

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Florian Ringel

**Entwicklung neurochirurgischer Therapieverfahren bei nicht-infektiösen
zystischen Läsionen des zentralen Nervensystems**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Michael Schmutzer-Sondergeld

München, 2025

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Christian Schichor (geschäftsführender Mentor)

Prof. Dr. med. Niklas Thon

Prof. Dr. med. Thomas Liebig

Für meine Familie

Inhalt

| | |
|---|----|
| 1 Vorwort..... | 5 |
| 2 Einleitung | 6 |
| 2.1 Einteilung der Zysten des zentralen Nervensystems..... | 6 |
| 2.2 Therapieverfahren bei zystischen Läsionen des ZNS | 6 |
| 3 <i>Eigene wissenschaftliche Arbeiten</i> | 8 |
| 3.1 Operative Therapie und radiologische Ergebnisse bei spinalen intraduralen Arachnoidalzysten | 8 |
| 3.2 Operative Ansätze zur Therapie von zerebralen Arachnoidalzysten bei Kindern und Erwachsenen | 11 |
| 3.3 Personalisierte Therapieansätze bei zystischen Kraniopharyngeomen im Kindesalter und der Adoleszenz | 16 |
| 3.4 Nukleäre Translokation von β -Catenin bei Patienten mit Rathkezysten – klinische Ergebnisse und Rezidivrisiko..... | 19 |
| 3.5 Langzeitergebnisse von konservativ und operativ therapierten Patienten mit Rathkezysten..... | 21 |
| 3.6 Vergleich chirurgischer Therapieverfahren bei symptomatischen Pinealiszysten – mikroskopisch/endoskopische Fensterung vs. stereotaktische Katheterimplantation..... | 25 |
| 4 Zusammenfassung | 28 |
| 5 Ausblick..... | 29 |
| 6 Literaturverzeichnis..... | 30 |
| 7 <i>Eigene Publikationen zum Thema</i> | 35 |
| 8 <i>Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung</i> | 36 |
| 9 Danksagung..... | 39 |

1 Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift sollen neurochirurgische Therapieansätze bei unterschiedlichen zystischen, nicht-infektiösen Läsionen des zentralen Nervensystems dargestellt werden, um entsprechend einer Nutzen-Risiko-Abwägung die optimalen Therapieverfahren für Patienten herauszuarbeiten, die als Basis für Empfehlungen zur Therapieplanung und Nachsorge herangezogen werden sollen.

Einführend wird der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand zur Inzidenz, Diagnostik und Therapie von unterschiedlichen nicht infektiösen, zystischen Läsionen des zentralen Nervensystems erläutert. Nachfolgend werden eigene wissenschaftliche Veröffentlichungen präsentiert, die neurochirurgische Therapieansätze bei zystischen Läsionen des ZNS, deren Erfolg sowie Risikofaktoren untersucht haben.

Diese Ergebnisse werden bezugnehmend auf die bereits bestehende Literatur diskutiert und mögliche weitere zukünftige Entwicklungen dargestellt.

2 Einleitung

2.1 Einteilung der Zysten des zentralen Nervensystems

Zystische Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) machen bis zu 7% aller raumfordernden Prozesse im Gehirn und Spinalkanal aus [8,18]. Diese Zysten können entsprechend ihrer Ätiologie und Pathologie in neoplastische und nicht-neoplastische Zysten unterteilt werden. Ferner ist auch eine Unterteilung in Zysten mit liquorähnlichem Inhalt, wie z.B. leptomeningeale Zysten, ex vacuo- und postoperative Zysten, Zysten mit aktiv sezernierenden Membranen, wie z.B. Arachnoidalzysten, Rathke-Zysten und Pinealiszysten sowie dysgenetische Zysten, wie z.B. im Rahmen einer Dandy-Walker-Malformation [18] möglich. Generell muss von einer Häufung nichtinfektiöser zystischer ZNS-Läsionen von bis zu 91% ausgegangen werden, während infektiöse ZNS-Zysten nur einen Anteil von ca. 9% ausmachen [8]. Eine weitere Einteilung basiert auf der lokalisationsbezogenen Diagnostik der Zysten in extra- und intraaxiale, supra- und infratentorielle Zysten sowie zystische Läsionen der Mittellinie [13,42]. Aufgrund der zunehmenden Durchführung und Verfügbarkeit zerebraler Bildgebungsuntersuchungen, wie die kraniale Computertomographie (cCT) und kraniale sowie spinale Magnetresonanztomographie (cMRT, sMRT), ist der Anteil der vor allem asymptomatischen Zysten in den letzten Jahren deutlich angestiegen [4,8,61]. Klinisch zeigen sich oftmals zunächst nur wenige oder keine Symptome, wenn jedoch der raumfordernde Effekt zunimmt, sind neurologische Ausfallserscheinungen zu erwarten.

2.2 Therapieverfahren bei zystischen Läsionen des ZNS

Für die Behandlung zerebraler und spinaler zystischer Raumforderungen sind verschiedene Therapieansätze zur mikroskopischen oder endoskopischen Zystenfensterung oder -resektion möglich, auch können beispielsweise über einen minimalinvasiven, rahmenbasierten stereotaktischen Zugangsweg Zystenpunktionen durchgeführt oder Katheter zur permanenten Zystendrainage nach intraventrikulär oder in die basalen Zisternen eingelegt werden (siehe Abbildung 1).

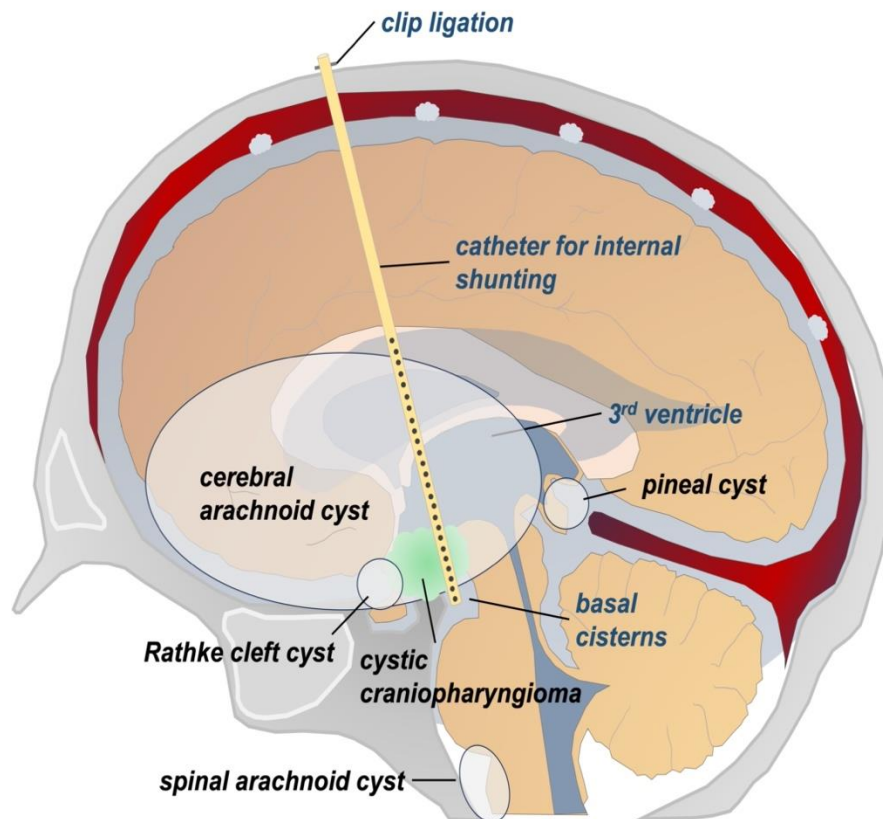


Abbildung 1: Schematische Darstellung verschiedener zystischer Läsionen des ZNS, mit deren Therapie sich diese kumulative Habilitationsarbeit befasst: cerebrale und spinale Arachnoidalzysten, Rathkezysten, zystische Kraniopharyngeome sowie Pinealiszysten. Beispielhaft ist hier die stereotaktische Implantation eines inneren Shuntes zur Drainage einer cerebralen Arachnoidalzyste oder eines zystischen Kraniopharyngeoms in das Ventrikelsystem oder die präpontine Zisterne dargestellt. Adaptiert aus [54,56].

Diese verschiedenen Therapiemöglichkeiten werden den Patienten entsprechend eines individualisiert personalisierten Vorgehens nach Nutzen-Risiko-Abwägung angeboten.

Die hier vorgelegte kumulative Habilitationsschrift hat sich im Rahmen einzelner Teilprojekte mit den unterschiedlichen neurochirurgischen Therapieverfahren für zystische, nicht-infektiöse ZNS-Läsionen beschäftigt, um für betroffene Patienten möglichst optimale Therapieempfehlungen und -optionen herauszuarbeiten. Die einzelnen Teilprojekte behandelten

- neurochirurgische Therapieansätze und deren Ergebnisse bei spinalen Arachnoidalzysten (Teilprojekt 1)
- den Vergleich verschiedener Therapieverfahren bei cerebralen Arachnoidalzysten im Kindes- und Erwachsenenalter (Teilprojekt 2)
- den Vergleich verschiedener neurochirurgischer Operationstechniken bei zystischen Kraniopharyngeomen bei Kindern und Jugendlichen (Teilprojekt 3)

- operative Ergebnisse von Patienten mit Rathkezysten, Risikofaktoren für Rezidive sowie das Vorhandensein einer nukleären Translokation von β -Catenin (Teilprojekt 4)
- das operative Ergebnis sowie den Vergleich mit konservativ geführten Rathkezysten (Teilprojekt 5)
- den Vergleich verschiedener neurochirurgischer Operationstechniken bei Pinealiszysten (Teilprojekt 6).

3 Eigene wissenschaftliche Arbeiten

3.1 Operative Therapie und radiologische Ergebnisse bei spinalen intraduralen Arachnoidalzysten

Spinale Arachnoidalzysten (SAC) verursachen eine Kompression des Rückenmarks oder der Nervenwurzeln und stellen etwa 1-3% aller primären, den Wirbelkanal ausfüllenden Läsionen dar [67]. Die Hauptlokalisierung von intraduralen SAC ist die Brustwirbelsäule, gefolgt von der lumbosakralen Wirbelsäule und den zervikalen Segmenten [22,61]. Eine Prävalenz der Zystenlage dorsal des Rückenmarks bzw. der Cauda equina wird bei lumbosakralen Zysten und beim Auftreten von singulären Zysten beobachtet [35]; ventral gelegene Zysten zeigen ein gehäuftes Auftreten im Bereich der Halswirbelsäule [9,62]. Entsprechend der Klassifikation der spinalen Zysten durch Nabors et al. [34] bilden intradurale SAC die Untergruppe III. Ätiologisch liegt den Arachnoidalzysten eine angeborene Spaltung und Herniation der Arachnoidea (primäre Zysten) zugrunde. Sie können auch im Rahmen von Neoplasien, einer Arachnoiditis, einer Lumbalpunktion, eines Traumas [24,69] oder nach Operationen (sekundäre Zysten) [48] vorkommen. Über den Prozess der Zystenexpansion sind verschiedene Annahmen gemacht worden. Der wohl am stärksten vermutete Mechanismus der Zystenvergrößerung ist ein unilateraler Ventileffekt, sodass die SAC über eine Fistelöffnung mit dem Liquorraum kommunizieren [61]. Andere Annahmen gehen von einer hyperosmotischen oder sekretorischen Theorie bei nicht kommunizierenden Arachnoidalzysten aus, bei der die Zellen der Zystenwand Flüssigkeit produzieren [50].

Der pathologische Prozess der Zystenexpansion kann zu einer Erweiterung des Wirbelkanals mit Erosion und Ausdünnung der Pedikel, einer Vergrößerung des interpedikulären Abstands und einer Verformung der hinteren Wirbelwand mit konsekutiver Instabilität und Deformation führen. Neurologisch gesehen kann die Zystenvergrößerung eine Kompression des Rückenmarks und/oder der Spinalnervenwurzeln verursachen, was zu klinischen Symptomen wie fortschreitenden Schmerzen, Hypästhesie, Gangataxie, Inkontinenz oder Para-/Tetraparese führen kann [61]. Ein neurochirurgischer Eingriff ist die Behandlung der Wahl,

wenn die Patienten konservativ nicht ausreichend therapierbare Schmerzen haben, eine Instabilität der Wirbelsäule oder eine Vergrößerung der Zyste vorliegt. Außerdem sollte ein operativer Eingriff erfolgen, wenn sich neurologische Symptome infolge einer Kompression von Nervenwurzeln oder des Rückenmarks entwickeln. Die Zystenwandresektion gilt als chirurgische Standardbehandlung der ersten Wahl [1,22]. Darüber hinaus wurden verschiedene Techniken, wie die Zystenfensterung [2,45,46], die perkutane Drainage [50] oder die Einlage eines zystoperitonealen Shunts [51] etabliert.

In unserer retrospektiven Studie wurden Patienten mit SAC eingeschlossen, die zwischen 1993 und 2017 in der Neurochirurgischen Klinik therapiert wurden. Das radiologische Ergebnis der Operation wurde anhand des kraniokaudalen (c.c.) und anteroposterioren (a.p.) Zystendurchmessers prä- und postoperativ bestimmt. Ferner wurden mehrere Einteilungen für die neurologische Symptomatik anhand des McCormick- und Odom-Scores zur Erfassung der durch eine Myelopathie bedingten Symptome und Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36, EORTC-QLQ30) angewandt.

Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie war die Auswertung von Patient:innen, die sich einer mikrochirurgischen Behandlung von intraduralen SAC unterzogen hatten, unter besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Zysten, der prä- und postoperativen Bildgebung, der klinischen Merkmale, der chirurgischen Strategie (insbesondere des Ausmaßes der Zystenwandresektion), einschließlich des Einsatzes von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring (IONM) und des funktionellen Ergebnisses im Rahmen der Kurz- und Langzeitnachbeobachtung. Es wurden 72 Patienten eingeschlossen, die aufgrund solitärer Zysten operiert wurden: 10 zervikale (13,9%), 45 thorakale (62,5%) und 17 lumbosakrale (23,6%) SAC, die meisten davon (79,2%) dorsal gelegen. Hauptsymptome waren Gangstörungen (80,0%), Dysästhesien (64,0%) und Paresen (80,0%). Tabelle 1 zeigt eine prä- und postoperative Auflistung der Hauptsymptome. Bei 48 Patienten (66,7%) wurde eine (Hemi-)Laminektomie mit Zystenfensterung und bei 18 Patienten (25,0%) eine vollständige Resektion durchgeführt, woraufhin sich der mittlere c.c.-Zystendurchmesser von $5,2 \pm 3,7$ cm präoperativ auf $2,7 \pm 3,9$ cm postoperativ ($p < 0,05$) und der a.p.-Durchmesser von $1,0 \pm 0,5$ cm präoperativ auf $0,3 \pm 0,3$ cm postoperativ ($p < 0,0001$) verringerten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Therapieverfahren Fensterung und Resektion. Abbildung 2 zeigt eine intraoperative Darstellung der Fensterung einer thorakalen SAC. Die McCormick- und Odom-Scores zeigten insgesamt eine Verbesserung der Symptome, insbesondere der Gangstörung, der sensorischen Defizite und der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Die erhobenen Langzeit-Follow-Up-Daten zeigten eine zufriedenstellende Lebensqualität sowohl in dem Patientenkollektiv, bei dem eine Fensterung erfolgte, als auch bei den Patienten, die eine Resektion erhielten.

| Symptoms | Pre-OP (%) | Post-OP (%) | P value (pre vs. post) |
|------------------------|------------|-------------|------------------------|
| Gait disturbance | 80 | 60 | 0.28 |
| Dysesthesia lower limb | 64 | 56 | 0.97 |
| Dysesthesia upper limb | 28 | 20 | 0.97 |
| Local pain | 92 | 92 | > 0.99 |
| Paresis | 80 | 76 | 0.99 |
| FMSD | 68 | 64 | 0.99 |
| Vegetative disorders | 36 | 44 | 0.97 |
| Abdominal/head pain | 36 | 32 | 0.99 |

Tabelle 1: Auflistung der Hauptsymptome prä- und postoperativ. Adaptiert aus [53].

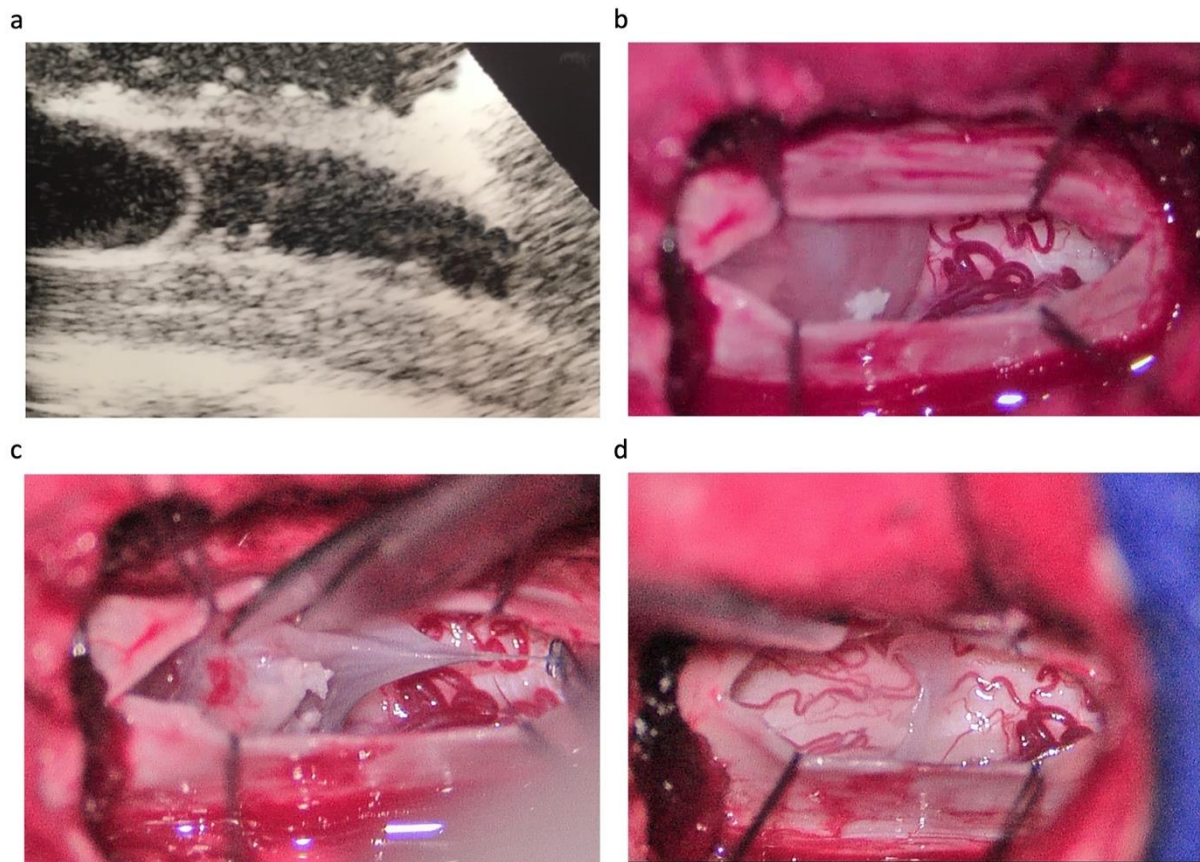


Abbildung 2: Darstellung der operativen Schritte der Fensterung einer thorakalen intraduralen SAC über einen unilateralen Zugang. a: Sonographische Darstellung des Zystenpols vor Fensterung. b: Zystenpol vor Fensterung (links, nach Duraeröffnung). c: Mikrochirurgische Fensterung der Zystenwand. d: Zustand nach Fensterung der Zystenwand. Adaptiert aus [53].

Schlussfolgernd können wir anhand unserer Studie beschreiben, dass SAC meist Frauen betreffen, vorwiegend in der Brustwirbelsäule lokalisiert sind und sich durch eine klinische Myelopathie bemerkbar machen. Bei Zysten ohne intrazystische Septen und Kompartimente führten sowohl die Fensterung als auch die Resektion der Zystenwand zu einer signifikanten

Verringerung der Zystengröße und einer klinischen Verbesserung. Diese Ergebnisse wurden in *Acta Neurochirurgica* veröffentlicht [53].

3.2 Operative Ansätze zur Therapie von zerebralen Arachnoidalzysten bei Kindern und Erwachsenen

Zerebrale Arachnoidalzysten (CAC) sind gutartige, Liquor enthaltende Läsionen der Arachnoidea mater und machen etwa 2% aller raumfordernden Läsionen des Gehirns aus [5,30,31]. Sie werden vorwiegend in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert [60]. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose können diese Zysten zu lokalisationsabhängigen Symptomen führen, insbesondere wenn eine ausgeprägte raumfordernde Wirkung vorliegt. Durch die zunehmende Anzahl von zerebralen Bildgebungsuntersuchungen (kranielle Computertomographie (cCT) und kranielle Magnetresonanztomographie (cMRT)) hat jedoch der Anteil der asymptomatischen, inzidentellen Zysten insbesondere bei Erwachsenen zugenommen [4]. Die Indikation zur chirurgischen Therapie richtet sich in erster Linie nach dem Vorhandensein von neurologischen Ausfällen, nicht kommunizierendem Hydrozephalus/Anzeichen einer intrakraniellen Hypertonie und anderen Symptomen, die auf die lokale raumfordernde Wirkung der Zysten zurückzuführen sind, wie beispielsweise epileptische Anfälle. Darüber hinaus sind bildmorphologische Merkmale wie Rupturen, Blutungen oder subdurale Hygrome von Bedeutung, um die Indikation zur chirurgischen Therapie zu stellen [11,26,47]. Asymptomatische Patienten werden in der Regel mittels cMRT-Bildgebung überwacht und nicht operiert. Entwickeln sich jedoch im Verlauf Symptome – einschließlich atypischer Beschwerden, wie Schwindel, Gangstörungen oder Sehstörungen – muss die Indikation zur Operation neu bewertet werden.

Für die chirurgische Behandlung der Zysten gibt es verschiedene Ansätze, wie z. B. die mikroskopische/endoskopische Zystenfensterung bzw. -resektion, die Implantation eines zystoperitonealen oder stereotaktischen inneren Shunts sowie, im Falle einer gleichzeitigen Liquor-Malresorption, die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts [12,41]. Die Wahl des chirurgischen Ansatzes erscheint sehr heterogen, da es nur wenige prospektive Daten über den optimalen chirurgischen Ansatz gibt, insbesondere für die verschiedenen Altersgruppen [41,43]. Darüber hinaus gibt es bisher keine Studien, in denen die postoperative Symptomkontrolle in Abhängigkeit vom jeweiligen chirurgischen Ansatz untersucht wurde.

Um dies genauer zu untersuchen, wurden in unserer retrospektiven Datenbank alle Patienten identifiziert, die zwischen 2000 und 2022 aufgrund neu diagnostizierter CAC chirurgisch

behandelt wurden. Die mikroskopisch-endoskopische chirurgische Therapie (ME) zielte auf eine sichere Fensterung der Zystenwand ab. Die stereotaktische Implantation eines inneren Shunt-Katheters (STX) zur Drainage von CAC in die Ventrikel und/oder Zisternen wurde als alternatives Verfahren bei Patienten im Alter von ≥ 3 Jahren eingesetzt. Die Entscheidung für ME oder STX wurde im interdisziplinären Konsens getroffen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Wiederauftreten von CAC (time to recurrence (TTR)). Sekundäre Endpunkte waren unterschiedliche Parameter einschließlich klinischer Symptome und MR-morphologischer Analysen, wie z.B. Volumetrie der CAC. Die Datenanalyse umfasste eine Unterteilung der Gesamtkohorte in drei verschiedene Altersgruppen (AG1: < 6 Jahre; AG2: 6-18 Jahre; AG3: ≥ 18 Jahre). Besonderes Augenmerk galt den periprozeduralen Komplikationen, dem Outcome und den Risikofaktoren für das Wiederauftreten von CAC.

Wir konnten insgesamt 62 Patienten einschließen, deren Hauptsymptome Kopfschmerzen, Schwindel, der bildmorphologische Nachweis von Hygromen, sowie bei Kindern vor allem eine Zunahme des Kopfumfanges oder eine Ausdünnung der Schädelkalotte, waren. Fünfunddreißig Patienten unterzogen sich einer mikroskopischen/endoskopischen Zystenfensterung und 27 einer stereotaktischen Katheterimplantation zur Zystendrainage. Die periprozeduralen Komplikationen waren – neben Nachblutungen (4, 44,4%) – Liquoraustritt (4, 44,4%) und Meningitis (1, 11,1%). Insgesamt wurden bei allen anderen Patienten eine klinische Verbesserung und eine signifikante Volumenverringeringung ($p=0,008$) festgestellt, die sich zwischen den Altersgruppen nicht unterschied (siehe Abbildung 3). Rezidivierende Zysten traten bei 16,1% der Patienten auf, unabhängig vom Operationsverfahren ($p=0,7$). Ferner hatten Patienten bis 6 Jahre eine deutlich verringerte TTR verglichen mit Patienten der Altersgruppen 2 und 3 (siehe Abbildung 4). Wir konnten in unserer Arbeit als erste Gruppe signifikante Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Arachnoidalzysten aufzeigen: diese waren eine präoperative Ventrikelerweiterung ($p=0,03$), das Vorhandensein einer präoperativen Parese ($p=0,008$) und ein Alter unter 6 Jahren ($p=0,03$) in der multivariaten Analyse (siehe Tabellen 2 und 3).

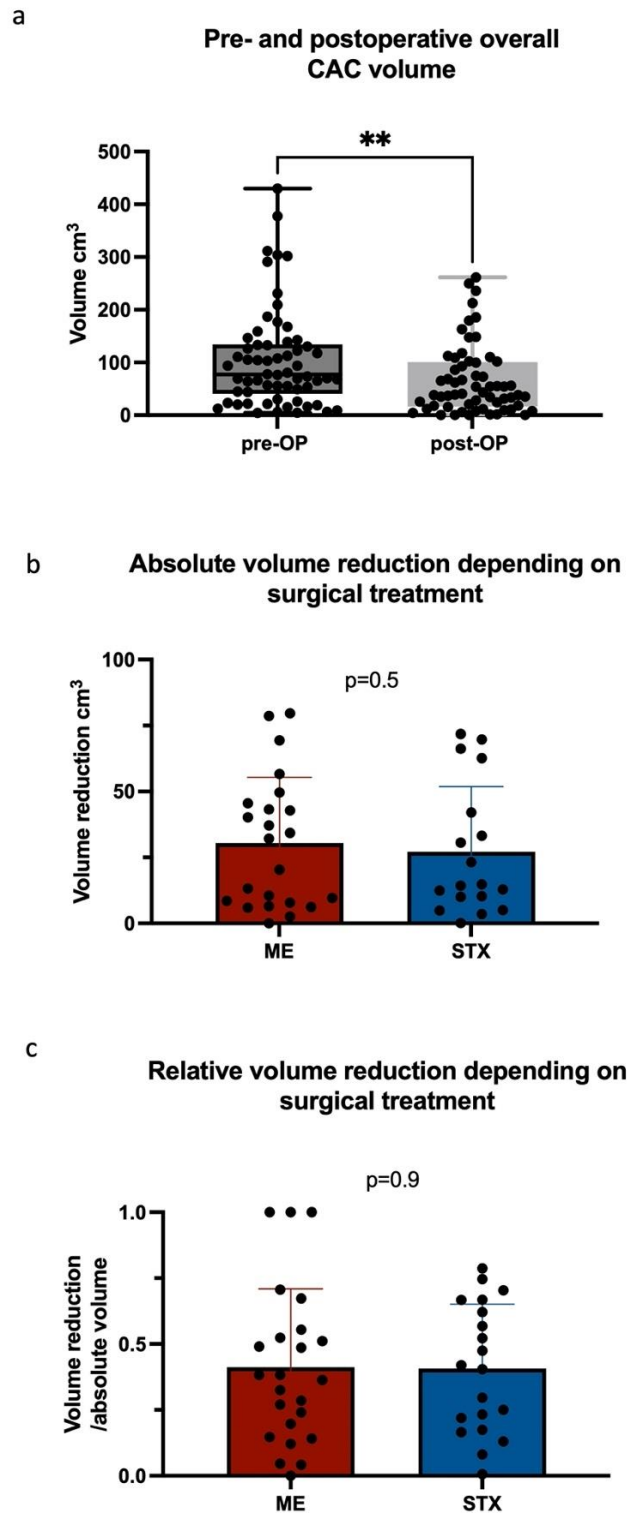


Abbildung 3: Prä- und postoperatives Zystenvolumen in der gesamten Patientenkohorte (** $p=0,008$, a) sowie absolute ($p=0,5$, b) und relative ($p=0,9$, c) Volumenreduktion in Abhängigkeit von den chirurgischen Behandlungen mikroskopische/endoskopische CAC-Wandfenestration (ME) und stereotaktische Implantation eines inneren Shuntkatheters (STX). Adaptiert aus [54].

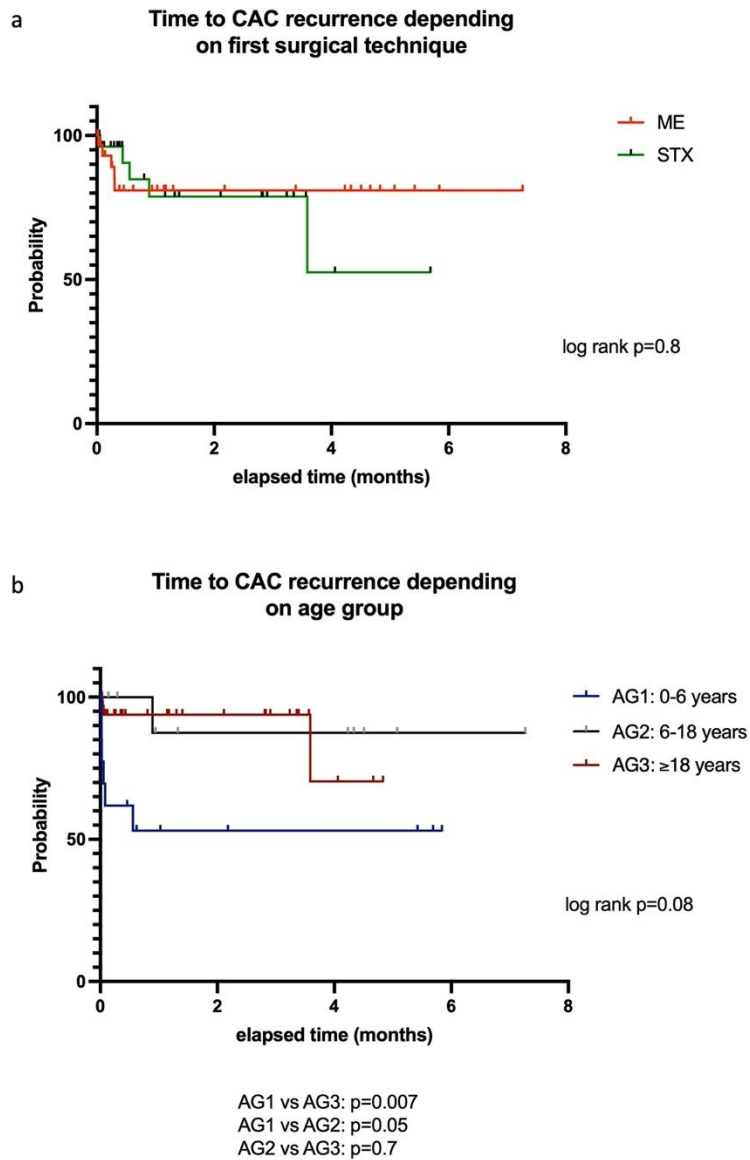


Abbildung 4: Zeit bis zum Wiederauftreten von CAC nach mikrochirurgischer/endoskopischer Zystenwandfensterung (ME) und stereotaktischer Implantation eines internen Shuntkatheters (STX) (a) und für die drei Altersgruppen (b). Adaptiert aus [54].

| Variable | Odds ratio | 95% CI | p |
|-------------------------------------|------------|-----------|--------|
| A. Univariate analysis | | | |
| Age < 6 years | 9.4 | 2.0–47.2 | 0.005 |
| Sex (m vs f) | 1 | 0.25–3.9 | 0.9 |
| Hygroma pre-op | 0.75 | 0.1–3.5 | 0.7 |
| Hygroma post-op | 4.3 | 0.9–19.4 | 0.06 |
| Expanded ventricular system pre-op | 13.3 | 2.9–96.7 | 0.0006 |
| Expanded ventricular system post-op | 3.0 | 0.4–18.3 | 0.3 |
| Surgical approach | | | |
| Microsurgery/endoscopy | 0.9 | 0.2–3.4 | 0.8 |
| Stereotaxy | 1.4 | 0.3–5.5 | 0.6 |
| Ruptured cyst pre-op | 1.3 | 0.06–10.4 | 0.8 |
| Prominent optical nerve sheaths | 2.4 | 0.6–10.4 | 0.2 |
| Cyst localization | | | |
| Supra- vs. infratentorial | 1.5 | 0.4–7.4 | 0.6 |
| Side (right vs. left) | 0.3 | 0.04–1.4 | 0.1 |
| Pre-op symptoms | | | |
| Paresis | 10.7 | 1.5–93.3 | 0.02 |
| Focal deficits | 2.8 | 0.9–28.7 | 0.06 |
| Headache | 0.6 | 0.1–2.6 | 0.5 |
| Vertigo | 0.5 | 0.02–2.9 | 0.5 |
| Coordination disturbance | 1.3 | 0.06–10.4 | 0.8 |
| Visual deficits | 1.0 | 0.05–7.6 | 0.9 |
| Increased intracranial pressure | 1.3 | 0.06–10.4 | 0.8 |
| Macrocephalus | 2.8 | 0.1–32.1 | 0.4 |
| B. Multivariate analysis | | | |
| Age < 6 years | 2.3 | 0.03–0.5 | 0.03 |
| Expanded ventricular system pre-op | 2.2 | 0.02–0.4 | 0.03 |
| Pre-op symptoms | | | |
| Paresis | 2.7 | 0.1–0.7 | 0.008 |

Tabelle 2: Uni- und multivariate Analyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für rezidivierende CAC. Adaptiert aus [54].

| Variable | Odds ratio | 95% CI | p |
|-------------------------------------|------------|-----------|-------|
| A. Univariate analysis | | | |
| Age < 6 years | 7.2 | 1.7–33.4 | 0.007 |
| Sex (m vs f) | 1.2 | 0.4–3.9 | 0.8 |
| Hygroma pre-op | 0.75 | 0.1–2.8 | 0.6 |
| Hygroma post-op | 2.1 | 0.5–8.3 | 0.3 |
| Expanded ventricular system pre-op | 7.4 | 2.91–28.8 | 0.001 |
| Expanded ventricular system post-op | 23.0 | 3.3–467.0 | 0.001 |
| Surgical approach | | | |
| Microsurgery/endoscopy | 1.4 | 0.4–4.9 | 0.5 |
| Stereotaxy | 0.8 | 0.2–2.7 | 0.7 |
| Prominent optical nerve sheaths | 2.4 | 0.4–4.2 | 0.2 |
| Cyst localization | | | |
| Supra- vs. infratentorial | 0.4 | 0.1–1.3 | 0.1 |
| Side (right vs. left) | 0.7 | 0.2–2.2 | 0.5 |
| Pre-op symptoms | | | |
| Paresis | 2.3 | 0.3–15.1 | 0.4 |
| Focal deficits | 1.3 | 0.2–6.8 | 0.8 |
| Headache | 1.1 | 0.3–3.5 | 0.9 |
| Vertigo | 0.3 | 0.01–1.6 | 0.2 |
| Coordination disturbance | 0.8 | 0.04–5.7 | 0.8 |
| Visual deficits | 0.6 | 0.03–4.2 | 0.6 |
| Increased intracranial pressure | 0.8 | 0.04–5.7 | 0.8 |
| B. Multivariate analysis | | | |
| Age < 6 years | 1.5 | –0.07–0.5 | 0.1 |
| Expanded ventricular system pre-op | 1.4 | –0.08–0.4 | 0.2 |
| Expanded ventricular system post-op | 2.4 | 0.08–0.8 | 0.02 |

Tabelle 3: Uni- und multivariate Analyse zur Bestimmung von chirurgischen Komplikationen, die Revisionen erfordern. Adaptiert aus [54].

Zusammenfassend können wir bestätigen, dass sowohl ME als auch STX die klinischen Symptome einer CAC bei geringem Eingriffsrisiko verbessern, wobei das Volumen der CAC in gleichem Maße reduziert wurde. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind CAC häufiger mit schweren klinischen Symptomen verbunden, stereotaktische Verfahren sind nur begrenzt einsetzbar, und mikrochirurgische Eingriffe in der hinteren Schädelgrube können das Risiko schwerer venöser Blutungen bergen. Diese Ergebnisse konnten wir in *Acta Neurochirurgica* veröffentlichen [54].

3.3 Personalisierte Therapieansätze bei zystischen Kraniopharyngeomen im Kindesalter und der Adoleszenz

Kraniopharyngeome sind gutartige, langsam wachsende Tumore der Mittellinie mit einer Inzidenz von 0,2-0,5/1.000.000 [36,39,71]. 30-50% der Tumoren betreffen Kinder und Jugendliche. Die Patienten werden in der Regel entweder mit allmählich beginnenden klinischen Symptomen (Sehstörungen, endokrinologischen Defiziten) oder mit (sub-)akuten Symptomen aufgrund einer gestörten Liquorzirkulation klinisch auffällig. Die Erstdiagnose basiert auf der cMRT, die entweder solide, gemischte oder überwiegend zystische Tumorformationen in der sellären/perichiasmatischen Region beschreibt. Die komplexe Beteiligung des optischen Systems, der vaskulären Strukturen, des Hypothalamus und des Hypophysenstiels, muss oft kritisch bewertet werden, sowohl im Hinblick auf die Symptombelastung als auch hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten. Die Behandlungsziele richten sich vorwiegend auf den Funktionserhalt und eine langanhaltende Tumorkontrolle. Bei der Therapie haben chirurgische Verfahren Vorrang vor der Strahlentherapie [14,28], während der Stellenwert einer medikamentösen Tumorthherapie umstritten bleibt [37,66]. Bei raumfordernder Zystenbildung können stereotaktische Verfahren eine minimalinvasive Alternative zur mikrochirurgischen Tumorresektion darstellen [38]. Im Vergleich zur alleinigen Aspiration der Zystenflüssigkeit ermöglicht die stereotaktische Implantation eines inneren Shuntkatheters die dauerhafte Drainage der Zysten in das Ventrikelsystem und die basalen Zisternen. Diese minimalinvasiven Verfahren sind mit geringen intra- und perioperativen Risiken verbunden, allerdings können auch rezidivierende Zysten auftreten. Es wurde bereits beschrieben, dass die endokrinologischen Funktionen nach einer stereotaktischen Operation deutlich besser erhalten werden können, als nach konventioneller mikrochirurgischer Tumorzystenresektion [49]. Für die pädiatrische und jugendliche Population sind Wirksamkeit und Risikoprofil minimalinvasiver stereotaktischer Verfahren bei zystischen Kraniopharyngeomen im Rahmen des therapeutischen

Armamentariums noch nicht ausreichend erforscht worden. Insbesondere Outcome-Parameter wie Hypothalamusdefizite, Veränderungen des Body-Mass-Index (BMI) oder psychosoziale Folgen hinsichtlich des Schulabschlusses/Berufes der Patienten sind bei dieser Untergruppe von besonderem Interesse. Wir haben daher eine retrospektive Studie an Kindern und Jugendlichen mit überwiegend zystischen Kraniopharyngeomen durchgeführt und dabei sowohl stereotaktische als auch mikrochirurgische Behandlungskonzepte evaluiert und miteinander verglichen.

Hierfür haben wir aus unserer prospektiven institutionellen Datenbank alle konsekutiven Patienten unter 18 Jahren identifiziert, die zwischen 2000 und 2022 aufgrund eines neu diagnostizierten zystischen Kraniopharyngeoms chirurgisch behandelt wurden. Die Entscheidung für eine stereotaktische Behandlung (STX) oder einen mikrochirurgischen Eingriff wurde interdisziplinär getroffen. Die stereotaktische Therapie beinhaltete eine Zystenaspiration und/oder die Implantation eines inneren Shunt-Katheters zur permanenten Drainage der Zyste. Die mikrochirurgische Therapie zielte auf eine sichere maximale Tumorresektion ab. Endpunkte der Studie waren die Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors (TTR) und das funktionelle Ergebnis einschließlich ophthalmologischer/perimetrischer, endokrinologischer und Body-Mass-Index (BMI)-Daten.

Wir konnten insgesamt 29 Patienten (medianes Alter 9,9 Jahre) einschließen. Entsprechend der Empfehlung unseres interdisziplinären Tumorboards wurden 9 Patienten stereotaktisch, 10 Patienten mikrochirurgisch und 10 Patienten mit einer Kombination aus beiden Verfahren behandelt. Eine signifikante Volumenreduktion des Tumors wurde insbesondere in der stereotaktischen ($p=0,0019$) und der kombinierten Untergruppe ($p<0,001$) erreicht. Tabelle 4 zeigt einen Überblick der funktionellen Ergebnisse nach operativer Therapie: eine Verbesserung der präoperativen visuellen Defizite, unabhängig von der angewandten Behandlungsmodalität, konnte stets erreicht werden. Sowohl das mikrochirurgische Therapieverfahren als auch die kombinierte Behandlung waren mit einer höheren Rate an postoperativen endokrinologischen Funktionsstörungen verbunden ($p<0,0001$), einschließlich hypothalamischer Adipositas (medianer BMI-Anstieg von $17,9\text{kg/m}^2$ auf $24,1\text{kg/m}^2$, $p=0,019$). Rezidivtumore traten bei 48,3 % der Patienten auf und betrafen vor allem Patienten nach der Kombinationsbehandlung aus mikrochirurgischer Resektion und stereotaktischer Katheteranlage ($p=0,004$). Ebenso war die TTR der kombinierten Therapiegruppe signifikant verringert (siehe Abbildung 5). Wir konnten zeigen und bestätigen, dass durch beide Operationsverfahren eine deutliche Symptombesserung erreicht werden konnte, bei jedoch ausgeprägteren, postoperativen endokrinologischen Defiziten nach offener mikrochirurgischer Tumorresektion. Ähnliche Ergebnisse ließen sich ebenfalls beim erwachsenen Patientenkollektiv erzielen.

| Functional outcome | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | Stereotaxy (n=9) | Microsurgery (n=10) | Combination (n=10) | p-value |
| Visual Outcome, n (%) | Stable: 7 Worse: 0 Improved: 2 | Stable: 8 Worse: 0 Improved: 2 | Stable: 8 Worse: 1 Improved: 1 | 0.99 0.4 0.7 |
| | p-value | 0.0015 | 0.0004 | 0.0006 |
| Perimetrical Outcome, n (%) | Stable: 6 Worse: 0 Improved: 3 | Stable: 7 Worse: 0 Improved: 3 | Stable: 8 Worse: 0 Improved: 2 | 0.8 0.99 0.8 |
| | p-value | 0.01 | 0.004 | 0.0004 |
| Endocrine Outcome, n (%) | Stable: 6 Worse: 3 Improved: 0 | Stable: 1 Worse: 7 Improved: 2 | Stable: 2 Worse: 8 Improved: 0 | 0.02 0.09 0.1 |
| | p-value | 0.01 | 0.0096 | 0.0004 |

Tabelle 4: Funktionelle Ergebnisse in Abhängigkeit vom chirurgischen Verfahren. Adaptiert aus [56].

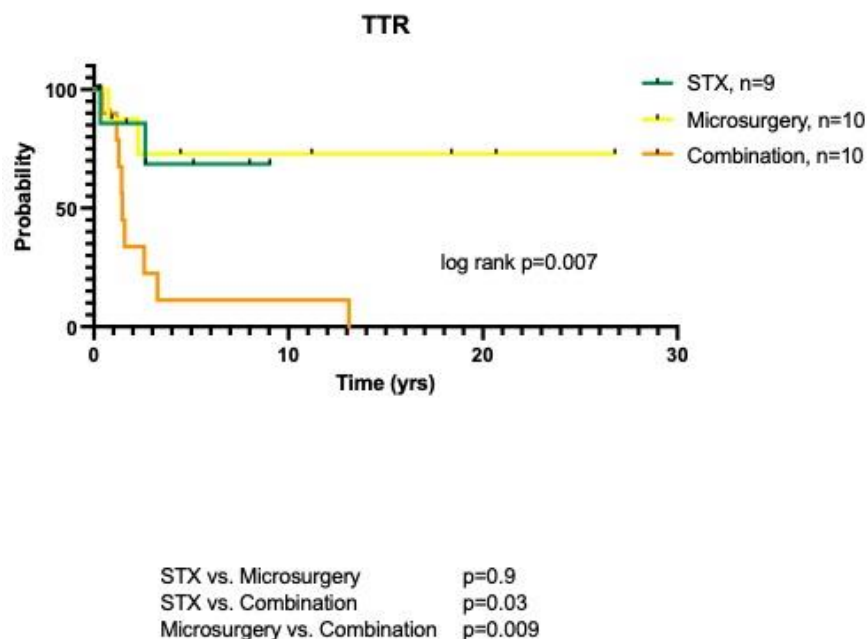


Abbildung 5: Zeit bis zum Tumorrezidiv (TTR) von pädiatrischen Kraniopharyngeom-Patienten in Abhängigkeit vom chirurgischen Verfahren: Stereotaxie, Mikrochirurgie und kombinierte Behandlung. Adaptiert aus [56].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit überwiegend zystischen Kraniopharyngeomen sowohl stereotaktische als auch mikrochirurgische Verfahren die klinischen Symptome bei geringem Eingriffsrisiko verbessern können. Die Mikrochirurgie birgt jedoch ein höheres Risiko einer postoperativen endokrinen Dysfunktion. Möglicherweise muss ein risikoadaptiertes chirurgisches Behandlungskonzept wiederholt angewandt werden, um eine langfristige Tumorkontrolle auch ohne zusätzliche Bestrahlung zu erreichen. Dieses Manuskript wurde in der Zeitschrift *Frontiers in Oncology* veröffentlicht [56].

3.4 Nukleäre Translokation von β -Catenin bei Patienten mit Rathkezysten – klinische Ergebnisse und Rezidivrisiko

Rathkezysten (RCC), die auch als Zysten der Pars intermedia bezeichnet werden, machen 6-10% aller symptomatischen Läsionen im Bereich der Sella turcica aus. Sie entstehen aus Resten der embryonalen Rathke-Tasche zwischen der Adeno- und Neurohypophyse und sind gutartige Läsionen der Sellaregion [20]. Die Patienten stellen sich in der Regel mit Kopfschmerzen, Sehstörungen oder endokriner Dysfunktion vor [3,59]. Während asymptotische RCC durch eine cMRT-Bildgebung kontrolliert werden, stellt bei symptomatischen Läsionen meist der endoskopische oder mikroskopische transsphenoidale Zugang die operative Therapie der Wahl dar [6,10,16]. In der Literatur wurden bei über 80 % der Fälle eine postoperative Besserung der Symptome beschrieben [7], bei jedoch relativ hoher Rezidivrate von ca. 18,0-39,6% [3]. Mit dem Ziel, eine optimale Behandlungs- und Nachsorgestrategie zu entwickeln, wurden mehrere Versuche unternommen Risikofaktoren für das Wiederauftreten von RCC zu ermitteln. Ein aggressiver chirurgischer Ansatz mit Resektion der Zystenwand könnte mit einer geringeren Rezidivrate verbunden sein [32]. Je aggressiver der chirurgische Ansatz ist, desto höher ist jedoch das Risiko eines postoperativen Hypopituitarismus einschließlich Diabetes insipidus sowie eines Liquorlecks [70]. Daher betrachten einige Autoren die Dekompression und Biopsie als die optimale chirurgische Strategie bei RCC [70]. Die präoperative Zystengröße scheint ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs zu sein, wobei größere Zysten eine höhere Rezidivrate aufweisen [63]. Darüber hinaus haben mehrere Studien gezeigt, dass der histologische Nachweis einer Plattenepithelmetaplasie in der Zystenwand mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist [63]. In einzelnen Fällen von rezidivierenden Zysten wurde immunhistochemisch eine nukleäre Translokation des Zell-Zell-Adhäsionsproteins β -Catenin (NT β C) nachgewiesen [17,25,40]. β -Catenin ist der zentrale nukleäre Effektor des wnt-Signalwegs, der für die Zellerneuerung und -regeneration verantwortlich ist. Ein Ungleichgewicht in den strukturellen und signalgebenden Eigenschaften von β -Catenin wird mit einer erhöhten Inzidenz von Karzinomen und Tumorprogression in Verbindung gebracht [65]. Zysten mit NT β C werden aufgrund ihrer gemeinsamen ektodermalen Wurzel auch als Übergangsformen zu adamantinomatösen Kraniopharyngeomen angesehen [19,21,33].

In unserer Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 04/2001 und 11/2020 an einer RCC operiert wurden. Die histologischen Präparate wurden immunhistochemisch auf β -Catenin angefärbt. Endpunkte der Studie waren die Zeit bis zum Wiederauftreten der Zyste (TTR) und funktionelle Ergebnisse, die ophthalmologische und endokrinologische Daten umfassten. Ferner erfolgte die Auswertung von prä- und postoperativen MRT-Daten.

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob Patienten mit RCC und immunhistochemischem NT β C im Vergleich zu Patienten ohne NT β C andere klinische und bildmorphologische Merkmale aufweisen und ob diese Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs haben. Bei insgesamt 61 der 73 eingeschlossenen Patienten mit RCC, konnte eine immunhistochemische Färbung für β -Catenin durchgeführt werden, wobei in 13/61 Fällen (21,3%) eine Kerntranslokation festgestellt wurde.

Patienten mit und ohne NT β C wiesen vor der Operation mit gleicher Wahrscheinlichkeit eine endokrine Dysfunktion auf ($p=0,49$). Postoperativ trat bei 14/73 (19,2%) Patienten ein neuer Hypopituitarismus auf. Eine präoperative Visuseinschränkung war in beiden Gruppen gleich häufig ($p=0,52$). Das Sehvermögen verbesserte sich postoperativ bei 8/21 (33,3%) Patienten sowie Gesichtsfeldausfälle bei 22/34 (64,7%) Patienten, wobei es keinen Unterschied im visuellen und perimetrischen Outcome zwischen Patienten mit und ohne NT β C gab ($p=0,45$ bzw. $p=0,23$). In der präoperativen MRT waren das Zystenvolumen (9,9 vs. 8,2 cm³; $p=0,4$) sowie der Nachweis von intrazystoiden Einblutungen (30,8% vs. 35,4%; $p=0,99$) vergleichbar. Ebenso nahm das postoperative Zystenvolumen in beiden Gruppen signifikant ab (0,7 vs. 0,5cm³; jeweils $p<0,0001$). Eine Zystenprogression trat bei 13/73 (17,8%) der Patienten auf. Verglichen mit einer alleinigen Zystenfenestration, führte die Zystendrainage mit teilweiser Entfernung der Zystenwand zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben (siehe Abbildung 6), ohne das Auftreten von Komplikationen zu erhöhen. In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko ($p=0,005$). Ferner konnten wir zeigen, dass, entgegen des in der Literatur beschriebenen Verdachtes auf NT β C bei rezidivierenden RCC, eine nukleäre Translokation nur bei 26,7% Patienten auftrat und auch nicht mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden war ($p=0,67$, Tabelle 5).

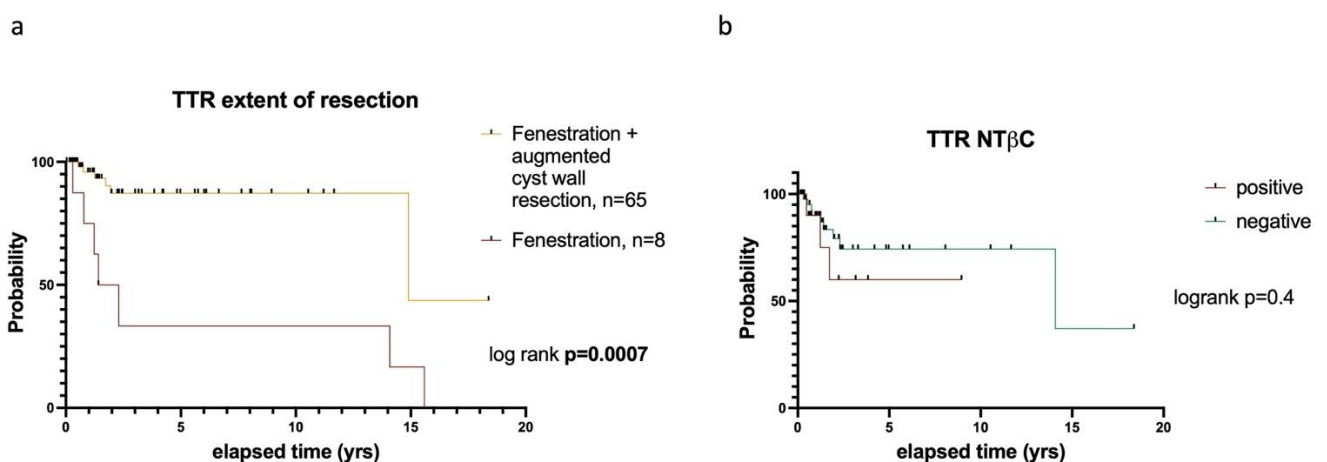


Abbildung 6: Zystenrezidiv-freie Zeit von Patienten mit RCC in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (a) und vom NT β C-Status. Adaptiert aus [52].

| Characteristic | Univariate 95% CI | p-value | Multivariate 95% CI | p-value |
|------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| RCC recurrence | | | | |
| Visual acuity pre-OP | 0.024 to 0.34 | 0.026 | -1.254 to 0.5382 | 0.42 |
| Perimetrical deficits pre-OP | 0.1633 to 0.4648 | 0.0001 | -0.2526 to 0.7016 | 0.35 |
| Volume pre-OP | 0.1595 to 0.2289 | 0.72 | | |
| Volume reduction | -0.386 to 0.158 | 0.39 | | |
| Cyst localization | -0.05638 to 0.2809 | 0.19 | | |
| Hemorrhage | -0.04972 to 0.2871 | 0.16 | | |
| Diabetes insipidus post-OP | 0.092 to 0.406 | 0.003 | 19.51 to 100.2 | 0.005 |
| Hormone deficiency post-OP | 0.027 to 0.353 | 0.024 | -45.3 to 1.44 | 0.06 |
| Age | 0.134 to 0.204 | 0.68 | | |
| Sex (m vs. f) | -0.084 to 0.253 | 0.32 | | |
| NTBC | -0.2049 to 0.3101 | 0.67 | | |
| Repeat surgery | 0.05680 to 0.2826 | <0.0001 | 0.4315 to 0.7683 | <0.0001 |

Tabelle 5: Uni- und multivariate Analyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für rezidivierende RCC. Adaptiert aus [52].

Wir konnten in unserer retrospektiven Studie zeigen, dass die transnasale transsphenoidale Zystendrainage mit teilweiser Entfernung der Zystenwand das Rezidivrisiko für RCC verringert, ohne das Risiko von Komplikationen im Vergleich zur alleinigen Fensterung der Zyste zu erhöhen. Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus scheinen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv zu haben. Im Gegensatz dazu war NTBC nicht mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden und ermöglichte keine Stratifizierung für klinisch unterschiedliche Patienten. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten in *Acta Neurochirurgica* veröffentlicht werden [52].

3.5 Langzeitergebnisse von konservativ und operativ therapierten Patienten mit Rathkezysten

Der natürliche Verlauf bei RCC ist als gutartig beschrieben worden. Dennoch wird in etwa 10% der Fälle über eine Zystenprogression berichtet und/oder über neu auftretende hormonelle Defizite im Verlauf [29].

Während bei chirurgisch behandelten Patienten Risikofaktoren für ein Rezidiv/eine Progression, wie z.B. die präoperative Zystengröße oder eine Plattenepithelmetaplasie in der Zystenwand, sowie ein postoperativ neu aufgetretener Diabetes insipidus identifiziert wurden [29,52,63], gibt es in der Literatur zu Risikofaktoren für eine Progression bei verlaufskontrollierten RCC bisher nur wenige Aussagen. Nur Kinoshita et al. [29] konnten

zeigen, dass Patienten, die älter als 57 Jahre sind, ein erhöhtes Risiko für eine Zystenprogression haben.

Die Identifizierung dieser Patienten mit inzidentellen RCC und erhöhtem Progressionsrisiko ist von größter Bedeutung für die Festlegung einer optimalen Nachsorgestrategie. Daher haben wir die klinischen und bildgebenden Merkmale von Patienten mit progressiven, inzidentellen RCC retrospektiv analysiert und sie mit Patienten, die im Verlauf stabile RCC hatten, verglichen. Darüber hinaus verglichen wir die klinischen Ergebnisse von operativ behandelten Patienten mit denen von Patienten, die sich einer "watch and wait"-Strategie (WWS) unterzogen hatten, um die Risiken und Vorteile einer Operation gegen den natürlichen klinischen Verlauf abzuwägen.

Hierfür wurden Patienten mit einer MR-morphologischen zystischen Sellaläsion eingeschlossen, die zwischen 04/2001 und 11/2020 als RCC klassifiziert wurde. Die funktionellen Ergebnisse, einschließlich ophthalmologischer, endokrinologischer und MRT-Daten, wurden retrospektiv analysiert und zwischen chirurgisch behandelten Patienten, Patienten mit einer "watch and wait"-Strategie (WWS) und Patienten mit einer initialen WWS, die sich aufgrund eines Fortschreitens der Zyste einer zweiten Operation unterzogen hatten, verglichen.

Wir konnten insgesamt 140 Patienten mit bildmorphologischem Nachweis einer Rathkezyste identifizieren. 52 (37,1%) dieser Patienten unterzogen sich einer primären Operation. Von 88 Patienten (62,9%) mit anfänglicher WWS wurden 21 (23,9%) aufgrund einer sekundären Zystenprogression operiert. Abbildung 7 zeigt die Darstellung der Patientenkohorte.

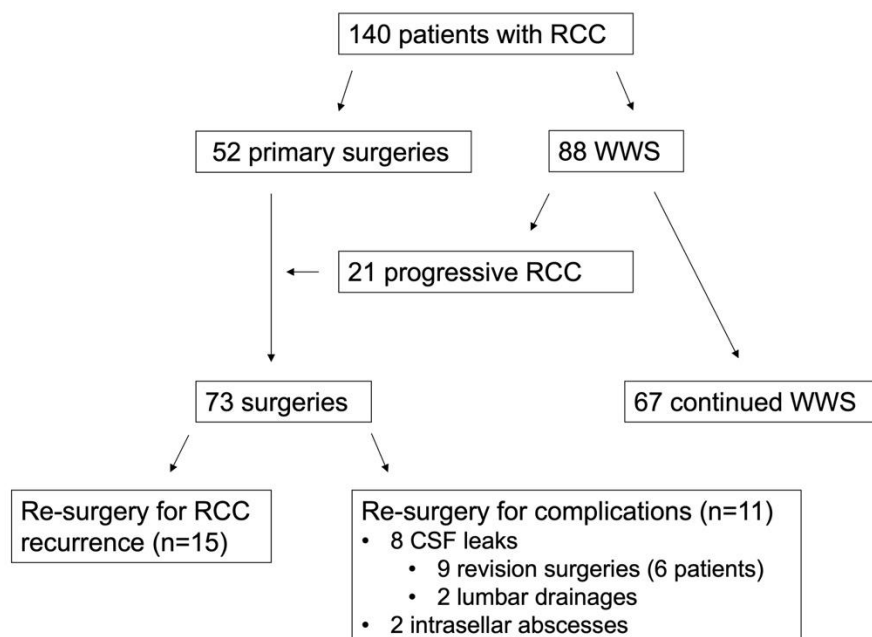


Abbildung 7: Darstellung der Patientenkohorte. Adaptiert aus [57].

Patienten mit WWS hatten signifikant kleinere Zystenvolumina ($p=0,0001$) und seltener Sehstörungen ($p=0,0004$) als die chirurgisch behandelten Patienten, aber eine vergleichbare Rate an Hormondefiziten ($p=0,99$). Postoperativ litten die Patienten signifikant häufiger unter einem Hormonmangel als die WWS-Patienten ($p=0,001$). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die klinischen Symptome, sowie endokrinologische, visuelle und perimetrische Befunde im Krankheitsverlauf der chirurgisch behandelten Patienten und der WWS-Gruppe.

| | Surgery, total $n=73$ | | | Watch and wait, total $n=67$ | | |
|------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
| | Pre-OP, n (%) | Post-OP, n (%) | p -value | ID, n (%) | Last FU, n (%) | p -value |
| Headache | 37 (50.7%) | 6 (8.2%) | <0.0001 | 39 (58.2%) | 2 (3.0%) | <0.0001 |
| Trigeminal neuralgia | 1 (1.4%) | 1 (1.4%) | 0.99 | 1 (1.5%) | 0 | 0.99 |
| Diplopia | 16 (21.9%) | 3 (4.1%) | 0.0024 | 21 (31.3%) | 2 (3.0%) | <0.0001 |
| Pituitary hormones | | | | | | |
| No deficiency | 56 (76.7%) | 42 (57.5%) | 0.02 | 52 (77.6%) | 52 (77.6%) | 0.99 |
| Ant. hypopituitarism | 14 (19.2%) | 23 (31.5%) | 0.13 | 13 (19.4%) | 14 (20.9%) | 0.99 |
| Post. hypopituitarism | 2 (2.7%) | 3 (4.1%) | 0.99 | 1 (1.5%) | 0 | 0.99 |
| Panhypopituitarism | 1 (1.4%) | 5 (6.8%) | 0.21 | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) | 0.99 |
| Visual acuity | | | | | | |
| Severe deficit (0–0.4) | 3 (4.1%) | 2 (2.7%) | 0.99 | 0 | 0 | 0.99 |
| Mild deficit (0.5–0.9) | 18 (24.7%) | 12 (16.4%) | 0.31 | 4 (6.0%) | 4 (6.0%) | 0.99 |
| No deficit (1.0) | 52 (71.2%) | 59 (80.8%) | 0.24 | 63 (94.0%) | 63 (94.0%) | 0.99 |
| Visual field | | | | | | |
| Complete hemianopsia | 18 (25.0%) | 4 (5.5%) | 0.002 | 0 | 0 | 0.99 |
| Partial anopsia | 16 (21.9%) | 8 (11.0%) | 0.11 | 3 (4.5%) | 2 (3.0%) | 0.99 |
| No deficit | 39 (53.4%) | 61 (83.6%) | 0.0002 | 64 (95.5%) | 65 (97.0%) | 0.99 |

Tabelle 6: Vergleich der Symptome bei Erstdiagnose und postoperativ oder beim letzten FU zwischen Patienten, bei denen eine Operation erfolgte und Patienten mit WWS. Signifikante p -Werte sind fett gedruckt. ID: Erstdiagnose, FU: Follow-Up, ant.: anterior, post.: posterior. Adaptiert aus [57].

Bei Patienten, die im Verlauf operiert wurden (sekundäre Operation), konnte präoperativ in der MRT-Bildgebung ein signifikant häufigeres Auftreten einer T1-hyperintensiven Zyste ($p=0,0001$) sowie klinisch Sehstörungen ($p=0,001$) detektiert werden. Postoperativ litten diese Patienten ebenfalls häufiger unter neuen Hormondefiziten ($p=0,001$). Die endokrinen und ophthalmologischen Ergebnisse bei Patienten mit primärer und sekundärer Operation waren vergleichbar.

Die multivariate Analyse (Tabelle 7) zeigte, dass WWS-Patienten ein höheres Risiko hatten, aufgrund einer Zystenprogression operiert werden zu müssen, wenn perimetrische Defizite ($p=0,006$), eine Hyperprolaktinämie ($p=0,003$) und kortikotrope Defizite ($p=0,005$) vorlagen.

| Variable | Odds ratio | 95% CI | p-value |
|-------------------------------|------------|---------------------|---------|
| A) Univariate analysis | | | |
| Sex (M vs. F) | 1.2 | 0.3710 to 3.420 | 0.8 |
| Symptoms preoperatively | | | |
| Headache | 0.4 | 0.1559 to 1.189 | 0.1 |
| Trigeminal neuropathy | 0.1 | -0.01107 to 0.04092 | 0.6 |
| Diplopia | 0.3 | 0.07941 to 1.229 | 0.1 |
| Visual field deficits | 10.7 | 2.627 to 54.48 | 0.0009 |
| Decreased visual acuity | 6.3 | 1.606 to 27.42 | 0.009 |
| Hemorrhagic cyst | 1.0 | -1.510 to 1.401 | 0.9 |
| Cyst localization | 3.1 | 0.03340 to 2.242 | 0.04 |
| Endocrinological deficiencies | | | |
| Corticotropic | 7.6 | 1.376 to 58.60 | 0.02 |
| Somatotropic | 6.9 | 0.6331 to 154.2 | 0.1 |
| Thyreotropic | 1.4 | 0.2857 to 5.738 | 0.6 |
| Gonadotropic | 2.6 | 0.7625 to 8.347 | 0.1 |
| Diabetes insipidus | 3.3 | 0.1268 to 85.94 | 0.4 |
| Hyperprolactinemia | 6.1 | 2.141 to 18.38 | 0.0009 |
| B) Multivariate analysis | | | |
| Visual field deficits | 2.8 | 0.1348 to 0.7868 | 0.006 |
| Decreased visual acuity | 0.4 | -0.2919 to 0.4184 | 0.7 |
| Cyst localization | 0.6 | -0.1493 to 0.2777 | 0.5 |
| Corticotropic deficiency | 2.9 | 0.1404 to 0.7573 | 0.005 |
| Hyperprolactinemia | 3.0 | 0.09411 to 0.4500 | 0.003 |

Tabelle 7: Indikatoren für eine Zystenprogression bei Patienten mit WWS gemäß uni- und multivariater Analyse. Adaptiert aus [57].

Zusammenfassend können wir anhand unserer retrospektiven Studie bestätigen, dass die chirurgische Behandlung von RCC neue Hormonstörungen verursachen kann, die im natürlichen Verlauf selten sind. Daher sollte die Indikation zur Operation sorgfältig geprüft werden. Hyperprolaktinämie und kortikotrope Defizite waren signifikante Indikatoren für eine sekundäre Zystenprogression bei Patienten mit RCC. Allerdings zeigte ein signifikanter Anteil von fast 25% der ursprünglich konservativ behandelten Zysten eine Verschlechterung, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machte. Diese Ergebnisse wurden in *Acta Neurochirurgica* veröffentlicht [57].

3.6 Vergleich chirurgischer Therapieverfahren bei symptomatischen Pinealiszysten – mikroskopisch/endoskopische Fensterung vs. stereotaktische Katheterimplantation

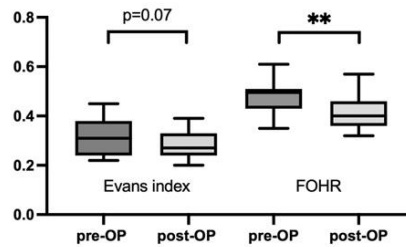
Bei der Mehrzahl (80 %) aller Pinealiszysten (PC) handelt es sich um kleine gutartige Läsionen in der Zirbeldrüse mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm, die in der Regel asymptomatisch sind [23,44]. Aufgrund der zunehmenden Anzahl von zerebralen Bildgebungsuntersuchungen (cCT, cMRT) ist die Inzidenz dieser asymptomatischen Zysten in den letzten Jahrzehnten gestiegen [23,44]. Bei Überschreiten des Durchmessers (im Bereich von 15 mm) können diese Zysten den Aquaeductus mesencephali blockieren und zu einer Liquorzirkulationsstörung in Form eines Hydrocephalus occlusus führen und/oder benachbarte neuroanatomische Strukturen, wie das Tectum mesencephali, komprimieren. Klinisch entwickeln die Patienten häufig Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder auch anhaltende neurologische Defizite, wie Augenbewegungsstörungen. Diese Veränderungen treten häufiger im frühen Lebensalter auf, so dass die meisten PC im Jugendalter und im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Sie können jedoch auch in späteren Lebensjahren auftreten [44].

Asymptomatische Patienten werden in der Regel nicht operiert, sondern in Intervallen mittels cMRT überwacht [15,27,64]. Treten jedoch im Verlauf der Erkrankung Symptome, einschließlich atypischer Beschwerden, wie epileptische Anfälle oder Schwindel, auf, sollte die Indikation zur Operation neu bewertet werden. Hier wird die Indikation zur Behandlung weitgehend durch die Kompatibilität der klinischen Hauptsymptome der Zysten und nach Ausschluss anderer möglicher neurologischer Ursachen bestimmt [27,58]. Bildmorphologische Merkmale wie Rupturen oder Blutungen können eine dringende Behandlung erforderlich machen, aber auch dazu führen, dass sich die Symptome zurückbilden [15,27,64,68].

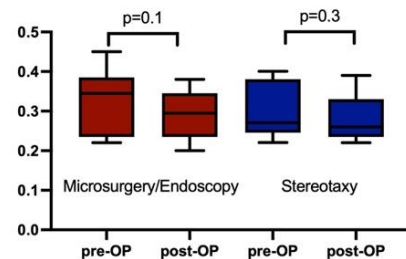
Für die chirurgische Behandlung zystischer Läsionen des Pinealisloge gibt es verschiedene Ansätze, wie z. B. die offene oder endoskopische Zystenfensterung oder -resektion, die endoskopische Drittventrikulozisternostomie (ETV), die stereotaktische Zystenpunktion oder die stereotaktische Implantation eines (inneren) Shunts zur Behandlung eines begleitenden Hydrocephalus occlusus bei Aquäduktstenose. Die Wahl des chirurgischen Verfahrens richtet sich nach der Zystengröße, dem Vorhandensein eines Hydrozephalus und neurologischen Defiziten, aber auch nach der Verfügbarkeit und Erfahrung des behandelnden neurochirurgischen Zentrums in Bezug auf alternative Behandlungsmethoden. Es gibt jedoch nur sehr wenige prospektive Daten über den optimalen chirurgischen Ansatz [15,27]. Außerdem gibt es keine Studien, die das postoperative Symptommanagement in Abhängigkeit von den einzelnen chirurgischen Ansätzen darstellen.

Hierfür haben wir alle Patienten aus unserer retrospektiven Datenbank identifiziert, die zwischen 2000 und 2022 aufgrund neu diagnostizierter raumfordernder/ symptomatischer PC operativ behandelt wurden. Die mikroskopische/ endoskopische Chirurgie strebte eine sichere Fensterung der Zystenwand an. Die stereotaktische Implantation eines inneren Shunt-Katheters wurde als alternatives Behandlungskonzept eingesetzt, um PC dauerhaft in die Ventrikel und/oder Zisternen zu drainieren. 39 Patienten (medianes Alter 32,6 Jahre, Spanne: 5,1-71,6 Jahre) wurden analysiert. Die Hauptsymptome waren Kopfschmerzen, Sehstörungen und epileptische Anfälle. Bei 18 Patienten (46,2%) wurde präoperativ ein erweitertes Ventrikelsystem festgestellt, 7 Patienten (18,0%) litten an einem Hydrozephalus occlusus. Bei 14 Patienten wurde eine mikroskopische/ endoskopische Operation durchgeführt, in 25 Fällen wurde ein stereotaktisches Verfahren bevorzugt. In der mikrochirurgischen/ endoskopischen Gruppe trat keine Komplikation auf, während es nach Stereotaxie zu einer intrazystischen Nachblutung (2,6%) und zwei Liquorlecks (5,1%) kam ($p=0,5$). Insgesamt konnte bei allen Patienten eine klinische Verbesserung und eine signifikante Volumenreduktion der PC ($p<0,0001$) festgestellt werden, wobei es keine Unterschiede zwischen den einzelnen chirurgischen Verfahren gab. Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patienten betrug 58,3 Monate. Die Bestimmung des Evans-Index und des FOHR (fronto-occipital-horn-ratio) in der Gesamtkohorte zeigte eine Reduktion des Evans-Index von 0,31 auf 0,27 ($p=0,07$) und des FOHR von 0,49 auf 0,4 ($p=0,004$). Jedoch konnte keine signifikante Reduktion des Evans-Index zwischen der mikroskopisch/ endoskopischen ($p=0,1$) und stereotaktischen ($p=0,3$) Gruppe gezeigt werden, während sich der FOHR nach stereotaktischer Katheterimplantation signifikant verringerte ($p=0,004$) verglichen zur mikroskopisch/ endoskopischen Gruppe ($p=0,4$). Ferner konnten wir eine signifikante Korrelation (r) der präoperativen Evans-Indizes mit den präoperativen ($p=0,04$, $r=0,5$) und postoperativen ($p=0,009$, $r=0,4$) Pinealiszystenvolumina bestätigen, während dies für die postoperativen Evans-Indizes oder FOHR nicht der Fall war.

a Evans index and FOHR pre- and postoperatively



b Evans index pre- and postoperatively depending on surgical technique



c FOHR pre- and postoperatively depending on surgical technique

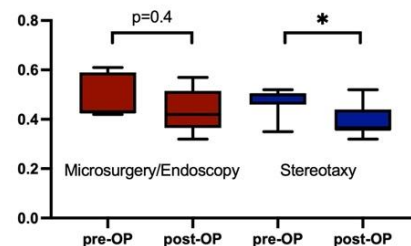


Abbildung 8: Darstellung der prä- und postoperativen Evans-Indizes und FOHR in der Gesamtkohorte (a) und entsprechend der chirurgischen Verfahren (b und c). Adaptiert aus [55].

Rezidive traten bei 23,1% der Patienten auf, unabhängig vom chirurgischen Verfahren ($p=0,2$). In Rezidivfällen betrug die TTR $25,2 \pm 31,2$ Monate. Das männliche Geschlecht ($p=0,01$), eine längere Operationsdauer ($p=0,03$) und ein präoperativ erhöhter Evans-Index ($p=0,007$) waren in der multivariaten Analyse signifikante Risikofaktoren für ein PC-Rezidiv.

Zusammenfassend können wir anhand unserer retrospektiven Studie bestätigen, dass sowohl mikrochirurgische/endoskopische, als auch stereotaktische Ansätze die klinischen Symptome bei geringem Verfahrensrisiko verbessern, wobei das PC-Volumen in gleichem Maße reduziert werden kann. Bei Patienten mit PC und einer Operationsindikation sollten jedoch die präoperative Ventrikelerweiterung und die Evans-Index-Werte für eine optimale

Behandlungsplanung berücksichtigt werden, um Rezidive zu vermeiden. Diese Ergebnisse wurden in *Acta Neurochirurgica* [55] veröffentlicht.

4 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Habilitationsarbeit hat sich im Rahmen einzelner Teilprojekte mit den unterschiedlichen neurochirurgischen Therapieverfahren für zystische, nicht-infektiöse ZNS-Läsionen beschäftigt, um für betroffene Patienten möglichst optimale Therapieempfehlungen und -optionen herauszuarbeiten.

Wir konnten in unserer retrospektiven Studie zur Therapie von spinalen Arachnoidalzysten beschreiben, dass meist Frauen betroffen sind, die spinalen Arachnoidalzysten vorwiegend in der Brustwirbelsäule lokalisiert sind und sich durch eine klinische Myelopathie bemerkbar machen. Bei Zysten ohne intrazystische Septen und Kompartimente führten sowohl die Fensterung als auch die Resektion der Zystenwand zu einer signifikanten Verringerung der Zystengröße und einer klinischen Verbesserung.

Wir konnten anhand unserer Studie zur Therapie von cerebralen Arachnoidalzysten zeigen, dass sowohl mikroskopische/endoskopische als auch stereotaktische Therapieverfahren die klinischen Symptome einer cerebralen Arachnoidalzysten bei geringem Eingriffsrisiko verbessern, wobei das Volumen der Zysten in gleichem Maße reduziert wird. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind cerebrale Arachnoidalzysten häufiger mit schweren klinischen Symptomen vergesellschaftet, stereotaktische Verfahren sind nur begrenzt einsetzbar und mikrochirurgische Eingriffe in der hinteren Schädelgrube können das Risiko schwerer venöser Blutungen bergen.

Anhand unserer retrospektiven Studie zu zystischen Kraniopharyngeomen konnten wir zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit überwiegend zystischen Kraniopharyngeomen sowohl stereotaktische als auch mikrochirurgische Verfahren die klinischen Symptome bei geringem Eingriffsrisiko verbessern können. Die Mikrochirurgie birgt jedoch ein höheres Risiko einer postoperativen endokrinen Dysfunktion. Möglicherweise muss ein risikoadaptiertes chirurgisches Behandlungskonzept wiederholt angewandt werden, um eine langfristige Tumorkontrolle auch ohne zusätzliche Bestrahlung zu erreichen.

Wir konnten in unseren retrospektiven Studien zur Therapie von Rathkezysten zeigen, dass die transnasale transsphenoidale Zystendrainage mit teilweiser Entfernung der Zystenwand das Rezidivrisiko für Rathkezysten verringert, ohne das Risiko von Komplikationen im Vergleich zur alleinigen Fensterung der Zyste zu erhöhen. Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus scheinen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv zu haben. Im Gegensatz dazu war NT&C nicht mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden und ermöglichte keine

Stratifizierung für klinisch unterschiedliche Patientenkollektive. Ferner konnten wir bestätigen, dass die chirurgische Behandlung von Rathkezysten neue Hormonstörungen verursachen kann, die im natürlichen Verlauf selten sind. Daher sollte die Indikation zur Operation sorgfältig geprüft werden. Hyperprolaktinämie und kortikotrope Defizite waren signifikante Indikatoren für eine sekundäre Zystenprogression bei Patienten mit Rathkezysten. Allerdings zeigte ein signifikanter Anteil von fast 25% der ursprünglich konservativ behandelten Zysten eine Verschlechterung, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machte.

Anhand unserer retrospektiven Studie zum Vergleich von mikrochirurgischen/endoskopischen und stereotaktischen Verfahren zur Therapie bei Pinealiszysten konnten wir bestätigen, dass alle chirurgischen Therapieverfahren die klinischen Symptome bei einem relativ geringen Risiko verbessern, wobei das Zystenvolumen in gleichem Maße reduziert werden konnte. Bei Patienten mit Pinealiszysten und einer Operationsindikation sollten jedoch die präoperative Ventrikelerweiterung sowie Evans-Index-Werte für eine optimale Behandlungsplanung berücksichtigt werden, um Rezidive zu vermeiden.

5 Ausblick

Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift behandelten Studien hatten das Ziel verschiedene zystische Läsionen des ZNS zu beschreiben und deren unterschiedlichen Therapieverfahren zu erörtern. Für die Zukunft wird weiterhin die Evaluation mikrochirurgischer/endoskopischer und stereotaktischer Verfahren und den damit verbundenen Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen, sodass patientenindividuell eine optimale Therapie gewählt werden kann. Ferner sollten weitere Studien im prospektiven Setting mit auch (immun-)histologischer Analyse der Zystenmembranen sowie des -inhalts etabliert werden, um weitere Charakteristika der zystischen ZNS-Läsionen herauszuarbeiten, so dass weitere Rückschlüsse auf das Rezidivverhalten und die Prognose der Erkrankungen gezogen werden können.

6 Literaturverzeichnis

1. A. Fortuna ELTaPC (1977) Arachnoid Diverticula: A Unitary Approach to Spinal Cysts Communicating With the Subarachnoid Space. *Acta Neurochir* 39
2. Agnoli AL, Schönmayr R, Laun A (1982) Intraspinal arachnoid cysts. *Acta Neurochir (Wien)* 61:291-302. doi:10.1007/bf01743873
3. Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH (2005) Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J Neurosurg* 102:189-193. doi:10.3171/jns.2005.102.2.0189
4. Arai H, Sato K, Wachi A, Okuda O, Takeda N (1996) Arachnoid cysts of the middle cranial fossa: experience with 77 patients who were treated with cystoperitoneal shunting. *Neurosurgery* 39:1108-1112; discussion 1112-1103. doi:10.1097/00006123-199612000-00007
5. Artico M, Cervoni L, Salvati M, Fiorenza F, Caruso R (1995) Supratentorial arachnoid cysts: clinical and therapeutic remarks on 46 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 132:75-78. doi:10.1007/bf01404851
6. Barkhoudarian G, Palejwala SK, Ansari S, Eisenberg AA, Huang X, Griffiths CF, Cohan P, Rettinger S, Lavin N, Kelly DF (2019) Rathke's cleft cysts: a 6-year experience of surgery vs. observation with comparative volumetric analysis. *Pituitary* 22:362-371. doi:10.1007/s11102-019-00962-y
7. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Naidich TP, Post KD (2004) Surgery for Rathke cleft cysts: technical considerations and outcomes. *J Neurosurg* 101:577-584. doi:10.3171/jns.2004.101.4.0577
8. Bhatt AS, Mhatre R, Nadeesh BN, Mahadevan A, Yasha TC, Santosh V (2019) Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System-Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases. *J Neurosci Rural Pract* 10:494-501. doi:10.1055/s-0039-1698033
9. BROR A. REXED MDAKGW (1957) ARACHNOIDAL PROLIFERATION AND CYSTIC FORMATION IN THE SPINAL NERVE- ROOT POUCHES OF MAN.
10. Cavallo LM, Prevedello D, Esposito F, Laws ER, Jr., Dusick JR, Messina A, Jane JA, Jr., Kelly DF, Cappabianca P (2008) The role of the endoscope in the transsphenoidal management of cystic lesions of the sellar region. *Neurosurg Rev* 31:55-64; discussion 64. doi:10.1007/s10143-007-0098-0
11. Cayli SR (2000) Arachnoid cyst with spontaneous rupture into the subdural space. *Br J Neurosurg* 14:568-570. doi:10.1080/02688690050206738
12. Cincu R, Agrawal A, Eiras J (2007) Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg* 109:837-843. doi:10.1016/j.clineuro.2007.07.013
13. Epelman M, Daneman A, Blaser SI, Ortiz-Neira C, Konen O, Jarrín J, Navarro OM (2006) Differential diagnosis of intracranial cystic lesions at head US: correlation with CT and MR imaging. *Radiographics* 26:173-196. doi:10.1148/rg.261055033
14. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M (1999) Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90:237-250. doi:10.3171/jns.1999.90.2.0237
15. Fleck S, Damaty AE, Lange I, Matthes M, Rafee EE, Marx S, Baldauf J, Schroeder HWS (2022) Pineal cysts without hydrocephalus: microsurgical resection via an infratentorial-supracerebellar approach-surgical strategies, complications, and their avoidance. *Neurosurg Rev* 45:3327-3337. doi:10.1007/s10143-022-01831-2
16. Frank G, Sciarretta V, Mazzatenta D, Farneti G, Modugno GC, Pasquini E (2005) Transsphenoidal endoscopic approach in the treatment of Rathke's cleft cyst. *Neurosurgery* 56:124-128; discussion 129. doi:10.1227/01.neu.0000144824.80046.1f
17. Gaston-Massuet C, Andoniadou CL, Signore M, Jayakody SA, Charolidi N, Kyeyune R, Vernay B, Jacques TS, Taketo MM, Le Tissier P, Dattani MT, Martinez-Barbera JP (2011) Increased Wingless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise

- to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:11482-11487. doi:10.1073/pnas.1101553108
18. Go KG, Hew JM, Kamman RL, Molenaar WM, Pruijm J, Blaauw EH (1993) Cystic lesions of the brain. A classification based on pathogenesis, with consideration of histological and radiological features. *Eur J Radiol* 17:69-84. doi:10.1016/0720-048x(93)90038-o
 19. Guadagno E, de Divitiis O, Solari D, Borrelli G, Bracale UM, Di Somma A, Cappabianca P, Del Basso De Caro M (2017) Can recurrences be predicted in craniopharyngiomas? β -catenin coexisting with stem cells markers and p-ATM in a clinicopathologic study of 45 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 36:95. doi:10.1186/s13046-017-0562-9
 20. Han SJ, Rolston JD, Jahangiri A, Aghi MK (2014) Rathke's cleft cysts: review of natural history and surgical outcomes. *J Neurooncol* 117:197-203. doi:10.1007/s11060-013-1272-6
 21. Harrison MJ, Morgello S, Post KD (1994) Epithelial cystic lesions of the sellar and parasellar region: a continuum of ectodermal derivatives? *J Neurosurg* 80:1018-1025. doi:10.3171/jns.1994.80.6.1018
 22. Haruki Funao MN, Naobumi Hosogane,, Kota Watanabe TT, Ken Ishii, Michihiro Kamata, Yoshiaki Toyama, Kazuhiro Chiba, Morio Matsumoto (2012) Surgical Treatment of Spinal Extradural Arachnoid Cysts in the Thoracolumbar Spine. *Journal of Neurological Surgery* 71
 23. Hasegawa H, Inoue A, Helal A, Kashiwabara K, Meyer FB (2023) Pineal cyst: results of long-term MRI surveillance and analysis of growth and shrinkage rates. *J Neurosurg* 138:113-119. doi:10.3171/2022.4.Jns22276
 24. Hironori Fukumoto MD, Kazuhiro Samura, M.D., Ph.D., Toshiro Katsuta, M.D., Ph.D., Koichi Miki, M.D., Kenji Fukuda, M.D., Tooru Inoue, M.D., Ph.D. (2015) Extensive multilocular spinal extradural meningeal cyst developed 16 years after traumatic brachial plexus injury: A case report. *World Neurosurgery*
 25. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Buchfelder M, Blümcke I, Fahlbusch R, Buslei R (2006) Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach. *Am J Surg Pathol* 30:1595-1603. doi:10.1097/01.pas.0000213328.64121.12
 26. Iaconetta G, Esposito M, Maiuri F, Cappabianca P (2006) Arachnoid cyst with intracystic haemorrhage and subdural haematoma: case report and literature review. *Neurol Sci* 26:451-455. doi:10.1007/s10072-006-0532-z
 27. Kalani MY, Wilson DA, Koechlin NO, Abuhusain HJ, Dlouhy BJ, Gunawardena MP, Nozue-Okada K, Teo C (2015) Pineal cyst resection in the absence of ventriculomegaly or Parinaud's syndrome: clinical outcomes and implications for patient selection. *J Neurosurg* 123:352-356. doi:10.3171/2014.9.Jns141081
 28. Kawamata T, Amano K, Aihara Y, Kubo O, Hori T (2010) Optimal treatment strategy for craniopharyngiomas based on long-term functional outcomes of recent and past treatment modalities. *Neurosurg Rev* 33:71-81. doi:10.1007/s10143-009-0220-6
 29. Kinoshita Y, Taguchi A, Yamasaki F, Tominaga A, Arita K, Horie N (2023) Natural course of Rathke's cleft cysts and risk factors for progression. *J Neurosurg* 138:1426-1432. doi:10.3171/2022.7.Jns22716
 30. Krawchenko J, Collins GH (1979) Pathology of an arachnoid cyst. Case report. *J Neurosurg* 50:224-228. doi:10.3171/jns.1979.50.2.0224
 31. Kumagai M, Sakai N, Yamada H, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T, Ando T (1986) Postnatal development and enlargement of primary middle cranial fossa arachnoid cyst recognized on repeat CT scans. *Childs Nerv Syst* 2:211-215. doi:10.1007/bf00706815
 32. Lu VM, Ravindran K, Perry A, Graffeo CS, Dawood HY, Van Gompel JJ, Mekary RA, Smith TR (2020) Recurrence of Rathke's cleft cysts based on gross total resection of cyst wall: a meta-analysis. *Neurosurg Rev* 43:957-966. doi:10.1007/s10143-019-01107-2
 33. Malgulwar PB, Nambirajan A, Pathak P, Faruq M, Suri V, Sarkar C, Jagdevan A, Sharma BS, Sharma MC (2017) Study of β -catenin and BRAF alterations in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas: mutation analysis with immunohistochemical correlation in 54 cases. *J Neurooncol* 133:487-495. doi:10.1007/s11060-017-2465-1

34. Michael W. Nabors TGP, Edward B. Byrd, Najmaldin O. Karim, David O. Davis, Arthur I. Kobrine, Hugo V. Rizolli (1988) Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J Neurosurg* 68
35. Mohammad Ali Bitaraf MZ, Ali Tayebi Meybodi, Keyvan Tayebi Meybodi and Zohreh Habibi (2009) Multiple extradural spinal arachnoid cysts: a case report and review of the literature. *Cases Journal* 2
36. Mortini P, Gagliardi F, Boari N, Losa M (2013) Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 88:514-529. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.07.013
37. Moussa AH, Kerasha AA, Mahmoud ME (2013) Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study. *Br J Neurosurg* 27:370-373. doi:10.3109/02688697.2012.741732
38. Müller HL, Albanese A, Calaminus G, Hargrave D, Garré ML, Gebhardt U, Saran F, Sörensen N, Spoudeas HA (2006) Consensus and perspectives on treatment strategies in childhood craniopharyngioma: results of a meeting of the Craniopharyngioma Study Group (SIOP), Genova, 2004. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19 Suppl 1:453-454
39. Nicolato A, Foroni R, Rosta L, Gerosa M, Bricolo A (2004) Multimodality stereotactic approach to the treatment of cystic craniopharyngiomas. *Minim Invasive Neurosurg* 47:32-40. doi:10.1055/s-2003-812467
40. Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T (2013) Rathke's cleft cysts with significant squamous metaplasia--high risk of postoperative deterioration and close origins to craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)* 155:1069-1075. doi:10.1007/s00701-012-1593-9
41. Okano A, Ogiwara H (2016) The effectiveness of microsurgical fenestration for middle fossa arachnoid cysts in children. *Childs Nerv Syst* 32:153-158. doi:10.1007/s00381-015-2908-y
42. Osborn AG, Preece MT (2006) Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 239:650-664. doi:10.1148/radiol.2393050823
43. Ozek MM, Urgun K (2013) Neuroendoscopic management of suprasellar arachnoid cysts. *World Neurosurg* 79:S19.e13-18. doi:10.1016/j.wneu.2012.02.011
44. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, Smith NL, Waltzer WC, Khan SA (2020) Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci* 130:464-475. doi:10.1080/00207454.2019.1692838
45. Peruzzotti-Jametti L, Ferrari S, Politi LS, Snider S, Mammi S, Comi G, Comola M (2010) Giant anterior arachnoid cyst associated with syringomyelia: implications for treatment and follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 35:E322-324. doi:10.1097/BRS.0b013e3181c8a40a
46. Petridis AK, Doukas A, Barth H, Mehdorn HM (2010) Spinal cord compression caused by idiopathic intradural arachnoid cysts of the spine: review of the literature and illustrated case. *Eur Spine J* 19 Suppl 2:S124-129. doi:10.1007/s00586-009-1156-9
47. Poirrier AL, Ngosso-Tetanye I, Mouchamps M, Misson JP (2004) Spontaneous arachnoid cyst rupture in a previously asymptomatic child: a case report. *Eur J Paediatr Neurol* 8:247-251. doi:10.1016/j.ejpn.2004.04.005
48. Pratap Chandra Nath SSM, Rama Chandra Deo, Mani Charan Satapathy (2015) Intradural spinal arachnoid cyst; a long term post laminectomy complication: a case report and review of literatures. *World Neurosurgery*
49. Rachinger W, Oehlschlaegel F, Kunz M, Fuetsch M, Schichor C, Thurau S, Schopohl J, Seelos K, Tonn JC, Kreth FW (2017) Cystic Craniopharyngiomas: Microsurgical or Stereotactic Treatment? *Neurosurgery* 80:733-743. doi:10.1227/neu.0000000000001408
50. RB C (1968) Congenital Spinal Extradural Cysts: Case Report with Review of Literature. *Annals of Surgery* 168
51. Roberto Spiegelmann ZHR, Abraham Sahar (1984) Spinal arachnoid cyst with unusual presentation. *J Neurosurg* 60

52. Schmutzer M, Thorsteinsdottir J, Weller J, Rachinger W, Schichor C, Thon N, Ueberschaer M (2023) Nuclear translocation of beta catenin in patients with Rathke cleft cysts—clinical and imaging characteristics and risk of recurrence. *Acta Neurochirurgica*. doi:10.1007/s00701-023-05733-0
53. Schmutzer M, Tonn JC, Zausinger S (2020) Spinal intradural extramedullary arachnoid cysts in adults-operative therapy and clinical outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 162:691-702. doi:10.1007/s00701-019-04156-0
54. Schmutzer-Sondergeld M, Gencer A, Niedermeyer S, Quach S, Stoecklein VM, Teske N, Schichor C, Terpolilli NA, Kunz M, Thon N (2024) Evaluation of surgical treatment strategies and outcome for cerebral arachnoid cysts in children and adults. *Acta Neurochirurgica* 166:39. doi:10.1007/s00701-024-05950-1
55. Schmutzer-Sondergeld M, Gencer A, Schmidlechner T, Zimmermann H, Niedermeyer S, Katzendobler S, Stoecklein VM, Liebig T, Schichor C, Thon N (2025) Comparison of surgical approaches and outcome for symptomatic pineal cysts: microscopic/endoscopic fenestration vs. stereotactic catheter implantation. *Acta Neurochirurgica* 167:27. doi:10.1007/s00701-025-06445-3
56. Schmutzer-Sondergeld M, Quach S, Niedermeyer S, Teske N, Ueberschaer M, Schichor C, Kunz M, Thon N (2024) Risk-benefit analysis of surgical treatment strategies for cystic craniopharyngioma in children and adolescents. *Front Oncol* 14:1274705. doi:10.3389/fonc.2024.1274705
57. Schmutzer-Sondergeld M, Weller J, Thorsteinsdottir J, Schichor C, Rachinger W, Thon N, Ueberschaer M (2024) Long-term outcome of surgically treated and conservatively managed Rathke cleft cysts. *Acta Neurochirurgica* 166:159. doi:10.1007/s00701-024-06052-8
58. Seifert CL, Woeller A, Valet M, Zimmer C, Berthele A, Tölle T, Sprenger T (2008) Headaches and pineal cyst: a case-control study. *Headache* 48:448-452. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00965.x
59. Shepard MJ, Elzoghby MA, Kiehna EN, Payne SC, Jane JA (2018) Presentation and outcomes in surgically and conservatively managed pediatric Rathke cleft cysts. *J Neurosurg Pediatr* 21:308-314. doi:10.3171/2017.9.Peds17400
60. Spansdahl T, Solheim O (2007) Quality of life in adult patients with primary intracranial arachnoid cysts. *Acta Neurochir (Wien)* 149:1025-1032; discussion 1032. doi:10.1007/s00701-007-1272-4
61. Sushil Kumar AD, Lalit Bhatia, Amit Garg (2015) Multiple Spinal Arachnoid Cysts in a Child. *Pediatric Neurology* 1
62. TARLOV IM (1970) Spinal perineurial and meningeal cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 33
63. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N (2012) Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:151-160. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04235.x
64. Turtz AR, Hughes WB, Goldman HW (1995) Endoscopic treatment of a symptomatic pineal cyst: technical case report. *Neurosurgery* 37:1013-1014; discussion 1014-1015. doi:10.1227/00006123-199511000-00025
65. Valenta T, Hausmann G, Basler K (2012) The many faces and functions of β -catenin. *Embo j* 31:2714-2736. doi:10.1038/emboj.2012.150
66. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F (1997) Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 40:263-269; discussion 269-270. doi:10.1097/00006123-199702000-00006
67. Wei Qi LZ, Jingyi Fang, Xiangping Chang, Yulun Xu (2015) Clinical characteristics and treatment strategies for idiopathic spinal extradural arachnoid cysts: a single-center experience. *Acta Neurochir* 157
68. Wisoff JH, Epstein F (1992) Surgical management of symptomatic pineal cysts. *J Neurosurg* 77:896-900. doi:10.3171/jns.1992.77.6.0896
69. Yoshinori Kadono TY, Yu-ichiro Ohnishi, Koichi Iwatsuki and Toshiki Yoshimine (2015) A Symptomatic Spinal Extradural Arachnoid Cyst with Lumbar Disc Herniation. *Case Reports in Orthopedics* 2015

70. Zhang X, Yang J, Huang Y, Liu Y, Chen L, Chen F, Huang G (2021) Endoscopic Endonasal Resection of Symptomatic Rathke Cleft Cysts: Total Resection or Partial Resection. *Front Neurol* 12:701177. doi:10.3389/fneur.2021.701177
71. Zhang YQ, Wang CC, Ma ZY (2002) Pediatric craniopharyngiomas: clinicomorphological study of 189 cases. *Pediatr Neurosurg* 36:80-84. doi:10.1159/000048357

7 Eigene Publikationen zum Thema

In der Reihenfolge des Erscheinens in der Habilitationsschrift

Schmutzer M, Tonn JC, Zausinger S. *Spinal intradural extramedullary arachnoid cysts in adults-operative therapy and clinical outcome*. Acta Neurochir (Wien). 2020 Mar;162(3):691-702. doi: 10.1007/s00701-019-04156-0. Epub 2019 Dec 7. PMID: 31813001.

Schmutzer-Sondergeld M, Gencer A, Niedermeyer S, Quach S, Stoecklein VM, Teske N, Schichor C, Terpolilli NA, Kunz M, Thon N. *Evaluation of surgical treatment strategies and outcome for cerebral arachnoid cysts in children and adults*. Acta Neurochir (Wien). 2024 Jan 27;166(1):39. doi: 10.1007/s00701-024-05950-1. PMID: 38280116; PMCID: PMC10821836.

Schmutzer-Sondergeld M, Quach S, Niedermeyer S, Teske N, Ueberschaer M, Schichor C, Kunz M, Thon N. *Risk-benefit analysis of surgical treatment strategies for cystic craniopharyngioma in children and adolescents*. Front Oncol. 2024 Jan 16;14:1274705. doi: 10.3389/fonc.2024.1274705. PMID: 38292926; PMCID: PMC10825040.

Schmutzer M, Thorsteinsdottir J, Weller J, Rachinger W, Schichor C, Thon N, Ueberschaer M. *Nuclear translocation of beta catenin in patients with Rathke cleft cysts-clinical and imaging characteristics and risk of recurrence*. Acta Neurochir (Wien). 2023 Sep;165(9):2435-2444. doi: 10.1007/s00701-023-05733-0. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37530890; PMCID: PMC10477103.

Schmutzer-Sondergeld M, Weller J, Thorsteinsdottir J, Schichor C, Rachinger W, Thon N, Ueberschaer M. *Long-term outcome of surgically treated and conservatively managed Rathke cleft cysts*. Acta Neurochir (Wien). 2024 Apr 1;166(1):159. doi: 10.1007/s00701-024-06052-8. PMID: 38557782; PMCID: PMC10984884.

Schmutzer-Sondergeld M, Gencer A, Schmidlechner T, Zimmermann H, Niedermeyer S, Katzendobler S, Stoecklein VM, Liebig T, Schichor C, Thon N. *Comparison of surgical approaches and outcome for symptomatic pineal cysts: microscopic/endoscopic fenestration vs. stereotactic catheter implantation*. Acta Neurochir (Wien). 2025 Jan 31;167(1):27. doi: 10.1007/s00701-025-06445-3. PMID: 39888450; PMCID: PMC11785698.

8 Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung

Erstautorenschaften

Chronologisch geordnet

Schmutzer-Sondergeld M, Zimmermann H, Trabold R, Liebig T, Schichor C, Siller S. *Outcome of posterior decompression for spinal epidural lipomatosis*. Acta Neurochir (Wien). 2023 Nov;165(11):3479-3491. doi: 10.1007/s00701-023-05814-0. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37743433; PMCID: PMC10624717

Schmutzer M, Skrap B, Thorsteinsdottir J, Fürweger C, Muacevic A, Schichor C. *Meningioma involving the superior sagittal sinus: long-term outcome after robotic radiosurgery in primary and recurrent situation*. Front Oncol. 2023 Jul 11;13:1206059. doi: 10.3389/fonc.2023.1206059. PMID: 37496660; PMCID: PMC10367096.

Lietke S*, **Schmutzer M***, Schwartz C, Weller J, Siller S, Aumiller M, Heckl C, Forbrig R, Niyazi M, Egensperger R, Stepp H, Sroka R, Tonn JC, Rühm A, Thon N. *Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences*. Cancers (Basel). 2021 Apr 7;13(8):1767. doi: 10.3390/cancers13081767. PMID: 33917116; PMCID: PMC8067827.

***equal contribution**

Co-Autorenschaften

Chronologisch geordnet

Weller J, de Dios E, Katzendobler S, Corell A, Dénes A, **Schmutzer-Sondergeld M**, Javanmardi N, Thon N, Tonn JC, Jakola AS. *The T1/T2 Ratio is Associated With Resectability in Patients With Isocitrate Dehydrogenase-Mutant Astrocytomas Central Nervous System World Health Organization Grades 2 and 3*. Neurosurgery. 2024 Jun 26. doi: 10.1227/neu.0000000000003069. Epub ahead of print. PMID: 38920377.

Niedermeyer S, **Schmutzer-Sondergeld M**, Weller J, Katzendobler S, Kirchleitner S, Forbrig R, Harter PN, Baumgarten LV, Schichor C, Stoecklein V, Thon N. *Neurosurgical resection of multiple brain metastases: outcomes, complications, and survival rates in a retrospective analysis*. J Neurooncol. 2024 Jun 21. doi: 10.1007/s11060-024-04744-w. Epub ahead of print. PMID: 38904924.

Niedermeyer S, Terpolilli NA, Nerlinger P, Weller J, **Schmutzer-Sondergeld M**, Quach S, Thon N. *Efficacy and safety of cysto-ventricular catheter implantation for space-occupying cysts arising from glioma and brain metastasis: a retrospective study*. Acta Neurochir (Wien). 2024 Jan 26;166(1):36. doi: 10.1007/s00701-024-05931-4. PMID: 38277007; PMCID: PMC10817835.

Niedermeyer S, Terpolilli NA, Nerlinger P, Weller J, **Schmutzer M**, Quach S, Thon N. *Minimally invasive third ventriculostomy with stereotactic internal shunt placement for the treatment of tumor-associated noncommunicating hydrocephalus*. Acta Neurochir (Wien). 2023 Dec;165(12):4071-4079. doi: 10.1007/s00701-023-05768-3. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37676505; PMCID: PMC10739544.

Stoecklein VM, Wunderlich S, Papazov B, Thon N, **Schmutzer M**, Schinner R, Zimmermann H, Liebig T, Ricke J, Liu H, Tonn JC, Schichor C, Stoecklein S. *Perifocal Edema in Patients with Meningioma is Associated with Impaired Whole-Brain Connectivity as Detected by Resting-State fMRI*. AJNR Am J Neuroradiol. 2023 Jul;44(7):814-819. doi: 10.3174/ajnr.A7915. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37385680; PMCID: PMC10337612.

Quach S, Schwartz C, Aumiller M, Foglar M, **Schmutzer M**, Katzendobler S, El Fahim M, Forbrig R, Bochmann K, Egensperger R, Sroka R, Stepp H, Rühm A, Thon N. *Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma*. J Neurooncol. 2023 Mar;162(1):217-223. doi: 10.1007/s11060-023-04284-9. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36928699; PMCID: PMC10050060.

Ueberschaer M, Katzendobler S, Biczok A, **Schmutzer M**, Greve T, Tonn JC, Thorsteinsdottir J, Rachinger W. *A simple surgical technique for sellar closure after transsphenoidal resection of pituitary adenomas in the context of risk factors for cerebrospinal fluid leaks and meningitis*. Neurosurg Focus. 2022 Dec;53(6):E7. doi: 10.3171/2022.9.FOCUS22225. PMID: 36455277.

Thunstedt DC, **Schmutzer M**, Fabritius MP, Thorsteinsdottir J, Kunz M, Ruscheweyh R, Straube A. *Headache characteristics and postoperative course in Chiari I malformation*. Cephalalgia. 2022 Aug;42(9):879-887. doi: 10.1177/03331024221079296. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35236163; PMCID: PMC9315190.

Stoecklein VM, Stoecklein S, Galiè F, Ren J, **Schmutzer M**, Unterrainer M, Albert NL, Kreth FW, Thon N, Liebig T, Ertl-Wagner B, Tonn JC, Liu H. *Resting-state fMRI detects alterations in*

whole brain connectivity related to tumor biology in glioma patients. Neuro Oncol. 2020 Sep 29;22(9):1388-1398. doi: 10.1093/neuonc/noaa044. PMID: 32107555; PMCID: PMC7523460.

Lenski M, Hüge V, **Schmutzer M**, Ueberschaer M, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N. *Inflammatory Markers in Serum and Cerebrospinal Fluid for Early Detection of External Ventricular Drain-associated Ventriculitis in Patients With Subarachnoid Hemorrhage.* J Neurosurg Anesthesiol. 2019 Apr;31(2):227-233. doi: 10.1097/ANA.0000000000000496. PMID: 29494414.

9 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei unserem Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. Florian Ringel, für seine Unterstützung bedanken.

Mein Dank gilt ferner dem geschäftsführendem Mentor meines Fachmentorats, Herrn Prof. Dr. med. Christian Schichor. Durch seine stete Unterstützung und Förderung war es mir möglich, alle Projekte und diese kumulative Habilitationsschrift fertigzustellen.

Darüberhinaus möchte ich den weiteren Mitgliedern meines Fachmentorats, Herrn Prof. Dr. med. Niklas Thon und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Liebig für die unterstützende Betreuung dieser Habilitation danken. Herrn Prof. Dr. med. Niklas Thon möchte ich darüberhinaus für das stete Vertrauen, das er mir entgegengebracht hat und die Unterstützung und Förderung in der Stereotaxie bedanken, woraus die Ideen und das nötige Wissen für diese Habilitationsarbeit entstanden sind.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester, meiner Frau Rebecca und meinem Sohn David, durch deren Optimismus, Zuversicht und Vertrauen die Fertigstellung dieser Habilitationsschrift erst für mich möglich wurde.