).

Selbiges Vorgehen wurde ebenso zum Vergleich der NPS angewandt. Hierbei konnte jedoch keine statistisch relevante Beziehung zwischen den einzelnen untersuchten Faktoren nachgewiesen werden ($p=0,064$).

Histopathologie

Bei der Durchführung einer Spearman-Rang-Korrelation zwischen den einzelnen Histologietypen und den verwendeten Scores (KPI, NPS, Mc Cormick) in Hinblick auf gleich gebliebene, verbesserte oder verschlechterte Befunde, konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden.

Der Vergleich der Histologie mit der Art der Resektion ergab mittels Chi-Quadrat Test eine signifikante Beziehung zwischen den beiden Charakteristiken ($p=0,012$).

Des Weiteren wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einer Begrenzung des Tumors und der Art der Resektion ($p=<0,001$) und der Histologie (Ependymom/Astrozytom) ($p=0,028$) untersucht, was in beiden Fällen bei der Durchführung eines Chi-Quadrat Tests eine statistisch ersichtliche Relation der miteinander verglichenen Faktoren zeigte.

Ein Vergleich des Zusammenhangs zwischen entdeckter Mittellinie und Art der Resektion ($p=0,098$), wie auch der Histologie (Ependymom/Astrozytom) ($p=0,380$), zeigte jedoch kein statistisch relevantes Ergebnis

Der Vergleich der Textur des Tumors mit der Art der Resektion hingegen, war statistisch irrelevant ($p=0,529$). Ebenso statistisch irrelevant war der Vergleich der Lokalisation des Tumors

(zervikal, thorakal, lumbal) und einer gleich gebliebenen, verbesserten oder verschlechterten Situation des Patientenzustandes ($p=0,089$).

Die statistische Auswertung des Zusammenhangs der Histologie, konzentriert auf Ependymome und Astrozytome, im Vergleich zu KPI ($p=0,773$), NPS ($p=0,386$) und Mc Cormick Scale ($p=0,879$) mittels Chi-Quadrat Test, führte zu keinen statistisch relevanten Ergebnissen.

Mittels Chi-Quadrat Test wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Histologie (Ependyom/Astrozytom) und den prognostischen Faktoren Parese, sensorische Defizite, Blasen Schwäche, Schmerz, Ataxie und Spastik geprüft. Dabei konnte in allen genannten Fällen kein direkter statistischer Zusammenhang zwischen den prognostischen Faktoren und der Histologie nachgewiesen werden ($p=0,228-0,920$).

Der statistische Vergleich der Histologie mit der intraoperativen Resektionsweise, d.h. GTR, STR, en bloc oder piecemeal, ergab ebenfalls keinen nachweisbaren Zusammenhang der genannten Charakteristika. Die Art der Resektion spielt im Zusammenhang mit dem Outcome des KPI ($p=0,411$) und NPS ($p=0,145$) keine statistisch relevante Rolle, jedoch konnte mittels Chi-Quadrat Test ein statistisch greifbare Relation zwischen Art der Resektion (GTR/STR) und Mc Cormick Scale ($p=0,014$), sowie des Outcomes einer Blasenschwäche ($p=0,039$) festgestellt werden. Die GTR konnte bei 73,6 % der Patientenfälle durchgeführt werden und war am erfolgreichsten bei Patienten mit dem histologischen Befund eines Ependymoms ($p<0,01$).

Im Vergleich dazu, konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen Art der Resektion und Parese, sensorische Defizite, Schmerz, Ataxie und Spastik dargelegt werden.

Der Vergleich der statistischen Beziehung zwischen Dauer der Symptome und Tumorgöße mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation zeigte ebenfalls, dass keine statistisch relevante Beziehung zwischen den herangezogenen Größen besteht ($p>0,050$).

Tumorrezidive

Ein Tumorrezidiv konnte während des Follow-Up in 11,3 % der Patientenfälle diagnostiziert werden. Dabei ergab die statistische Analyse, dass das Risiko eines Rezidivs für ältere Patienten höher ist ($p=0,013$), mit einem höheren Malignitätsgrad ($p=0,001$), mit einem höheren Ki-67 labeling Index ($p=0,001$), der Histologie eines Astrozytoms ($p=0,001$), und Patienten, die nur mittels Tumorbiopsie behandelt wurden, einhergeht ($p=0,003$).

Die Betrachtung der Faktoren Rezidive und Alter der Patienten zueinander brachte das Ergebnis, dass es zwischen den untersuchten beiden Gruppen einen Zusammenhang gibt ($p=0,042$). Dies verdeutlichte die Anwendung des t-Tests. Sowohl junge Patienten, ab einem Alter von 5 Jahren, als auch Patienten bis zu einem Alter von 64 Jahren erlitten ein Rezidiv während unserer Nachuntersuchungen.

Diese Ergebnisse konnten ebenfalls bei der Gegenüberstellung des Patientenalters und des MIB-Index beobachtet werden. Dazu wurde ein Mann-Whitney Rangsummentest durchgeführt. Bei einem Durchschnittsalter der Patienten von 48 Jahren lag der durchschnittliche MIB-Index bei 1,5 ($p<0,001$).

Bei der Untersuchung der Rezidive in Zusammenhang mit dem ermittelten MIB-Index konnte mittels Mann-Whitney Rangsummentest jedoch keine direkte Beziehung nachgewiesen werden ($p=0,235$).

Die Untersuchung eines bestehenden Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Art der Resektion mittels Chi-Quadrat Test ergab keine signifikante Relation ($p=0,297$).

Es konnte ebenfalls bei der Auswertung der Beziehung zwischen Rezidiven in Zusammenhang mit einer intraoperativ entdeckten Mittellinie ($p=0,392$), wie auch einer Gegenüberstellung dessen mit einer en bloc- beziehungsweise piecemeal-Resektion ($p=1,000$) kein relevanter statistischer Zusammenhang dargestellt werden.

Zusammenfassend werden in Tabelle 19 diejenigen Faktoren, die durch eine univariate und multivariate Analyse für ein erhöhtes Risiko des Auftretens eines Tumorrezidivs sprechen, dargestellt.

Tabelle 19: Univariate und multivariate Analyse der Faktoren, die für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Tumorrezidivs sprechen (OR= Odds Ratio, CI= Konfidenzintervall)

Variable	Univariat p=	Multivariat p=	OR	5% CI lower	95% CI upper
Alter	0,013	0,098	0,037	1,84	11,34
Histologie Astrozytom	0,001	0,013	3,77	1,32	10,83
WHO-Grad	0,001	0,031	2,12	0,49	9,22
Ki-67 la- beling Index	0,001	0,019	1,05	1,01	10,01
EOR	0,003	0,097	0,87	1,72	3,45

Patientenalter

Des Weiteren wurden mittels Chi-Quadrat Tests Vergleiche eines Patientenalters unter 60 und über 60 Jahren in Hinblick auf das Outcome der Parese, der sensorischen Defizite, der Blasen-schwäche, des Schmerzes, der Ataxie und der Spastik durchgeführt. Hierbei wurde zwischen sich bessernden, verschlechternden und stagnierenden Symptomen unterschieden. Diese Tests ergaben jedoch ausschließlich, dass die untersuchten Faktoren in keinem direkten Zusammenhang stehen.

6. Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Behandlung intramedullärer Rückenmarkstumoren stellt eine große Herausforderung dar, da diese Läsionen äußerst selten sind und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aus Neurochirurgie, Radiologie, Radiotherapie, Neuroonkologie und Rehabilitationsmedizin nötig ist. Das primäre Ziel der neurochirurgischen Resektion ist es, Schmerzen, neurologische Dysfunktionen und Tumorprogression zu vermindern und den histopathologischen Befund zu sichern, sowie durch Reduktion der Tumorlast eine adjuvante Radiotherapie und Chemotherapie zu ermöglichen.

6.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Es liegen keine konstanten Daten in Bezug auf die Frage vor, ob die GTR mit der OS und PFS korreliert. Benes et al. und Innocenti et al. konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen EOR und Überlebensrate von Patienten mit dem Befund eines intramedullären Astrozytoms nachweisen [Benes V. et al.: 2009; Innocenti G. et al.:1997]. Im Gegensatz zu diesen Studien, konnte Abdel-Wahab und Kollegen in einer multiinstitutionellen Analyse von 183 Patienten mit Rückenmarksgliomen [Abdel-Wahab M. et al.:2006] die EOR als wichtigen Faktor der OS identifizieren. Mc Girt et al. beschrieb in seiner Studie eine niedrigere OS- Rate bei Patienten, die mittels STR der intramedullären Astrozytome behandelt wurden, als bei denjenigen Patienten, bei denen eine GTR durchgeführt wurde [Mc Girt MJ. et al.:2008]. Die meisten Studien, wie auch Schwartz et al. und Hoshimaru et al. beobachteten einen Einfluss der EOR auf die Rezidivrate und OS bei Kindern und Erwachsenen im Falle eines ependymalen intramedullären Tumors [Hoshimaru M. et al.:1999; Schwartz TH. et al.: 2000]. Eine GTR wird jedoch nicht bei allen intramedullären Tumoren angestrebt. So ist zum Beispiel Therapiemethode der Wahl bei Rückenmarkslymphomen eine Biopsie mit anschließender Chemotherapie anstelle einer neurochirurgischen Resektion [Flanagan EP. et al.:2011].

In unserer Studie unterzogen sich 7 Patienten mit der Diagnose eines intramedullären Lymphoms einer chirurgischen Resektion (GTR=73,6%), welche bei 4 Patienten zu einer akuten neurologischen Verschlechterung führte. Bei diesen Patienten ergab sich die Diagnose jedoch erst im postoperativen Intervall. Im Vergleich zu einer relativ hohen Rate an intramedullären Lymphomen, die biopsiert wurden, lag die GTR-Rate im Bereich vorangegangener Studien [Cristante L. et al.: 1994; Mc Girt MJ. Et al.:2008; Santi M. et al.: 2003; Yang S. et al.: 2009]. Sogar bei modernen Behandlungsmethoden mit IOM und einer hohen Patientenzahl von 131

mit unterschiedlichen Rückenmarkstumoren, war die GTR-Rate geringfügig unter 80 % [Matsuyama Y. et al.: 2009].

In unserer Studie lag die Tumorentität eines Ependymoms am häufigsten vor. Bei unserer Patientengruppe konnten wir eine signifikant höhere GTR-Rate erzielen, als bei Patienten mit einem Astrozytom. Diese Ergebnisse stimmen mit derer einer Vielzahl anderer Studien überein [Hoshimaru M. et al.:1999; Mc Girt MJ. et al.: 2008; Minehan KJ. et al.: 2009; Santi M. et al.: 2003].

Unsere Untersuchungen ergaben des Weiteren, dass die Rezidivrate abhängig von der Histologie des jeweilig vorliegenden Tumors war. Astrozytome wiesen eine wesentlich höhere Tendenz auf zu rezidivieren, als die übrigen Tumore. Zudem sprach ein höherer WHO-Grad und die Höhe des Ki- 67 labeling Index, welcher ein pathologisches Kriterium für die proliferative Aktivität eines Tumors beschreibt, für ein höheres Rezidivrisiko. Ein zusätzlicher Faktor für ein erhöhte Rezidivrate war in unserem Patientenkollektiv ein Alter von mehr als 65 Jahren, was mit dem Fakt zu begründen sein könnte, dass ältere Patienten eine größere Tendenz hatten, an einem höhergradigen Tumor erkrankt zu sein, als jüngere Patienten in dieser Studie, die signifikant häufiger an einem niedriggradigen Ependymom des WHO-Grades I und II litten.

Bezüglich des funktionellen Outcomes nach chirurgischer Resektion eines intramedullären Tumors mit IOM, gaben Matsuyama et al. in einer Studie mit einem Patientenkollektiv von 106 Patienten an, dass eine GTR in 79 % erzielt werden konnte. Von diesen 79 % zeigten aber 31,5 % postoperativ eine deutliche Verschlechterung des neurologischen Zustandes [Matsuyama Y. et al.:2009]. In unserer Studie wurde eine GTR in 73,6 % der Fälle durchgeführt, wobei davon postoperativ nur bei 20,5 % (8 Patienten) eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes verzeichnet werden konnte.

Frühere Studien beschrieben eine höhere Morbiditätsrate nach Behandlung eines Rückenmarktumors, wie zum Beispiel eine kurz nach der Operation neu entwickelte neurologische Beeinträchtigung bei 34 % [Garces- Ambrossi GL. et al.: 2009], 61 % [Cristante L. et al.: 1994] und 64 % der Patienten [Hoshimaru M. et al.: 1999]. In unserer Studie hingegen betrug die chirurgische Morbidität 7,6 % und die neurologische Funktion verschlechterte sich von 15,1 % zu 17,0 % während des postoperativen Behandlungszeitraumes, was sich in einer Abnahme der Mc Cormick Scale und des NPS zeigte. In der Gesamtpopulation verbesserten sich beide Scores signifikant während des Follow-Up, in 44,4 % (Mc Cormick Scale) und 37,5 % (NPS) ($p < 0,001$).

Während des Follow-Up zeigten die Symptome Schmerz und sensorische Defizite die größten Erfolge aufgrund einer chirurgischen Tumorresektion. Beide Faktoren verbesserten sich in 67,9 % und 64,2 %. Im Vergleich dazu haben sich die motorischen Defizite nur in 13,2 % der Fälle und Blasenschwäche in 20,8 % der Fälle während des Follow-Up gebessert. Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse der Symptome im Verlauf kann die vergleichbar geringe Anzahl an Patienten sein, die präoperativ an Blasenschwäche und motorischen Defiziten litten. Schmerzen und sensorische Defizite kamen bei jeweils 79,2 % der Patienten präoperativ deutlich häufiger vor, meist sogar in starker Form. Deshalb konnten die Symptome Schmerz und sensorische Defizite bei einer deutlich höheren Anzahl an Patienten therapiert werden.

Zusammenfassend zeigte sich jedoch, dass eine mikrochirurgische Entfernung des tumorösen Gewebes den neurologischen Status bei einer Vielzahl der Patienten verbesserte. Die Ergebnisse, dass sich eine operative Behandlung vor allem positiv auf die Symptome Schmerz und sensorische Defizite, weniger auf motorische Defizite und vegetative Dysfunktionen auswirkt, wie auch die negative Rolle der Faktoren eines Alters über 65 Jahre, des Vorliegens eines astrozytären Tumors, eines höheren Malignitätsgrades und eines höheren Ki-67 labeling Index in Bezug auf die Rezidivrate, stimmt mit der bestehenden Literatur überein [Benes V. et al.:2009]. Anders, als jedoch in vorangegangenen Studien beschrieben, wies unser Patientenkollektiv ein signifikant besseres funktionelles Outcome auf [Cristante L. et al.: 1994; Hoshimaru M. et al.: 1999; Mc Girt MJ. et al.: 2008].

Deshalb kommen wir abschließend zu dem Ergebnis, dass eine mikrochirurgische Resektion eines intramedullären Tumors angestrebt werden sollte, falls dies aufgrund der anatomischen und klinischen Verhältnisse als machbar erscheint. Unsere Daten sollen ein Wegweiser für das Rezidivrisiko der einzelnen erkrankten Patienten sein, einen Anhaltspunkt für das funktionelle Outcome und den neurologischen Status nach operativer Behandlung geben, sowie der Überprüfung der klinikinternen Behandlungsqualität dienen.

6.3 Bewertung der Ergebnisse, Limitation der Ergebnisse

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie fehlen häufig einige wichtige Informationen, wie die Tumortextur, die bei 7 der 53 Patienten nicht vorhanden war. Des Weiteren umfasste das frühere operative Vorgehen nicht die Verwendung des IOM, welches folglich in der Mehrzahl der Patientenfälle nicht verfügbar war. Dieses wird erst seit 2010 routinemäßig in allen Fällen eines Rückenmarktumors durchgeführt.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv der klinische Verlauf, die Rezidivraten und die funktionellen Auswirkungen nach chirurgischer Resektion intrinsischer intramedullärer Tumoren an der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Regensburg untersucht. Hierzu wurden die Daten von 53 Patienten in einem Zeitraum vom Juli 1995 bis zum Juli 2011 ausgewertet. Im Vergleich zu Studien mit einem größeren Patientenkollektiv, lassen sich die Ergebnisse in vielen Bereichen als vergleichbar bezeichnen. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie, fehlen einige wichtige Informationen, wie die Tumortextur oder die EOR bei einer gewissen Anzahl an Patienten. Trotz dieser Limitationen sollen unsere Daten einen Beitrag zur Einschätzung für das Rezidivrisiko der einzelnen erkrankten Patienten darstellen und einen Anhaltspunkt für das funktionelle Outcome und den neurologischen Status nach operativer Resektion des intrinsischen intramedullären Tumors geben. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die mikrochirurgische Behandlung intramedullärer Rückenmarkstumoren- bei entsprechender Indikationsstellung- mit gutem Erfolg und einem vertretbaren Risiko möglich ist.

8. Literaturverzeichnis

A

Abdel-Wahab M., Etuk B., Palermo J., Shirato H., Kresl J., Yapicier O., Walker G., Scheithauer BW., Shaw E., Lee C., Curran W., Thomas T., Markoe A. (2006) Spinal cord gliomas: A multi-institutional retrospective analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 64:1060-1071

Ambroise M. M., Khosla C., Ghosh M., Mallikarjuna V.S., Annapurneswari S. (2011) Practical value of MIB-1 index in predicting behavior of astrocytomas. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 54:520-525

A report of the Medical Research Council Brain Tumor Working Party (1990): Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. *J Neuro-Oncol* 9: 47–55

B

Benes V., 3rd, Barsa P., Benes V., Jr., Suchomel P. (2009) Prognostic factors in intramedullary astrocytomas: a literature review. *Eur Spine J* 18:1397-1422

C

Chi JH., Parsa AT. (2006) Intramedullary spinal cord metastasis: clinical management and surgical considerations. *Neurosurgery Clinics of North America* 17:45-50

Cristante L., Herrmann HD. (1994) Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: functional outcome and sources of morbidity. *Neurosurgery* 35:69-74; discussion 74-66

D

E

F

Flanagan EP., O'Neill BP., Porter AB., Lanzino G., Haberman TM., Keegan BM. (2011) Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 77:784-791

G

Garces-Ambrossi GL., McGirt MJ., Mehta VA., Sciubba DM., Witham TF., Bydon A., Wolinsky JP., Jallo GI., Gokaslan ZL. (2009) Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors: analysis of 101 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery Spine* 11:591-599

H

Hejazi N., Hassler W. (1998) Microsurgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Neurologia Medico- Chirurgica* 38:266-271

Hoshimaru M., Koyama T., Hashimoto N., Kikuchi H. (1999) Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 44:264-269

I

Innocenzi G., Salvati M., Cervoni L., Delfini R., Cantore G. (1997) Prognostic factors in intramedullary astrocytomas. *Clin Neurol Neurosurg* 99:1-5

J

Jallo GI., Freed D., Epstein F. (2003) Intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst* 19:641-649

Jallo GI., Kothbauer KF., Epstein FJ. (2001) Intrinsic spinal cord tumor resection. *Neurosurgery* 49:1124-1128

K

Karnofsky DA., Burchenal JH. (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 196.

Klekamp J., Samii M. (2007) Intramedullary Tumors. *Surgery of Spinal Tumors*. Springer Berlin Heidelberg, pp 19-141

Kothbauer KF. (2007) Neurosurgical management of intramedullary spinal cord tumors in children. *Pediatr. Neurosurg.* 43:222-235

Kyoshima K., Akaishi K., Tokushige K., Muraoka H. Oikawa S., Watanabe A., Koyama J., Kobayashi S., Unoki T., Goto T., Wada N., Uehara T. (2004) Surgical experience with

resection en bloc of intramedullary astrocytomas and ependymomas in the cervical and cervicothoracic region. *J. Clin. Neurosci.* 11:623-628

L

Lee DK., Choe WJ., Chung CK., Kim HJ. (2003) Spinal cord hemangioblastoma: surgical strategy and clinical outcome. *J Neurooncol.* 61(1):27–34

Lonser R., Oldfield E. (2005) Microsurgical resection of spinal cord hemangioblastomas. *Neurosurgery.* 57(4 Suppl):372–6.

Louis DN., Ohgaki H., Wiestler OD., Cavenee WK., Burger PC., Jouvet A., Scheithauer BW., Kleihues P. (2007) The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114:97-109

M

Malis LI. (1978) Intramedullary spinal cord tumors. *Clin Neurosurg* 25:512–539.

Matsuyama Y., Sakai Y., Katayama Y., Imagama S., Ito Z., Wakao N., Sato K., Kamiya M., Yukawa Y., Kanemura T., Yanase M., Ishiguro N. (2009) Surgical results of intramedullary spinal cord tumors with spinal cord monitoring to guide extent of resection. *Journal of Neurosurgery Spine* 10:404-1043

McCormick PC., Stein BM. (1990) Intramedullary tumors in adults. *Neurosurgery Clinics of North America* 1:609-630

McGirt MJ., Goldstein IM., Chaichana KL., Tobias ME., Kothbauer KF., Jallo GI. (2008) Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. *Neurosurgery* 63:55-60; discussion 60-51

Minehan KJ., Brown PD., Scheithauer BW., Krauss WE., Wright MP. (2009) Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:727-733

Morantz RA., Kepes JJ., Batnitzky S., Masterson BJ. (1979) Extraspinal ependymomas. Report of three cases. *J Neurosurg* 51:383–391

Morota N., Deletis V., Constantini S., Kofler M., Cohen H., Epstein FJ. (1997) The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery* 41:1327-1336

Moser FG., Tuvia J., La Salla P., Llana J. (1992) Ependymoma of the spinal nerve root: case report. *Neurosurgery* 31:962-964

N

O

Ohata K., Takami T., Gotou T., El-Bahy K., Morino M., Maeda M., Inoue Y., Hakuba A. (1999) Surgical outcome of intramedullary spinal cord ependymoma. *Acta Neurochirurgica* 141:341-346

P

Parsa AT., Lee J., Parney IF., Weinstein P., Mc Cormick PC., Ames C. (2004) Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. *J Neurooncol* 69:291–318

Pietilä TA., Stendel R., Schilling A., Krznaric I., Brock M. (2000) Surgical treatment of spinal hemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 142:879–886

Q

R

S

Sandalcioglu IE., Hunold A., Muller O., Bassiouni H., Stolke D., Asgari S. (2008) Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *European Spine Journal* 17:1035-1041

Santi M., Mena H., Wong K., Koeller K., Olsen C., Rushing EJ. (2003) Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. *Cancer* 98:554-561

Schlegel U., Weller M., Westphal M. (2003) *Neuroonkologie*. Stuttgart: Thieme

Schwartz TH., McCormick PC. (2000) Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. *J Neurooncol* 47:211-218

Schwartz TH., McCormick PC. (2000) Non-neoplastic intramedullary pathology. Diagnostic dilemma: to Bx or not to Bx. *J Neurooncol* 47:283-292

T

Tonn JC., Goetz C., Grabenbauer G.G., Wiestler O.D. (2003) Ependymome. *Der Onkologe*. Vol. 9, Issue 7:721-728. Berlin Heidelberg: Springer

U

V

von Eiselsberg A., Ranzi E. (1913) Über die chirurgische Behandlung der Hirn- und Rückenmarkstumoren. Arch Klin Chir; 102: 309–468.

von Eiselsberg A., Marburg O. (1917) Zur Frage der Operabilität intramedullärer Rückenmarkstumoren. Arch Psychiatr Nervenkrankh.; 59: 453–461.

W

Weinmann HM. (1988) Aktuelle Neuropädiatrie 1988: Aktuelle Aspekte kindlicher Schmerzen. Neurokutane Syndrome. Epilepsien und Psychiatrische Störungen. Wirbelsäulen-/Rückenmarkserkrankungen. Untersuchungen zu kognitiven Prozessen. Berlin Heidelberg: Springer

Wiesmann M., Linn J., Brückmann H. (2014) Tumoren der Wirbelsäule und des Spinalkanals. Atlas klinische Neuroradiologie. Sektion 2:215-258. Berlin Heidelberg: Springer

X

Y

Yang S., Yang X., Hong G. (2009) Surgical treatment of one hundred seventy-four intramedullary spinal cord tumors. Spine (Phila Pa 1976) 34:2705-2710

Yasargil MG., Antic J., Laciga R., De Preux J., Fideler RW., Boone SC. (1976) The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. Report of twelve cases and a review of the literature. SurgNeurol 6:141-148

Yasuoka S., Peterson HA., MacCarty CS. (1982): Incidence of spinal column deformity after multilevel laminectomy in children and adults. J Neurosurg :57: 441–445.

Z

9. Tabellen- und Bildverzeichnis

Tabellen:

Tab. 1:	Karnofsky Performance Score (KPI)
Tab. 2:	Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (NPS)
Tab. 3:	Mc Cormick Scale
Tab. 4:	Paresegrade
Tab. 5:	Patienten Charakteristika
Tab. 6:	OP-Technik und Ausmaß der Resektion
Tab. 7:	Histopathologische Befunde
Tab. 8:	Sensorische Defizite
Tab. 9:	Blasenschwäche
Tab. 10:	Schmerz
Tab. 11:	Ataxie
Tab. 12:	Spastik
Tab. 13:	Verlauf der Paresegrade vor und nach Tumorresektion
Tab. 14:	KPI im Vergleich
Tab. 15:	NPS im Vergleich
Tab. 16:	Mc Cormick Scale im Vergleich
Tab. 17:	Neurologische Behandlungsergebnisse im Vergleich präoperativ, postoperativ, Follow-Up
Tab. 18:	Komplikationen der untersuchten Patientengruppe nach Erkrankung an einem inamedullären Tumor
Tab. 19:	Univariate und multivariate Analyse der Faktoren, die für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Tumorrezidivs sprechen

Abbildungen:

- Abb. 1: Histologisches Bild von Ependymomen
- Abb. 2: Tumorlokalisierung
- Abb. 3: MRT mit Befund eines Ependymoms, präoperativer Zustand
- Abb. 4: MRT des postoperativen Zustandes (Patient aus Abbildung 3)
- Abb. 5: MRT mit Befund eines Astrozytoms, präoperativer Zustand
- Abb. 6: MRT des postoperativen Zustandes (Patient aus Abbildung 5)
- Abb. 7: Symptome im Vergleich präoperativ zu Follow-Up
- Abb. 8: Paresegrade 0-5

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stephan Felix Roderich Müller

Anschrift: St. Anna-Str. 24
96231 Bad Staffelstein
Telefon: 0176/80131210
E-Mail: sfr.mueller@web.de

Geburtsdatum und -ort: 17.06.1988 in Erlangen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Eltern: Dr. Friedrich-Wilhelm Müller, Arzt
Hiltrud Leutschaft-Müller, geb. Leutschaft, Lehrerin

Geschwister: Christoph Müller, Assistenzarzt

Schulische Ausbildung

1994-1997 Grundschule in Spardorf

1997-2007 Meranier-Gymnasium Lichtenfels, Abschluss: Abitur, Note 2,2

Berufliche Ausbildung

2007-2008 Ausbildung als Zahntechniker in Erlangen-Buckenhof bei
Zahntechnik Seltmann

04.11.2013-
31.03.2015 Vorbereitungsassistent in der Zahnarztpraxis Dr. med. dent.
Martin Kotschenreuther in Untermerzbach

01.04.2015-
31.12.2015 Vorbereitungsassistent in der Gemeinschaftspraxis Dr. med. dent.
Waldemar Fetzer MSc. und ZA Walter Fetzer in Redwitz a.d.

Rodach

01.01.2016-

heute

Angestellter Zahnarzt in der Gemeinschaftspraxis Dr. med. dent.
Waldemar Fetzter MSc. und ZA Walter Fetzter in Redwitz a.d.
Rodach

Studium

2008-2013

Universität Regensburg

Studiengang Zahnmedizin

2009

Naturwissenschaftliche Vorprüfung

2010

Zahnärztliche Vorprüfung

2013

Zahnärztliche Prüfung

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander Brawanski und Herrn PD Dr. med. Martin Proescholdt für die freundliche Überlassung des Themas und die zur Verfügung gestellten Unterlagen.

Herr PD Dr. med. Martin Proescholdt und sein Forschungsteam standen mir während der Datenerhebung und Erstellung der Statistik stets mit Rat und Tat zur Seite.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Karl-Michael Schebesch für die hervorragende Betreuung. Sein hohes Engagement und seine immerwährende Geduld haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Zahnmedizinstudium ermöglichten und mich immer unterstützt haben. Ohne ihren Rückhalt und Zuspruch in allen Phasen des Studiums und dieser Promotionsarbeit wäre dies alles nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner lieben Ehefrau Nina bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir immer zur Seite steht.