

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

**Konzepte der personalisierten Therapie von Tumoren
der Schädelbasis und des Hirnstamms**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der venia legendi der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fachgebiet der Neurochirurgie

vorgelegt von
Dr. med. Walter Thomas Rachinger
geboren in Pappenheim

2017

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn (verantwortlicher Mentor)

Privatdozent Dr. med. Christian Schichor

Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

In Liebe meiner Frau Banafscheh

In Dankbarkeit meinem Vater Walter senior

In Erinnerung meiner Mutter Marie

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	5
II. Eigene Arbeiten	11
Prognostische Faktoren bei Chordomen der Schädelbasis	11
Evaluation der [⁶⁸ Ga]-DOTATATE-PET-Bildgebung in der Diagnostik von Meningeomen	14
Einsatz der intraoperativen Computertomographie und Neuronavigation bei Orbitatumoren	17
Stellenwert der stereotaktischen Biopsie zur Charakterisierung von Hirnstammläsionen	20
Risikoadaptierte Therapie zystischer Kraniopharyngeome	23
III. Zusammenfassung	27
IV. Ausblick	28
V. Literaturverzeichnis	30
VI. Eigene Publikationen zu diesem Thema	38
VII. Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung	39
IX. Danksagung	42

I. EINLEITUNG

Die Schädelbasis ist mosaikartig aus verschiedenen Knochen zusammengesetzt und geht über in den Gesichtsschädel, den Nasen-Rachenraum und über das Foramen magnum in den Spinalkanal der Halswirbelsäule (73, 81). Besondere Bedeutung haben die Öffnungen der Schädelbasis (Foramina), durch die die Gehirn-versorgenden Gefäße wie die Arteria carotis interna als auch die Hirnnerven durchtreten (50). Durch die größte Öffnung, das Foramen magnum, verlässt der Hirnstamm den Schädel und setzt sich nach kaudal nahtlos in das Rückenmark fort. Der Hirnstamm ist der am weitesten basal gelegene Hirnabschnitt. Er wird eingeteilt in Medulla oblongata (verlängertes Mark), Pons (Brücke) und Mesencephalon (Mittelhirn) (10).

Tumore in diesem Bereich können gegliedert werden in 1.) die eigentlichen Schädelbasistumore, die Ihren Ursprung in der Schädelbasis selbst haben oder sie infiltrieren, 2.) Tumoren, die schädelbasisnah liegen und deshalb zur operativen Entfernung einen Zugang durch die Schädelbasis benötigen und 3.) Tumore des Hirnstammes.

1.) Schädelbasistumore im engeren Sinne:

- Meningeome: sie gehen von den Deckzellen der Arachnoidea aus. Sie sind die häufigsten primären intrakraniellen Tumore mit einer Inzidenz von 13 /100000 Einwohner (64).
- Chordome: sie bilden sich aus Überresten der Chorda dorsalis. Die Inzidenz beträgt 0,8/1000000 Einwohner. Chordome haben einen Anteil von 1-4% an allen malignen Knochentumoren (93).
- Chondrosarkome: sie sind in der Regel langsam wachsende maligne Knochentumore und machen etwa 6% aller Schädelbasistumore aus (53).

- Ästhesioneuroblastome: sie gehen vom Neuroepithel der Riechschleimhaut aus. Ihr Anteil an allen Schädelbasismalignomen beträgt etwa 1-6% mit einer Inzidenz von 0,4/1000000 Einwohner (87).
- Karzinome der Nasen- und Nasennebenhöhle: deren häufigster Tumor ist das Plattenepithelkarzinom, gefolgt von Adenokarzinomen mit einem Anteil von 10-20% und noch seltener Nasopharynxkarzinomen. Die Inzidenz dieser Tumore liegt bei 1,5/100000 Einwohner (11, 34).

2.) Tumore, deren operative Resektion aufgrund ihrer Lage einen Zugang durch die Schädelbasis erfordern:

- Hypophysenadenome: sie gehen von Parenchymzellen der Hypophyse aus und machen 10-15% aller intrakraniellen Tumore aus (1). Die maligne Form ist das Hypophysenkarzinom, das histologisch als atypisches Hypophysenadenom mit Nachweis von Metastasen definiert ist. Diese sind jedoch mit 0,2% aller Hypophysentumore sehr selten (36).
- Kraniopharyngeome (Erdheim-Tumor): sie setzen sich aus Zellresten des Ductus craniopharyngeus zusammen und haben einen Anteil von 1-5% aller intrakraniellen Tumore (76).
- Rathkezysten: diese Fehlbildungen aus Resten der Rathketasche sind meist asymptomatisch und finden sich in Autopsiestudien in bis zu 22% der Fälle (97).
- Optikusgliome: sie machen 3-5% aller kindlichen intrakraniellen Tumore aus und sind in 11-30% der Fälle mit der Neurofibromatose Typ I assoziiert (18, 85).
- Neurinome (Schwannome): sie bilden sich aus den Schwannschen Zellen und nehmen einen Anteil von 8% aller intrakraniellen Tumore ein. Bei Tumoren im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels ist der Anteil sogar 85% (77). Von den Neurinomen sind die Neurofibrome abzugrenzen, die sich ebenfalls von den

Schwannschen Zellen ausbilden, jedoch einen deutlich höheren Bindegewebsanteil besitzen.

- Hämangioperizytome (Solider fibröser Tumor): sie sind sehr zellreiche und stark vaskularisierte, mesenchymale Tumore. Mit 0,4% aller primären Hirntumore sind sie sehr selten (32).
- Paragangliome: diese neuroendokrinen Tumore entstehen aus einem autonomen Ganglion des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems. 0,5% aller Kopf und Hals Tumore sind Paragangliome (61).
- Epidermoid- und Dermoidzysten: sie zählen zu den monodermalen Geschwulsten. Die Epidermoidzyste entsteht aus Einschlüssen der Epidermis während des Neuralrohrverschlusses und ist mit 1% aller intrakraniellen Tumore sehr selten (44). Mit 0,7% ist die aus dermalen Schichten entstehende Dermoidzyste noch seltener und ist im Bereich der Teratome einzuordnen (47).
- Cholesteatome: diese kongenitalen Einwucherungen von mehrschichtig verhornendem Plattenepithel im Mittelohr sind histologisch dem intraduralen Epidermoid verwandt. Ihre Inzidenz beträgt zwischen 3 und 12/100000 Einwohner (83).

3.) Zu den Tumoren des Hirnstammes gehören:

- Gliome: deren Lokalisation im Hirnstamm ist mit 2% aller intrakraniellen Gliome sehr selten (49).
- Metastasen: obwohl intrakranielle Metastasen relativ häufig vorkommen, ist eine Lokalisation im Hirnstamm mit einem Anteil von 3-5% sehr selten (29).
- Cavernome: sie sind gutartige Gefäßmißbildungen. Etwa 20% aller cerebralen Cavernome sind im Hirnstamm lokalisiert (57).
- Lymphome: sie entstehen durch monoklonales Wachstum von lymphatischen Zellen. 8% aller Lymphome des ZNS sind im Hirnstamm lokalisiert.

Die komplexe Anatomie von Schädelbasis und Hirnstamm sowie die unterschiedliche Biologie, lokale Aggressivität und Rezidivwahrscheinlichkeit der oben angeführten Tumore in diesem Bereich erfordern individuell angepasste diagnostische und therapeutische Schritte (3, 8, 15, 16, 90). Je nach Komplexität der jeweiligen Erkrankung erfolgt eine singuläre Therapie (operative Resektion, Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine Strahlentherapie) bzw. Kombinationen dieser Verfahren. Bei diesen Tumorerkrankungen ist neben der Effizienz der Behandlung auch der Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel, wobei im Einzelfall eine Balance zwischen Aggressivität der Therapie zur Tumorkontrolle und dem Funktionserhalt anzustreben ist.

Neben der Operation stellt die perkutane Strahlentherapie in einigen Fällen eine ergänzende oder alternative Behandlungsmöglichkeit dar (9, 19, 80). Bei den Standardformen der Strahlentherapie werden Photonen eingesetzt. Im Gegensatz dazu werden bei der noch nicht vollständig evaluierten Partikelbestrahlung Protonen oder Schwerionen eingesetzt. Partikel ermöglichen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften eine gegenüber der Strahlentherapie mit Photonen veränderte und besonders präzise räumliche Dosisverteilung. Die Strahlentherapie mit Photonen wird unterteilt in die konventionelle Strahlentherapie, bei der fraktioniert über mehrere Sitzungen die Gesamtdosis von in der Regel 54 Gy auf viele kleine Einzeldosen (1,8-2 Gy) aufgeteilt wird, und der Radiochirurgie, bei der einzeitig oder auf wenige Sitzungen verteilt (hypofraktioniert) eine Höchstdosis (abhängig von den Dosisbeschränkungen der jeweiligen Risikostrukturen: optisches System 10 Gy; Hirnstamm 15 Gy) abgegeben wird (28). Die Strahlentherapie mit Photonen wird bei allen Tumorentitäten eingesetzt. Der Einsatz der Partikelbestrahlung ist derzeit nur auf wenige Tumorarten, wie Chordome oder Chondrosarkome begrenzt. Abhängig von der Tumorentität kommen bei bösartigen Tumoren häufig auch diverse Antikörper-, Immun- und Chemotherapie-Protokolle zum Einsatz. Ziel dieser Therapieformen ist es Tumorzellfunktionen zu stören, die für die Zellteilung oder die Überlebensfähigkeit der Tumorzellen erforderlich sind (20).

Die histologische Charakterisierung des Tumors, die exakte Bestimmung seiner Ausdehnung und die Identifikation prognostischer Faktoren sind die notwendigen Grundlagen eines personalisierten und effizienten, risikoadaptierten Behandlungskonzeptes. Über die histologische Beschreibung hinaus fordert die neue WHO-Klassifikation der ZNS-Tumore von 2016 (52) bei diversen Entitäten auch die Bestimmung des genetischen Profils, weil der klinische Verlauf und das Ansprechen auf die jeweiligen Therapieansätze innerhalb dieser molekularen Subgruppen stark differiert (35). So ist beispielsweise das Vorhandensein einer MGMT-Promotor-Methylierung oder einer IDH1/2-Mutation prognostisch günstig bei Patienten mit Gliomen (84, 96). Auch haben Patienten mit Medulloblastomen, bei denen der Wnt-Signalweg aktiviert ist, mit den gängigen Standardtherapien eine exzellente Heilungschance (71).

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation neurochirurgischer Konzepte in der Behandlung von Tumoren der Schädelbasis und des Hirnstammes unter Einbeziehung radiologischer und nuklearmedizinischer Daten in die Operationsplanung.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wurden untersucht:

- prognostische Faktoren von Chordomen im Bereich der Schädelbasis, die die spätere Behandlung und Nachsorge beeinflussen können. Hier wurden molekulare Marker und Patienten-individuelle Faktoren untersucht.
- prä- und postoperative nuklearmedizinische Untersuchungsmodalitäten (hier: [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET) bei der Therapieplanung von Meningeomen der Schädelbasis. Die PET-Daten sollten intraoperativ anhand von navigationsgestützten Proben evaluiert werden und mit histologischen Marker-Expressionsmustern korreliert werden.
- die intraoperative Bildgebung (Computertomographie) - in Kombination mit der Neuronavigation und der präoperativen [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET bei Meningeomen im Bereich der Orbita. Anhand der komplexen Lagebeziehung dieser Tumore zur vorderen

Schädelbasis sollte evaluiert werden, in wie weit das intraoperative CT die Radikalität der Tumorresektion verbessern kann.

- die prätherapeutische Diagnostik von Hirnstammläsionen, bei denen eine rein bildgebende Diagnostik alleine nicht ausreicht und eine operative Resektion nicht immer zielführend ist. Zu diesem Zweck wurde der Stellenwert der stereotaktisch geführten Biopsie von Hirnstammtumoren analysiert. Diese Arbeit konzentrierte sich auf die Untersuchung von Tumoren erwachsener Patienten, da sie sich von den häufiger vorkommenden pädiatrischen Hirnstammtumoren in Biologie, Einteilung und Verhalten komplett unterscheiden (40, 48). Jedoch gewinnt durch die neue WHO-Klassifikation und durch aktuelle Studiendaten das molekulare Profil von Hirnstammtumoren auch bei Kindern an Bedeutung (35, 71, 95).
- die stereotaktisch geführte Punktion von zystischen Kraniopharyngeomen. Hier wurde die stereotaktisch geführte permanente Anlage eines inneren Drainagesystems als therapeutische Option im Vergleich zur offenen, transkraniellen oder transsphenoidalen Resektion untersucht.

II. Eigene Arbeiten

Prognostische Faktoren bei Chordomen der Schädelbasis

Rachinger W, Eigenbrod S, Dützmann S, Simon M, Feigl GC, Kremenevskaja N, Kretzschmar H, Zausinger S, Kreth FW, Thon N, Tonn JC. Male sex as a risk factor for the clinical course of skull base chordomas. *J Neurosurg*. 2014 Jun;120(6):1313-1320.

Chordome haben ihren Ursprung in nicht zurückgebildeten Resten der Chorda dorsalis (16). Die Chorda dorsalis bildet sich in der 3. Embryonalwoche, wenn sich Zellen, nachdem sie sich in den Primitivknoten eingestülpt haben, auf der medianen Linie nach kranial verschieben und somit den Chordafortsatz bilden (39, 75). Aus dem auf Höhe der Chorda dorsalis gelegenen paraaxialen Mesoderm wird das chordale Chondrocranium gebildet (39, 75). Durch enchondrale Ossifikation entsteht schließlich die Schädelbasis (39). In der Wirbelsäule bleibt die Chorda im Bereich der Zwischenwirbelscheiben (Bandscheiben) erhalten und wandelt sich in den Nucleus pulposus um, welcher von Fasern des Anulus fibrosus umgeben wird (39, 75). Normalerweise verschwindet die Chorda im Bereich der Wirbelkörper und an der Schädelbasis (39). Nicht zurückgebildetes Chordagewebe, welches sich im Nucleus pulposus und im Ligamentum apicis dentis oder ektop in der Sphenooccipitalregion, dem dorsalen Nasopharynx, in der Knochensubstanz der Wirbelkörper oder im umliegenden Gewebe findet, kann Ausgangspunkt eines Tumors sein. Chordome können deshalb vom Clivus bis zum Os sacrum auftreten (39).

Chordome stellen zusammen mit den Chondrosarkomen einen Großteil der primären Knochentumore der Schädelbasis dar. Insgesamt sind Chordome der Schädelbasis sehr selten. Sie machen etwa 0,1% aller intrakraniellen Tumore aus (3, 54). Obwohl sie als langsam wachsende, gutartige Tumoren eingestuft werden, ist der klinische Verlauf von Patienten mit Chordomen oft sehr schlecht, da sie lokal destruierend wachsen und im Bereich der Schädelbasis neurovaskuläre Strukturen ummauern können (3, 15, 16, 90). Eine Kompletresektion scheint den klinischen Verlauf zu begünstigen (3, 41). Jedoch ist eine Kompletresektion aufgrund enger anatomischer Verhältnisse und dem infiltrativen

Wachstumsverhalten meist nicht möglich. In diesen Fällen wird eine adjuvante Strahlentherapie an die Operation angeschlossen (9, 19, 80).

Trotz dieser multimodalen Therapiekonzepte sind Chordome im Bereich der Schädelbasis auch heute noch schwierig zu kontrollieren. In einer Metaanalyse zwischen 1999 und 2009 von klinischen Studien mit Chordomen wurde das 5-Jahres-progressionsfreie Intervall bestimmt. Es lag im Median bei 50,8% (15%-80%) (21). Bisher ist wenig über die Tumorbilogie und über prognostische Faktoren bekannt. In einer der ersten Studien, die biologische Marker an Chordomen untersuchte, wurde proklamiert, dass die Cadherin-Expression den klinischen Verlauf beeinflusst (89). In dieser Studie wurde an 51 Paraffin- und 17 Kryopräparaten von Patienten mit Chordomen die Expression von E- und N-Cadherin untersucht und mit den klinischen Verläufen der jeweiligen Patienten verglichen. Es wurde postuliert, dass Patienten mit Chordomen, in denen die N-Cadherin-Expression hoch- und die E-Cadherin-Expression herunterreguliert ist, ein 3-fach erhöhtes Risiko haben, ein Tumorrezidiv zu erleiden und ein 10-fach erhöhtes Sterberisiko haben (89).

Zur Überprüfung dieses Ergebnisses haben wir deshalb in einer Studie unter der Federführung der Neurochirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Verbund mit den Neurochirurgischen Kliniken der Universitäten Bonn, Erlangen, Frankfurt und Tübingen alle Patienten, die zwischen 1996 und 2008 an einem Clivuschordom behandelt wurden, retrospektiv untersucht (67). Hauptfokus dieser Arbeit lag dabei auf der Identifikation von prognostischen Faktoren anhand des klinischen Verlaufs unter Berücksichtigung unterschiedlicher Therapieregime sowie der Expression von Cadherin. Insgesamt konnten 47 Patienten (26 Männer und 21 Frauen) eingeschlossen werden. Dabei zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied in den Patienten- und Tumorbezogenen Charakteristika. Eine operative Kompletentfernung konnte nur bei 7 Patienten erreicht werden. 28 von 40 Patienten mit Resttumor und 2 von 7 Patienten mit Kompletentfernung erhielten eine adjuvante Behandlung (22 Protonenbestrahlung, 3 konventionelle Bestrahlung und 5 Radiochirurgie). Während des medianen Beobachtungszeitraumes von 5,2 Jahren kam es bei 26 Patienten zu einem Tumorprogress,

an dem 8 Patienten im Verlauf verstarben. Das mediane progressionsfreie Intervall war signifikant niedriger bei männlichen Patienten als bei weiblichen (PFS: 4,8 Jahre versus 9,8 Jahre, $p=0,04$).

Wir konnten zeigen, dass das Ausmaß der Tumorentfernung mit einem verlängertem Überleben korreliert ($p=0,04$). Auffällig war, dass männliche Patienten, obwohl bei ihnen häufiger eine Komplettresektion erreicht wurde, dennoch ein signifikant schlechteres medianes Gesamtüberleben aufwiesen ($p=0,03$).

In der immunhistologischen Untersuchung konnte eine inverse Korrelation zwischen N- und E-Cadherin nachgewiesen werden ($p=0,0001$). Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern und zwischen neu diagnostizierten und Rezidiv-Tumoren. Eine Korrelation zwischen N- und E-Cadherin-Expression und dem klinischen Verlauf, wie sie in der Studie von Triana et al. beschrieben wurde, konnte durch unsere Arbeit nicht verifiziert werden (89). Im Gegensatz zu unserem Studiendesign war diese Studie monozentrisch aufgebaut. Die Anzahl der untersuchten Proben war zwar im Vergleich zu unserer Studie etwas höher. Allerdings wurden die Proben an einer insgesamt niedrigeren Anzahl an Patienten gewonnen, so dass die Fragestellung durch die Arbeitsgruppe von Triana an einem homogeneren Kollektiv untersucht wurde. Zudem erhielten wir in einer Kontaktaufnahme mit dem dortigen Labor die Information, dass ein Versuch der Reproduktion dieser Daten misslang. Auch konnte bisher keine weitere Studie eine Korrelation zwischen N- und E-Cadherin-Expression und dem klinischen Verlauf bei Patienten mit Chordomen herstellen.

Somit konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit Schädelbasischordomen das Geschlecht und nicht die Cadherin-Expression ein unabhängiger prognostischer Faktor sowohl für das progressionsfreie Intervall als auch für das Gesamtüberleben zu sein scheint. Die Ergebnisse dieser Studie sollten in einer kontrollierten prospektiven Studie überprüft werden. Ein geschlechterspezifischer Unterschied bezüglich der Prognose ist auch bei anderen Tumorentitäten, wie beim Blasenkarzinom, beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Mammakarzinom, bekannt (27, 56, 60). Möglicherweise muss dies in die

Therapieentscheidung mit eingebracht und männliche Patienten mit Clivuschordomen einer aggressiveren Therapie zugeführt werden.

Evaluation der [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET-Bildgebung in der Diagnostik von Meningeomen

Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, Schüller U, Schichor C, Thon N, Tonn JC. Increased [⁶⁸Ga]-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med*. 2015 Mar;56(3):347-353.

Meningeome repräsentieren etwa 20% der intrakraniellen Tumore (22). Es ist bereits bekannt, dass alle Meningeome den Somatostatin Rezeptor 2 (SSTR2) exprimieren (24). Die Standardtherapie von Meningeomen ist die mikrochirurgische Resektion (94). Alternativ oder ergänzend kommen auch die Radiochirurgie oder die Strahlentherapie zum Einsatz (17, 63). Bisher stand zur therapeutisch notwendigen Bestimmung des Bestrahlungsvolumens nur die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. In Fällen infiltrativen Wachstums oder in der Rezidivsituation ist die MRT-Bildgebung unter anderem aufgrund einer unspezifischen Kontrastmittelaufnahme in der Beurteilbarkeit eingeschränkt und die Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und Narbengewebe erschwert. Aufgrund der hohen Expression von SSTR2 in Meningeomen wird zur Detektion und zur Bestimmung des Bestrahlungsvolumens die Bildgebung mit Somatostatin Rezeptor Liganden genutzt. Hierbei zeigt das Somatostatin Analogon [DOTA0, Tyr3]-octreotate (DOTATATE) eine hohe Affinität zu SSTR2 (37, 72). Markiert mit dem Nuklid ⁶⁸Gallium (⁶⁸Ga) wird DOTATATE in der Positronemissionstomographie (PET) zur Bestrahlungsplanung von Meningeomen eingesetzt (2, 30, 38, 55).

In einer prospektiven Studie wurde erstmals eine systematische, korrelative Analyse zwischen Histopathologie, SSTR2-Expression und der Aufnahme von [⁶⁸Ga]-DOTATATE durchgeführt (70).

Hierfür wurden zwischen Oktober 2010 und Oktober 2013 21 Patienten (8 männlich, 13 weiblich) eingeschlossen. Bei 9 Patienten lag eine Rezidivsituation vor. 12 Patienten hatten neu diagnostizierte Tumore. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten präoperativ eine MRT

und eine [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET-Untersuchung. Beide Modalitäten wurden fusioniert und in die intraoperative Neuronavigation eingespielt. Während der Operation konnten mit Hilfe dieser Navigationsdaten anatomisch genau zugeordnet Gewebeproben entnommen werden. Die jeweiligen Entnahmepunkte wurden intraoperativ dokumentiert (Screenshot). Die Gewebeproben wurden histopathologisch untersucht und die SSTR2-Expression immunhistochemisch bestimmt. Die histopathologische Auswertung und semiquantitative Bestimmung der SSTR2-Expression erfolgte verblindet für die PET-Daten unabhängig durch zwei erfahrene Neuropathologen. Diese teilten die Expression in 4 Kategorien ein:

- 0-25% SSTR2 positive Zellen „keine/schwache Färbung“ (Kategorie 1)
- 26-50% „milde/mäßige Färbung“ (Kategorie 2),
- 51-75% „moderate Färbung“ (Kategorie 3)
- 76-100% „starke Färbung“ (Kategorie 4).

In der histopathologischen Auswertung konnten bei 16 Patienten WHO I° Meningeome diagnostiziert werden. In 4 Fällen wurde ein atypisches Meningeom WHO II° und in einem Fall ein anaplastisches Meningeom WHO III° festgestellt.

In der [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET-Untersuchung konnte jeder entnommenen Probe ortsgenau der entsprechende maximale Standard Uptake Value (SUVmax) zur Bestimmung der regionalen Radioaktivitätskonzentration zugeordnet werden. Die Auswertung der PET Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Nuklearmediziner verblindet für die neuropathologische Diagnose. Einem erfahrenen Neuroradiologen wurden, ebenfalls verblindet für PET- und Neuropathologie-Befund, die intraoperativen MRT-Navigations-Screenshots (s.o.) zur Beurteilung (Tumor, tumorfreie Region/Narbe) vorgelegt.

Die Datenanalyse erfolgte pro Gewebeprobe, nicht patientenweise. 115 Proben konnten ausgewertet werden. 81 Proben zeigten in der histopathologischen Untersuchung Tumorgewebe (davon 43 aus Rezidivgewebe), 34 Proben waren tumorfrei (15 Narbengewebe, 8 Dura, 1 Knochen).

Die neuroradiologische Auswertung ergab einen Tumorverdacht in 76 Screenshots. 39 Screenshots wurden als tumorfrei interpretiert. Die radiologische Diagnose stimmte in 86 von

115 (74,8%) Proben mit der histopathologischen Diagnose überein. Dies bedeutete für die MRT eine Sensitivität von 79,0% und eine Spezifität von 64,7% bei der Unterscheidung von Tumor zu tumorfreiem Gewebe. Der positive prädiktive Wert für die MRT lag bei 84,2%. Diese Werte unterschieden sich nicht für neu diagnostizierte und Rezidiv-Tumore.

Die Auswertung der PET Untersuchung ergab einen medianen SUVmax von 6,6 (0,1-106,6). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der histopathologischen Diagnose und dem SUVmax für [⁶⁸Ga]-DOTATATE mit hoher Trennschärfe zwischen Tumor und tumorfreiem Gewebe (medianer SUVmax: 10,1 vs. 1,2; $p < 0,001$). Dagegen zeigte sich kein Unterschied zwischen neu diagnostizierten und Rezidiv-Tumoren, auch nicht zwischen Meningeomen WHO I° und WHO II und III.

Durch die Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse (Grenzwertoptimierungskurve) konnte ein SUVmax Schwellenwert von 2.3 bestimmt werden, der dichotomisiert zwischen Tumor und Nichttumorgewebe unterscheidet. Bei diesem Schwellenwert ergab sich für die [⁶⁸Ga]-DOTATATE–PET Untersuchung eine Sensitivität von 90,1%, eine Spezifität von 73,5% und ein positiver prädiktiver Vorhersagewert von 89,0%.

Die Ergebnisse der PET-Untersuchung und des MRTs waren kongruent in 72 von 81 (88,9%) Tumorproben und in 29 von 34 (85,3%) tumorfreien Proben. Die Sensitivität, Tumorgewebe zu erkennen, war für das PET signifikant höher als für die MRT (90,1% versus 79,0%, $p = 0,049$). Dies zeigte sich sowohl bei neu diagnostizierten (92,3% versus 79,5%, $p = 0,039$) als auch bei Rezidiv-Tumoren (88,1% versus 76,7%, $p = 0,045$). Zusätzlich konnte die PET-Untersuchung 9 weitere und distante Läsionen nachweisen, die für ein Meningeom typische Tracer-Aufnahme zeigten. In 5 Fällen konnten diese Läsionen dann auch im Rahmen einer Nachbefundung in der entsprechenden MRT retrospektiv nachvollzogen werden, die anderen 4 Läsionen konnten auch posthoc nicht durch die MRT detektiert werden.

Nach der immunhistochemischen Klassifikation der SSTR2-Expression wurden 42 Proben als Grad 1, 16 als Grad 2, 27 als Grad 3 und 30 als Grad 4 eingeordnet. Es konnte gezeigt

werden, dass eine erhöhte SSTR2-Expression mit Tumorgewebe ($p < 0,001$) und dem dichotomisierten SUVmax ($p = 0,008$) korreliert war.

Mit dieser Arbeit wurden zum ersten Mal für das [^{68}Ga]-DOTATATE-PET, die Traceraufnahme ortsgenau mit MRT, dem histopathologischen Befund und der immunhistologischen SSTR2-Expression korreliert und validiert. Die beste Unterscheidung zwischen Tumor und tumorfreien Gewebe gelang bei einem SUVmax von 2,3. [^{68}Ga]-DOTATATE-PET hatte zur Detektion von vitalem Meningeomgewebe eine höhere Sensitivität als die MRT. Die [^{68}Ga]-DOTATATE-PET-Untersuchung stellt somit eine sehr sensitive und aussagekräftige Ergänzung zur MRT dar. Die Information zur Ausdehnung der meningeominfilierten Gewebe ist für die Planung sowohl von mikrochirurgischer Resektion als auch für die Volumenplanung in der Strahlentherapie von großer Bedeutung. Darüber hinaus ist diese Methode bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Tumorrezidiv und unspezifischer Kontrastmittelanreicherung im Narbengewebe bei vorbehandelten Patienten sehr hilfreich.

Einsatz der intraoperativen Computertomographie und Neuronavigation bei Orbitatumoren

Terpolilli NA*, **Rachinger W***, Kunz M, Thon N, Flatz WH, Tonn JC, Schichor C. Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography. J Neurosurg. 2015 Nov;13:1-9. (*equally contributed authors)

Die Behandlung von Tumoren der Schädelbasis mit Orbitabeteiligung bedeutet eine große Herausforderung aufgrund ihrer Anatomie und der Nähe zu funktionell wichtigen Strukturen wie den Sehnerven, den Nerven der Okulomotorik (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis und Nervus abducens) oder auch der Arteria carotis interna. Auch können knochenbildende Tumoranteile die normale Anatomie verschieben (74, 86). Die mikrochirurgische Resektion gilt bei diesen Tumoren als wichtigste Behandlungsoption (74). Das Ziel der Operation sollte ein maximales Resektionsausmaß bei Erhalt aller neurologischen Funktionen sein. Mit Hilfe der intraoperativen Bildgebung wie der

intraoperativen Computertomographie (iCT) soll ein vorher geplantes Resektionsergebnis kontrolliert werden. Durch die intraoperative Computertomographie kann zudem die Neuronavigation auch während des Eingriffes aktualisiert referenziert werden (88, 91).

Ziel dieser Studie war die Evaluation der Einsetzbarkeit der intraoperativen Computertomographie und der Neuronavigation bei Schädelbasistumoren mit Beteiligung der Orbita oder des Sehnerves und die Abschätzung des möglichen Vorteils der Methode.

Zwischen Oktober 2008 und Dezember 2013 wurde bei 52 Patienten mit Tumoren, die die Orbita involvierten, eine Operation mit Hilfe der intraoperativen Computertomographie (iCT) und der Neuronavigation durchgeführt. Bei 23 Patienten wurde während der Operation ein zweiter iCT Scan erforderlich. Diese 23 Patienten (21 weiblich, 2 männlich) wurden in die Analyse eingeschlossen. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 49 Jahre. Bei neun dieser 23 Patienten (23%) lag eine Rezidivsituation mit mindestens einer Voroperation vor.

Die häufigsten Symptome bei stationärer Aufnahme waren eine Visusstörung oder eine Gesichtsfeldeinschränkung (10/23, 43,5%), ein Exophthalmus (13/23, 56,6%) und eine Doppelbildsymptomatik (10/23, 43,5%). Jedoch lag nur bei 2 Patienten eine manifeste Augenmuskelparese vor (Nervus abducens, 1/23, 4,3%; Nervus oculomotorius und Nervus trochlearis, 1/23, 4,3%). In den anderen Fällen war die Augenbewegung durch eine Proptosis beeinträchtigt. Weitere Symptome waren Kopfschmerzen und Deformitäten der Schädelkalotte.

Die meisten Tumoren waren im Bereich des Keilbeinflügels lokalisiert. Bei 14 Patienten (60,9%) war der Tumor dabei in die Orbita eingewachsen. Bei 6 Patienten (26,1%) hatte der Tumor die Orbita nicht invadiert, jedoch zu einer Kompression des Nervus opticus oder einer Einengung des Optikuskanals geführt. Bei 3 Patienten (13%) lag der Tumor rein in der Orbita oder im Optikuskanal.

Die Neuronavigation konnte erfolgreich bei allen Operationen eingesetzt werden. Bei 21/23 Patienten (91,3%) wurde der initiale CT-Scan („Baseline-Scan“) mit einem präoperativ durchgeführten MRT-Datensatz fusioniert. In 5 Fällen (21,7%) wurden für die

Neuronavigation ein präoperativer MRT-Datensatz und ein DOTATATE-PET Datensatz fusioniert. Bei 2 Patienten wurde die Neuronavigation nur anhand des CT-Datensatzes ausgeführt. Das Ausführen des initialen Baseline-Scans und der Referenzierung der Neuronavigation dauerte maximal 15 Minuten. Die durchschnittliche Strahlenbelastung lag bei $62,7 \pm 3,2$ mGy. Der zweite iCT Scan zur Resektionskontrolle wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Auch hier dauerte die Durchführung des Scans in keinem Fall länger als 15 Minuten. Die durchschnittliche Strahlenbelastung lag hier bei $62,7 \pm 3,7$ mGy.

Der erhobene Datensatz wurde in axialen Schichten mit 1 mm Schichtdicke im Weichteil- und Knochenfenster rekonstruiert und in die Neuronavigation importiert und fusioniert. Die Bildqualität erwies sich in Bezug auf knöcherne Strukturen als exzellent. Bei Weichteilstrukturen war die Bildqualität gut. Artefakte entstanden durch die Pins der Kopffixierung in der Mayfield-Klemme. Da der Kopf so fixiert wurde, dass diese Pins außerhalb des relevanten Bereichs lagen, spielten die Artefakte bei der Nutzung der Neuronavigation keine Rolle. Nach der Kraniotomie verschlechterte sich die Bildqualität im Weichteilfenster durch verstärkte Luft-Oberflächen-Artefakte. Im Knochenfenster zeigte sich dies nicht, so dass die Verwendung und Genauigkeit dieses Navigationssystems nicht gestört war.

Nach der Evaluation des CT Scans wurde die Tumorresektion in 11 Fällen (47,8%) beendet, da das zuvor geplante Operationsziel durch das intraoperative CT bestätigt wurde. In den 12 anderen Fällen wurde die Resektion fortgeführt. Davon zeigte sich in 6 Fällen noch Tumorgewebe, das für den Operateur in situ nicht sichtbar war. Bei 3 Fällen zeigte das intraoperative CT Tumorgewebe, das in der Baseline-Untersuchung durch Überlagerung der knöchernen Tumoranteile nicht zu erkennen war. Der intraoperative Scan zur Resektionskontrolle war insbesondere bei knöchernen Tumoranteilen hilfreich. Bei 5 von 12 Patienten (41,7%) wurde die Resektion fortgeführt, da sich radiomorphologisch eine unzureichende Dekompression des Sehnerves zeigte.

Histopathologisch zeigte sich bei 19 Patienten (82,6%) ein Meningeom WHO I°, bei einem Patienten ein Chondrosarkom WHO II° (4,3%), bei zwei Patienten ein Sarkom (8,7%) und bei

einem weiteren Patienten ein Neurinom WHO I° (4,3%). Es kam postoperativ zu keinem neuen Defizit im Bereich der Hirnnerven.

Drei Monate nach Operation zeigte sich bei 82,6% der Fälle ein stabiler oder sogar verbesserter Visus- und Gesichtsfeldbefund. Bei 11/13 Patienten war der präoperativ bestandene Exophthalmus behoben oder zumindest signifikant verbessert. Im Beobachtungszeitraum kam es nur bei 2 Patienten mit Meningeom WHO I° zu einem Tumorrezidiv (4,5 Jahre und 4,9 Jahre nach der initialen Operation).

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Computertomographie eine zuverlässige und hilfreiche Methode zur Kontrolle des Resektionsausmaßes darstellt und somit das Ausmaß einer maximal sicheren Resektion verbessern kann.

Stellenwert der stereotaktischen Biopsie zur Charakterisierung von Hirnstammläsionen bei Erwachsenen

Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Oct;80(10):1134-1139.

Hirnstammgliome machen etwa 2% aller Hirntumore beim Erwachsenen aus (49). Im Vergleich zu Hirnstammgliomen bei Kindern ist weniger über das biologische Verhalten, prognostische Faktoren und therapeutische Strategien bekannt. Aufgrund der hohen funktionellen Bedeutung des Hirnstammes halten viele Autoren eine Biopsie für zu gefährlich (4, 5, 31) und treffen Behandlungsentscheidungen nur auf Grundlage der MRT (23). In der Literatur können Hirnstammgliome aufgrund von MRT-Charakteristika in zwei Untergruppen eingeteilt werden. Zum einen gibt es fokale Hirnstammgliome, die gut abgegrenzt sind, weniger als 50% des axialen Durchmessers des Hirnstammes einnehmen und in den meisten Fällen Kontrastmittel aufnehmen. Im Gegensatz dazu zeigen diffuse Hirnstammgliome keine gute Grenze zum gesunden Normalgewebe, nehmen mehr als 50% des axialen Durchmessers des Hirnstammes ein und nehmen selten oder nur spärlich Kontrastmittel auf. Nach dieser Einteilung werden fokale Hirnstammgliome meist als

pilozytische Astrozytome und somit als gutartig interpretiert. Diffuse Hirnstammgliome werden in der Regel als maligne eingestuft (23). Aufgrund der zunehmenden Bedeutung molekularer Marker für die Therapieentscheidung, insbesondere mittlerweile auch bei Gliomen des Hirnstamms, wird die Notwendigkeit einer bioptischen Diagnostik vermehrt gesehen (13, 62).

In einer prospektiven Studie haben wir den Stellenwert und die Aussagekraft der MRT zur Diagnostik von Hirnstammgliomen untersucht (68). Hierfür wurde zwischen April 1998 und September 2007 bei allen erwachsenen Patienten mit Verdacht auf ein Hirnstammgliom eine stereotaktische Probenentnahme durchgeführt. Die Befundung der prä-interventionellen MRT-Aufnahmen erfolgte durch einen erfahrenen Neuroradiologen verblindet für den histologischen Befund der Biopsie analog zu den aktuellen radiologischen Richtlinien charakterisierte er die Tumoren in zwei Gruppen nach oben genannten Kriterien in fokale und diffuse Gliome. Die neuroradiologisch erhobenen Befunde wurden dann mit den histopathologischen Ergebnissen der stereotaktischen Biopsie verglichen.

Es konnten 46 Patienten (25 Männer und 21 Frauen) in die Studie eingeschlossen werden. Das Alter der Patienten reichte von 18 bis 78 Jahre. Der mediane Beobachtungszeitraum war 17 Monate (1-91 Monate). Es erfolgten insgesamt 49 stereotaktische Prozeduren, da bei 3 Patienten die Biopsie aufgrund einer unklaren neuropathologischen Diagnose wiederholt werden musste. In 41 Fällen wurde ein frontaler extraventrikulärer Zugang verwendet, in 8 Fällen ein suboccipitaler transpedunculärer Zugang. Permanente Komplikationen traten dabei nicht auf. Nach einer stereotaktischen Prozedur kam es zu einer Wundheilungsstörung, die ohne weitere operative Revision abheilte. Bei einem weiteren stereotaktischen Eingriff kam es zu einer postoperativ transienten Verschlechterung einer bereits bestehenden Ataxie. Die Morbidität der stereotaktischen Probeentnahme betrug insgesamt 2,5%. Die neuropathologische Diagnose ergab ein pilozytisches Astrozytom bei 2 Patienten. 14 Patienten hatten ein Gliom WHO II° und 12 Patienten ein malignes Gliom. Bei 7 Patienten ergab die histologische Sicherung eine Karzinommetastase und bei 5 Patienten ein Lymphom. Ein Cavernom wurde bei einem Patienten festgestellt. Bei einem Patienten

zeigte sich ein entzündlicher Abszess und bei einem weiteren Patienten eine demyelinisierende Erkrankung. Die Diagnose „kein Tumor/Gliose“ ergab sich bei 3 Patienten. Hier erfolgte jeweils eine erneute stereotaktische Biopsie, die das gleiche Ergebnis erbrachte.

Bei der Korrelation von histologischem und radiologischem Befund konnte gezeigt werden, dass in 14/46 (30,4%) Patienten die radiologische Verdachtsdiagnose vom histopathologischen Befund abwich. Zur Tumorgraduierung war die radiologische Beurteilung bei niedriggradigen Gliomen nur in 7/20 (35%) Patienten korrekt. Bei dieser Tumorentität (Gliome WHO I°+II°) zeigte sich für die MRT eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 46,6%. Bei malignen Gliomen erwies sich die radiologische Einschätzung nur in 7/26 (27%) Patienten als richtig. Hier konnten für die MRT eine Sensitivität von 58,3% und eine Spezifität von 61,7% nachgewiesen werden.

Alle Patienten mit der Diagnose „kein Tumor/Gliose“, entzündlicher Prozeß oder pilozytisches Astrozytom hatten ein rezidivfreies Überleben von mehr als einem Jahr. Patienten mit der Diagnose Gliom WHO II° zeigten eine 1-Jahresüberlebensrate von 93%, Patienten mit malignem Gliom nur von 42%. Patienten, bei denen ein Lymphom oder eine Karzinommetastase nachgewiesen wurde, hatten eine 1-Jahresüberlebensrate von nur 33%. Negative Prädiktoren für das Überleben waren ein höherer Tumorgrad nach WHO ($p=0.002$) sowie ein niedrigerer Karnofsky Performance Score (KPS) ($p=0,004$). Alle anderen erhobenen Parameter (Alter, Dauer der Symptome, Hirnnervenbeteiligung, Lokalisation, multifokaler Charakter, Kontrastmittelaufnahme und Tumorgrenze) waren nicht signifikant mit Überleben assoziiert.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die stereotaktische Probeentnahme bei Verdacht auf ein Hirnstammgliom bei entsprechender Erfahrung ein sicheres Verfahren ist. Insbesondere bei Hirnstammprozessen im Erwachsenenalter ist die Biopsie angesichts der verschiedenen, einem Gliom in der MRT-Bilgebung ähnlichen Befunden von besonderer Bedeutung für die Diagnosesicherung (68). Diese Beobachtungen wurden kürzlich auch für Hirnstammprozesse im Kindesalter bestätigt (66).

Risikoadaptierte Therapie zystischer Kraniopharyngeome

Rachinger W, Oehlschlägel F, Kunz M, Fuetsch M, Schichor C, Thureau S, Schopohl J, Seelos K, Tonn JC, Kreth FW. Cystic craniopharyngiomas: microsurgical or stereotactic treatment? Neurosurgery. 2016 Sep;57(3):505-11.

Kraniopharyngeome sind gutartige Tumore im Bereich der Sella und des suprasellären Raumes, die aus den Resten der Rathke-Tasche entstehen (58). Die Inzidenz von Kraniopharyngeomen beträgt 0,5-2/1.000.000/Jahr. Die Altersverteilung ist zweigipflig mit Maxima 5 - 15 Jahre und 40 - 60 Jahre (22, 25). Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben wird in der Literatur zwischen 48% und 80% angegeben (12, 43). Die Standardtherapie ist bei soliden Kraniopharyngeomen die mikrochirurgische Resektion (25, 26, 42, 45, 58). Bei zystischen Tumoren werden mehrere Therapieformen, wie mikrochirurgische Resektion, einmalige Zystenpunktion oder intracavitäre Instillation von Bleomycin oder radiomarkiertem Phosphor diskutiert (7, 14, 33, 46, 59, 65, 92).

Bei der einmaligen Zystenpunktion besteht ein Risiko zur Bildung einer Rezidivzyste, weshalb von einigen Autoren die Implantation eines Shuntkatheters zur permanenten Drainage des Zysteninhaltes in das Liquorsystem empfohlen wird (79). Diese Behandlungsart wurde jedoch bisher nicht systematisch untersucht und mit der mikrochirurgischen Behandlung verglichen.

In unserer Klinik wurde eine neue Methode entwickelt, bei der ein permanenter Silikonkatheter stereotaktisch über ein 2mm großes Bohrloch von frontal durch das Ventrikelsystem und durch die Zyste bis in die präpontine Zisterne platziert wird. Ziel dieser Methode ist es, die Zystenflüssigkeit in zwei Richtungen (Ventrikelsystem oder präpontine Zisterne) zu drainieren („Innerer Shunt“) und somit den Zysteninhalt „auszuwaschen“ und die Zyste zu entlasten (69).

In einer retrospektiven Studie haben wir die Effektivität dieser neuen Methode zur Drainage von zystischen Kraniopharyngeomen untersucht (86). Hierfür wurden die Daten aller Patienten mit Kraniopharyngeomen, die seit 2001 operativ behandelt wurden, ausgewertet und dabei die Rezidivrate und die Zeit bis zur Bildung eines Rezidivs, das funktionelle

Ergebnis (endokrinologisch und ophthalmologisch), den radiologischen Verlauf sowie die Komplikationsrate untersucht.

79 Patienten mit Kraniopharyngeom (70 Erwachsene und 9 Kinder, medianes Alter 53 Jahre) wurden konsekutiv eingeschlossen. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 51 Monaten (14 -188 Monate). Das mediane Tumolvolumen lag bei 20,3 ml. Bei 48 Patienten (22 rein solide Tumore, 11 vorwiegend solide Tumoren (der solide Anteil > 50% des gesamten Tumolvolumens), 5 vorwiegend zystische Tumore (der zystische Anteil > 50% des gesamten Tumolvolumens) und 10 rein zystische Tumore) wurde ein mikrochirurgischer Eingriff durchgeführt. Bei 31 Patienten (22 zystische Tumore und 9 vorwiegend zystische Tumore) erfolgte die stereotaktische Anlage eines inneren Shunts zur Drainage der Zyste.

Bezüglich Alter, Geschlecht, Tumorgröße und präoperatives endokrinologisches Defizit gab es sowohl zwischen der mikrochirurgischen und der stereotaktischen als auch zwischen den soliden und zystischen Tumoren keinen Unterschied. In der Subgruppe der zystischen Tumore hatten die stereotaktisch behandelten Patienten präoperativ häufiger ein ophthalmologisches und ein endokrinologisches Defizit im Vergleich zu den mikrochirurgischen Patienten. Insgesamt lag bei 34 Patienten präoperativ eine partielle oder ein komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor. 13 Patienten zeigten eine komplette Hypophyseninsuffizienz. 3 Patienten hatten präoperativ eine isolierte Hypophysenhinterlappeninsuffizienz und 27 Patienten eine normale Hypophysenfunktion. Bei 2 Patienten lag eine präoperative Hormontestung nicht vor. Eine ophthalmologisch nachgewiesene Visusstörung zeigte sich bei 49 Patienten (22 leicht (Visus: 0,9-0,5), 27 schwer (Visus: 0,4-0)). Eine Gesichtsfeldeinschränkung zeigte sich in der präoperativen Perimetrie bei 62 Patienten (partieller Defekt n=32; Hemianopsie n=30).

Eine mikrochirurgische Komplettresektion konnte bei 54,2% der Patienten erzielt werden. Eine komplette Zystendrainage wurde bei 93,5% der stereotaktisch behandelten Patienten erzielt. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lag bei 8 Tagen in der Subgruppe der mikrochirurgisch versorgten Patienten und 4 Tage bei Patienten mit einem inneren Shunt.

Insgesamt entwickelten 31 Patienten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (18 Patienten nach Mikrochirurgie und 13 Patienten nach Stereotaxie). Kein Patient verstarb. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 108,0 Monaten nach mikrochirurgischer Operation und mit 77,7 Monaten etwas niedriger in der Gruppe mit einem inneren Shunt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war dabei jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,7$). Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass zystische und vorwiegend zystische Tumore unabhängig von der Behandlungsart signifikant häufiger als solide Tumore rezidivieren (47,7% versus 29%; $p>0,05$).

Alter, Geschlecht, Tumorgroße, präoperativ bestehendes Funktionsdefizit und Behandlungsmodalität waren für das Auftreten eines Rezidivs keine prognostischen Faktoren. Lediglich das Resektionsausmaß bei mikrochirurgisch behandelten Patienten hatte einen prognostischen Einfluss ($p<0,001$).

Postoperativ verbesserten sich die Sehschärfe bei 36 Patienten und das Gesichtsfeld bei 39 Patienten, bei 7 Patienten war der Visus und bei 19 Patienten das Gesichtsfeld unverändert. Eine postoperative Verschlechterung der Sehschärfe trat bei 7 Patienten und eine Verschlechterung des Gesichtsfelds bei 6 Patienten auf.

Bei der Analyse der ophthalmologischen Befunde konnte gezeigt werden, dass die Funktion unabhängig von der Tumorzusammensetzung (solide versus zystisch, $p=0,12$) und von der Behandlungsmodalität (Mikrochirurgie versus innerer Shunt, $p=0,16$) war.

Bei der postoperativ erhobenen endokrinologischen Verlaufskontrolle zeigte sich eine Verbesserung des Hormonstatus bei 2 Patienten. Bei 23 Patienten war die Hormonfunktion unverändert. Eine Verschlechterung trat postoperativ bei 37 Patienten auf. 5 Patienten hatten sich postoperativ keiner endokrinologischen Untersuchung unterzogen. Patienten, die einen inneren Shunt erhielten, wiesen postoperativ signifikant seltener eine Verschlechterung der endokrinologischen Funktion auf ($p<0,001$). Bei den mikrochirurgisch behandelten Patienten war das Risiko einer funktionellen Verschlechterung nicht mit dem Anteil eines zystischen Kompartimentes assoziiert.

Bei den zystischen Tumoren konnte eine vollständige Zystenentlastung (>95% des Ausgangsvolumens) durch beide Behandlungsarten in gleicher Weise erreicht werden. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Intervall zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Im Vergleich der sonstigen perioperativen Komplikationen war der Unterschied zwischen mikrochirurgisch und stereotaktisch behandelten Patienten nicht signifikant ($p=0,56$), kein Patient verstarb perioperativ.

Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit, eine weitere Therapie aufgrund von einer Tumorprogression zu erhalten, lag bei 41,0%. Dieses Risiko war bei zystischen Tumoren höher (46,4% versus 33,2%). Im Falle eines Rezidivs erfolgte ein Wechsel der Behandlungsart von stereotaktischem zu mikrochirurgischem Vorgehen bei 7 und umgekehrt bei 5 Patienten ($p=0,45$). Bei 14 Patienten wurde eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit, sich einer Strahlentherapie unterziehen zu müssen, lag bei 23,4% und war nicht durch die Behandlungsart beeinflusst. Das Risiko war jedoch nach Kompletresektion niedriger als nach einer subtotalen Resektion (18,8% versus 34,2%, $p=0,03$).

Somit konnte gezeigt werden, dass bei vorwiegend zystischen Kraniopharyngeomen die stereotaktische Implantation eines permanenten inneren Shunts eine sichere und effektive Alternative zur mikrochirurgischen Resektion ist, die bei gleicher Effektivität ein niedrigeres Risiko einer endokrinologischen Funktionsverschlechterung aufweist. Vorangegangene Studien, die sich mit der Behandlung von zystischen Kraniopharyngeomen mittels Shuntkatheter beschäftigten, hatten ähnlich niedrige Risikorate für ein endokrinologisches Defizit bei jedoch deutlich höherer Rezidivwahrscheinlichkeit beschrieben (59, 79).

III. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wurde die Wertigkeit neuer Techniken zur individualisierten Therapie von Tumoren der Schädelbasis und des Hirnstammes untersucht. Zudem wurden prognostische Faktoren evaluiert, die in das Behandlungsmanagement dieser Tumorentitäten einfließen und somit langfristig zu einer personalisierten, risikoadaptierten Behandlungsstrategie beitragen können.

Beim Clivuschordom konnte in einer multizentrischen Studie erstmals gezeigt werden, dass das Geschlecht ein unabhängiger prognostischer Faktor ist. Männliche Patienten mit Clivuschordom haben eine signifikant niedrigere Lebenserwartung und ein signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen Tumorprogress zu erleiden. Die Komplettresektion erwies sich als ein weiterer günstiger Prognosefaktor mit Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. Lässt man diese Ergebnisse in die Therapieplanung einfließen, müssen männliche Patienten engmaschiger nachuntersucht und möglicherweise auch aggressiver therapiert werden. Die Expression von Cadherin im Tumor sowie das Verhältnis von N- zu E-Cadherin scheint entgegen früherer Berichte aus einer anderen Arbeitsgruppe offenbar keine Rolle für die Prognose zu spielen.

Bei Meningeomen wurde erstmals in einer prospektiven Studie ortsgenau navigiert die Anreicherung des Tracers [⁶⁸Ga]-DOTATATE im PET, mit der Expression des Somatostatin-Rezeptors Typ 2 (SSTR2) und der Histologie validiert. Dabei trennt ein SUV_{max} Wert von 2,3 am besten zwischen Tumor und tumorfreiem Gewebe. Im Vergleich mit der MRT war das [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET deutlich sensitiver für den Nachweis von aktivem Meningeomgewebe. Dies ist nicht nur von differentialdiagnostischer Bedeutung (zum Beispiel für die Erkennung von Rezidiven), sondern auch relevant für die Therapieplanung, sowohl in Bezug auf die Bestimmung der erforderlichen Resektionsgrenzen bei einer Operation als auch für die Planung des Zielvolumens in der Strahlentherapie.

Die intraoperative Computertomographie hat sich bei der Resektion von Tumoren im Bereich der Orbita als ein hilfreiches Verfahren erwiesen um bei komplexen Tumoren während des Eingriffes Rest-Tumorgewebe zu entdecken und das Ausmaß der Resektion zu optimieren.

Bei erwachsenen Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Hirnstammglioms konnten wir belegen, dass die diagnostische Aussagekraft der konventionellen MRT-Bildgebung begrenzt ist und nur mit Hilfe der stereotaktischen Serienbiopsie eine sichere Diagnose (bei sehr niedrigem Eingriffsrisiko) möglich ist.

Schließlich konnte der Stellenwert einer neuen Technik zur Behandlung von Kraniopharyngeomen mit vorwiegend zystischen Anteilen ermittelt werden. Die stereotaktisch geführte Anlage eines inneren Shunts hat sich als ein schonendes Verfahren zur Drainage des Zysteninhalts erwiesen. Im Vergleich zur mikrochirurgischen Entlastung der Zyste waren die Ergebnisse hinsichtlich der endokrinologischen Funktion postoperativ günstiger. Ferner konnte gezeigt werden, dass zystische Tumore unabhängig von der Behandlungsart signifikant häufiger rezidivieren als solide Kraniopharyngeome.

IV. Ausblick

Tumore des zentralen Nervensystems wurden in der WHO-Klassifikation von 2007 nach histologischen und zytologischen Kriterien hinsichtlich des Zellursprungs, der Zellzusammensetzung und des Wachstumsverhalten unterschieden (51). Durch Fortschritte in der molekulargenetischen Charakterisierung konnten für einige Tumorentitäten, insbesondere Gliome und Medulloblastome, klinisch relevante molekulare Biomarker etabliert werden. In der Revision der WHO-Klassifikation der ZNS-Tumore von 2016 wurde dies berücksichtigt (6, 52). Es ist damit zu rechnen, dass sich zukünftig weitere, biologisch

und klinisch relevante Biomarker auch für Meningeome und seltenere Schädelbasistumore (wie beispielsweise Chordome) identifizieren lassen (78).

Bisher wird das [⁶⁸Ga]-DOTATATE-PET aufgrund seiner überlegenen Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum MRT vermehrt zur postoperativen Diagnostik nach Operationen von Meningeomen und zur Planung einer möglichen adjuvanten Strahlentherapie eingesetzt. Aufgrund der hohen, intrakraniell (bis auf die Hypophyse) selektiven Expression von SSTR2 in Meningeomen und der Möglichkeit der Markierung von DOTATATE mit den therapeutisch wirksamen Radionukliden ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu) oder ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y), reinen β-Strahlern, besteht auch die Möglichkeit einer Radionuklid-Therapie. Erste Daten haben hier eine Wirksamkeit belegen können (82). Damit eröffnet sich auch für diese Tumore die Möglichkeit der „Theranostik“, dem Einsatz von Liganden sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie.

V. Literaturverzeichnis

1. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2014 May;117(3):379-94. PubMed PMID: 24481996.
2. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, Haberkorn U, Haufe S, Combs SE, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012 Sep;39(9):1409-15. PubMed PMID: 22669255.
3. al-Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. *Journal of neurosurgery*. 1997 Feb;86(2):182-9. PubMed PMID: 9010416.
4. Albright AL. Diffuse brainstem tumors: when is a biopsy necessary? *Pediatric neurosurgery*. 1996;24(5):252-5. PubMed PMID: 8933568.
5. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1993 Dec;33(6):1026-9; discussion 9-30. PubMed PMID: 8133987.
6. Aldape K, Nejad R, Louis DN, Zadeh G. Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community. *Neuro-oncology*. 2016 Sep 29. PubMed PMID: 27688263.
7. Alen JF, Boto GR, Lagares A, de la Lama A, Gomez PA, Lobato RD. Intratumoural bleomycin as a treatment for recurrent cystic craniopharyngioma. Case report and review of the literature. *Neurocirugia*. 2002 Dec;13(6):479-85; discussion 85. PubMed PMID: 12529778.
8. Altieri R, Sameshima T, Pacca P, Crobeddu E, Garbossa D, Ducati A, et al. Detailed anatomy knowledge: first step to approach petroclival meningiomas through the petrous apex. Anatomy lab experience and surgical series. *Neurosurgical review*. 2017 Apr;40(2):231-9. PubMed PMID: 27194133.
9. Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurgical review*. 2009 Oct;32(4):403-16. PubMed PMID: 19319583.
10. Bähr M, Frotscher M, Duus P. Duus' neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik: Thieme; 2003.
11. Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, Brandwein-Gensler M, Curtin HD, Boffretta P. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 12-4.
12. Buchfelder M, Schlawer SM, Lin F, Kleindienst A. Surgery for craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):18-25. PubMed PMID: 22836237.
13. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, Pajovic S, Letourneau L, Dzamba M, et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nature genetics*. 2014 May;46(5):451-6. PubMed PMID: 24705254. Pubmed Central PMCID: 3997489.

14. Caceres A. Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005 Aug;21(8-9):705-18. PubMed PMID: 16028088.
15. Colli B, Al-Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *Journal of neurosurgery*. 2001 Dec;95(6):933-43. PubMed PMID: 11765837.
16. Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. *Neurosurgical focus*. 2001 Mar 15;10(3):E1. PubMed PMID: 16734401.
17. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn JC. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiation oncology*. 2012;7:226. PubMed PMID: 23273161. Pubmed Central PMCID: 3551826.
18. Czyzyk E, Jozwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *Journal of child neurology*. 2003 Jul;18(7):471-8. PubMed PMID: 12940652.
19. Dassoulas K, Schlesinger D, Yen CP, Sheehan J. The role of Gamma Knife surgery in the treatment of skull base chordomas. *Journal of neuro-oncology*. 2009 Sep;94(2):243-8. PubMed PMID: 19277468.
20. Demonte F. Management considerations for malignant tumors of the skull base. *Neurosurgery clinics of North America*. 2013 Jan;24(1):1-10. PubMed PMID: 23174353.
21. Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D, Sekhar LN. Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *Journal of neurosurgery*. 2011 Dec;115(6):1094-105. PubMed PMID: 21819197.
22. 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-oncology*. 2012 Nov;14 Suppl 5:v1-49. PubMed PMID: 23095881. Pubmed Central PMCID: 3480240.
23. Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG. Advances toward an understanding of brainstem gliomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Mar 10;24(8):1266-72. PubMed PMID: 16525181.
24. Dutour A, Kumar U, Panetta R, Ouafik L, Fina F, Sasi R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer*. 1998 May 29;76(5):620-7. PubMed PMID: 9610716.
25. Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010 Jan;5(1):30-48. PubMed PMID: 20043735.
26. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *Journal of neurosurgery*. 1999 Feb;90(2):237-50. PubMed PMID: 9950494.
27. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World journal of urology*. 2011 Aug;29(4):457-63. PubMed PMID: 21656173.

28. Fossati P, Vavassori A, Deantonio L, Ferrara E, Krenkli M, Orecchia R. Review of photon and proton radiotherapy for skull base tumours. Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology. 2016 Jul-Aug;21(4):336-55. PubMed PMID: 27330419. Pubmed Central PMCID: 4899429.
29. Fuentes S, Delsanti C, Metellus P, Peragut JC, Grisoli F, Regis J. Brainstem metastases: management using gamma knife radiosurgery. Neurosurgery. 2006 Jan;58(1):37-42; discussion 37-42. PubMed PMID: 16385327.
30. Gehler B, Paulsen F, Oksuz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, et al. [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. Radiation oncology. 2009 Nov 18;4:56. PubMed PMID: 19922642. Pubmed Central PMCID: 2785827.
31. Guillamo JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. Current opinion in neurology. 2001 Dec;14(6):711-5. PubMed PMID: 11723378.
32. Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. Neurosurgery. 1989 Oct;25(4):514-22. PubMed PMID: 2797389.
33. Hader WJ, Steinbok P, Hukin J, Fryer C. Intratumoral therapy with bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. Pediatric neurosurgery. 2000 Oct;33(4):211-8. PubMed PMID: 11124639.
34. Haerle SK, Gullane PJ, Witterick IJ, Zweifel C, Gentili F. Sinonasal carcinomas: epidemiology, pathology, and management. Neurosurgery clinics of North America. 2013 Jan;24(1):39-49. PubMed PMID: 23174356.
35. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. The Lancet Oncology. 2006 Mar;7(3):241-8. PubMed PMID: 16510333.
36. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011 Dec;96(12):3649-60. PubMed PMID: 21956419. Pubmed Central PMCID: 3277423.
37. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, et al. Characterization of 68Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2005 May;46(5):763-9. PubMed PMID: 15872348.
38. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, et al. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. Neurosurgery. 2006 Dec;59(6):1188-94; discussion 94. PubMed PMID: 17277681.
39. Herold B. Chordome und Chondrosarkome der Schädelbasis- retrospektive Analyse einer operativen Serie. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 2006.
40. Hu J, Western S, Kesari S. Brainstem Glioma in Adults. Frontiers in oncology. 2016;6:180. PubMed PMID: 27556016. Pubmed Central PMCID: 4978106.
41. Jawad MU, Scully SP. Surgery significantly improves survival in patients with chordoma. Spine. 2010 Jan 01;35(1):117-23. PubMed PMID: 20042964.

42. Karavitaki N. Management of craniopharyngiomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2014 Mar;37(3):219-28. PubMed PMID: 24477948.
43. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocrine reviews*. 2006 Jun;27(4):371-97. PubMed PMID: 16543382.
44. Kato K, Ujiie H, Higa T, Hayashi M, Kubo O, Okada Y, et al. Clinical presentation of intracranial epidermoids: a surgical series of 20 initial and four recurred cases. *Asian journal of neurosurgery*. 2010 Jan;5(1):32-40. PubMed PMID: 22028741. Pubmed Central PMCID: 3198667.
45. Kawamata T, Amano K, Aihara Y, Kubo O, Hori T. Optimal treatment strategy for craniopharyngiomas based on long-term functional outcomes of recent and past treatment modalities. *Neurosurgical review*. 2010 Jan;33(1):71-81. PubMed PMID: 19669813.
46. Kickingreder P, Maarouf M, El Majdoub F, Fuetsch M, Lehrke R, Wirths J, et al. Intracavitary brachytherapy using stereotactically applied phosphorus-32 colloid for treatment of cystic craniopharyngiomas in 53 patients. *Journal of neuro-oncology*. 2012 Sep;109(2):365-74. PubMed PMID: 22717668.
47. Kucera JN, Roy P, Murtagh R. Ruptured intracranial dermoid cyst manifesting as new onset seizure: a case report. *Journal of radiology case reports*. 2011;5(4):10-8. PubMed PMID: 22470786. Pubmed Central PMCID: 3303440.
48. Lachi PK, Irrakula M, Ahmed SF, Joseph D, Pamidighantam S, Jagannath Rao Naidu KV. Clinical profile and outcomes in brainstem glioma: An institutional experience. *Asian journal of neurosurgery*. 2015 Oct-Dec;10(4):298-302. PubMed PMID: 26425160. Pubmed Central PMCID: 4558807.
49. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY. Brainstem gliomas in children and adults. *Current opinion in oncology*. 2008 Nov;20(6):662-7. PubMed PMID: 18841048.
50. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie: 184 Tabellen*: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
51. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007 2007/08/01;114(2):97-109. English.
52. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016 Jun;131(6):803-20. PubMed PMID: 27157931.
53. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology Supplement*. 2010 Jun 01(22):1-143. PubMed PMID: 20502772.
54. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, Ishibe N, Parry DM. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer causes & control : CCC*. 2001 Jan;12(1):1-11. PubMed PMID: 11227920.
55. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006 May 1;65(1):222-7. PubMed PMID: 16488553.

56. Molife R, Lorigan P, MacNeil S. Gender and survival in malignant tumours. *Cancer treatment reviews*. 2001 Aug;27(4):201-9. PubMed PMID: 11545540.
57. Moriarity JL, Clatterbuck RE, Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurgery clinics of North America*. 1999 Jul;10(3):411-7. PubMed PMID: 10419568.
58. Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M. Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013 Dec;88(3):514-29. PubMed PMID: 23932582.
59. Moussa AH, Kerasha AA, Mahmoud ME. Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study. *British journal of neurosurgery*. 2013 Jun;27(3):370-3. PubMed PMID: 23167666.
60. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2011;17(5):469-80. PubMed PMID: 21881356.
61. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Glasker S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics*. 2012;67 Suppl 1:19-28. PubMed PMID: 22584701. Pubmed Central PMCID: 3328838.
62. Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, Avery R, Bandopadhyay P, Bornhorst M, et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-oncology*. 2017 Jun 01;19(6):750-61. PubMed PMID: 27683733. Pubmed Central PMCID: 5464436.
63. Pechlivans I, Wawrzyniak S, Engelhardt M, Schmieder K. Evidence level in the treatment of meningioma with focus on the comparison between surgery versus radiotherapy. A review. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2011;4(55):319-28.
64. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, WK C, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: International Agency for Research of Cancer; 2007. p. 164-72.
65. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Levine G, Flickinger JC. Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995 Sep 30;33(2):437-46. PubMed PMID: 7673031.
66. Quick-Weller J, Tritt S, Behmanesh B, Mittelbronn M, Spyrtantis A, Dinc N, et al. Biopsies of pediatric brainstem lesions display low morbidity but strong impact on further treatment decisions. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017 Oct;44:254-9. PubMed PMID: 28711290.
67. Rachinger W, Eigenbrod S, Dutzmann S, Simon M, Feigl GC, Kremenevskaja N, et al. Male sex as a risk factor for the clinical course of skull base chordomas. *Journal of neurosurgery*. 2014 Jun;120(6):1313-20. PubMed PMID: 24405075.
68. Rachinger W, Grau S, Holtmannspotter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1134-9. PubMed PMID: 19520698.

69. Rachinger W, Oehlschlaegel F, Kunz M, Fuetsch M, Schichor C, Thureau S, et al. Cystic Craniopharyngiomas: Microsurgical or Stereotactic Treatment? *Neurosurgery*. 2016 Aug 25. PubMed PMID: 27973392.
70. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Poschl J, et al. Increased ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015 Mar;56(3):347-53. PubMed PMID: 25635133.
71. Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Jul 20;35(21):2355-63. PubMed PMID: 28640708.
72. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European journal of nuclear medicine*. 2000 Mar;27(3):273-82. PubMed PMID: 10774879. Epub 2000/04/25. eng.
73. Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the posterior fossa cranial nerves. *Clinical neurosurgery*. 1979;26:398-462. PubMed PMID: 317447.
74. Ringel F, Cedzich C, Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 spheno-orbital meningiomas. *Neurosurgery*. 2007 Apr;60(4 Suppl 2):214-21; discussion 21-2. PubMed PMID: 17415156.
75. Rosenberg A. Embryology of the Skull Base and Vertebral Column. In: G H, editor. *Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base and Spine*. New York: Thieme Medical Publishers; 2003. p. 3-7.
76. Rushing EJ, Giangaspero F, Paulus W, Burger PC. Craniopharyngioma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, WK C, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: *International Agency for Research on Cancer*, 2007. p. 238-40.
77. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumours of the Nervous System*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
78. Sahm F, Schimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2017 May;18(5):682-94. PubMed PMID: 28314689.
79. Schubert T, Trippel M, Tacke U, van Velthoven V, Gump V, Bartelt S, et al. Neurosurgical treatment strategies in childhood craniopharyngiomas: is less more? *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2009 Nov;25(11):1419-27. PubMed PMID: 19714341.
80. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Jun 01;68(2):449-57. PubMed PMID: 17363188.
81. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus LernAtlas Anatomie Band 2: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Schünke M, editor. Stuttgart, New York: Thieme Verlagsgruppe; 2015.

82. Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U, Rushing E, Nicolas G, Schafer N, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to ⁶⁸Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro-oncology*. 2016 Nov;18(11):1538-47. PubMed PMID: 27106404. Pubmed Central PMCID: 5063513.
83. Smith JA, Danner CJ. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2006 Dec;39(6):1237-55. PubMed PMID: 17097444.
84. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005 Mar 10;352(10):987-96. PubMed PMID: 15758009.
85. Sylvester CL, Drohan LA, Sergott RC. Optic-nerve gliomas, chiasmal gliomas and neurofibromatosis type 1. *Current opinion in ophthalmology*. 2006 Feb;17(1):7-11. PubMed PMID: 16436918.
86. Terpolilli NA, Rachinger W, Kunz M, Thon N, Flatz WH, Tonn JC, et al. Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography. *Journal of neurosurgery*. 2016 May;124(5):1319-27. PubMed PMID: 26566206.
87. Thompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head and neck pathology*. 2009 Sep;3(3):252-9. PubMed PMID: 20596981. Pubmed Central PMCID: 2811627.
88. Tonn JC, Schichor C, Schnell O, Zausinger S, Uhl E, Morhard D, et al. Intraoperative computed tomography. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2011;109:163-7. PubMed PMID: 20960337.
89. Triana A, Sen C, Wolfe D, Hazan R. Cadherins and catenins in clival chordomas: correlation of expression with tumor aggressiveness. *The American journal of surgical pathology*. 2005 Nov;29(11):1422-34. PubMed PMID: 16224208.
90. Tzortzidis F, Elahi F, Wright D, Natarajan SK, Sekhar LN. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery*. 2006 Aug;59(2):230-7; discussion -7. PubMed PMID: 16883163.
91. Uhl E, Zausinger S, Morhard D, Heigl T, Scheder B, Rachinger W, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery*. 2009 May;64(5 Suppl 2):231-9; discussion 9-40. PubMed PMID: 19404103.
92. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery*. 1997 Feb;40(2):263-9; discussion 9-70. PubMed PMID: 9007857.
93. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *The Lancet Oncology*. 2012 Feb;13(2):e69-76. PubMed PMID: 22300861.
94. Westphal M, Lamszus K, Tonn J. Meningiomas and meningeal tumors. In: Tonn J, Westphal M, Rutka J, editors. *Oncology of CNS tumors*. 2nd edition ed. Heidelberg, New York: Springer; 2010. p. 95-118.
95. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem

glioblastomas. *Nature genetics*. 2012 Jan 29;44(3):251-3. PubMed PMID: 22286216. Pubmed Central PMCID: 3288377.

96. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *The New England journal of medicine*. 2009 Feb 19;360(8):765-73. PubMed PMID: 19228619. Pubmed Central PMCID: 2820383.

97. Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurgical focus*. 2011 Jul;31(1):E1. PubMed PMID: 21721866.

VI. Eigene Publikationen zu diesem Thema (IF gesamt: 21,678)

1. **Rächinger W**, Grau S, Holtmannspötter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW

Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Oct;80(10):1134-1139. (IF: 4,869)

2. **Rächinger W**, Eigenbrod S, Dützmann S, Simon M, Feigl GC, Kremenevskaja N, Kretzschmar H, Zausinger S, Kreth FW, Thon N, Tonn JC

Male sex as a risk factor for the clinical course of skull base chordomas.

J Neurosurg. 2014 Jun;120(6):1313-1320. (IF: 3,737)

3. **Rächinger W**, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, Schüller U, Schichor C, Thon N, Tonn JC

Increased [⁶⁸Ga]-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue.

J Nucl Med. 2015 Mar;56(3):347-353. (IF: 5,849)

4. Terpolilli NA*, **Rächinger W***, Kunz M, Thon N, Flatz WH, Tonn JC, Schichor C

(*equally contributed authors)

Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography

J Neurosurg. 2015 Nov;13:1-9. (IF: 3,443)

5. **Rächinger W**, Oehlschlägel F, Kunz M, Fuetsch M, Schichor C, Thurau S, Schopohl J, Seelos K, Tonn JC, Kreth FW

Cystic craniopharyngiomas: microsurgical or stereotactic treatment?

Neurosurgery. 2016 Sep;57(3):505-11. (IF: 3,780)

VII. Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung (IF gesamt: 57,940)

1. Goetz C, **Rachinger W**, Poepperl G, Decker M, Gildehaus FJ, Stocker S, Jung G, Tatsch K, Tonn JC, Reulen HJ

Intralesional radioimmunotherapy in the treatment of malignant glioma: clinical and experimental findings.

Acta Neurochir Suppl. 2003;88:69-75. (IF: 0,977)

2. Pöpperl G, Götz C, **Rachinger W**, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K

Value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Nov;31(11):1464-70. (IF: 3,935)

3. Ito S, **Rachinger W**, Stepp H, Reulen HJ, Stummer W

Oedema formation in experimental photo-irradiation therapy of brain tumours using 5-ALA.

Acta Neurochir (Wien). 2005 Jan;147(1):57-65; discussion 65. (IF: 1,064)

4. Goetz CM, **Rachinger W**, Decker M, Gildehaus FJ, Stocker S, Jung G, Tatsch K, Tonn JC, Reulen HJ

Distribution of labelled anti-tenascin antibodies and fragments after injection into intact or partly resected C6-gliomas in rats.

Cancer Immunol Immunother. 2005 Apr;54(4):337-44. (IF: 4,086)

5. **Rachinger W**, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC

Positron emission tomography with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas.

Neurosurgery. 2005 Sep;57(3):505-11; discussion 505-11. (IF: 2,587)

6. Pöpperl G, Götz C, **Rachinger W**, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K

Serial O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Jul;33(7):792-800. (IF:4,041)

7. Astner ST, Pihusch R, Nieder C, Rachinger W, Lohner H, Tonn JC, Molls M, Grosu AL

Extensive local and systemic therapy in extraneural metastasized glioblastoma multiforme.

Anticancer Res. 2006 Nov-Dec;26(6C):4917-20. (IF: 1,479)

8. Mehrkens JH, Pöpperl G, **Rachinger W**, Herms J, Seelos K, Tatsch K, Tonn JC, Kreth FW
The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment.
J Neurooncol. 2008 May;88(1):27-35. (IF: 2,323)

9. Uhl E, Zausinger S, Morhard D, Heigl T, Scheder B, **Rachinger W**, Schichor C, Tonn JC
Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite.
Neurosurgery. 2009 May;64(5 Suppl 2):231-9; discussion 239-40. (IF: 2,862)

10. Schaaf C, Shan B, Buchfelder M, Losa M, Kreutzer J, **Rachinger W**, Stalla GK, Schilling T, Arzt E, Perone MJ, Renner U
Curcumin acts as anti-tumorigenic and hormone-suppressive agent in murine and human pituitary tumour cells in vitro and in vivo.
Endocr Relat Cancer. 2009 Dec;16(4):1339-50. (IF: 4,282)

11. Schichor C*, **Rachinger W***, Morhard D, Zausinger S, Heigl TJ, Reiser M, Tonn JC
(*equally contributed authors)
Intraoperative computed tomography angiography with computed tomography perfusion imaging in vascular neurosurgery: feasibility of a new concept.
J Neurosurg. 2010 Apr;112(4):722-8. (IF: 2,739)

12. Linn J, Peters F, Lummel N, Schankin C, **Rachinger W**, Brueckmann H, Yousry I
Detailed imaging of the normal anatomy and pathologic conditions of the cavernous region at 3 Tesla using a contrast-enhanced MR angiography.
Neuroradiology. 2011 Dec;53(12):947-54. (IF: 2,824)

13. Faber F, Thon N, Fesl G, **Rachinger W**, Guckler R, Tonn JC, Schichor C
Enhanced analysis of intracerebral arteriovenous malformations by the intraoperative use of analytical indocyanine green videoangiography: technical note.
Acta Neurochir (Wien). 2011 Nov;153(11):2181-7. (IF: 1,520)

14. Willhauck MJ, Pöpperl G, **Rachinger W**, Giese A, Auernhammer CJ, Spitzweg C
An unusual case of ectopic ACTH syndrome.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012 Feb;120(2):63-7. (IF:1,555)

15. Schankin CJ, Reifferscheid AK, Krumbholz M, Linn J, **Rachinger W**, Langer S, Sostak P, Arzberger T, Kretzschmar H, Straube A
Headache in patients with pituitary adenoma: clinical and paraclinical findings.
Cephalalgia. 2012 Dec;32(16):1198-207. (IF: 3,485)

16. Dimopoulou C, Schopohl J, **Rächinger W**, Buchfelder M, Honegger J, Reincke M, Stalla GK

Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region.

Eur J Endocrinol. 2013 Dec 21;170(2):283-92. (IF: 3,686)

17. Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, Ritzel K, Bidlingmaier M, Treitl M, Geyer L, Halfeldt K, **Rächinger W**, Reisch N, Blaser R, Schopohl J, Beuschlein F, Reincke M

Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology.

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1300-8. (IF: 6,209)

18. Reulen HJ, Poepperl G, Goetz C, Gildehaus FJ, Schmidt M, Tatsch K, Pietsch T, Kraus T, **Rächinger W**

Long-term outcome of patients with gliomas WHO grade III and IV treated by fractionated intracavitary radioimmunotherapy

J Neurosurg. 2015 Sep;123(3):760-70. (IF: 3,443)

19. Romagna A, **Rächinger W**, Schwartz C, Mehrkens JH, Betz C, Briegel J, Schnell O, Tonn JC, Schichor C, Thon N.

Endotracheal Tube Electrodes to Assess Vocal Cord Motor Function During Surgery in the Cerebellopontine Angle.

Neurosurgery. 2015 Sep;77(3):471-8; discussion 478. (IF: 3,780)

20. Holzer M, Thon N, Stelter K, Rächinger W, Betz CS.

Intracranial and intradural nasal polyposis after iatrogenic skull base defect: A case report.

Br J Neurosurg. 2016 Jan 13:1-3. (IF: 1,063)

VIII. Danksagung

Ich danke vor allem Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn für die fortwährende Unterstützung meiner persönlichen, klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn. Seine Begeisterung für die Forschung hat mich stets motiviert. Sein unermüdlicher Zuspruch und die Zeit, die er trotz seiner starken Arbeitsbelastung immer für mich fand, haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Herrn PD Dr. med. Christian Schichor gilt mein besonderer Dank. Auf seine wertvollen Anregungen, seinen freundschaftlichen Beistand und auf seine loyale Hilfsbereitschaft konnte ich mich immer verlassen. Er trug maßgeblich zu meinem klinischen und akademischen Werdegang bei. Das Einbringen von Ideen und Denkanstößen sowie die wissenschaftlichen Diskussionen als Fachmentor haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus danke ich für die enge Zusammenarbeit zwischen der Neurochirurgischen Klinik und der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und der Übernahme des Fachmentores.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Friedrich-Wilhelm Kreth bedanke ich mich für die wissenschaftliche Betreuung. Die anspruchsvollen gemeinsamen Gespräche und die konstruktive Kritik haben mein wissenschaftliches Denken nachhaltig beeinflusst und werden mich auch in der Zukunft stets begleiten.

Hervorheben möchte ich an dieser Stelle die ausgesprochen kollegiale, angenehme Zusammenarbeit und die vielen interessanten Diskussionen mit meinen ärztlichen Kollegen PD Dr. med. Niklas Thon und PD Dr. med. Stefan Grau.

Ich danke Frau PD Dr. med. Claudia Goetz, die mich zum Einstieg in das wundervolle Fach Neurochirurgie ermutigte und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die bereichernde Zusammenarbeit auf diesem Weg.

Ich möchte mich bei meiner Familie für den Rückhalt bedanken, da sie mir immer meine Wege geebnet haben.

Meine liebe Ehefrau Banafscheh, vielen Dank für Deine stets aufmunternde Begeisterung und Dein herzerwärmendes Lächeln.