

Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Strauss)

Evaluation gängiger und neuartiger diagnostischer und therapeutischer
Verfahren mit abschließender Entwicklung eines innovativen
Behandlungspfades bei Craniopharyngiomen

H A B I L I T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg

von Dr. med. Bernd Markus Hofmann
geboren am 02. Januar 1969

Gutachter:

1. Univ.-Prof. Dr. med. Christian Rainer Wirtz, Universität Ulm, D
2. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy, Charite - Universitätsmedizin Berlin, D

Datum der Verteidigung: 12.11.2013

Gewidmet

Meiner Frau Silke sowie meinen Söhnen Luca und Milano

Meinen Eltern Helga und Walter Hofmann

Referat

HINTERGRUND UND ZIEL: Aufgrund der schwierigen Differentialdiagnose zu anderen zystischen Läsionen sowie ihrer teilweise festen Adhäsion an lebensnotwendige benachbarte Strukturen stellen Craniopharyngiome komplex zu behandelnde Tumoren der Sella-region dar. Deshalb gibt es derzeit konkurrierende Behandlungsstrategien, eine eher konservativ geprägte und eine aggressive, auf eine komplette Resektion ausgerichtete. Während beim aggressiven operativen Vorgehen, das so nur beim Craniopharyngiom indiziert ist, die Gefahr einer intraoperativen Schädigung der neuroendokrinen oder –psychologischen Funktion besteht, kommt es unter einer konservativ geprägten Therapie nach Radiatio oder bei anhaltendem Tumorwachstum im Verlauf häufig zu den gleichen Ausfällen. Ziel dieser Arbeit ist es, aus bekannten Therapieansätzen und neuen Erkenntnissen einen neuartigen Behandlungsansatz zu entwickeln und zu evaluieren, der eine komplette Tumorsektion mit vertretbaren operativen Risiken und guter Lebensqualität ermöglicht.

METHODEN: Die Untersuchung der operativen Ergebnisse erfolgte an einem Patientenkollektiv (n=76, davon 20 „Giant“-Craniopharyngiome), das in den Jahren 1996 – 2005 behandelt wurde. Dabei wurden präoperative neurologische und –endokrinologische Ausfälle, die Art der operativen Behandlung sowie deren Ergebnis hinsichtlich Kompletresektion und Morbidität untersucht. Bei 25 Patienten erfolgte zusätzlich eine intraoperative Bildgebung mittels MRT um das erreichte Resektionsausmaß zu dokumentieren und ggf. die Resektion fortzuführen. Die Analyse der Hormonrezeptorexpression erfolgte mittels PCR-Analyse an Gewebeproben von 20 Patienten, die immunhistochemische Untersuchung an 51 Patienten aus der Tumorbank. Eine Differenzierungsstudie zwischen Craniopharyngiomen und Rathke-Taschenzysten erfolgte anhand einer retrospektiven Analyse der intraoperativen Befunde und der histologischen Schnitte von 51 Patienten.

ERGEBNIS: Wesentliche Bestandteile des neuen Behandlungsalgorithmus sind die Indikationsstellung für die offene Operation und die Wahl des Zugangsweges. Im Falle von therapieresistenten, präoperativ bestehenden neuropsychologischen Ausfällen ist die offene Operation kontraindiziert und es sollte sich eine konservative Therapie anschließen. Die besten operativen Ergebnisse werden auf subfrontal transkraniell erreicht, ggf. ergänzt durch einen transventrikulären Folgeeingriff. Kleine, hauptsächlich intrasellär lokalisierte Tumoren sind auch auf transsphenoidalem Wege gut zu operieren. Mit Ausnahme einer höheren Rate an neuroendokrinen Ausfällen sind die operativen Ergebnisse den in der Literatur dokumentierten zumindest gleichwertig. Die intraoperative MRT zur Kontrolle des Resektionsausmaßes hilft, die Kompletresektionsrate zu erhöhen ohne dass sich die Morbiditätsrate, bedingt durch z.B. eine längere Operationsdauer, erhöht. Nur der immunhistochemische Nachweis einer nukleären Akkumulation von β -Catenin ermöglicht sicher die Differentialdiagnose zwischen adamantinösen Craniopharyngiomen und anderen zystischen Sella-Läsionen. Erstmals konnte im Rahmen dieser Untersuchung die cDNA-Expression von Leptin und des Obesity-Receptors in Craniopharyngiomgewebe nachgewiesen und die Korrelation zwischen Tumorgröße und der Rezeptorexpression für Wachstumshormon und Östrogen bestätigt werden. Diese Erkenntnisse sollen bei der Wahl einer postoperativen endokrinologischen Substitutionstherapie Beachtung finden und sind Grundlage für die Entwicklung eines medikamentösen Therapieansatzes.

SCHLUSSFOLGERUNG: Unter Anwendung der neu entwickelten Therapiestrategie konnten z.T. bessere operative Ergebnisse erzielt werden als bisher in der Literatur beschrieben. Die Analyse der cDNA-Expression liefert Grundlagen für weitere Forschungsansätze.

Hofmann, Bernd Markus: Evaluation gängiger und neuartiger diagnostischer und therapeutischer Verfahren mit abschließender Entwicklung eines innovativen Behandlungspfades bei Craniopharyngiomen, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 71 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Pathologie von Craniopharyngiomen	1
1.2 Klinische Bedeutung von Craniopharyngiomen	2
1.3 Bisherige Therapieansätze	3
2 Zielstellung	6
3 Patienten und Methoden	8
3.1 Patientenkollektive	8
3.2 Prä- und postoperative Diagnostik	9
3.2.1 Neuroradiologische Bildgebung	9
3.2.2 Ophthalmologische Untersuchung	9
3.2.3 Endokrinologische Untersuchung	10
3.2.4 Neuropsychologische Testung	10
3.3 Operative Therapie	10
3.3.1 Supportive operative Maßnahmen	10
3.3.2 OP-Verfahren	10
3.3.3 Vorbehandlung bei „Giant“-Craniopharyngiomen	11
3.4 Definition des operativen Ergebnisses und der Kompletresektion	11
3.5 Intraoperative Kernspintomographie	12
3.6 Nachweis von β -Cathenin	12
3.7 Histologische Aufarbeitung und Nachweis der Hormonrezeptorexpression	13
3.7.1 cDNA-Präparation	13
3.7.2 PCR-Analyse	13
3.7.3 Immunhistochemische Färbung	14
3.8 Statistische Auswertung	15
4 Ergebnisse	16
4.1 Ergebnisse der operativen Therapie im Gesamtpatientenkollektiv in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg	16
4.1.1 Resektionsausmaß und chirurgische Komplikationen unter Anwendung der neuartigen Behandlungsstrategie	16
4.1.2 Ophthalmologische Ergebnisse	18
4.1.3 Neuropsychologische Ergebnisse	19

4.1.4	Endokrinologische Ergebnisse	19
4.2	Vorbehandlung und OP-Strategie bei „Giant“-Craniopharyngiomen	24
4.2.1	Patientencharakteristik	24
4.2.2	Ergebnisse bei Primärdiagnose	25
4.2.3	Ergebnisse bei Rezidivoperation	27
4.2.4	Gesamtergebnis und Nachbehandlung	29
4.3	Nachweis von β -Cathenin in adamantinösen Craniopharyngiomen und intraoperative Differenzierung von adamantinösen Craniopharyngiomen und anderen zystischen Sella-Läsionen	29
4.4	Wertigkeit der intraoperativen MRT-Resektionskontrolle zum Nachweis von Tumorresten	33
4.5	Nachweis der Hormonrezeptorexpression	38
5	Diskussion	41
5.1	Bewertung der neuartigen Operationsstrategie anhand der operativen Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	41
5.2	Präoperative und intraoperative Behandlungsstrategie bei sogenannten „Giant“- Craniopharyngiomen	43
5.3	Intraoperative Differenzierung von zystischen Sella-Läsionen	45
5.4	Wertigkeit und Kosteneffektivität der intraoperativen kernspintomographischen Resektionskontrolle	46
5.4.1	Vorhersagegenauigkeit und klinischer Nutzen	46
5.4.2	Kosteneffektivität	48
5.5	Nachbehandlung bei endokrinologischer Insuffizienz	49
6	Zusammenfassung	52
7	Literaturverzeichnis	54
8	Thesen der Habilitationsschrift	65
9	Lebenslauf	68
10	Eidesstattliche Erklärung	70
11	Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance = Varianzanalyse
APC	Adenomatosis Polyposis Coli
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CP	Craniopharyngiom
DNA	Desoxyribonucleinacid = Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DRG	Diagnosis Related Groups = diagnosebezogene Fallgruppen (zur Fallpauschalenberechnung)
dtI	Diffusion tensor imaging = Diffusionsgewichtete Bildgebung
ER-1	Estrogenreceptor-1 = Östrogenrezeptor-1
ER- β	Estrogenreceptor- β = Östrogenrezeptor- β
FU	Follow-up
hGH	human Growth Hormone = Wachstumshormon
GH-RH	Growth Hormone Releasing Hormone
HASTE	Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin-Echo
IGF-1	Insuline like Growth Factor-1
MRT	Magnetresonanztomographie = Kernspintomographie
NPV	Negative Predictive Value = negativer Vorhersagewert
Ob-Ra	Obesity-Receptor subunit a
Ob-Rb	Obesity-Receptor subunit b
OP	Operation
Pat.	Patient
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPV	Positive Predictive Value = positiver Vorhersagewert
RCC	Rathke-Cleft-Cyst = Rathke-Taschenzyste
Rez.	Rezidiv-/ rezidivierend
subfront.	subfrontal
t'cran	transkraniell
t'sphen.	transsphenoidal
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit (Pulswiederholzeit)
TSH	Thyroidea Stimulating Hormone = Schilddrüsen stimulierendes Hormon
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathologie von Craniopharyngiomen

Craniopharyngiome machen etwa 1,2 bis 4,6% aller intrakraniellen Tumoren und 3% aller Tumoren bei Kindern aus, ihre Inzidenz beträgt 0,5 bis 2,5 neue Fälle pro Million Einwohner und Jahr (2, 7, 38). Aus klinischer und histologischer Sicht lassen sich eine adamantinöse und eine papilläre Form unterscheiden. Die selteneren papillären Craniopharyngiome treten zumeist im Erwachsenenalter auf und zeichnen sich durch papillenartig angeordnete Plattenepithelzellen aus, die auf einem fibrovaskulären Bindegewebe aufliegen (48). In der Regel besitzen sie keine zystische Struktur. Der deutlich häufigere adamantinöse Subtyp ist hauptsächlich im Kindesalter zu finden und macht in diesem Alter etwa 10% aller intrakraniellen Tumoren aus. Er besteht hauptsächlich aus geschichtetem Plattenepithel und Stroma und weist häufig eine zystische Struktur auf. Die Pathogenese von Craniopharyngiomen und die Ursache ihrer Proliferationstendenz sind bisher nur wenig geklärt. Es wird vermutet, dass sich adamantinöse Craniopharyngiome nach Obliteration der Rathke-Tasche aus ektopen Resten von pharyngealem Epithel entwickeln oder von versprengtem Zahnleistengewebe abstammen (30, 90). Eine weitere Theorie zur Pathogenese des Craniopharyngioms, die eher für den papillären Subtyp zutreffend scheint, beschreibt deren Ursprung in metaplastisch veränderten Epithelzellen der Adenohypophyse. Der unterschiedliche Ursprung könnte somit die beiden Maxima in der altersabhängigen Auftretenshäufigkeit und die unterschiedliche histopathologische Gestalt erklären (79) und wirft außerdem die Frage auf, ob es sich bei adamantinösen und papillären Craniopharyngiomen um verschiedene Tumorentitäten handelt. Die unterschiedliche Morphologie spiegelt sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wieder.

Die Craniopharyngiome wachsen vornehmlich intra- und suprasellär, 20% der Tumoren sind jedoch rein suprasellär und 5% rein intrasellär lokalisiert (32), der papilläre Subtyp wächst dabei nach einigen Autoren häufig in den dritten Ventrikel (2, 106). Der Zysteninhalt der adamantinösen Craniopharyngiome imponiert ölartig und ist mit Cholesterinkristallen durchsetzt. Insbesondere die adamantinöse Form wächst mit fingerförmigen Protrusionen gegen das angrenzende Hirngewebe. Dies spiegelt sich im histologischen Aufbau wieder, es finden sich girlandenartige, solide oder trabekuläre Komplexe von geschichtetem Plattenepithel auf einer palisadenartig strukturierten Basalzellschicht. Die intermediäre Schicht zeigt häufig kleinere Wirbelformationen und ist

stachelzellig aufgebaut während das apikale Epithel mit irregulären Keratosen und Parakeratosen einhergeht (48). Aufgrund der zystischen Struktur ergibt sich sowohl in der präoperativen Bildgebung im MRT (62, 93) als auch bei der chirurgischen Inspektion des Tumors die Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen adamantinösen Craniopharyngiomen und anderen zystischen Sellaprozessen (2). Diese Abgrenzung ist jedoch wichtig, weil letztere kein infiltratives Wachstum aufweisen und eine Entleerung der Zystenflüssigkeit, insbesondere bei Rathke-Taschenzysten, deren kausale Therapie darstellt (20, 56, 62, 93).

Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre (10, 34, 55, 91) konnten zeigen, dass adamantinöse Craniopharyngiome einen hohen Prozentsatz an aktivierenden Mutationen im β -Cathenin aufweisen. Diese Tatsache rückt zunehmend ins Interesse der wissenschaftlichen Untersuchungen, um eine sichere Differenzialdiagnose zu ermöglichen und die Pathogenese dieser Tumoren weiter zu beleuchten.

1.2 Klinische Bedeutung von Craniopharyngiomen

Besonders bei zystischen Craniopharyngiomen führt das rasche supraselläre Wachstum zu einer Kompression relevanter neuronaler Strukturen, insbesondere des Hypothalamus, des Chiasma opticum aber auch des Hypophysenstieles und der Hypophyse. Dies wiederum ist mit schwerwiegenden, zum Teil lebensbedrohlichen Ausfallerscheinungen verbunden, wobei besonders die neuroendokrinen, ophthalmologischen und neuropsychologischen Defizite zu nennen sind. Neben der korrekten Wahl der primären Therapie mit dem Ziel, sowohl ein weiteres Tumorwachstum als auch die weitere Schädigung benachbarter Strukturen, verbunden mit neurologischen Ausfällen, zu verhindern, spielt insbesondere, aber nicht nur, bei Kindern die medikamentöse Substitution von Hypophysenhormonen eine wesentliche Rolle. Von besonderem wissenschaftlichen Interesse ist dabei die Substitution von Wachstums- und Sexualhormonen, die nicht vital erforderlich ist, aber mit dem Ziel angewandt wird, ein normales Körperwachstum und den Eintritt der Pubertät zu erreichen (29, 82, 89). In diesem Zusammenhang ist allerdings auch durch Langzeituntersuchungen nicht eindeutig geklärt, ob die Substitutionstherapie, insbesondere von hGH, eine frühere Tumorprogression oder ein Rezidiv induziert (1, 14, 17, 27, 54, 69, 77, 84). Untersuchungen der Genexpression von Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron (45, 97) sowie immunhistochemische Untersuchungen des Rezeptorstatus, insbesondere für Wachstumshormon, IGF-1, Östrogen oder Progesteron, zum Teil auch in Zellkulturen, (47, 99, 100) konnten keinen

eindeutigen Zusammenhang zwischen deren Vorhandensein und einer erhöhten Wachstumstendenz aufzeigen.

1.3 Bisherige Therapieansätze

Aufgrund des komplexen Wachstumsmusters und der schwierigen Lokalisation der Craniopharyngiome stellen diese eine Herausforderung an die Therapie dar, weshalb sich unterschiedliche, konkurrierende Therapieverfahren entwickelt haben. Dies gilt besonders für die sogenannten „Giant“-Craniopharyngiome mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm.

Eine konservative Strategie (4, 19) zielt darauf ab, bei zystischen Tumoren über einen sogenannten zysto-ventrikulären Shunt oder eine endoskopische Fensterung der Zystenwand (18) Zystenflüssigkeit zu drainieren und damit einen Kollaps der Zyste zu erreichen um den Hypophysenstiel und den Hypothalamus zu entlasten und zu schonen. Während dies dazu führt, dass der klinische Zustand des Patienten sich in der Regel bessert, wird jedoch eine zusätzliche Strahlentherapie notwendig, um weiteres Tumorstadium zu vermeiden (25, 81, 85, 88). In letzter Zeit kommt auch die intrakavitäre Bestrahlung (33, 50, 51, 109) von zystischen Läsionen und die Strahlenchirurgie (15, 57, 70, 101) zur Anwendung. Auch bei soliden Tumoranteilen schlagen einige Autoren die chirurgische Teilresektion mit anschließender Radiatio des Restes vor (71). Die Strahlentherapie als solche birgt jedoch ebenfalls die Gefahr des Auftretens neuer endokrinologischer oder ophthalmologischer Ausfallserscheinungen. Darüber hinaus wird das Tumorstadium nicht unmittelbar gestoppt und kann im weiteren Verlauf ebenfalls zu schwerwiegenden endokrinologischen, ophthalmologischen und hypothalamischen Schädigungen führen. Muss dann eine operative Entlastung erfolgen, stellt sich diese, aufgrund von strahleninduzierten Adhäsionen, als besonders schwierig dar. Neben einer strahlentherapeutischen Behandlung werden mitunter auch antineoplastische Substanzen in Tumorzysten eingebracht, für die ähnliche Beobachtungen gemacht wurden (74). Demgegenüber steht eine Strategie der radikalen Tumorstadiumresektion, die als essentiell angesehen wird, um ein weiteres Wachstum aus in Situ verbliebenen Tumorstadiumresten zu vermeiden und um die beste Rate hinsichtlich einer zehnjährigen Rezidiv- oder Tumorstadiumprogressionsfreiheit zu erreichen (12, 19, 23, 53). Eine erhöhte Rate postoperativer endokrinologischer Ausfälle wird dabei jedoch in Kauf genommen, da das erneute Tumorstadiumwachstum aus Resten nach Ansicht mancher Operateure zu neuen und meist schwerwiegenderen ophthalmologischen, endokrinologischen und neuropsychologi-

schen Ausfällen als die radikale Resektion führen kann. Insbesondere ist dies der Fall, wenn, bedingt durch erneut auftretende Kompressionssymptome eine wiederholte operative Tumorsektion erfolgen muss (12, 23, 46, 58, 100).

Trotz Weiterentwicklung der chirurgischen Verfahren und der Einführung neuer technischer Möglichkeiten, wie der Endoskopie, der Neuronavigation und besserer Mikroskope, sind für die Craniopharyngiome die Ergebnisse im Hinblick auf die Komplettresektion jedoch noch nicht zufriedenstellend. Dies trifft insbesondere bei transkraniellen Zugängen zu (66, 83, 94, 96, 103, 106), so dass hier, trotz eines radikalen chirurgischen Vorgehens, eine große Gefahr für den Verbleib eines Tumorrestes und damit eines erneuten Tumorwachstums besteht. Obwohl eine vollständige Tumorentfernung angestrebt wurde, lag in einer operativen Serie, die dieser Untersuchung vorausging, die Komplettresektionsrate lediglich bei 49,3% (23). Diese Tatsache führte zu einer kritischen Betrachtung und letztendlich zu einem Wechsel der Behandlungsstrategie. Besondere Beachtung soll der chirurgische Zugangsweg finden, weil dieser eine große Rolle für die Erreichung einer Komplettresektion zu spielen scheint. Darüber hinaus besteht die Forderung bereits intraoperativ sicherzustellen, dass eine komplette Tumorsektion erfolgt ist. Erste Versuche, dies mittels einer intraoperativen 0,2T MRT-Bildgebung zu erreichen, blieben jedoch ohne Erfolg (75).

Insbesondere die sogenannten "Giant"-Craniopharyngiome sind aufgrund ihrer komplexen Ausdehnung und ihrer Adhärenz an relevanten Hirnstrukturen schwierig zu behandeln und galten zum Teil sogar als chirurgisch nicht behandelbar (39). Die Komplettresektion von „Giant“-Craniopharyngiomen wird derzeit nur von wenigen Chirurgen für möglich gehalten (108) und das Vorhandensein von hypothalamischen Störungen scheint in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle für die Prognose zu spielen (67, 83). Eine systematische Aufarbeitung dieser Subpopulation verbunden mit der Empfehlung einer Behandlungsstrategie, die ein günstiges Ergebnis für die Patienten ermöglicht, ist bisher nicht erfolgt.

Im Hinblick auf die Bedeutung der chirurgischen Komplettresektion spielt weiterhin die Differenzialdiagnose zystischer Sellaprozesse eine wesentliche Rolle. Während für adamantinöse Craniopharyngiome aufgrund der oben genannten Tatsachen eine komplette Resektion diskutiert wird, ist diese bei anderen zystischen Prozessen sicherlich nicht notwendig. Hier ist eine Entlastung der Zystenflüssigkeit in der Regel ausreichend und eine Gefährdung des Patienten durch eine Komplettresektion der Zystenwand und das damit verbundene Risiko einer Schädigung relevanter neuronaler Strukturen kann ver-

mieden werden. Die intraoperative Differentialdiagnose beider Erkrankungsbilder gestaltet sich jedoch nach wie vor schwierig.

Von prognostischer Bedeutung ist auch die medikamentöse Substitutionstherapie mit Wachstumshormon und Sexualhormonen im Kindesalter bei bestehender Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Das damit verbundene potentielle Tumorwachstum aus Kapsel- oder soliden Tumorresten macht eine engmaschige Verlaufskontrolle mittels Bildgebung dringend erforderlich.

Medikamentöse Verfahren zur Kontrolle des Tumorwachstums fehlen heute leider völlig.

Zusammenfassend ist die operative Therapie von Craniopharyngiomen entweder mit einer erhöhten Morbiditäts- und sogar Mortalitätsrate (12, 31, 44, 83, 108), einer hohen Rezidivrate (6, 13, 31, 38, 46) oder einer erhöhten Rate von erneutem Tumorwachstum (25, 31, 46, 52, 63, 64) verbunden. Dies führt zu einer kontroversen Diskussion über die beste Behandlungsstrategie (46, 81). Neue Verfahren können helfen, eine einheitliche und für den Patienten mit einem akzeptablen Risiko verbundene Therapiestrategie zu entwickeln.

2 Zielstellung

Die in dieser Kumulativschrift zusammengefassten Arbeiten haben zum Ziel, eine neuartige Behandlungsstrategie für Patienten mit Craniopharyngiomen zu entwickeln und diese im Vergleich mit den publizierten Ergebnissen bisher angewandter Behandlungsmethoden zu evaluieren. Mit Hilfe dieser Strategie sollen die perioperative Morbidität gesenkt, die Langzeitergebnisse durch eine Erhöhung der Kompletresektionsrate verbessert und somit die typischen, oben beschriebenen Risiken des eher konservativ geprägten Therapieansatzes vermieden werden.

Zu diesem Zweck werden Beobachtungen aus der Literatur und aus früheren Patientenkollektiven zur Definition der Operationsstrategie herangezogen sowie die Möglichkeiten innovativer Technologien und die neuesten Erkenntnisse aus Histopathologie und Genetik analysiert. Für die Wahl des operativen Zugangsweges ist zunächst die Tumorausdehnung von Bedeutung. Anhand eines Patientenkollektives wird dann überprüft, ob die Wahl des Zugangsweges und die Anwendung neuer Technologien einen Einfluss auf die Steigerung der Kompletresektionsrate haben und ob gleichzeitig die Komplikationsraten reduziert werden können.

Die so entwickelte und überprüfte Operationsstrategie wird in einem zweiten Schritt auf die Untergruppe der „Giant“-Craniopharyngiome adaptiert und ihre Überlegenheit gegenüber den bisher angewandten Therapieformen überprüft. Besondere Beachtung finden dabei auch Kontraindikationen für eine Tumorsektion und Behandlungsansätze, die helfen diese zu beseitigen.

Weil sich das therapeutische Vorgehen bei zystischen Craniopharyngiomen deutlich von dem anderer zystischer Sella-tumoren unterscheidet, soll in einem dritten Schritt geklärt werden, welche prä- und intraoperativen Merkmale herangezogen werden können, um Craniopharyngiome sicher zu identifizieren. Damit soll vermieden werden, dass bei sellären Zysten unnötigerweise eine Resektion der Zystenwand erfolgt, die mit einem erhöhten Risiko für neurologische und endokrinologische Ausfälle behaftet ist. Die vorliegende Arbeit liefert darüber hinaus Grundlagen für weitere Untersuchungen bezüglich der Pathogenese des Subtyps der adamantinösen Craniopharyngiome.

Um ein erneutes Tumorwachstum aus Kapsel- und Tumorresten und die damit verbundene Morbidität zu vermeiden, ist es wichtig, bereits intraoperativ einen Eindruck über das Resektionsausmaß des Tumors zu gewinnen um gegebenenfalls weiteres Tumorgewebe reseziieren zu können. Die intraoperative kernspintomographische Bild-

gebung könnte hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten und soll im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität sowie ihren positiven und negativen Vorhersagewerte untersucht werden. Darüber hinaus soll analysiert werden, in welchem Ausmaß die Kompletresektionsrate bei Anwendung dieses innovativen Diagnostikverfahrens gesteigert werden kann. Eine gesundheitsökonomische Kosten-Nutzen-Analyse rundet die Untersuchung ab.

Die Untersuchung der Hormonrezeptorexpression sowohl aus immunhistochemischer als auch aus genetischer Sicht soll abschließend eine Aussage ermöglichen, ob eine notwendige hormonelle Substitutionstherapie, insbesondere bei Patienten mit Tumorrest, das Risiko eines weiteren Tumorwachstums erhöht. Zu diesem Zweck erfolgt die systematische Analyse der Rezeptorexpression für alle relevanten Hormone auf dem Craniopharyngiomgewebe.

Zum ersten Mal wird in diesem Zusammenhang eine Untersuchung der Expression von Leptin und den Ob-Rezeptor Untereinheiten durchgeführt. Dies erfolgt über den Nachweis der entsprechenden cDNA.

Zusammenfassend besteht die zu überprüfende Behandlungsstrategie aus der Wahl des erfolgversprechendsten operativen Zugangsweges im Hinblick auf eine angestrebte Kompletresektion und sie berücksichtigt die Besonderheiten der, von vielen Autoren als inoperabel beschriebenen „Giant“-Craniopharyngiome. Es werden differentialdiagnostische Kriterien aufgezeigt, die helfen zu entscheiden, ob eine Kompletresektion der Zystenwand notwendig ist oder ob diese unterbleiben kann. Eine alleinige Entleerung des Zysteninhaltes ohne Resektion der Zystenwand ist bei allen Tumorentitäten mit Ausnahme des adamantinösen Craniopharyngioms möglich und gleichzeitig notwendig, um die Komplikationsrate gering zu halten. Außerdem wird die Wertigkeit einer intraoperativen kernspintomographischen Kontrolluntersuchung zum Nachweis einer kompletten Tumorsektion aufgezeigt und der Nutzen einer postoperativen Untersuchung der Hormonrezeptorexpression im Hinblick auf eine notwendige postoperative Substitutionstherapie und deren Auswirkung auf das Wachstum eines potentiellen Tumorrestes.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektive

Die Untersuchung der Abhängigkeit zwischen der Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Komplettresektion und dem gewählten operativen Zugangsweg wurde an 73 Patienten durchgeführt, die sich zwischen Mai 1997 und Januar 2005 in stationärer Behandlung befanden. Es handelte sich um 42 Männer und 31 Frauen, im Alter zwischen drei und 80 Jahren (Mittel: 31,5 Jahre). Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde eine komplette Tumorresektion in 65 dieser Fälle angestrebt.

Für die Untersuchung der so genannten „Giant“-Craniopharyngiome wurden 20 Patienten (13 Männer, sieben Frauen) herangezogen, die sich zwischen Januar 1996 und Januar 2005 in stationärer Behandlung befanden und einen Tumor mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm aufwiesen. Das Alter dieser Patienten lag zwischen neun und 78 Jahren (Mittel: 40,3 Jahre). Bei vier dieser Patienten erfolgte die Operation eines Rezidivtumors.

Das Patientenkollektiv, das einer intraoperativen Bildgebung unterzogen wurde bestand aus 25 Patienten (15 Männer, 10 Frauen) mit einem Alter zwischen drei und 57 Jahren (Mittel: 30,9 Jahre). 18 Patienten (10 Männer, acht Frauen) unterzogen sich einer primären und sieben (fünf Männer, zwei Frauen) einer wiederholten Operation. Kriterium für den Einschluss in die Untersuchung waren eine Tumorgöße von mehr als einem Zentimeter im Durchmesser, das Wachstum in mehr als eine Schädelgrube oder in das Ventrikelsystem sowie bestehende Verkalkungen oder ein ausgeprägtes zystisches Wachstum.

Bei 20 Patienten (13 Männer, sieben Frauen) wurde die Hormonrezeptorexpression bestimmt. Sieben der Tumoren waren zystisch, 12 solide und einer von gemischter Konfiguration. Sieben der Patienten wurden bei rezidivierendem Tumorwachstum operiert, bei zwei Patienten kam es bereits zum zweiten Mal zu einer Operation nach rezidivierendem Tumorwachstum.

Für die Differenzierungsstudien zwischen Craniopharyngiomen und Rathke-Taschensystemen wurde eine retrospektive Studie anhand von 51 Patienten (27 Männer, 24 Frauen) mit gesicherten Craniopharyngiomen durchgeführt. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen drei und 79 Jahren (Mittel: 32,8 Jahre). Bei 42 Patienten wurde histologisch ein adamantinöses und bei neun Patienten ein papilläres Craniopharyngiom diagnostiziert. Bei einem dieser Patienten lag die Koinzidenz eines papillären Cranio-

pharyngiomen und einer Rathke-Taschenzyste vor. Von den ebenfalls untersuchten 30 Patienten mit histologisch gesicherten Rathke-Taschenzysten waren 11 Männer und 19 Frauen. Zum Zeitpunkt der Operation waren diese zwischen 13 und 76 Jahre alt (Mittel: 42,8 Jahre).

Alle Patienten durchliefen die im weiteren beschriebenen Diagnostik- und Therapie-maßnahmen. Die Charakteristika der verschiedenen Patientenkollektive sind in den zu Grunde liegenden Originalarbeiten dokumentiert (22, 40-43). Die Operationsdurchführung und Vorbehandlung erfolgte in beiden Gruppen wie in Abbildung 8 beschrieben, die Mehrzahl der Tumorexstirpationen wurde von einem Operateur (Rudolf Fahlbusch) durchgeführt. Ein wesentliches Einschlusskriterium in die Studie war, dass ausreichend Gewebe zur Untersuchung in der Tumorbank der Neuropathologie der Universität Erlangen vorhanden war. Für die Untersuchungen im Labor wurden darüber hinaus noch tiefgefrorene Tumorproben aus der Craniopharyngiom-Gewebebank verwendet.

3.2 Prä- und postoperative Diagnostik

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden unmittelbar präoperativ sowie im Rahmen postoperativer Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Letztere fanden drei Monate nach der Operation und dann im jährlichen beziehungsweise zweijährigen Abstand statt.

3.2.1 Neuroradiologische Bildgebung

Die prä- und postoperativ durchgeführte neuroradiologische Bildgebung bestand in erster Linie aus Kernspintomographieuntersuchungen in Dünnschichttechnik. Dabei wurden sowohl koronare und sagittale T1 und T2 gewichtete Bilder mit Fokussierung auf die Sellaregion erstellt. Zum Nachweis von Verkalkungen in der Sellaregion erfolgte zusätzlich die Durchführung von Dünnschicht-CT-Aufnahmen im Knochenfenster. Der größte Tumordurchmesser in einer Schnittebene wurde dabei zur Klassifizierung herangezogen.

3.2.2 Ophthalmologische Untersuchung

Im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen erfolgten die Bestimmung des Visus, eine Gesichtsfeldperimetrie sowie eine Spiegelung des Augenhintergrundes. Für die Visusbestimmungen bei Kindern wurden altersgerechte Tests verwendet.

3.2.3 Endokrinologische Untersuchung

Alle Patienten wurden ausführlichen endokrinologischen Funktionstests unterzogen. Routinemäßig erfolgte dabei die Überprüfung der hypophysär-adrenocorticotropen Achse mit Hilfe eines ACTH-Stimulationstestes. Weiterhin erfolgte die Bestimmung der basalen Konzentrationen der verbleibenden Hypophysenvorderlappenhormone (Prolaktin, hGH, TSH, FSH, LH) sowie die Bestimmung von Thyroxin, Thyronin, Östradiol und Testosteron. Bei einem Großteil der Patienten wurden darüber hinaus ein Insulin-Hypoglykämie-Test sowie ein Durstversuch durchgeführt. Routinemäßig wurden im unmittelbar postoperativen Verlauf weiterhin die Serumelektrolyte und die Ausscheidung überwacht. Die Bewertung der endokrinologischen Funktionstests und die Normalwerte der basalen Hormonkonzentrationen sind in der Literatur ausführlich beschrieben (21).

3.2.4 Neuropsychologische Testung

Die psychologische Testung bei Patienten mit „Giant“-Craniopharyngiomen umfasste einen Gedächtnistest ähnlich dem „Wechsler-Test“ (105), einen Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (65) und einen sogenannten Trail-Making-Test (86).

3.3 Operative Therapie

3.3.1 Supportive operative Maßnahmen

Bei der Zystenpunktion erfolgte nach Anlage eines Bohrloches das Einbringen eines Katheters in die Tumorzyste auf stereotaktischem Wege. Bei Anlage eines zysto-ventrikulären Shuntes wird dieser Katheter belassen und darauf geachtet, dass dieser das Ventrikelsystem mit der Zyste verbindet. Somit wird eine ständige Spülung der Zyste mit Liquor und dadurch eine Drainage des Inhaltes gewährleistet. Im Falle eines Hydrocephalus erfolgte die standardisierte Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shuntes.

3.3.2 OP-Verfahren

Die transsphenoidale Operation stellt den Zugang der Wahl bei subdiaphragmatischen Tumoren dar. Auf diesem Wege können jedoch auch bestimmte suprasellär entwickelte Tumoren erreicht werden, wobei Verkalkungen jedoch eine Kontraindikation darstellen. Bei einer nur geringen Tumorausdehnung über das Planum sphenoidale kann dieses reseziert und der Tumor ebenfalls auf transsphenoidalem Zugangswege entfernt werden. Ein möglicher Liquorfluss wurde bei diesem Zugang durch Einbringen von autologem Material in die Sella und eine temporär angelegte lumbale Drainage behandelt.

Kleinere suprasellär gelegene Tumoren können auf frontolateralem Wege erreicht werden, allerdings stellt die retroselläre und intraventrikuläre Tumorausdehnung eine Einschränkung für die Anwendung dieses Zuganges dar.

Der subfrontale, interhemisphärische Mittellinienzugang mit Eröffnung der Lamina terminalis kommt hauptsächlich bei großen, suprasellär entwickelten Tumoren zum Einsatz. Über diesen Zugang können auch Tumoren, die in den dritten Ventrikel entwickelt sind entfernt werden.

Über den transventrikulären Zugang schließlich werden Tumoren, die bis in die Seitenventrikel gewachsen sind entfernt.

Im Falle eines intra- und suprasellären Tumorwachstums kommt auch ein zweizeitiges transsphenoidal-transkranielles Vorgehen in Frage. Ebenso können bei komplexen Tumoren zwei transkranielle Eingriffe, z.B. auf subfrontalem und transventrikulärem Wege, in zeitlichem Abstand zueinander durchgeführt werden.

Eine genaue Beschreibung der Operationstechnik und der unterschiedlichen Zugangswege findet sich in einer, dieser Kumulativschrift zu Grunde liegenden Originalpublikation (22).

3.3.3 Vorbehandlung bei „Giant“-Craniopharyngiomen

Bestehen im Vorfeld einer operativen Therapie mit dem Ziel einer kompletten Tumoresektion neuropsychologische oder hypothalamische Ausfallserscheinungen, so ist diese zunächst kontraindiziert, stattdessen sollte eine Vorbehandlung erfolgen. Diese kann aus einer stereotaktischen Punktion eines zystischen Tumoranteiles mit Entleerung der Zystenflüssigkeit oder der Anlage eines zysto-ventrikulären Shuntes bestehen. Im Falle eines Hydrocephalus erfolgte die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shuntes; hypothalamische Ödeme werden medikamentös antiödematös behandelt. Die operative Therapie sollte nur dann erfolgen, wenn sich die hypothalamischen Ausfallserscheinungen oder die Gedächtnisstörungen vollständig zurückgebildet haben. Findet sich im postoperativen Verlauf ein Resttumor oder bestehen die Kontraindikationen für eine Tumorexstirpation fort, erfolgt die strahlentherapeutische Behandlung. Der Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 8 wiedergegeben.

3.4 Definition des operativen Ergebnisses und der Kompletresektion

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde von einer Kompletresektion ausgegangen, wenn während der Operation weder Tumor- noch Kapselreste im Operations situs erkennbar waren und sowohl die gegebenenfalls durchgeführte intraoperative

Bildgebung als auch die Bildgebung im Rahmen der ersten Verlaufskontrolle keinen Tumorrest zeigten. Weiterhin wurden neu aufgetretene endokrinologische, ophthalmologische sowie neuropsychologische Defizite und Operationskomplikationen dokumentiert und ausgewertet.

3.5 Intraoperative Kernspintomographie

Die intraoperative Kernspintomographie erfolgte mittels eines in den Operationssaal integrierten Kernspintomographen der Firma Siemens (Siemens Magnetom Sonata, Siemens AG, Erlangen, Deutschland). Die Bildgebung wurde durchgeführt, wenn der Operateur den Eindruck einer vollständigen Tumorentfernung hatte. Das Operationsgebiet wurde hierzu mit isotonischer Kochsalzlösung aufgefüllt und der Patient steril abgedeckt. Zunächst wurden schnelle T₂-HASTE Sequenzen in 5 mm Schichtdicke in koronarer und sagittaler Schnittführung durchgeführt (TR = 1000.0 ms, TE = 89.0 ms, field of view = 23 x 23 cm). Falls in diesen kein Tumorrest erkennbar war, erfolgten Dünnschichtaufnahmen in T₂-Wichtung (TR = 4000.0 ms, TE = 97.0 ms, field of view = 23 x 23 cm) mit einer Auflösung von 0,6 x 0,4 mm. Zusätzlich wurden Aufnahmen in T₁-Sequenzen (TR = 450 ms, TE = 12 ms, field of view 27 x 27 cm) mit und ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt, falls eine komplette Tumorsektion in den T₂-Sequenzen dokumentiert wurde. Eine mehrfache Kontrastmittelgabe musste vermieden werden, da diese zu einer unspezifischen Anreicherung von Kontrastmittel in den Resektionsrändern führt und somit die Beurteilbarkeit bei wiederholter Bildgebung einschränkt. Die Scanzeit betrug jeweils 25 Sekunden für die T₂-HASTE Sequenzen, 6 Minuten für die T₂ und 5 Minuten für die T₁-Sequenzen. Die Durchführung des gesamten Protokolls inklusive des Patiententransfers in den Scanner nahm etwa 30 Minuten in Anspruch. Nach Identifikation eines Tumorrestes wurde die Bildgebung abgebrochen und es erfolgte eine erneute Inspektion des Operationssitus verbunden mit einer, falls möglich, weiteren Tumorsektion. Im Anschluss daran wurde eine weitere intraoperative Resektionskontrolle im MRT durchgeführt. Wurde kein Tumorrest im Rahmen der Bildgebung nachgewiesen, erfolgten der Wundverschluss und die reguläre Beendigung der Operation.

3.6 Nachweis von β -Cathenin

Der Nachweis von β -Cathenin in den histologischen Präparaten erfolgte nach Fixierung mit 4% Formaldehyd und Paraffineinbettung. Die so fixierten Gewebeproben wurden in 6 μ m Schichten geschnitten, auf positiv geladenen Objektträgern aufgebracht (Super-

frost und Menzel) und über Nacht bei 37°C getrocknet. Anschließend wurden die Präparate mit monoklonalen Antikörpern (clone 14, BD Biosciences) gegen β -Cathenin behandelt. Darüber hinaus erfolgten zur Klassifizierung die Färbung mit Hämatoxyllin und Eosin sowie die immunhistochemische Analyse auf Pancytokeratin und Ki-67.

3.7 Histologische Aufarbeitung und Nachweis der Hormonrezeptorexpression

3.7.1 cDNA-Präparation

Zunächst wurde eine RNA-extraktion mittels des RNeasy extraction kits (Qiagen, Hilden, Deutschland) durchgeführt (9). Die Digestion erfolgte mittels RNase-freier DNase I und die Purifikation mit RNeasy columns (Qiagen). Im Anschluss erfolgte die reverse Transkription mit dem Superscript II Preamplification System (Life Technologies Inc., Gaithersburg, Maryland) mit oligo dT Primern. Diese DNA-Präparation wurde dann auf ihre Integrität mittels Primer gegen β 2-Mikroglobulin getestet (Tabelle 1). Bei allen Patienten wurde darüber hinaus mittels histologischer Untersuchung die Tumorentität bestätigt und Verunreinigungen der Proben durch nicht-tumoröses Gewebe ausgeschlossen.

3.7.2 PCR-Analyse

Die PCR-Analyse für Rezeptoren und Rezeptoruntereinheiten wurde an einem Volumen von 10 μ l durchgeführt, das 1 μ l des reversen Transkriptaseproduktes enthielt. Bestandteile des letzteren waren: PCR-Buffer mit 1,5mmol/l MgCl₂ (Qiagen), 5pmol des entsprechenden Primer, 200 μ mol/l eines jeden dNTP und 0,25U Taq Polymerase oder Hot Star Polymerase (Qiagen). Das Reaktionsprodukt wurde mit Ladebuffer verdünnt und auf Agarosegel mit Ethidiumbromid analysiert. Um die Validität zu erhöhen, wurde jede PCR dreimal wiederholt, eine Verunreinigung wurde durch die Benutzung von cDNA spezifischen Primern verhindert. Die Primersequenzen, Produktlängen und Bedingungen für die PCR sind in der folgenden Tabelle charakterisiert.

Tabelle 1: Primersequenzen, Produktlängen und Bedingungen der PCR (aus (40))

TABLE 3. Sequences of Primers, Product Length and Polymerase Chain Reaction Conditions ^a			
Target Gene	Primer Sequence	Annealing Temperature, °C (cycles)	Product Size, bp
Ob-R			
Sense	5'-GTT CCG AAC CCC AAG AAT TG	57 (35)	199
Antisense	5'-AGA CCA CAG TTG TTG GCA TC		
OB-Ra--6.4			
Sense	5'-CCA GAG TGA TGC AGG TTT ATA	55 (35)	235
Antisense	5'-CTG TTG GGA AGT TGG CAC ATT		
OB-Ra--12.1			
Sense	5'-AGA TGT TCC GAA CCC CAA G	57 (35)	230
Antisense	5'-TTT GGC AGG GTC ATA GGA C		
IGF-1-R			
Sense	5'-AAG AGC TGG AGA CAG AGT AC	61 (35)	350
Antisense	5'-GTA TTC CTG TCT GGA CAC AC		
GH-R			
Sense	5'-AGG TCC TAC AGG TAT GGA TC	55 (35)	233
Antisense	5'-GAT GAA CCT CAT CTG TCC AG		
GHRH-R			
Sense	5'-TAC AAG CAG CAG AGG AGA TG	57 (40)	181
Antisense	5'-GAC CAG CCA GCG ATA GTA CA		
ER-1			
Sense	5'-CTA GAA TGT GCC TGG CTA GA	61 (35)	288
Antisense	5'-ATG GTC CTT CTC TTC CAG AG		
ER-β			
Sense	5'-AAG ATT CCC GGCTTT GTG GA	59 (35)	284
Antisense	5'-CTG GAA TTG AGC AGG ATC ATG		
PG-R			
Sense	5'-GAA CCA GAT GTG ATC TAT GC	55 (35)	299
Antisense	5'-TTG TAG GAT CTC CAT CCT AG		
b-2-microglobulin			
Sense	5'-TGT CTT TCA GCA AGG ACT GG	58 (35)	148
Antisense	5'-GAT GCT GCT TAC ATG TCT CG		

^a ER-1, estrogen receptor subtype 1; GH-R, growth hormone receptor; GHRH-R, growth hormone-releasing hormone receptor; IGF-1-R, insulinlike growth factor-1 receptor; ER-β, estrogen receptor subtype β; Ob-R, obesity receptor isoform; PG-R, progesterone receptor.

3.7.3 Immunhistochemische Färbung

Die Evaluation der immunhistochemischen Färbung auf den Östrogen- und den Progesteronrezeptor sowie den Proliferationsmarker Ki67 erfolgte semiquantitativ in vier Graden: - = abwesend, + = vereinzelte Zellen, ++ = Zellcluster, +++ = starke Anfärbung.

Zur Anfärbung wurden die Proben über Nacht in 4% Paraformaldehydlösung fixiert und in Parafin gebettet. Mit einem Microtom wurden Schnitte in 5 µm Schichtdicke angefertigt, diese wurden auf positiv geladenen Objektträgern fixiert und über Nacht bei 37° C getrocknet. Die weitere immunhistochemische Färbung erfolgte mittels monoklonaler Antikörper gegen Pancytokeratin (clone KL1, Dako, Glostrup, Dänemark), gegen den Proliferationsmarker Ki67 (clone MIB1, Dako, Glostrup, Dänemark) und β-Cathenin (siehe 3.6) sowie mittels biotynlierter Sekundärantikörper und Peroxidase inaktiviertem Streptavidin gegen den Östrogenrezeptor (ER clone 1D5, Dako, Hamburg, Deutschland) und Progesteronrezeptor (clone pgr 636, Dako, Hamburg, Deutsch-

land). Die Entwicklung erfolgte mit AEC (Sigma, St. Louis, MO, USA). Dabei wies der Antikörper gegen den Östrogenrezeptor eine spezifische Bindung an die ER- α -Bindungsstelle und keine Reaktion an die ER- β -Bindungsstelle auf. Die Kontrastfärbung erfolgte mit Hämatoxyllin.

3.8 Statistische Auswertung

Die Hormonrezeptorexpression wurde mit der Tumorentität (adamantinöses versus papilläres Craniopharyngiom), der Tumorkonfiguration (zystisch, solide), dem Proliferationsindex, der Tumorgroße, der Rezidivneigung, dem Geschlecht und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation korreliert. Zusätzlich wurden noch radiologische und histologische Parameter herangezogen. Anhand dieser Parameter erfolgte auch eine Differenzierung zwischen Craniopharyngiomen und Rathke-Taschenzysten. Zur Analyse der verschiedenen Korrelationen wurden die Regressionsanalyse, die einseitige ANOVA, der Student-t-Test und der χ^2 -Test verwendet.

4 Ergebnisse

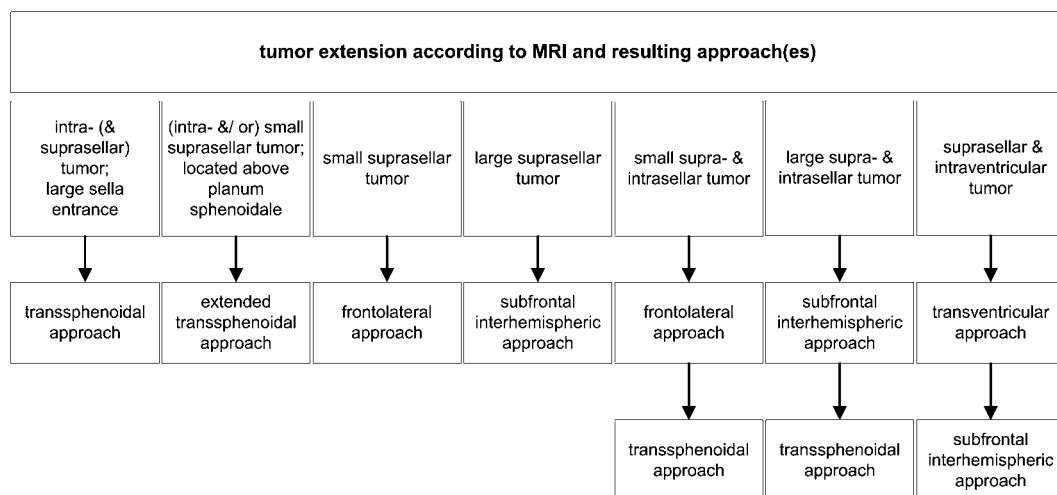
4.1 Ergebnisse der operativen Therapie im Gesamtpatientenkollektiv in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg

Die Symptome der Patienten und die Charakteristik der Tumoren ist in der, dieser kumulativen Habilitationsschrift zu Grunde liegenden Originalarbeit (41), ausführlich beschrieben.

4.1.1 Resektionsausmaß und chirurgische Komplikationen unter Anwendung der neuartigen Behandlungsstrategie

Nach Analyse der Ergebnisse einer vorausgegangenen Untersuchung (23) wird der operative Zugangsweg nunmehr in Abhängigkeit von der intrakraniellen Ausdehnung des Tumors gewählt (Abbildung 1). Die operativen Ergebnisse werden dann mit Literaturangaben verglichen.

Abbildung 1: Operativer Zugangsweg in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung (aus (41))



Legende: obere Reihe: Tumorausdehnung gemäß MRT-Bildgebung;
untere Reihe(n): korrespondierende Zugangswege

Von den 73 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden 65 mit dem Ziel einer kompletten Tumorexstirpation nach obigem Schema operiert. Dabei wurde bei 26 Patienten eine transsphenoidale Operation durchgeführt, bei drei dieser Patienten erfolgte ein erweiterter Zugang über das Planum sphenoidale nach supradiaphragmal. Eine Komplettresektion war bei 23 Patienten (88,5%) möglich, bei den verbliebenen drei Patienten musste ein am Chiasma opticum fixierter Kapselrest zurückgelassen werden. Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen wurde bisher ein Rezidiv diagnostiziert.

Ein frontolateraler Zugang wurde bei 11 Patienten durchgeführt, bei drei dieser Patienten erfolgte zuvor eine Aspiration des Zysteninhaltes auf stereotaktischem Wege, bei zwei weiteren Patienten wurde zusätzlich eine transsphenoidale Tumorteilesektion durchgeführt. Eine Komplettresektion konnte bei acht Patienten (72,7%) erreicht werden, bei zwei Patienten verblieben Kapselreste im Situs, bei einem Patienten konnte nur eine Fensterung der Zystenwand durchgeführt werden. Auch in dieser Subgruppe wurde bisher ein Rezidiv beobachtet.

Auf subfrontalem Wege wurden 27 Patienten operiert, bei 15 dieser Patienten war vor der offenen Operation eine Aspiration der Zystenflüssigkeit auf stereotaktischem Wege notwendig, bei einem weiteren Patienten erfolgte zuvor die transsphenoidale Tumorteilresektion. In dieser Subgruppe wurde bei 23 Patienten (85,2%) eine komplette Tumorsektion erreicht. Bei zwei Patienten wurden Kapselreste zurückgelassen, bei einem Patienten wurde in der intraoperativen Bildgebung ein Tumorrest als Blutclot missinterpretiert und fälschlicherweise ebenfalls in Situ belassen. Bei einem weiteren Patienten war eine transventrikuläre Tumorsektion geplant, diese konnte jedoch aufgrund der Verschlechterung des neuropsychologischen Zustandsbildes des Patienten nicht erfolgen. Bisher wurden bei drei Patienten der Subgruppe Tumorrezidive diagnostiziert. Bei einem weiteren Patienten wurde eine transventrikuläre Operation durchgeführt und eine Operation auf subfrontalem Zugangswege geplant, letztere konnte jedoch vor Ende des Einschlusszeitraumes in die vorliegenden Studien nicht durchgeführt werden. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte jedoch die Komplettresektion auf transkranial subfrontalem Wege.

Somit wurde nach transkranialer Operation eine Komplettresektion bei 31 von 39 Patienten (79,5%) erreicht. Insgesamt konnte mit Hilfe dieser neuartigen OP-Strategie bei 54 von 65 Patienten (83,1%) eine Komplettresektion des Tumors erreicht werden. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass bei 23 von 27 Patienten (81,5%) mit einem zystischen Tumor und bei 31 von 37 Patienten (83,8%) mit einem soliden Tumor eine Komplettresektion erreicht werden konnte. Ein Patient wies einen gemischten Tumor mit multiplen kleinen Zysten auf. Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 2: Ergebnisse der operativen Behandlung (aus (41))

Op	Total No. of Pts	Complete Removal	Capsule Remnants	Subtotal Removal	Intended Incomplete	Fenestration	Recurrence
aspir	8 (11)						
transsph	24 (36.9)	22 (91.7)	2 (8.3)				1 (4.2)
& aspir	2 (3.1)	1 (50.0)	1 (50.0)				
compl transsph	26 (40.0)	23 (88.5)					1 (4.2)
frontolat	6 (9.2)	4 (66.7)	2 (33.3)				
& aspir	3 (4.6)	2 (66.7)				1 (33.3)	
& transsph	2 (3.1)	2 (100)					1 (50)
compl frontolat	11 (16.9)	8 (72.7)					1 (12.5)
subfrontal	11 (16.9)	10 (90.9)			1 (9.1)		1 (10.0)
& aspir	15 (23.1)	12 (80.0)	2 (13.3)	1 (6.7)			2 (16.7)
& transsph	1 (1.5)	1 (100)					
compl subfront	27 (41.5)	23 (85.2)					3 (13.0)
transventr	1 (1.5)				1 (100)		
transcran total	39 (57.9)	31 (79.5)					4 (12.9)
open surgery	65 (89.0)	54 (83.1)	7 (10.8)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	5 (9.3)

* Values in parentheses represent percentages. Abbreviations: aspir = stereotactic cyst aspiration; compl = complete; frontolat = frontolateral; Pts = Patients; transcran = transcranial; transsph = transsphenoidal; transventr = transventricular.

Die Komplikationsrate in der gesamten Serie betrug 13,8% (9/65). Vier dieser Patienten (6,2%) litten an einer Liquorfistel, die einer operativen Revision bedurfte. Je ein Patient (1,5%) litt entweder an einer schweren Sinusitis, an einer Wundheilungsstörung oder einer Meningitis. Zwei Patienten (3,1%) erlitten eine Verschlechterung ihrer Sehfunktion nach transkranialer Operation. Analysiert man die Untergruppe der Patienten, die sich alleinig einer transsphenoidalen Operation unterzogen, so lag die Komplikationsrate bei 11,5% (3/26). Nach Operation auf transkraniellem Wege, mit oder ohne transsphenoidale Zweitoperation, lag die Komplikationsrate bei 15,4% (6/39).

4.1.2 Ophthalmologische Ergebnisse

Bei 57,7% der Patienten, die sich einer transsphenoidalen Operation unterzogen, wurde im Rahmen der präoperativen Untersuchung ein ophthalmologisches Defizit nachgewiesen. Bei 40,0% dieser Patienten konnte im Rahmen der postoperativen Untersuchung kein Defizit mehr nachgewiesen werden, bei 33,3% kam es zu einer deutlichen Besserung der Beschwerdesymptomatik und bei 26,7% trat keine Veränderung auf.

Vor einer transkranialen Operation wurde bei 89,7% der Patienten ein ophthalmologisches Defizit nachgewiesen. Bei 34,3% kam es im postoperativen Verlauf zu einer vollständigen Rückbildung der Beschwerdesymptomatik, bei 54,3% konnte eine Verbesserung der Sehstörungen beobachtet werden und bei 5,7% trat keine Veränderung ein. Bei zwei Patienten (5,7%) wurde, wie bereits oben (4.1.1) beschrieben, eine Ver-

schlechterung der Sehfunktion nachgewiesen. Bei einem dieser Patienten kam es nach subfrontaler Operation zu einer Verschlechterung der Sehfunktion auf dem rechten Auge. Der präoperativ bestehende Visus von 1,0 verschlechterte sich postoperativ auf die Wahrnehmung von Lichtschein, der Visus auf dem linken Auge verbesserte sich dagegen nach der Operation von 0,6 auf 1,0. Beim anderen Patienten, welcher auf subfrontalem und transsphenoidalem Wege operiert wurde, traten eine bitemporale Hemianopsie und eine Verschlechterung der Sehfunktion auf einem Auge von 0,8 auf 0,5 auf.

4.1.3 Neuropsychologische Ergebnisse

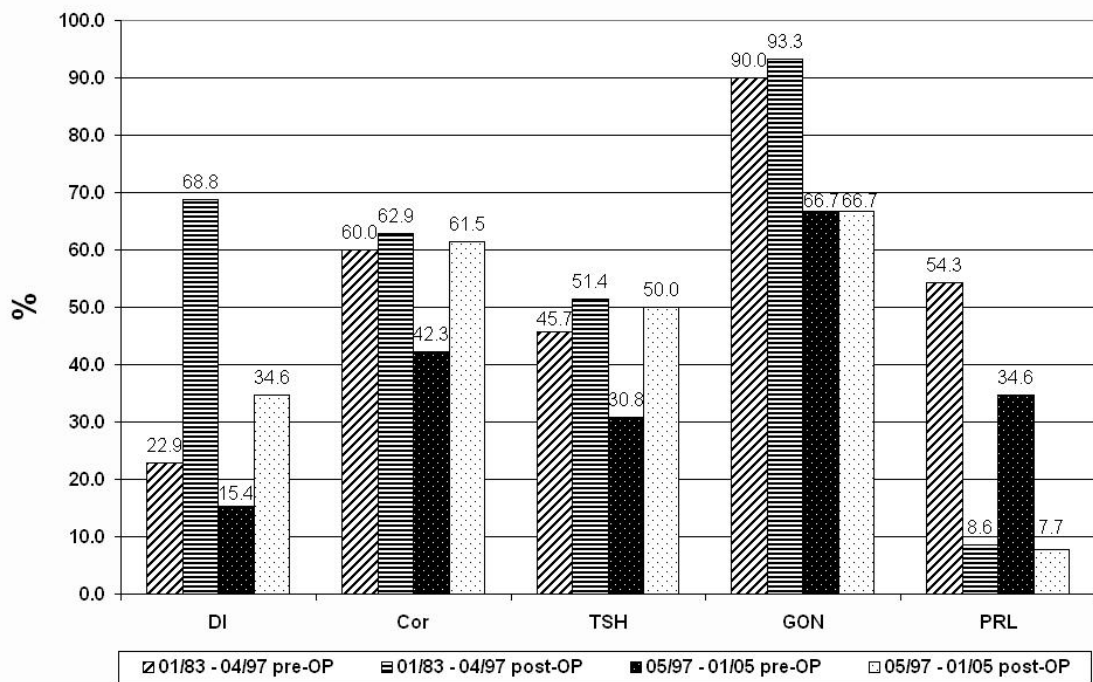
Bei fünf Patienten konnte nach der Behandlung eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion nachgewiesen werden, zwei Patienten wiesen keine Verbesserung auf. Die Konzentrationsstörungen zweier Patienten verbesserten sich nach der Operation während sich die verminderte Aufmerksamkeitsspanne eines Patienten vollkommen normalisierte. Der gestörte Tag-Nacht-Rhythmus verbesserte sich bei einem Patienten und bildete sich bei einem anderen vollkommen zurück. Bei zwei Patienten mit leichten Störungen blieb der Zustand unverändert. Die präoperativ bestehende Antriebsschwäche normalisierte oder verbesserte sich bei je einem Patienten während diese bei zwei weiteren Patienten unverändert blieb.

4.1.4 Endokrinologische Ergebnisse

Betrachtet man die präoperativen endokrinologischen Ausfälle der Patienten, die sich einer transsphenoidalen Operation unterzogen, so fällt auf, dass bei zwei von drei Patienten eine Störung der gonadotropen Achse vorlag, Störungen der adrenocorticotropen und thyreotropen Achse wurden bei weniger als 50% der Patienten festgestellt. Ein Diabetes insipidus lag lediglich bei 15% der Patienten vor (Abbildung 2). Postoperativ kam es in 19% der Fälle zu einer Verschlechterung des Diabetes insipidus und der Funktion der adrenocorticotropen und thyreotropen Achse. Eine vorbestehende Hyperprolaktinämie besserte sich bei knapp 27% der Patienten (Abbildung 3). Verglichen mit dem Patientenkollektiv, das zwischen 1983 und 1997 operiert wurde, kam es im postoperativen Verlauf zu einer vermehrten Störung der adrenocorticotropen und thyreotropen Achse. Dies ist sicherlich durch das aggressivere Vorgehen im Rahmen der neuartigen Operationsstrategie bedingt. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei der vorliegenden Patientengruppe im postoperativen Verlauf seltener ein Diabetes insipidus auftrat als in der Vergleichsgruppe aus den Jahren 1983 bis 1997 und, dass kein neu aufge-

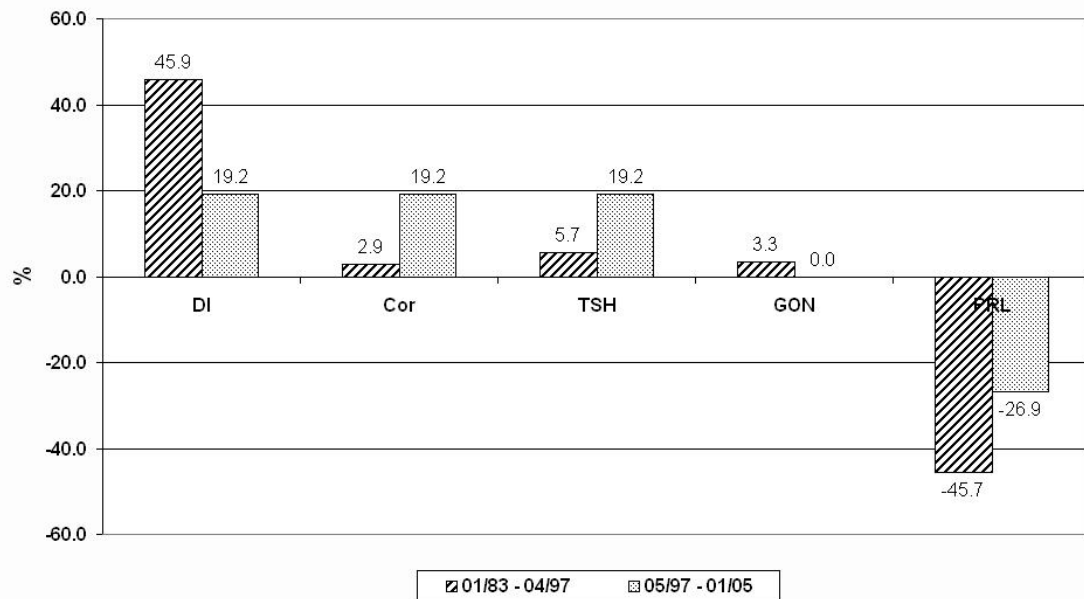
treter Hypogonadismus nachgewiesen werden konnte. Dies deutet auf eine Verbesserung der operativen Prozeduren hin, die zu einer Schonung insbesondere des Hypophysenstieles beitragen. Auffällig ist außerdem, dass die absolute Anzahl der postoperativen Ausfallserscheinungen in der vorliegenden Serie, trotz aggressiveren Vorgehens, nur das Niveau der Vergleichsserie erreicht, dieses jedoch nicht übertrifft.

Abbildung 2: Vergleich der prä- und postoperativen endokrinologischen Funktion bei Patienten mit transphenoidaler Operation (Januar 1983 - April 1997 und Mai 1997 - Januar 2005) (aus (41))



Legende: DI = Diabetes insipidus, Cor = Cortisol, TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon, GON = Gonadotropine, PRL = Prolaktin

Abbildung 3: Häufigkeit neu aufgetretener postoperativer endokrinologischer Störungen nach transspheoidaler OP (Januar 1983 - April 1997 und Mai 1997 - Januar 2005) (aus (41))



Legende: DI = Diabetes insipidus, Cor = Cortisol, TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon, GON = Gonadotropine, PRL = Prolaktin

Vor einer transkranialen Operation lagen bei mehr als 50% aller Patienten Störungen der gonadotropen Achse vor. Die Raten der Ausfallserscheinungen der übrigen Hypophysenvorderlappenfunktionen lagen zwischen 17,9 und 45,6%. Ein Diabetes insipidus trat bei 7,7% der Patienten auf (Abbildung 4). Im postoperativen Verlauf kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der endokrinologischen Situation, in 66,7% der Fälle war ein Diabetes insipidus neu aufgetreten, eine neu aufgetretene adrenocorticotrope Insuffizienz fand sich in 56,5% der Fälle, eine thyreotrope Insuffizienz in 30,8% und eine gonadotrope Insuffizienz in 24,3% der Fälle. Eine neu aufgetretene Hyperprolaktinämie wurde bei 5,2% der Patienten beobachtet (Abbildung 5). Damit waren die postoperativen endokrinologischen Ergebnisse deutlich schlechter als in der Gruppe der Patienten, die zwischen 1983 und 1997 operiert wurden. Die absolute Anzahl der postoperativen Ausfälle für antidiuretisches Hormon, Cortisol und TSH lagen um acht bis 20% höher als in der früheren Vergleichsserie (Abbildung 4). Dies ist sicherlich als Folge des aggressiveren operativen Vorgehens zu werten. Lediglich die ohnehin hohe Rate der gonadotropen Ausfälle wurde nicht übertroffen.

Abbildung 4: Vergleich der prä- und postoperativen endokrिनologischen Funktion bei Patienten mit transkranieiler Operation (Januar 1983 - April 1997 und Mai 1997 - Januar 2005) (aus (41))

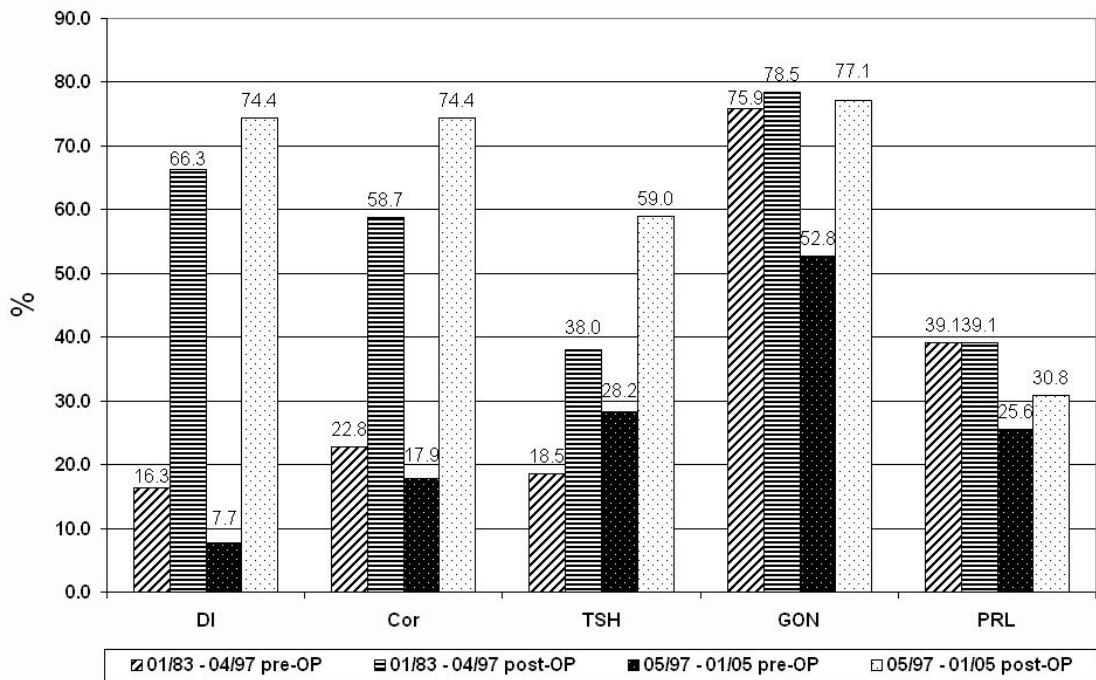
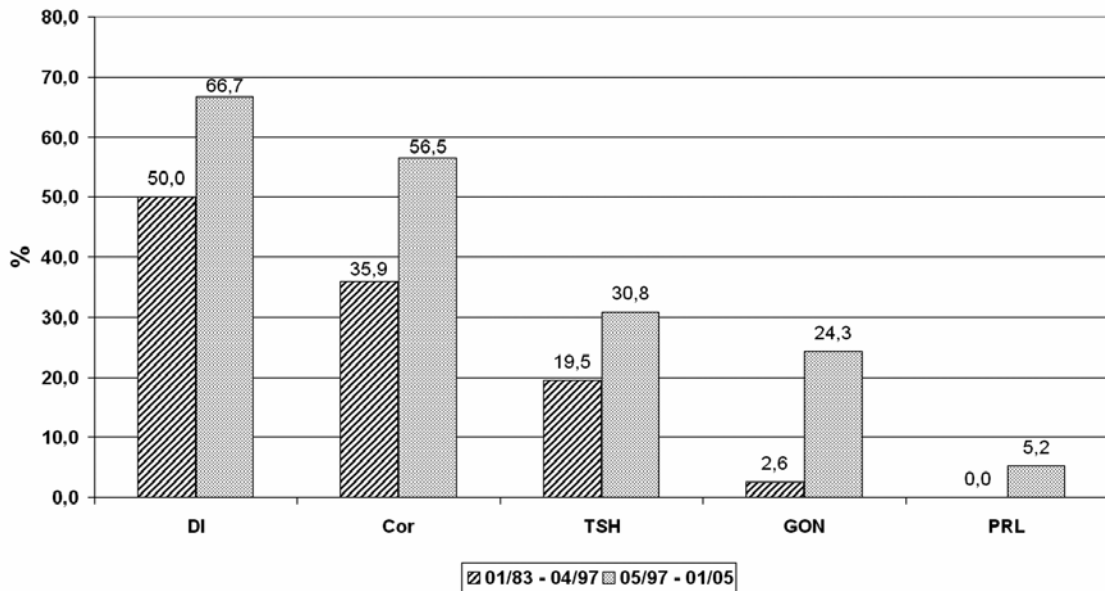


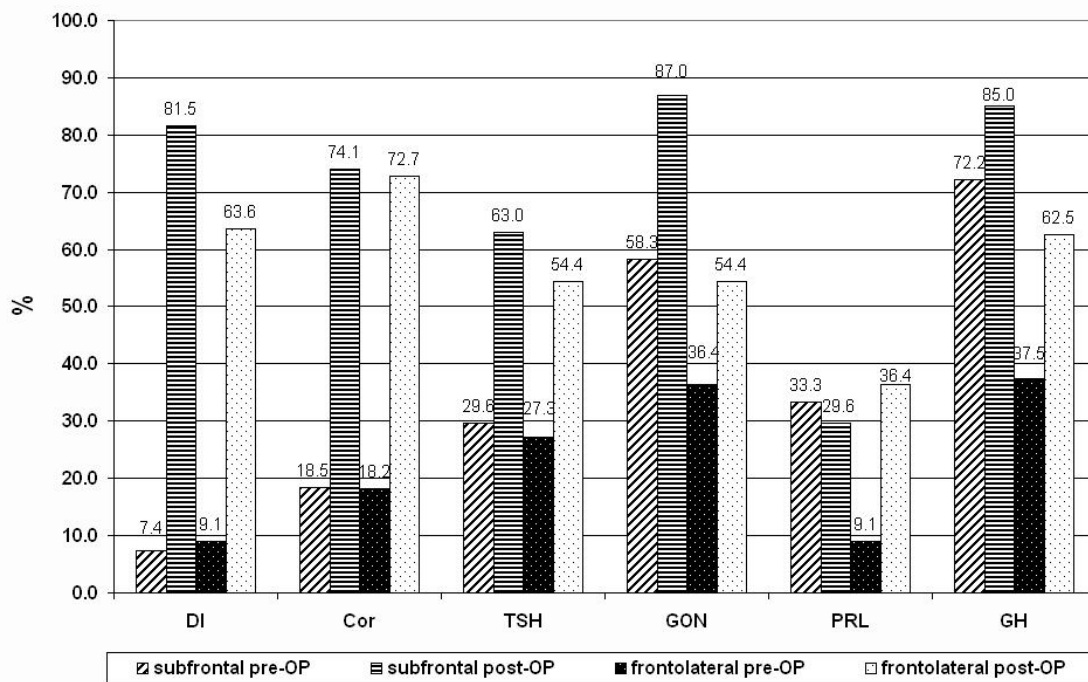
Abbildung 5: Häufigkeit neu aufgetretener postoperativer endokrिनologischer Störungen nach transkranieiler OP (Januar 1983 - April 1997 und Mai 1997 - Januar 2005) (aus (41))



Legende für Abbildung 4 und 5: DI = Diabetes insipidus, Cor = Cortisol, TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon, GON = Gonadotropine, PRL = Prolaktin

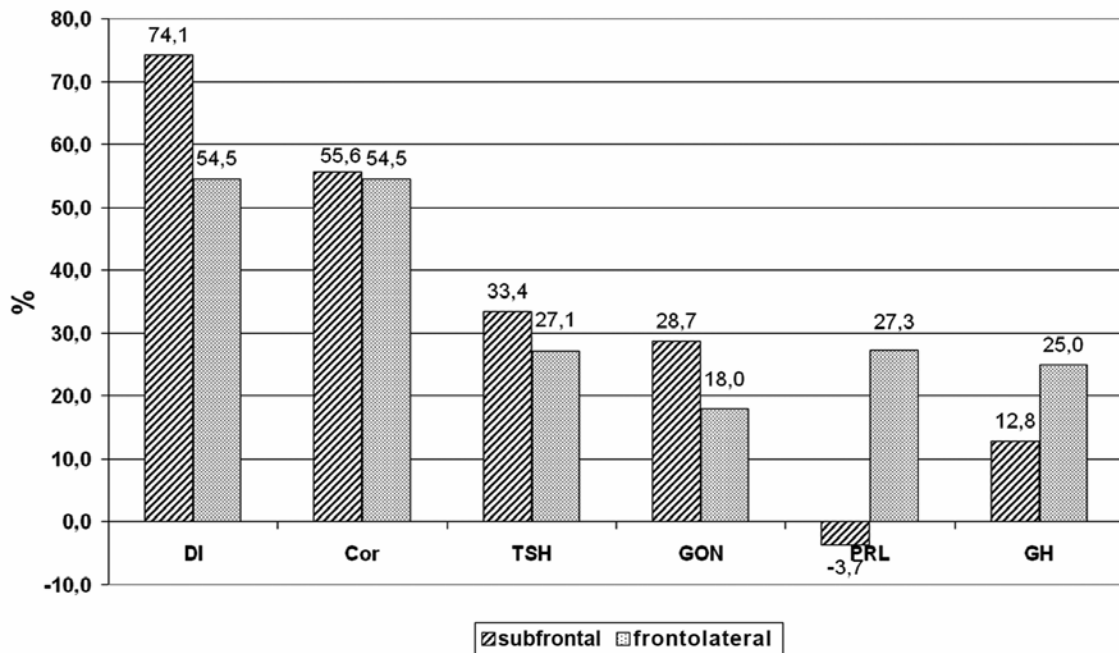
Vergleicht man abschließend noch die endokrinologische Funktion vor und nach einer Operation auf subfrontalem beziehungsweise frontolateralem Zugangsweg, so zeigt sich, dass bei annähernd gleicher Häufigkeit einer präoperativen Sekretionsstörung für antidiuretisches Hormon, Cortisol und TSH bei der Operation über einen subfrontalen Zugang eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Defizit besteht. Patienten, die sich einer Operation auf subfrontalem Zugangsweg unterziehen mussten, litten bereits präoperativ wesentlich häufiger an Störungen der gonadotropen und somatotrophen Achse sowie an einer Hyperprolaktinämie (Abbildung 6). Im postoperativen Verlauf litten deutlich mehr Patienten nach subfrontaler Operation an einer neu aufgetretenen Störung der gonadotropen Achse als die Patienten, die sich einer frontolateralen Operation unterziehen mussten. Eine Hyperprolaktinämie und eine Störung der somatotrophen Achse konnte dagegen deutlich häufiger bei Patienten beobachtet werden, die auf frontolateralem Wege operiert wurden (Abbildung 7). Aufgrund des hohen Prozentsatzes einer präoperativen Funktionsstörung im Bereich der somatotrophen Achse bei Patienten mit einer Operation über einen subfrontalen Zugangsweg ist dies jedoch nicht überraschend.

Abbildung 6: Endokrinologische Funktion bei Patienten mit transkranialer Operation – Vergleich der prä- und postoperativen Ausfälle bei subfrontalem und frontolateralem Zugangsweg (aus (41))



Legende: DI = Diabetes insipidus, Cor = Cortisol, TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon, GON = Gonadotropine, PRL = Prolaktin

Abbildung 7: Anteil der neu aufgetretenen endokrinen Störungen nach Operation auf subfrontalem und frontolateralem Zugangsweg (aus (41))



Legende: DI = Diabetes insipidus, Cor = Cortisol, TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon, GON = Gonadotropine, PRL = Prolaktin

4.2 Vorbehandlung und OP-Strategie bei „Giant“-Craniopharyngiomen

4.2.1 Patientencharakteristik

Von Bedeutung für das operative Vorgehen waren zunächst die Art der Tumorkonfiguration und eventuell auftretende neuropsychologische Defizite. Von 16 Patienten, die nach Erstdiagnose an einem Craniopharyngiom operiert wurden, litten präoperativ acht an Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, vier an einer Antriebsschwäche, jeweils zwei an Konzentrationsstörungen, einem aufgehobenen Tag-Nacht-Rhythmus und einer verkürzten Aufmerksamkeitsspanne. Eine Korrelation zwischen Lage des Tumors im Ventrikelsystem und dem Vorhandensein einer Gedächtnisstörung zeigte sich dabei nicht. In der Bildgebung waren sechs Tumoren zystisch, neun teils zystisch teils solide und lediglich einer solide. Verkalkungen wurden bei neun Patienten gefunden. Die Tumorgöße lag zwischen 41 und 70 mm. Von den vier Patienten, die an einem Rezidiv operiert wurden wiesen drei einen gemischten und einer einen hauptsächlich zystischen Tumor auf. Verkalkungen wurden bei einem Patienten gefunden. Die Tumorgöße lag zwischen 45 und 50 mm. Die genaue Patientencharakteristik bezüglich der Tumorgöße

und -konfiguration sowie der endokrinologischen Befunde ist der Originalpublikation zu entnehmen (22).

4.2.2 Ergebnisse bei Primärdiagnose

Für 16 Patienten mit der Erstdiagnose eines Craniopharyngioms war eine Behandlung gemäß der erstmals beschriebenen (22) Operationsstrategie geplant. Bei zwei Patienten erfolgte zunächst eine Aspiration der Zystenflüssigkeit auf stereotaktischem Wege; die offene Operation war jedoch kontraindiziert, da sich die neuropsychologischen Defizite im Verlauf nicht besserten. Bei den übrigen 14 Patienten konnte eine offene Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorresektion erfolgen, jedoch war zum Teil eine Vorbehandlung notwendig. Eine ödematöse Schwellung im Bereich des Hypothalamus wurde in zwei Fällen mit Cortisonpräparaten erfolgreich behandelt, bei drei Patienten führte eine stereotaktische Zystenpunktion mit Aspiration der Zystenflüssigkeit, bei zwei weiteren Patienten die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shuntes und bei ebenfalls zwei Patienten die Kombination einer Zystenpunktion gefolgt von einer Anlage eines Liquorshuntes zur Rückbildung der hypothalamischen Ausfälle. Bei zwei der vorbehandelten Patienten hatten sich die neuropsychologischen Ausfälle nicht komplett zurückgebildet, man entschloss sich jedoch aufgrund der deutlichen Besserung in Rücksprache mit den Patienten zur Operation. Endokrinologische Ausfälle wurden nach Testung der Hypophysenfunktion mit einer adäquaten Substitutionstherapie erfolgreich behandelt. Der Behandlungsalgorithmus und die Anzahl der entsprechend behandelten Patienten findet sich in Abbildung 8.

Der **bilaterale subfrontale Interhemisphärenzugang** wurde bei 10 Patienten durchgeführt. Vier dieser Patienten erhielten vor der Tumorresektion eine stereotaktische Punktion der Tumorzyste mit Aspiration des Zysteninhaltes. Bei acht Patienten konnte eine komplette Tumorresektion erreicht werden, bei zwei der Patienten trat im Verlauf jedoch ein Rezidiv auf. Tumorreste wurden bei zwei Patienten belassen. Dabei wurde in einem Fall ein kleiner Kapselrest während der Resektion übersehen, während im anderen Fall die geplante transventrikuläre Folgeoperation nicht stattfinden konnte, weil sich das präoperativ bestehende neuropsychologische Defizit nicht vollständig zurückbildete.

Nicht empfehlenswert bei „Giant“-Craniopharyngiomen ist der **transsphenoidale Zugangsweg**. Ein Patient wurde auf diesem Wege operiert, eine Komplettresektion gelang jedoch auch trotz eines transsphenoidalen Zweiteingriffes nicht.

In einem Fall war, nach erfolgreicher Zystenpunktion, eine komplette Tumorentfernung auf **frontolateralem Wege** möglich, da der solide Tumoranteil nur 25 x 12 mm im Durchmesser betrug.

Bei zwei Patienten war ein **transventrikulärer Zugang** notwendig, um intraventrikuläre Tumoranteile zu entfernen und es musste sich ein Zweiteingriff anschließen, um eine komplette Tumorsektion zu erreichen. Dies war auf subfrontalem Wege bei einem Patienten möglich. Bei einem anderen Patienten verschlechterte sich die bereits präoperativ bestehende, aber nach Vorbehandlung gebesserte Gedächtnisstörung temporär, so dass auf die zweite Operation verzichtet wurde.

Insgesamt konnte über die verschiedenen operativen Zugangswege bei 62,5% aller Fälle mit Erstdiagnose eine Komplettresektion des Tumors erreicht werden.

Es bestand keine perioperative Mortalität, an neurologischen Komplikationen trat bei einem Patienten eine Verschlechterung einer vorbestehenden Hemiparese auf. Ophthalmologische Defizite bestanden präoperativ bei 14 von 15 Patienten, bei einem Patienten war keine Untersuchung möglich. Postoperativ bestand bei zwei dieser Patienten ein vollständig unauffälliger Befund, die Sehstörungen waren bei neun Patienten gebessert, keine Veränderung fand sich bei einem Patienten und eine Verschlechterung des Visus auf jeweils einem Auge bei zwei Patienten. Die endokrinologische Situation verschlechterte sich erwartungsgemäß bei den meisten Patienten, so trat bei fünf Patienten eine Verschlechterung der adrenocorticotropen, bei zwei Patienten eine Verschlechterung der gonadotropen und bei drei Patienten eine Verschlechterung der thyreotropen Funktion ein. Ein neu aufgetretener Wachstumshormonmangel wurde bei einem Patienten beobachtet, ein Diabetes insipidus trat bei sechs Patienten im postoperativen Verlauf neu auf (Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit endokrinologischen Ausfällen vor und nach Operation bei Primärdiagnose eines Craniopharyngioms (nach (22))

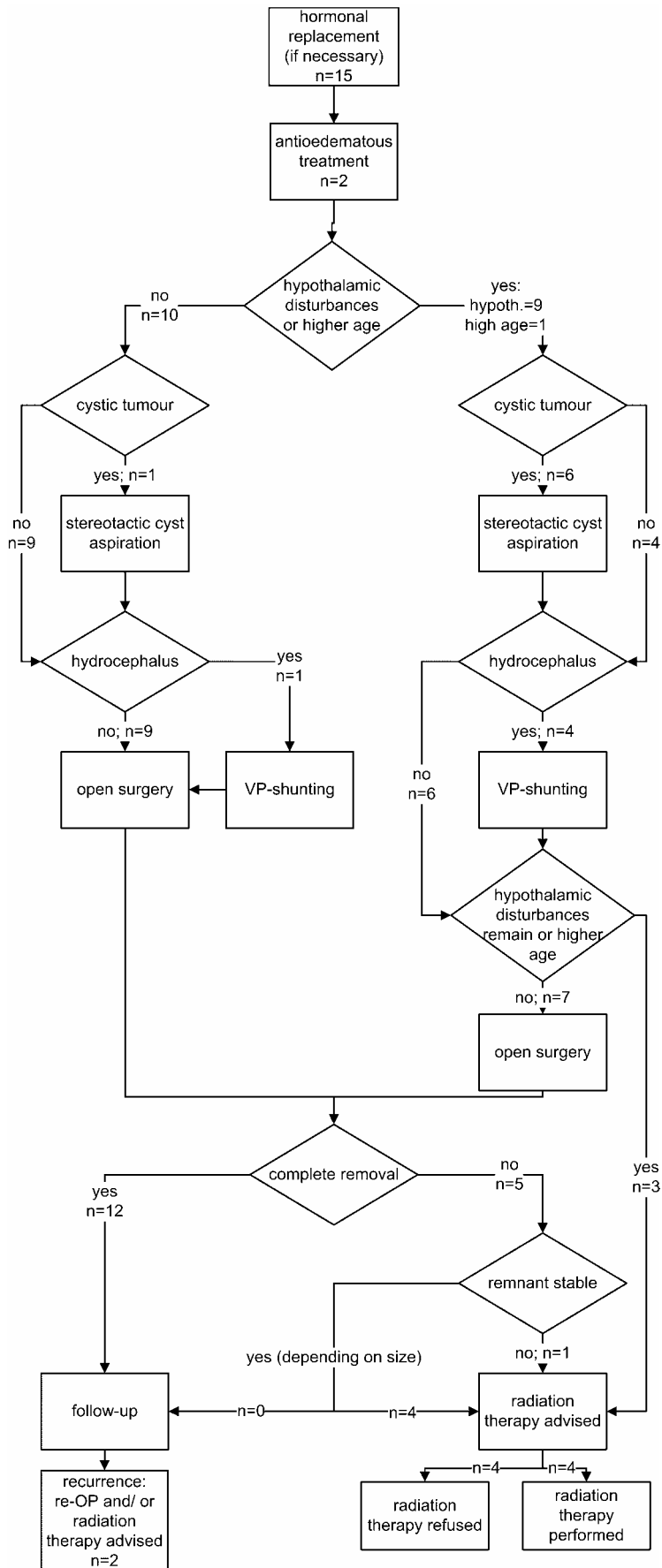
	präoperativ	postoperativ	Verschlechterung
Cortisol	4	9	5
Gonadotropine	7	9	2
Wachstumshormon	6	7	1
TSH (und T3, T4)	3	6	3
Diabetes insipidus	1	7	6
Prolaktin	1	2	1

Hinsichtlich der neuropsychologischen Funktion trat bei fünf Patienten eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion und bei je zwei Patienten eine Besserung der Konzentrationsfähigkeit, des Antriebes und des Tag-Nacht-Rhythmus ein. Eine temporäre Verschlechterung des vorbestehenden neuropsychologischen Defizits wurde bei einem Patienten beobachtet, bei einem weiteren Patienten trat eine postoperative Verschlechterung auf, die sich im Verlauf nur diskret zurückbildete.

4.2.3 Ergebnisse bei Rezidivoperation

Bei vier Patienten wurde die Indikation zur erneuten Operation bei einem rezidivierenden Tumorwachstum gestellt. Bei einem dieser Patienten erfolgte jedoch aufgrund des Alters nur eine Zystenpunktion. Bei zwei der verbliebenen drei Patienten (66,6%) konnte über den bilateralen subfrontalen interhemisphärischen Zugangsweg eine Komplettresektion erreicht werden, während bei einem Patienten nur eine inkomplette Resektion möglich war. Hinsichtlich des ophthalmologischen Defizits trat bei zwei Patienten postoperativ eine Besserung ein. Bei einem Patienten kam es zu einer Verschlechterung, bei einem Patienten blieb die Sehfunktion unverändert. Während bei allen Patienten eine komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bestand, trat bei einem Patienten postoperativ ein Diabetes insipidus neu auf.

Abbildung 8: Entscheidungs- und Behandlungsalgorithmus bei „Giant“-Craniopharyngiomen (aus (22))



4.2.4 Gesamtergebnis und Nachbehandlung

Bei 17 von 20 Patienten (85,0%) konnte nach Vorbehandlung eine partielle oder komplette Rückbildung der neuropsychologischen Defizite erreicht werden. Eine Komplettresektion war bei 12 dieser 17 Patienten möglich (70,6%). Die Komplettresektionsrate der gesamten Serie lag bei 60% (12 von 20 Patienten). Bei vier Patienten mit Tumorresten konnte das Tumorwachstum mittels Strahlentherapie kontrolliert werden.

4.3 Nachweis von β -Cathenin in adamantinösen Craniopharyngiomen und intraoperative Differenzierung von adamantinösen Craniopharyngiomen und anderen zystischen Sellaläsionen

Im Rahmen von Vorarbeiten der Arbeitsgruppe (10) konnte bei 60 Patienten mit Hypophysenadenomen und 41 Patienten mit Craniopharyngiomen keine Mutation des adenomatous polyposis coli (APC) Gens gefunden werden. Dagegen waren bei 77% der Craniopharyngiome β -Cathenin Mutationen nachweisbar, dies jedoch nur beim adamantinösen Subtyp. Daraufhin wurde das Expressionsmuster von β -Cathenin in der Immunhistochemie bei 58 Patienten mit Hypophysenadenomen, 57 Patienten mit Craniopharyngiomen, acht Patienten mit Arachnoidalzysten, 10 Patienten mit Rathke-Taschenzysten und sechs Patienten mit Xanthogranulomen untersucht. Dabei konnte ein abnormales Expressionsmuster bei 94% aller adamantinösen Craniopharyngiome nachgewiesen werden, welches sich bei keiner anderen Tumorentität fand. Bei den entsprechenden Proben war die, normalerweise im Bereich der Basalmembran und -zellschicht gefundene Anreicherung von β -Cathenin nicht mehr vorhanden, stattdessen fand sich eine nukleäre Anreicherung.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Vorarbeit schloss sich eine weitere Untersuchung an (42), die als Grundlage dieser Habilitationsschrift dient. Darin wurde untersucht, inwiefern die pathologische Anreicherung von β -Cathenin zur Differenzialdiagnose von Craniopharyngiomen und anderen zystischen Sellaprozessen genutzt werden kann. Im Rahmen einer Untersuchung an 51 Proben von Patienten mit Craniopharyngiomen, (42 adamantinöse, neun papilläre Subtypen) und 30 Patienten mit einer Rathke-Taschenzyste zeigte sich kein signifikanter Unterschied der drei Gruppen hinsichtlich des Alters der Patienten zum Operationszeitpunkt, des klinischen Erscheinungsbildes, der ophthalmologischen oder endokrinologischen Störungen sowie des Zysteninhaltes und der Darstellung desselben in der Kernspintomographie. Es litten jedoch mehr Männer als Frauen an einem Craniopharyngiom während sich dieses Verhältnis für die Rathke-Taschenzysten umkehrte. Ein signifikanter Unterschied zwischen Craniopharyngiomen und

Rathke-Taschenszysten bestand hinsichtlich der TumorgroÙe. So wiesen Craniopharyngiome eine mittlere GröÙe von $20,8 \pm 7,2$ mm und Rathke-Taschenszysten von $16,0 \pm 6,4$ mm auf ($p = 0,040$). Ein höchst signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich der Tumorlokalisation ($p = 0,001$), so waren 66,7% der Craniopharyngiome suprasellär lokalisiert, während nur 11,5% der Rathke-Taschenszysten suprasellär lokalisiert waren. Ein ähnlicher Unterschied bestand hinsichtlich der Tumorkalzifizierung, 41,7% der Craniopharyngiome wiesen eine Verkalkung in der Computertomographie auf, während diese bei Rathke-Taschenszysten nicht nachweisbar war ($p = 0,0001$). Die genaue Übersicht über die Befunde gibt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Befunde bei Patienten mit Craniopharyngiomen und Rathke-Taschenzysten (nach (42))

		CP	RCC	p=
<u>Klinischer Befund:</u>				
	Sehstörung	66.7%	46.2%	0.204
	Endokrinologische Ausfälle	16.7%	30.8%	0.309
	Diabetes insipidus	0%	11.5%	0.308
	Kopfschmerzen	16.7%	26.9%	0.400
	Hirnnervenstörung	0%	3.8%	0.684
	Meningitis	8.3%	0%	0.316
<u>Ophthalmologische Ausfälle:</u>				
	Visus	58.3%	34.6%	0.169
	Gesichtsfelddefekt	66.7%	50.0%	0.337
<u>Tumorursprung:</u>	intrasellär	33.3%	88.5%	0.001
	suprasellär	66.7%	11.5%	
<u>Tumorgröße:</u>		20.8 ± 7.2mm	16.0 ± 6.4mm	0.040
<u>Radiologischer Befund:</u>				
	Kalzifizierung	41.7%	0%	0.0001
T ₁ -Wichtung	hypointens	16.7%	7.7%	0.550
	isointens	26.9%	46.2%	
	hyperintens	58.3%	19.2%	
<u>Endokrinologische Ausfälle:</u>				
	COR	41.7%	38.5%	0.298
	GON	66.7%	50.0%	
	THR	33.3%	33.3%	
	DI	8.3%	15.4%	
	PRL	8.3%	26.9%	
<u>Zysteninhalte:</u>				
	klar	8.3%	19.2%	0.270
	trübe	25.0%	23.1%	
	xantochrom	33.3%	38.5%	
	muzinös	8.3%	15.4%	
	Maschinenöl	8.3%	0%	
	Cholesterin	16.7%	3.8%	

Legende: CP = Craniopharyngiom, RCC = Rathke-Taschenzyste
 Endokrinologisches Defizit: COR = adrenocorticotrope Achse,
 GON = gonadotrope Achse, THR = thyreotrope Achse;
 DI = Diabetes insipidus, PRL = Hyperprolaktinämie.

Die oben beschriebene nukleäre Anreicherung der Immunreaktivität von β -Cathenin ließ sich bei 90% der adamantinösen Craniopharyngiome in der vorliegenden Serie nachweisen, während diese bei anderen Tumoren nicht nachweisbar war. Bei den verbleibenden Patienten mit der Diagnose eines adamantinösen Craniopharyngioms war nur jeweils eine kleine Gewebeprobe verfügbar, in welcher sich lediglich ein zytoplasmatisches Färbemuster zeigte. Insofern stellt sich hier die Frage nach der Repräsentativität der Probe. Alle Tumorproben mit nukleärer Anreicherung wiesen den typischen histologischen Aufbau des adamantinösen Craniopharyngiomsubtyps auf. Neoplastische Zellen mit dem genannten Anreicherungsmuster waren dabei nicht gleichmäßig verteilt über den Tumor nachzuweisen sondern wurden entweder im Zentrum der epithelialen Knötchen oder in Nachbarschaft von sogenannten „ghost cells“ gefunden (Abbildung 9). Der Nachweis der nukleären Akkumulation in Palisadenzellen gelang nur selten und nur am äußeren Rand des Epithels in unmittelbarer Nachbarschaft zum Hirngewebe oder zur mesenchymalen Grenzschicht.

Bei papillären Craniopharyngiomen fand sich keine nukleäre Anreicherung von β -Cathenin. Bei Rathke-Taschenzysten war β -Cathenin nur im Bereich der Zellmembran nachweisbar. Panzytokeratin dagegen war in den Proben der unterschiedlichen Tumor-entitäten in gleichem Maße und in gleichem Verteilungsmuster nachweisbar.

Abbildung 9: Immunhistochemische Untersuchung auf β -Cathenin bei Craniopharyngiomen und Rathke-Taschenzysten (aus (42))

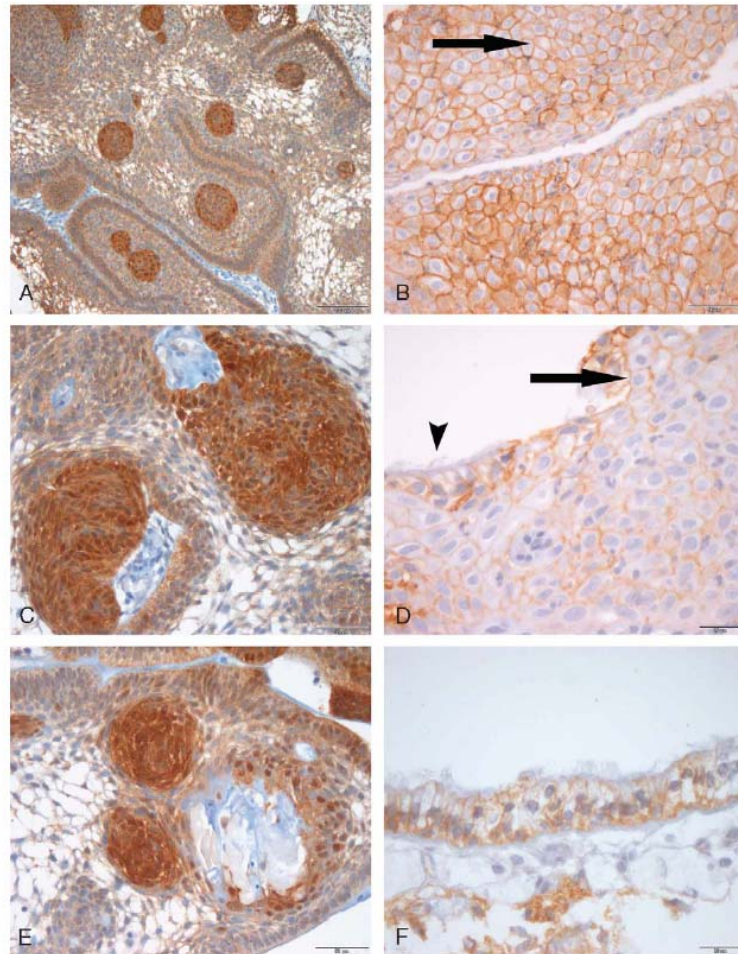


FIGURE 5. Immunohistochemistry of β -catenin in CPs and RCCs. Nuclear β -catenin accumulation was found in most of the adamantinomatous CPs, restricted to whorl-like structures (A, C, and E) or surrounding ghost cells (E); the nuclear accumulation is absent in papillary CPs (B). The staining pattern resembles that of RCCs irrespective to the occurrence of epithelial metaplasia (arrow in D) or regular ciliated cuboidal epithelium (arrowhead in D and F).

4.4 Wertigkeit der intraoperativen MRT-Resektionskontrolle zum Nachweis von Tumorresten

Erste Versuche einer intraoperativen Kontrolle des Resektionsausmaßes mit Hilfe eines 0,2T MRT-Scanners haben keine zufriedenstellenden Ergebnisse beim Einsatz während der Operation von Craniopharyngiomen erbracht. In einer entsprechenden Untersuchung (75) wurde bei lediglich einem Patienten ein klarer Tumorrest festgestellt, bei einem weiteren Patienten fand sich ein Artefakt. Demgegenüber wurde jedoch im Verlauf bei drei von 10 Patienten ein erneutes Tumorwachstum diagnostiziert.

In der vorliegenden Serie (43) wurden 25 Patienten mit komplexen Craniopharyngiomen unter Zuhilfenahme der intraoperativen Bildgebung operiert. Die Qualität der Bildgebung erwies sich dabei als ausreichend, um eine suffiziente Beurteilung durchführen zu

können. Dabei wurde in 14 Fällen, wie erwartet, eine Komplettresektion des Tumors dokumentiert. In einem weiteren Fall wurde eine inkomplette Resektion angestrebt und das erwartete Ausmaß in der intraoperativen Bildgebung bestätigt. Diese Ergebnisse wurden im Hinblick auf das angestrebte Resektionsausmaß als „richtig positiv“ gewertet.

Eine unmittelbare Konsequenz aus der Bildgebung ergab sich in 32% der Fälle (8 von 25 Patienten), diese Ergebnisse wurden als „richtig negativ“ bezeichnet. In sieben Fällen zeigten sich in der Bildgebung Tumorreste, die nicht erwartet wurden, in drei Fällen je entweder ein Kapselrest oder ein kleinerer Tumorrest, in einem Fall ein Tumorrest von circa einem Zentimeter Durchmesser. In einem weiteren Fall wurde eine inkomplette Resektion angestrebt, in der intraoperativen Bildgebung konnte jedoch das beabsichtigte Ausmaß der Tumorentfernung nicht bestätigt werden.

In zwei von 25 Fällen erfolgte eine Missinterpretation der Befunde. So wurde in einem Fall ein Tumorrest fälschlicherweise als Blutclot interpretiert („falsch positiv“) während sich im anderen Fall der Verdacht auf einen in Situ belassenen Tumorrest weder bei der wiederholten Inspektion des OP-Situs noch im Rahmen der Bildgebung anlässlich der Nachuntersuchung bestätigen ließ („falsch negativ“).

Die Befunde der intraoperativen Bildgebung, die daraus gezogenen Konsequenzen und die Interpretation der Befunde nach Durchführung der Verlaufsuntersuchung sind in den folgenden beiden Tabellen wiedergegebenen. Ein Beispiel für die Bestätigung der Komplettresektion mit Hilfe der intraoperativen MR-Bildgebung zeigt Abbildung 10.

Abbildung 10: Prä- (a) und intraoperativer (b) Befund bei transkranieller OP (nach (43)).

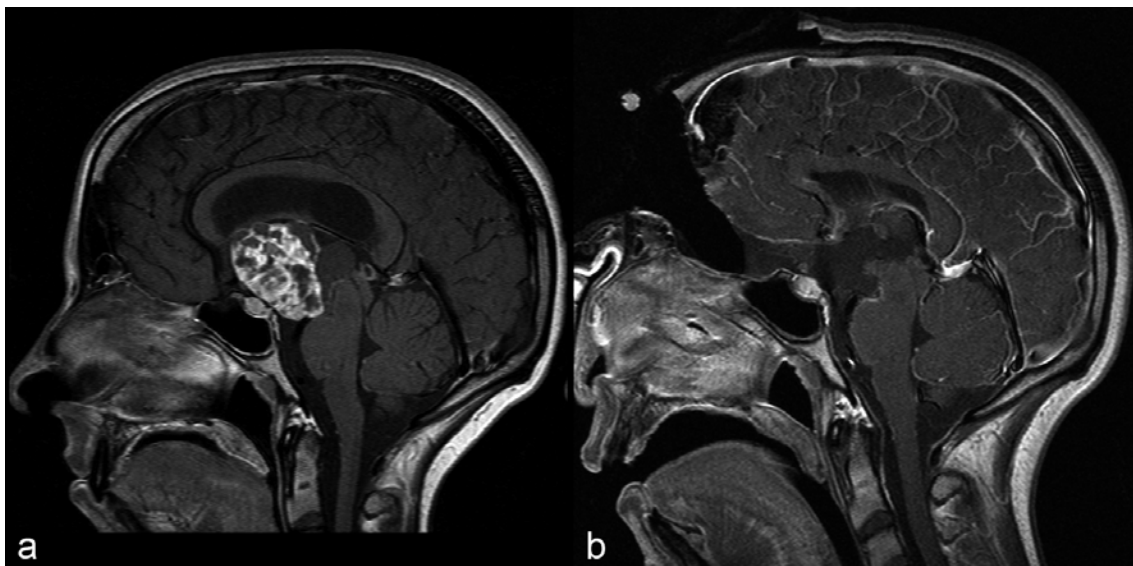


Tabelle 5: Detaillierte Ergebnisse der intraoperativen Bildgebung und daraus gezogene Konsequenzen (nach (43))

Pa-tient	Zugang	Ergebnis intra-OP MRT	Operative Konsequenz	Klassifizierung
1	subfrontal	Missinterpretation des Kapselrestes als Blutclot	Keine Konsequenz → weiteres Wachstum	Missinterpretation der Bildgebung (falsch positiv)
2	subfrontal	intrasellärer Rest	transsphenoidale OP	Modifizierung des Zugangsweges → Komplettresektion während Folge-OP
3	t'sphen.	Verdacht auf Tumorst	weitere Inspektion: kein Tumornachweis → Remission	Missinterpretation der Bildgebung (falsch negativ)
4	t'sphen.	Kleiner Resttumor	Fortführen der OP Bestätigung der Komplettresektion (2. MRT)	Fortführen der OP → Komplettresektion
5	t'sphen.	Kleiner Resttumor	Fortführung der OP → Einschätzung der Komplettresektion durch Operateur (kein 2. MRT) → weiteres Tumorstwachstum	Fortführen der OP; Missinterpretation während Inspektion des OP-Situs
6	subfrontal	Resttumor; angestrebtes Ausmaß der Resektion nicht erreicht	Fortführen der Dekompression des Hirnstammes → Resektionsausmaß in der folgenden Bildgebung bestätigt	Fortführen der OP → Resektionsausmaß erreicht
7	transventrikulär	Tumorst wie erwartet	Liquorpassage frei → subfront. OP geplant	Bestätigung des Resektionsausmaß
8	Rezidiv t'sphen.	Kapselrest am Chiasma opticum	Nicht erreichbar → keine Konsequenz	Fortführung der OP ↔ nicht möglich
9	Rezidiv t'sphen.	Kapselrest im Sinus cavernosus	Inspektion des Situs: Missinterpretation als Narbengewebe → weiteres Tumorstwachstum	Fortführen der OP; Missinterpretation während Inspektion des OP-Situs
10	Rezidiv t'sphen.	Großer Resttumor	Fortführen der OP → Bestätigung der Komplettresektion (2. MRT)	Fortführen der OP → Komplettresektion
11	Rezidiv subfrontal	Kapselrest	Fortführen der OP → Bestätigung der Komplettresektion (2. MRT)	Fortführen der OP → Komplettresektion
12 - 25	5 t'sphen., 1 frontolateral, 5 subfrontal, 2 Rez. t'sphen. 1 Rez. subfrontal	Komplettresektion	Wundverschluss → Komplettresektion während FU-Bildgebung bestätigt	Komplettresektion

Tabelle 6: Klassifizierung der Befundung der intraoperativen Bildgebung, daraus gezogene Konsequenzen für den OP-Fortgang und Anteil am Erfolg der Operation (nach (43))

Interpretation & gezogene Konsequenz	Patientenanzahl (%)	Klassifikation der Interpretation
Bestätigung der Komplettresektion & Wundverschluss (Pat. 12 – 25)	14 (56%)	richtig positiv
Bestätigung des angestrebten Resektionsausmaßes & Komplettresektion während Zweit-OP (Pat. 7)	1 (4%)	
Missinterpretation der Bildgebung:	(gesamt: n = 2)	
Tumorst rest nicht identifiziert in der Bildgebung (Pat 1)	1 (4%)	falsch positiv
Verdacht auf Tumorst rest; im OP-Fortgang nicht verifiziert (Pat. 3)	1 (4%)	falsch negativ
Fortführung der OP:	(gesamt: n = 7)	
aufgrund operativer Bedingungen nicht möglich (Pat. 8)	1 (4%)	richtig negativ
intraoperative Missinterpretation bei Reinspektion und inkomplette Resektion, (Pat. 5, 9)	2 (8%)	
führt zur Komplettresektion (Pat. 4, 10, 11)	3 (12%)	
um angestrebtes Resektionsausmaß zu erreichen (Pat. 6)	1 (4%)	
Änderung des Zugangsweges (Folge-OP) & Komplettresektion (Pat. 2)	1 (4%)	

Graue Markierung: im Rahmen der intraoperativen Bildgebung wurde angezeigt, dass das angestrebte Ausmaß der Tumorst rektion nicht erreicht wurde. Nach erneuter Inspektion des Operationssitus oder während einer Folgeoperation konnte der Tumor komplett entfernt werden.

In 92% der Fälle ergab sich eine korrekte Interpretation der Bildgebung während in 8% eine Missinterpretation erfolgte. Bei letzteren handelt es sich jeweils um einen falsch positiven und falsch negativen Befund. Die Spezifität und der negative Vorhersagewert lagen somit bei 88,9%, während die Sensitivität und der positive Vorhersagewert bei 93,8% lagen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verlässlichkeit der intraoperativen 1,5T MRT-Bildgebung bezüglich der Einschätzung des Resektionsausmaßes und der Fortführung der Operation (nach (43))

		Goldstandard		
		angestrebtes Resektionsausmaß erreicht	angestrebtes Resektionsausmaß nicht erreicht	
intra-OP Bildgebung	angestrebtes Resektionsausmaß erreicht (% der Patienten)	15 (60%) OP zurecht beendet	1 (4%) OP fälschlicherweise beendet	PPV: 15/16 = 93.8%
	angestrebtes Resektionsausmaß nicht erreicht (% der Patienten)	1 (4%) OP fälschlicherweise fortgeführt	8 (32%) OP zurecht fortgeführt	NPV: 8/9 = 88.9%
		Sensitivität: 15/16 = 93.8%	Spezifität: 8/9 = 88.9%	

Betrachtet man die acht Fälle mit unerwartetem Nachweis eines Tumorrestes, so hatte die intraoperative Bildgebung in 20% der Fälle (5/25) einen direkten Einfluss auf das operative Ergebnis. Dabei konnte durch Fortführung der Operation in einem Fall das angestrebte Ausmaß der inkompletten Tumorsektion erreicht werden, in drei Fällen erfolgte eine Komplettierung der Resektion. In einem Fall zeigte sich, dass der Tumor nicht über den gewählten Zugangsweg vollständig entfernt werden konnte, so dass ein zusätzlicher transsphenoidaler Eingriff notwendig wurde. Insgesamt konnte die Komplettresektionsrate in gleicher operativer Sitzung mit Hilfe der intraoperativen Bildgebung um 16% verbessert werden. In zwei weiteren Fällen wurde durch die Bildgebung ein Tumorrest identifiziert und die operative Resektion fortgesetzt, jedoch wurde der Tumor, im Gegensatz zur Einschätzung des Operateurs, nicht komplett reseziert. Fälschlicherweise wurde in beiden Fällen auf eine zweite intraoperative Bildgebung verzichtet.

Im Vergleich zwischen primärer und wiederholter Operation war die intraoperative Bildgebung besonders in letzterem Falle hilfreich. Die Rate der mittels intraoperativer Bildgebung ermöglichten zusätzlichen Komplettresektionen betrug 11,1% bzw. 28,6%. Betrachtet man die Operationsergebnisse der gesamten Serie, so wurde nach primärer Operation eine Komplettresektion in 83,3% der Fälle erreicht, nach wiederholter Operation in 71,4%. Insgesamt betrug die Komplettresektionsrate 80% bei bisher einem Rezidiv. Dabei unterschieden sich bei primärer Operation die zusätzlichen Resektionsraten zwischen transsphenoidalen und transkraniellen Operationen kaum, während bei Rezidivoperationen der Vorteil insbesondere bei der transkraniellen Operation zu sehen war (transkraniell 50,0%, transsphenoidal 20,0% zusätzliche Komplettresektionsrate).

Eine genaue Aufstellung der Operationsergebnisse bezogen auf den Zugangsweg findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Zusätzliche Komplettresektionen nach intraoperativer Bildgebung bezogen auf den Operationszugang

	transsphenoidale OP (13/25)	transkranielle OP (12/25)	gesamt (n = 25)
Primär-OP (18/25)	12.5% (1/8)	10% (1/10)	11.1% (2/18)
Rezidiv-OP (7/25)	20% (1/5)	50% (1/2)	28.6% (2/7)
gesamt (n = 25)	15.4% (2/13)	16.7% (2/12)	

61,1% der Patienten wiesen postoperativ neue endokrinologische Ausfallserscheinungen auf, ansonsten traten keine Komplikationen auf, die direkt auf die, durch die intraoperative Bildgebung bedingte, verlängerte Operationszeit zurückzuführen wären.

4.5 Nachweis der Hormonrezeptorexpression

Die Hormonrezeptorexpression wurde in zwei verschiedenen Patientenkollektiven untersucht. In einer Gruppe von 20 Patienten (13 Männern und sieben Frauen) erfolgte die RNA-Extraktion und der Nachweis der entsprechenden Rezeptor-cDNA für Wachstumshormon, Growth Hormone Releasing Hormone, Östrogenrezeptorsubtyp 1 und β , Progesteron, IGF-1 und die Obesity-Receptor-Untereinheiten Ra 6.4, Ra 12.1 sowie Rb. Außerdem erfolgte der Nachweis der cDNA-Expression für Leptin. In dieser Gruppe fanden sich 18 adamantinöse und zwei papilläre Craniopharyngiome. In einer zweiten Gruppe mit 51 Patienten erfolgte die immunhistochemische Färbung für Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Ki67. In dieser Gruppe befanden sich 28 Männer und 23 Frauen, adamantinöse Craniopharyngiome wurden bei 43, papilläre bei acht Patienten gefunden, eine zystische Tumorkonfiguration bestand bei 22, eine gemischte bei 28 und eine solide bei einem Patienten. Ein Rezidiv konnte bei fünf Patienten beobachtet werden.

Der cDNA-Nachweis für Hormonrezeptoren erbrachte die folgenden Ergebnisse. Die cDNA für den Wachstumshormonrezeptor wurde bei 14 von 20 Patienten nachgewiesen, dabei wiesen die Patienten mit positivem Nachweis eine signifikant größere Tumorgöße (Mittel: 36 mm) gegenüber den Patienten ohne Nachweis (Mittel: 20,7 mm) auf ($p = 0,005$). Ansonsten fand sich keine Korrelation zum Geschlecht, Alter, Tumorentität oder -konfiguration.

Die cDNA des Östrogenrezeptorsubtyp 1 (ER-1) wurde bei 18 Patienten nachgewiesen und zeigte die folgenden Korrelationen. Die Patienten ohne Nachweis zeigten signifikant ($p < 0,001$) kleinere Läsionen (Mittel: 19 mm) als die Patienten mit Nachweis (Mittel: 42,8 mm). Tumoren mit cDNA Nachweis wiesen zumindest kleinere zystische Komponenten auf, während die Tumoren ohne Nachweis solide waren ($p = 0,003$). Patienten ohne Nachweis waren älter (Mittel: 47,6 Jahre) als Patienten mit Nachweis (Mittel: 46,1 Jahre, $p = 0,04$). Die cDNA für die Östrogenrezeptoruntereinheit β war bei 19 Patienten nachweisbar, es bestand aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten klinischen oder histologischen Parametern.

Progesteronrezeptor cDNA wurde bei 16 Patienten nachgewiesen, es bestand ebenfalls keine Korrelation zu den untersuchten klinischen und histologischen Parametern.

Die cDNA der Untereinheiten Ra 6.4 und Ra 12.1 des Obesity receptors wurden bei 19 Patienten nachgewiesen, ohne dass ein signifikanter Zusammenhang zu den untersuchten Parametern bestand. Die cDNA für den gesamten Obesity receptor (Ob-R) wurde bei 13 Patienten nachgewiesen, es bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit den untersuchten Parametern. Der Nachweis der cDNA für Leptin konnte bei 17 Patienten untersucht werden und war bei 11 Patienten positiv, ohne dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen positivem Nachweis und den untersuchten Parametern bestand. Bei allen 17 Patienten mit positiver cDNA-Expression für Leptin wurden die Expression der cDNA für Ob Ra6.4 und Ra 12.1 nachgewiesen, während die cDNA für Ob-R nur bei 8 dieser Patienten gefunden wurde.

Die cDNA für den IGF-1 Rezeptor wurde in allen 20 Proben gefunden, die cDNA für den GH-RH Rezeptor dagegen nur bei 18 von 19 untersuchten Patienten. Bei einem der Patienten war die Untersuchung aufgrund geringer Probenmengen nicht möglich.

In der immunhistochemischen Färbung war der Östrogenrezeptor bei 26 Patienten (50,9%) nicht, bei 13 (25,5%) schwach, bei 11 (21,6%) mäßig und bei einem (2%) Patienten stark nachweisbar. Der Progesteronrezeptor war bei 13 Patienten (25,5%) nicht nachweisbar, bei 16 Patienten (31,4%) schwach, bei 17 Patienten (33,3%) mäßig und bei fünf Patienten (5,8%) stark nachweisbar. Eine vermehrte Proliferationsrate mit einem Ki67-Index größer 3% wurde bei acht Patienten gefunden. In diesem Falle war die Tumorgöße, wie erwartet, signifikant erhöht ($p = 0,008$).

Bei 18 Patienten konnte aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu beiden Subgruppen eine Korrelation zwischen dem cDNA Nachweis und der immunhistochemischen Analyse hergestellt werden. Dabei war bei vier von fünf Patienten ohne nachweisbare cDNA-Ex-

pression der ER-1-Rezeptor auch in der Immunhistochemie nicht nachweisbar, bei einem Patienten ohne ER-1 cDNA-Expression konnte jedoch eine schwache immunhistochemische Anfärbung gefunden werden. Bei neun von 13 Patienten mit nachgewiesener ER-1-cDNA-Expression konnte der Rezeptor in der immunhistochemischen Untersuchung nicht nachgewiesen werden, lediglich bei vier Patienten (30,8%) war die Färbung schwach positiv.

Bei vier von 15 Patienten mit Progesteronrezeptor cDNA-Nachweis war die immunhistochemische Färbung negativ (46,7%), eine schwache oder mittlere Anfärbung in der Immunhistochemie konnte bei je fünf Patienten beobachtet werden, während eine starke Anfärbung nur bei einem Patienten beobachtet wurde. Bei einem der Patienten konnte keine Progesteronrezeptor cDNA nachgewiesen werden, obwohl sich in der Immunhistochemie eine schwache Anfärbung zeigte. Letztere war jedoch auf eine Anfärbung im umgebenden Gewebe und nicht in Tumorzellen selbst zurückzuführen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Nachweis von cDNA nicht unbedingt zur Expression des entsprechenden Hormonrezeptors führen muss. Fraglich ist, wie der Fall zu werten ist, bei welchem keine cDNA-Expression für den ER-1-Subtyp nachgewiesen werden konnte, dessen Expression aber in der immunhistochemischen Untersuchung gefunden wurde.

5 Diskussion

5.1 Bewertung der neuartigen Operationsstrategie anhand der operativen Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur

Im Hinblick auf eine Komplettresektionen konnten, wie zu erwarten, die besten Ergebnisse (88,5%) durch eine transsphenoidale Resektion erzielt werden. Ein Grund hierfür ist sicherlich die geringere Größe der intrasellären Tumoren im Vergleich zu den suprasellär lokalisierten. Unter Anwendung eines subfrontalen transkraniellen Zugangsweges konnten aufgrund der besseren Übersicht über den Operationssitus bessere Resektionsraten (85,2%) erzielt werden als bei Anwendung eines frontolateralen Zuganges (72,7%).

Vergleicht man die durch Anwendung der neuen Operationsstrategie erzielten Resektionsraten mit der Literatur, so fällt auf, dass in der Literatur (4, 6, 23, 31, 37, 52, 68, 81, 83, 94, 102) für den transkraniellen Zugangsweg bei gleich hoher Fallzahl schlechtere Ergebnisse beschrieben werden. In wenigen Serien mit einem besseren operativen Ergebnis wurde dagegen von einer deutlich höhere Komplikationsrate berichtet. Die durch die neue Operationsstrategie erreichte Komplettresektionsrate über den transsphenoidalen Zugangsweg ist deutlich besser als in der Literatur (12, 23, 53, 66, 78, 110) beschrieben. Lediglich eine Literaturstelle berichtet von einer geringgradig höheren Komplettresektionsrate bei gleichzeitig höherer Komplikationsquote. Bemerkenswert ist auch, dass in der vorliegenden Serie 35,6% der Patienten auf transsphenoidalem Wege operiert wurden, während in der Literatur hierfür Raten um circa 10% gefunden werden (103). Dies zeigt, dass bei richtiger Indikationsstellung der transsphenoidale Zugangsweg eine sichere und effiziente Alternative zum transkraniellen Zugang darstellt.

Betrachtet man die Komplikationsraten, so fällt auf, dass erwartungsgemäß endokrinologische Ausfälle häufiger nach transkraniellen als nach transsphenoidalen Operationen auftreten. Die Komplikationsrate von 13,8% liegt dabei im unteren Bereich aller in der Literatur beschriebenen Raten (12, 13, 19, 31, 46, 63, 66, 81, 83, 102). Allerdings ist dabei zu bemerken, dass bei den Serien mit geringerer Komplikationsrate die Komplettresektion häufig nicht als primäres Operationsziel angestrebt wurde.

Insgesamt sind jedoch die Zusammensetzung der Patientenkollektive und die angewandten Operationsstrategien in den verschiedenen Literaturstellen sehr heterogenen und erlauben nicht immer suffiziente Vergleiche.

Bezüglich der Raten der postoperativ neu aufgetretenen endokrinologischen Defizite im Literaturvergleich (11, 12, 31, 52, 53, 63, 81, 94, 102, 103) ergibt sich deshalb ebenfalls ein inhomogenes Bild. Aufgrund der mittlerweile guten medikamentösen Substitutionsmöglichkeiten bei endokrinologischen Ausfällen wird dieser „Komplikation“ in der beschriebenen Behandlungsstrategie allerdings nur wenig Bedeutung beigemessen. Nach transssphenoidaler Operation ist die Rate der neu aufgetretenen postoperativen corticotropen und thyreotropen Ausfälle im Vergleich zur Vorserie (44) deutlich angestiegen, das absolute Niveau der Vorserie wird jedoch nicht übertroffen. Die Rate der neu aufgetretenen postoperativen Ausfälle für antidiuretisches Hormon und die Gonadotropine sind jedoch deutlich geringer. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der neuartigen Operationsstrategie und der Verbesserung der Operationstechniken. Aufgrund der Tatsache, dass im postoperativen Verlauf weniger Patienten an den schwieriger zu behandelnden Ausfallserscheinungen eines Diabetes insipidus oder eines Hypogonadismus litten als in der Vorserie, sollte der transssphenoidale Zugangsweg immer gewählt werden, wenn dieses aufgrund der Tumorausdehnung möglich ist.

Nach transkranieller Operation kann mit der hier beschriebenen neuartigen Operationsstrategie ein deutlich höherer Anteil an Kompletresektionen des Tumors erreicht werden, dieser wird jedoch im Vergleich mit der Literatur mit einer um 10 bis 20% höheren Rate an postoperativen endokrinologischen Defiziten erkauft. Bei kompletter Tumorentfernung und fehlenden hypothalamischen und neuropsychologischen Defiziten ist dieses Ergebnis jedoch akzeptabel und tolerabel.

Im Vergleich zur strahlentherapeutischen Behandlung weist die neu entwickelte Operationsstrategie bessere Ergebnisse auf und ist somit als überlegen anzusehen. Die Rate der Tumoren, die nach strahlentherapeutischer Behandlung eine Größenregredienz aufwies ist deutlich geringer als die Kompletresektionsrate nach operativer Therapie. Gleichzeitig kam es bei strahlentherapeutischer Behandlung in einem geringen Anteil der Fälle ebenfalls zu einem weiteren Tumorwachstum (15, 57, 59, 101), auch in Verbindung mit einer vorhergegangenen inkompletten Resektion des Tumors. Zudem gibt es keine eindeutige Empfehlung, ob die Strahlentherapie unmittelbar nach der Teilresektion oder erst im Falle einer Tumorprogredienz erfolgen sollte (71). Auch die Rate der nach Behandlung neu aufgetretenen endokrinologischen Ausfälle war bei beiden Behandlungsmethoden vergleichbar (88).

Obwohl die Rate der neu aufgetretenen endokrinologischen Defizite nach intrakavitärer strahlentherapeutischer Behandlung geringer ist als nach operativer Resektion (33), ist

diese Therapieform nicht zu empfehlen, da es zum Austritt des Tracers aus der Zyste kommen kann und sie bei soliden Tumoren nicht anwendbar ist (51). In 70% der Fälle konnte unter dieser Therapie ein weiteres Tumorwachstum (110) und in 3,2% der Fälle ein neues hypothalamisches Defizit beobachtet werden (50).

Zusammenfassend ist die, auf Basis der vorliegenden Arbeiten entwickelte neuartige Behandlungsstrategie allen bisher beschriebenen überlegen. Es können, trotz einer hohen Rate an Kompletresektionen, schwerwiegende Komplikationen weitestgehend ebenso vermieden werden wie Beeinträchtigungen der ophthalmologischen oder der neuropsychologischen Funktion, die durch weiteres, unkontrolliertes Tumorwachstum bedingt sind. Falls möglich sollte der transsphenoidale Zugangsweg bevorzugt werden, bei einer größeren Tumorausdehnung mit suprasellärem Wachstum sollte im Zweifelsfall dem subfrontalen Mittellinienzugang der Vorzug vor dem frontolateralen Zugangsweg gegeben werden.

5.2 Präoperative und intraoperative Behandlungsstrategie bei sogenannten „Giant“-Craniopharyngiomen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung (22) konnte gezeigt werden, dass das mehrschrittige, mehrzeitige Behandlungsvorgehen bei sogenannten „Giant“-Craniopharyngiomen eine gute Alternative zu der bisherigen, eher konservativ ausgerichteten Behandlungsstrategie darstellt. Wichtig ist dabei, eventuell vorbestehende neuropsychologische oder hypothalamische Defizite durch eine oder mehrere geeignete präoperative Maßnahmen zu behandeln. Dabei spielt bei zystischen Läsionen die stereotaktisch geführte Zystenpunktion und –entleerung eine wesentliche Rolle. Aufgrund der dadurch erreichten Entlastung wird der Druck von den umgebenden, lebensnotwendigen Strukturen genommen und die Zysten kapsel löst sich möglicherweise von diesen (37), wodurch die Resektion der dünnen Kapsel vereinfacht wird. Im Falle eines Ödems im Bereich des Hypothalamus kommt eine antiödematöse Vorbehandlung, im Falle eines Hydrocephalus die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shuntes in Frage. Die offene Resektion des Tumors sollte nur dann erfolgen, wenn sich die neuropsychologischen Ausfälle komplett zurückgebildet haben. Dies wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung dadurch bestätigt, dass sich eine postoperative Verschlechterung bei zwei Patienten einstellte, bei welchen sich ein derartiges Defizit vor dem operativen Eingriff nicht vollständig zurückgebildet hatte. Als Zugangsweg der Wahl wird der subfrontal interhemisphärische angesehen, falls notwendig kann diesem eine Operation auf transventrikulärem Zugangswege vorausgehen. Letzterer ist allerdings mit einem höheren

Risiko für Ausfälle des Gedächtnisses und der Geschicklichkeit verbunden (3, 28). Bei intrasellärem Tumorwachstum kann auch eine transsphenoidale Operation im Anschluss an eine transkranielle Operation erfolgen.

Tritt nach Vorbehandlung keine Besserung der neuropsychologischen Symptomatik ein, sollte eine strahlentherapeutische Behandlung an Stelle einer Operation erfolgen. Ein derartiges Vorgehen wurde in der Literatur bisher nicht detailliert beschrieben.

Aufgrund der äußerst selten publizierten Untersuchungen für große Craniopharyngiome kann die Wertigkeit des hier beschriebenen Vorgehens nur schwer im Vergleich mit der Literatur bewertet werden. Bezüglich der Komplettresektionsrate ist dies nur anhand einer Serie (3) möglich, diese weist eine vergleichbare Rate aus. Serien, die Tumoren jeder Größe einschlossen, berichten von vergleichbaren Komplettresektionsraten (12, 83, 94, 96, 102) aber ungünstigeren Rezidivraten (23, 94, 96).

Die Rate neurologischer Komplikationen ist bei Anwendung der neuartigen Operationsstrategie vergleichbar zur Literatur oder sogar besser (3, 12, 83), dies gilt auch für den Vergleich mit alternativen Verfahren, wie zum Beispiel der strahlentherapeutischen Behandlung (46) oder der intrakavitären Bestrahlung (104). Ähnliches gilt speziell für die Verschlechterung der ophthalmologischen Funktion nach Operation, hier ist die Komplikationsrate vergleichbar zur Literatur, die meist jedoch auch kleinere Tumoren berücksichtigt (12, 23, 94, 102), und sogar besser als nach strahlentherapeutischer Behandlung (101). In neueren Serien (12, 83, 94, 102) wird ebenfalls von einer hohen Rate neuer postoperativer endokrinologischer Defizite berichtet. Die Rate neuer endokrinologischer Defizite nach strahlentherapeutischer Behandlung ist dagegen niedriger als nach Operation (57, 59) bei einer gleichzeitig deutlich höheren Tumorprogressionsrate im weiteren Verlauf (12,9 bis 63,3%) (15, 46, 57, 59).

Fasst man nun die Ergebnisse zusammen, so stellt sich eine Überlegenheit des neuartigen Behandlungsalgorithmus gegenüber den bisherigen Therapieschemata dar. Dieser eignet sich somit nicht nur bei der Behandlung der als äußerst komplex zu therapieren angesehenen „Giant“-Craniopharyngiome sondern auch für Tumoren mit kleinerem Volumen. Im Hinblick auf eine intraoperative Einschätzung der vollständigen Tumorresektion und die Differentialdiagnose waren weitere Untersuchungen erforderlich, die im Folgenden geschildert werden.

Darüber hinaus können neuere technische Verfahren wie die präoperative Diagnostik im Ultrahochfeld MRT zur Darstellung der hypothalamischen Kerngruppen oder die Darstellung relevanter Bahnstrukturen, z.B. der Fornices mittels dTI-Sequenzen im MRT,

in Verbindung mit der Neuronavigation helfen, die Operationsplanung zu verbessern und somit noch bessere Operationsergebnisse zu erzielen.

5.3 Intraoperative Differenzierung von zystischen Sella-Läsionen

Die Problematik der intraoperativen Unterscheidung der rein zystischen Craniopharyngiome von den Rathke-Taschenzysten aber auch der unterschiedlichen Subtypen der Craniopharyngiome konnte bisher nicht zufriedenstellend gelöst werden. Aus klinischer Sicht konnte nachgewiesen werden (42), dass bei 41,7% der Craniopharyngiome in der Computertomographie eine Verkalkung vorliegt, während diese bei Rathke-Taschenzysten nicht gefunden wurden. Weiterhin zur Unterscheidung beitragen können in geringem Ausmaß die Größe der Läsionen, so waren 80% aller zystischen Craniopharyngiome signifikant größer als Rathke-Taschenzysten, und die Tatsache, dass papilläre Craniopharyngiome selten ein zystisches oder ein gemischt zystisches/ solides Wachstum aufweisen. Betrachtet man die übrigen Ausprägungsmerkmale, so ergaben sich lediglich hinsichtlich des Zysteninhaltes Unterschiede. Allerdings wurde die für Craniopharyngiome als typisch beschriebene maschinenölfarbene Zystenflüssigkeit nur bei einem Patienten der vorliegenden Serie gefunden. Im individuellen Fall erlauben diese Erkenntnisse somit jedoch keine sichere Unterscheidung der verschiedenen Entitäten.

Hilfreich dagegen ist, dass bei adamantinösen Craniopharyngiomen eine Genmutation vorliegt, die zu einer Verschiebung der immunhistochemisch nachweisbaren Anreicherung für β -Catherin von der Zellmembran hin zur kernförmigen Akkumulation führt (8, 42, 55, 92). Die Entwicklung eines Schnellschnittverfahrens zum Nachweis dieser Akkumulation könnte dazu beitragen, eine rasche intraoperative Unterscheidung zwischen adamantinösen und papillären Craniopharyngiomen sowie Rathke-Taschenzysten zu ermöglichen. Schwierig bleibt dann jedoch weiterhin die Unterscheidung zwischen papillären Craniopharyngiomen und Rathke-Taschenzysten, wobei hilfreich ist, dass papilläre Craniopharyngiome meist ein solides Wachstum aufweisen.

Über die hier beschriebene Anwendung im Kontext der operativen Therapie hinaus bildeten die zu Grunde liegenden Untersuchungen die Basis für weitergehende Betrachtungen zur Pathogenese von Craniopharyngiomen. Da es wahrscheinlich ist, dass Mutationen, die die Glycogen-Synthase-Kinase- β -Bindungsstelle aktivieren und somit für die Akkumulation von β -Catherin verantwortlich sind auch in den nicht kumulierenden Zellen aktiv sind, stellt sich die Frage, ob es eine zweite Mutationen für β -Catherin gibt,

die nur in den akkumulierenden Zellen auftritt oder ob ein nukleärer Transportmechanismus dieser Zellen gestört ist. Es konnte gezeigt werden, dass der Wnt-Signalweg die molekulare Basis im Rahmen der Pathogenese des adamantinösen Craniopharyngiomes darstellt. Nachgewiesen werden konnte in diesem Zusammenhang eine Aktivierung von Zielgenen mit Überexpression von Axin2, insbesondere in adamantinösen Craniopharyngiomen mit nukleärer β -Cathenin Akkumulation. Für papilläre Craniopharyngiome war dieser Nachweis nicht möglich. Die ebenso nachgewiesene Überexpression von BMP4 in der kumulierten Zellpopulation spricht für eine ektodermale Genese der untersuchten Tumorentität (36). In einer Folgeuntersuchung konnte außerdem gezeigt werden, dass die Aktivierung des Wnt-Signalweges mit folgender Überexpression von β -Cathenin zur Zellenmigration und zum invasiven Tumorwachstum beiträgt. Dieser Mechanismus kann durch eine Inaktivierung des β -Cathenin-Gens (CTNNB1) mit „small interfering RNA“ (siRNA) zumindest in der Zellkultur supprimiert werden (35).

5.4 Wertigkeit und Kosteneffektivität der intraoperativen kernspintomographischen Resektionskontrolle

5.4.1 Vorhersagegenauigkeit und klinischer Nutzen

Da bei der beschriebenen Operationsstrategie der Anspruch besteht, den Tumor komplett zu entfernen, muss nach Maßnahmen gesucht werden, eventuelle Tumorreste intraoperativ sicher zu identifizieren. Aufgrund der Größe, der komplexen Tumorausdehnung und der dünnen Zystenwand gestaltet sich dies allein unter Zuhilfenahme des optischen Eindrucks schwierig. Im Vergleich zur intraoperativen Bildgebung mit Hilfe eines 0,2T Kernspintomographen trägt die Einführung von Feldstärken von 1,5T und mehr signifikant dazu bei, Tumorreste noch während des operativen Vorgehens zu erkennen.

Im Rahmen der Untersuchung der Validität dieses Verfahrens an 25 Patienten (43) war eine verlässliche Interpretation der damit erzeugten Bilder in 92% der Fälle möglich. Dagegen erfolgten jeweils nur eine falsch positive und eine falsch negative Interpretation. Es konnte somit eine hohe Sensitivität und ein hoher positiver prädiktiver Wert von 93,8%, der für die wichtige Diagnose eines in Situ verbliebenen Tumorrestes bedeutend ist, erreicht werden. Die unnötigerweise verlängerte Operationsdauer im Falle des einzigen falsch positiven Befundes war nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität verbunden. Somit kann gefolgert werden, dass im Rahmen einer Untersuchung mittels intraoperativer Bildgebung der höheren Sensitivität gegenüber einer

höheren Spezifität der Vorzug zu geben ist, weil der deutlich ungünstigere Fall eines zurückgelassenen Tumors eine erneute Operation zu einem späteren Zeitpunkt bedingen könnte, die jedoch vermieden werden soll.

Betrachtet man die Konsequenzen, die aus den Befunden der intraoperativen Bildgebung gezogen wurden, so zeigt sich, dass deren Einsatz auch für den geübten Chirurgen sinnvoll ist. In 28% der Fälle erbrachte die erste intraoperative Bildgebung noch pathologische Befunde, vor allem Kapsel- oder kleinere Tumorreste waren sichtbar. Lediglich bei einem Patienten wurde ein größerer Rest identifiziert. Tumorreste werden vom Operateur meist, aufgrund der schlechten Übersicht im OP-Situs, übersehen oder vom vergrößerten und in Falten liegendem Diaphragma Sellae überdeckt. Zusätzlich können Kapselreste als verdickte Arachnoidea missinterpretiert oder am Sinus Cavernosus übersehen werden. Bei Rezidivoperationen kann darüber hinaus Narbengewebe die Übersichtlichkeit reduzieren. Insgesamt konnte mit Hilfe der intraoperativen Kernspintomographie die Rate der Komplettresektionen um 16% erhöht werden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Bilder, insbesondere im Hinblick auf Kapselreste, sorgfältig interpretiert werden und dass sich im Falle einer Fortführung der Resektion eine zweite intraoperative Resektionskontrolle mittels MRT anschließt. Diese unterblieb im Rahmen der vorliegenden Untersuchung in zwei Fällen, bei welchen sich während der Nachuntersuchung Tumorreste nachweisen ließen. Hinsichtlich der Komplettresektionsrate waren die Ergebnisse mit denen beim Einsatz der intraoperativen Bildgebung bei Patienten mit Akromegalie (24) zu vergleichen, während der Einsatz bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen (76) bessere Ergebnisse lieferte. Bei beiden Erkrankungsbildern wurde die Anzahl der Komplettresektionen um 11% bzw. um 24% erhöht. Die Ergebnisse hinsichtlich neuer endokrinologischer Ausfälle sind in der vorliegenden Serie von Craniopharyngiompatienten den Ergebnissen bei bisher angewandten Verfahren nicht unterlegen; die in der vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse bezüglich einer Komplettresektion sind sogar besser.

Insgesamt ist jedoch auch darauf zu achten, dass der Wunsch des Operateurs, eine vollständige Tumorresektion zu erreichen, bevor die intraoperative Bildgebung angewandt wird, nicht dazu führt, ein erhöhtes Risiko bei der chirurgischen Manipulation einzugehen. Kapselreste sollten im Situs belassen werden, wenn sie operativ nur schwer zugänglich oder von eloquenten Arealen zu lösen sind.

Im Vergleich zur Endoskopie bietet die intraoperative Bildgebung mittels Kernspintomographie den Vorteil, dass auch Areale, die mit Hilfe des ersteren Verfahrens nicht

eingesehen werden können, zur Darstellung kommen. Die Neuronavigation dagegen ist nur hilfreich zum Aufsuchen des Tumors oder der Tumorreste am Operationsbeginn. Die Effektivität beim Aufsuchen von Tumorresten im Verlauf der Operation ist aufgrund intraoperativer Änderungen der Anatomie und der Verhältnisse im OP-Situs eingeschränkt und unter Narbengewebe verdeckte Tumorreste werden möglicherweise zu keinem Zeitpunkt richtig angezeigt.

Als Ausblick ist zu erwarten, dass die Einführung der kernspintomographischen Bildgebung mit Feldstärken von 3T und mehr dazu beiträgt, eine höhere räumliche Auflösung der Bilder zu erreichen, womit kleinere Kapselreste, die Kerngebiete im Hypothalamus und die Strukturen im Sinus cavernosus besser zur Darstellung gebracht werden könnten.

5.4.2 Kosteneffektivität

Neben dem klinischen Nutzen müssen auch die Kosten, die durch die Einführung der intraoperativen kernspintomographischen Bildgebung entstehen, nach gesundheitsökonomischen Aspekten und aus betriebswirtschaftlicher Sicht der Kliniken bewertet werden.

Hinsichtlich der Kosten für die Errichtung eines Operationssaals mit integrierter kernspintomographischer Bildgebung liegen nur sehr wenige Literaturquellen vor. Ein Autor (26) beziffert die typischen Kosten für die Errichtung eines Operationssaals von 800 square feet auf 1,13 Millionen US-Dollar. Für die Integration dieses Operationssaals in die allgemeine Krankenhausinfrastruktur und dessen allgemeine Ausstattung, zum Beispiel mit Narkosegeräten und Operationsbesteck, die für den Einsatz im Magnetfeld geeignet sind, werden weitere 375.000 US-Dollar veranschlagt. Umgerechnet entsteht ein Kostenblock von ungefähr 1,4 Millionen Euro. Für die Anschaffung eines MRT-Scanners werden durchschnittlich 1,5 Millionen Euro veranschlagt. In Deutschland müssen zusätzlich Betriebskosten von 2,85 Euro pro Anästhesieminute (60) berücksichtigt werden. Bei einer zusätzlichen Operationsdauer von 30 Minuten pro Bildgebung verteuert sich eine Operation somit um durchschnittlich 85,50 Euro. Die Mehrkosten für Einwegmaterial, das für den Einsatz im Magnetfeld geeignet ist, betragen 500 Euro pro Operation (107). Geht man davon aus, dass in sieben von 25 Operationen eine zweite intraoperative Bildgebung notwendig wird, entstehen somit insgesamt durchschnittliche variable Kosten von etwa 600 Euro pro operativen Eingriff. Wird im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsanalyse eine Nutzungsdauer von 10 Jahre und eine

jährliche Fallzahl von 200 Patienten angenommen, so betragen die zusätzlichen Kosten pro Patient für eine Klinik in etwa 750 Euro für den Scanner, 700 Euro für die Errichtung des OP-Saales und 600 Euro für variable Kosten, insgesamt als etwa 2.050 Euro. Die Fallzahl von 200 Patienten kann jedoch nur in größeren neurochirurgischen Abteilungen erreicht werden, wenn die intraoperative kernspintomographische Bildgebung nicht nur bei dem eher seltenen Krankheitsbild der Craniopharyngiome Anwendung findet, sondern auch bei den deutlich häufigeren Krankheitsbildern der Hypophysenadenome, der Gliome und nicht zuletzt im Rahmen der Epilepsiechirurgie und der Chirurgie intraventrikulärer Tumoren.

In Deutschland ist bei einer Inzidenz von 1,5 Patienten mit Craniopharyngiomen pro einer Million Einwohner (2, 5) von 122 Operationen im Jahr auszugehen. Für diese Operation entstehen dem Gesundheitssystem gemäß gDRG-System Kosten von 9.045 Euro (Stand 2010). Für den Fall, dass nach inkompletter Tumorresektion eine zusätzliche strahlentherapeutische Behandlung durchgeführt werden muss, werden weitere Kosten von 4.550 Euro fällig. Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung kann in vier von 25 Patienten eine strahlentherapeutische Behandlung mit Hilfe der intraoperativen Bildgebung vermieden werden. Dies entspräche etwa 20 strahlentherapeutischen Behandlungen pro Jahr und hätte Einsparungen von etwa 91.000 Euro zur Folge. Stünden diese Einsparungen für eine zusätzliche Kostenerstattung bereit, könnte eine Anhebung der DRG-Pauschale um 750 Euro erfolgen und von Krankenhäusern zu Refinanzierung der Scanneranschaffung genutzt werden. Nicht berücksichtigt sind in dieser Rechnung die Kosten für eine erneute operative Therapie des Tumorrestes oder Folgekosten aufgrund einer neu aufgetretenen Symptomatik nach weiterem Tumorwachstums ebenso wie sozioökonomische Folgekosten durch Arbeitsausfall etc. Diese Faktoren allein rechtfertigen eine weitere Anhebung der DRG-Pauschale. Neuartige Konzepte zur Nutzung des Scanners nicht nur im OP, sondern auch in der Routinebildgebung (80) können die Amortisation noch beschleunigen. Die Beantragung einer eigenständigen DRG für die intraoperative Bildgebung erscheint somit nicht nur konsequent, sondern auch sinnvoll und hilfreich um die Einführung dieser neuartigen Technologie in den klinischen Alltag zu unterstützen.

5.5 Nachbehandlung bei endokrinologischer Insuffizienz

Insbesondere nach inkompletter Tumorresektion sollte die Notwendigkeit einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon- und Östrogenpräparaten sorgfältig geprüft wer-

den, da ein Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und dem cDNA Nachweis für den Wachstumshormonrezeptor und Östrogenrezeptor-1 nachgewiesen werden konnte (40). Die Tumoren waren im Falle einer positiven cDNA-Expression deutlich größer und wiesen für den Östrogenrezeptor zudem noch eine zystische Degeneration auf. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass, wenn immer möglich, eine vollständige Tumorresektion angestrebt werden sollte, um die Gefahr, die mit einer postoperativen Gabe der oben genannten Präparate verbunden ist, zu reduzieren.

In einer weiteren Studie (45) konnte gezeigt werden, dass in einer Zellkultur mit Craniopharyngiomzellen, die den Progesteronrezeptor exprimierten, die Aufnahme von ³H-Thymidin deutlich vermindert war. Es wurde deshalb vermutet, dass die Tumorzellproliferation nach Gabe von Progesteron reduziert wird. Jedoch bleibt offen, inwiefern daraus der Schluss gezogen werden kann, dass Patienten mit einem negativen Progesteronrezeptorstatus ein höheres Risiko für ein Rezidiv aufweisen. Die Ergebnisse der cDNA-Analyse in der vorliegenden Arbeit konnten dies nicht bestätigen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde weiterhin ein Unterschied zwischen dem immunhistochemischen Nachweis beider Sexualhormonrezeptoren und dem entsprechenden Nachweis der cDNA gefunden. Trotz cDNA-Nachweis waren die Rezeptoren immunhistochemisch nur in geringem Maße nachweisbar. Zudem war die erhöhte Immunreaktivität zum Teil auf das umgebende Gewebe und die inflammatorischen Zellen zurückzuführen. Aufgrund dieses Ergebnisses muss die Auswirkung einer Substitutionstherapie mit Östrogen auf das Tumorwachstum in einer weiteren Untersuchung geklärt werden und es kann nicht mit ausreichender Sicherheit gefolgert werden, dass der Nachweis der cDNA-Expression eine Kontraindikation für die Substitution von Östrogenpräparaten darstellt.

Weil ein ausreichend spezifischer Antikörper gegen den Wachstumshormonrezeptor fehlte, konnte keine Korrelation zwischen der cDNA-Expression und der Rezeptorexpression auf der Zelloberfläche hergestellt werden. Der Zusammenhang zwischen cDNA-Expression dieses Rezeptors und der TumorgroÙe lässt eine derartige Untersuchung im Hinblick auf eine Substitutionstherapie jedoch interessant erscheinen. Da die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bei Craniopharyngiompatienten bereits durchgeführt wird (14, 17, 54, 69, 84) und ein weiteres Tumorwachstum jedoch bisher nur in Einzelfällen (72, 77) beschrieben wurde, ist davon auszugehen, dass Wachstumshormon lediglich zu einer Hypertrophie der epithelialen Tumorzellen führt. Dieser

Effekt ist auch für die Wirkung des Wachstumshormons auf andere Gewebe beschrieben (73), wie zum Beispiel auf Hypophysenadenomgewebe (16).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die cDNA-Expression des IGF-1 Rezeptors bei allen Tumoren nachgewiesen, das Fehlen eines geeigneten Antikörpers für die immunhistochemische Färbung verhinderte jedoch den Nachweis der Rezeptorexpression auf der Zelloberfläche. Weil IGF-1-Rezeptorantagonisten in der Zellkultur die Proliferation von Craniopharyngiomzellen reduziert hatten (100), bleibt zukünftig zu prüfen, ob eine Therapie mit Rezeptorantagonisten bei Tumorresten Erfolg verspricht. Im Sinne der Kosteneffektivität müsste jedoch das Vorhandensein von Rezeptoren vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. Bei Kindern, die den größten Anteil an der Patientenpopulation stellen, ist die Therapie mit Rezeptorantagonisten vor Erreichen ihrer Zielgröße jedoch kontraindiziert.

Erstmals gelang der Nachweis von cDNA für Leptin, Leptinrezeptoren und deren Untereinheiten in Craniopharyngiomzellen. Da insbesondere reichlich cDNA-Expression von Ob-Ra 6.4 und Ob-Ra 12.1 dokumentiert wurde, stellt sich die Frage, ob Leptin ebenso als Inhibitor für das Tumorstadium verwendet werden kann. Erste Studien bei Hypophysenadenom- und Hypophysenzellen weisen darauf hin, da deren Proliferation durch Gabe von Leptin gehemmt und die Apoptose verstärkt wurde (49, 98). Allerdings war das Ob-R Gen, das als intrazelluläre Untereinheit für die Rezeptorfunktion verantwortlich ist, in der vorliegenden Kohorte nur vermindert exprimiert. Analog zu der Beobachtung bei Hypophysenadenomen, bei welchen eine verminderte Expression dieses Rezeptors mit einer höheren Tumorstadiumsrate korrelierte (61, 95), könnte eine verminderte Expression der Ob-R-cDNA aber auf ein vermehrtes Tumorstadium hinweisen.

Geht man ferner davon aus, dass eine neoplastische Hypersekretion von Leptin zu einer Resistenz am entsprechenden Rezeptor führt, könnte gefolgert werden, dass die typische Hyperphagie bei Patienten mit Craniopharyngiomen nicht nur durch hypothalamische Störungen, sondern auch durch eine Hyperleptinämie bedingt ist (87). Diese typische Hyperphagie verbunden mit einer, die Lebensqualität einschränkende Adipositas (71), muss jedoch vermieden werden.

Insgesamt muss in weiteren Untersuchungen geprüft werden, inwiefern die vorliegenden Ergebnisse zur Entwicklung entsprechender Therapieverfahren genutzt werden können. Als die vordringlichste Aufgabe erscheint dabei die Entwicklung eines geeigneten Antikörpers zum Nachweis der entsprechenden Rezeptoren auf der Zelloberfläche.

6 Zusammenfassung

Neuartige technische Verfahren sowie histologische und genetische Untersuchungen erlauben die Entwicklung einer innovativen, in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Behandlungsstrategie bei Craniopharyngiomen. Ziel ist eine komplette Tumorresektion auch bei sehr großen Tumoren. Mit Hilfe dieser Strategie können bessere operative Ergebnisse erreicht werden als mit den bisherigen, zum Teil eher konservativ ausgerichteten. Eine im Hinblick auf eine Komplettresektion eher zurückhaltende Behandlungsstrategie führt unter Umständen trotz strahlentherapeutischer Behandlung eines Tumorrestes ebenfalls zu einer, dann schwieriger zu behandelnden, Größenprogredienz desselben welche mit ophthalmologischen und neuropsychologischen Defiziten vergesellschaftet sein kann. Dagegen ist bei der neuen Behandlungsstrategie das Risiko einer postoperativen Morbidität und Mortalität trotz Komplettresektion des Tumors mit den Ergebnissen der bisher angewandten Verfahren vergleichbar. Lediglich endokrinologische Funktionsstörungen treten häufiger auf als bisher in der Literatur beschrieben, sie spielen jedoch aufgrund des Vorhandenseins einer suffizienten endokrinologischen Substitutionstherapie eine untergeordnete Rolle.

Die neue Behandlungsstrategie beinhaltet zunächst die Evaluation von Kontraindikationen hinsichtlich einer operativen Resektion des Tumors. Typische Kontraindikationen sind neuropsychologische Störungen mit Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion oder hypothalamische Ausfälle, wie z.B. die Störung des Tag-Nacht-Rhythmus. Eine offene Resektion sollte nur erfolgen, wenn sich die Symptomatik nach Vorbehandlung, z.B. durch Entleerung der Zystenflüssigkeit, einer antiödematösen Therapie und einer endokrinologischen Substitutionstherapie, vollständig zurückbildet. In Abhängigkeit von der Ausdehnung des Tumors wird dann der bestmögliche operative Zugangsweg definiert. Dies sind in der Regel der transsphenoidale bei hauptsächlich intrasellär entwickelten oder der transkranial subfrontale Interhemisphärenzugang bei suprasellär entwickelten Tumoren. Bei ausgedehntem Tumorwachstum kommen auch mehrzeitige Operationen auf verschiedenen Zugangswegen in Frage.

Die schwierige Differentialdiagnose zystischer Läsionen wird durch die immunhistochemische Anfärbung einer Gewebeprobe auf β -Cathenin vereinfacht, weil lediglich adamantinöse Craniopharyngiome eine nukleäre Akkumulation von β -Cathenin aufweisen.

Mit Hilfe der intraoperativen kernspintomographischen Bildgebung kann schließlich das Resektionsausmaß des Tumors mit hoher Sensitivität und hohem positiven prädiktiven Wert bestimmt werden, so dass sich gegebenenfalls in der gleichen operativen Sitzung eine Nachresektion anschließen kann. Das Verfahren trägt somit wesentlich zur Erhöhung der Komplettresektionsrate bei, ohne dass sich die perioperative Morbidität erhöht.

Schließlich kann im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung des Tumorpräparates eine Genexpressionsanalyse durchgeführt werden und bestimmt werden, ob eine notwendige postoperative endokrinologische Substitutionstherapie ein erhöhtes Risiko für das erneute Tumorwachstum oder für eine Größenprogredienz eines in Situ verbliebenen Tumorrestes mit sich bringt. Der Nachweis der cDNA-Expression für den IGF-1 Rezeptor oder für Leptin in einer Vielzahl der untersuchten Tumoren eröffnet Ansätze für die Entwicklung einer medikamentösen Therapie, bestehend aus dem Einsatz von IGF-1-Rezeptorantagonisten oder Leptin, die eine Suppression der Zellproliferation und im Falle von Leptin, eine Stimulation der Apoptose, hervorrufen könnten.

7 Literaturverzeichnis

1. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, Wüster C (1999) GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 50:703-713
2. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG (1990) Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 73:12-17
3. Al-Mefty O, Hassounah M, Weaver P, Sakati N, Jinkins JR, Fox JL (1985) Microsurgery for giant craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 17:585-595
4. Baskin DF, Wilson CB (1986) Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 65:22-27
5. Blair V, Birch JM (1994) Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid tumors of childhood. *Eur J Cancer* 30A:1498-1511
6. Bülow B, Attewell R, Hagmar L, Malmström P, Nordström CH, Erfurth EM (1998) Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3897-3904
7. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM (1998) The descriptive epidemiology of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 89:547-551
8. Buslei R, Holsken A, Hofmann B, Kreutzer J, Siebzehnruhl F, Hans V, Opperl F, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I (2007) Nuclear beta-catenin accumulation associates with epithelial morphogenesis in craniopharyngiomas. *Acta Neuropathol* 113:585-590
9. Buslei R, Kreutzer J, Hofmann B, Schmidt V, Siebzehnruhl F, Hahnen E, Eyupoglu IY, Fahlbusch R, Blumcke I (2006) Abundant hypermethylation of SOCS-1 in clinically silent pituitary adenomas. *Acta Neuropathol* 111:1-8
10. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R (2005) Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol* 109:589-597

11. Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, DiRocco C (2005) Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Child's Nerv Syst* 21:747-757
12. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH (2005) Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 102:650-657
13. Chen C, Okera S, Davies PE, Selva D, Crompton JL (2003) Craniopharyngioma: a review of long-term visual outcome. *Clin Experiment Ophthalmol* 31:220-228
14. Chung TT, Drake WM, Evanson J, Walker D, Plowman PN, Chew SL, Grossman AB, Besser GM, Monson JP (2005) Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. *Clin Endocrinol* 63:274-279
15. Chung WY, Pan DHC, Shiau CY, Guo WY, Wang LW (2000) Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 93 Suppl. 3:47-56
16. Clausen LR, Kristiansen MT, Rasmussen LM, Billestrup N, Blaabjerg O, Ledet T, Jorgensen JOL (2004) Growth hormone receptor expression and function in pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 60:578-583
17. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, Board. ObotKI (2006) Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr Scand* 95:1284-1290
18. Delitala A, Brunori A, Chiappetta F (2004) Purely neuroendoscopic transventricular management of cystic craniopharyngiomas. *Child's Nerv Syst* 20:858-862
19. Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws Jr ER, Schleck CD, Scheithauer BW (2000) Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 46:291-305
20. El-Mahdy W, Powell M (1998) Transsphenoidal management of 28 symptomatic Rathke's cleft cysts, with special reference to visual and hormonal recovery. *Neurosurgery* 42:7-17
21. Fahlbusch R, Buchfelder M (2000) Tests of endocrine function for neurosurgical patients. In: Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds) *Neurosurgery. The scientific basis of clinical practice*, vol 2. Blackwell science, pp 936-945

22. Fahlbusch R, Hofmann BM (2008) Surgical management of giant craniopharyngiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 150:1213-1226
23. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk WJ, Buchfelder M (1999) Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90:237-250
24. Fahlbusch R, von Keller B, Ganslandt O, Kreutzer J, Nimsky C (2005) Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative highfield magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 153:239-248
25. Fischer EG, Welch K, Shillito J, Winston KR, Tarbell NJ (1990) Craniopharyngiomas in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg* 73:534-540
26. Ford A (2010) Technology insights: The hybrid operating room. HCIC teleconference. The Advisory Board
27. Frajese G, Drake WM, Loureiro RA, Evanson J, Coyote D, Wood DF, Grossman AB, Besser GM, Monson JP (2001) Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5172-5175
28. Friedman MA, Meyers CA, Sawaya R (2003) Neuropsychological effects of third ventricle tumor surgery. *Neurosurgery* 52:791-798
29. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst JA, Erfurth EM, Kendall-Taylor P, Price DA, Jonsson P, Bakker B (2004) Changes in height, weight and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International growth database). *J Clin Endocrinol Metab* 89:5435-5440
30. Ghatak NR, Hirano A, Zimmermann HM (1971) Ultrastructure of craniopharyngioma. *Cancer* 27:1465-1475
31. Gonc EN, Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N (2004) Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. *Pediatr Neurosurg* 40:112-119
32. Harwood Nash DC (1994) Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21:2-10
33. Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, Lunsford LD (2004) Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorus-32 intracavitary irradiation. *Neurosurgery* 54:813-820

34. Hassanein AM, Glanz SM, Kessler HP, Eskin TA, Liu C (2003) Beta-Catenin is expressed aberrantly in tumors expressing shadow cells. Pilomatricoma, craniopharyngioma, and calcifying odontogenic cyst. *Am J Clin Pathol* 120:732-736
35. Hoelsken A, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R (2010) Tumour cell migration in adamantinomatous craniopharyngiomas is promoted by activated Wnt-signalling. *Acta Neuropathol* 119:631-639
36. Hoelsken A, Kreutzer J, Hofmann BM, Hans V, Oppel F, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R (2009) Target gene activation of the Wnt signalling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain pathol* 19:357-364
37. Hoffmann HJ (1994) Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl. 1:44-49
38. Hoffmann HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI (1992) Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76:47-52
39. Hoffmann HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Buncic JR, Armstrong DL, Jenkin RDT (1977) Management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 47:218-227
40. Hofmann BM, Hoelsken A, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R (2010) Hormone receptor expression in craniopharyngiomas: a clinicopathological correlation. *Neurosurgery* 67:617-625
41. Hofmann BM, Höllig A, Strauss C, Buslei R, Buchfelder M, Fahlbusch R (2012) Results after treatment of craniopharyngiomas: further experiences with 73 patients since 1997. *J Neurosurg* 166:373-384
42. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Buchfelder M, Blumcke I, Fahlbusch R, Buslei R (2006) Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and rathke cleft cysts: a clinicopathologic approach. *Am J Surg Pathol* 30:1595-1603
43. Hofmann BM, Nimsky C, Fahlbusch R (2011) Benefit of 1,5-T intraoperative MR imaging in the surgical treatment of craniopharyngiomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 153:1377-1390
44. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R (1999) Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 90:251-257

-
45. Honegger J, Renner C, Fahlbusch R, Adams EF (1997) Progesterone receptor gene expression in craniopharyngiomas and evidence for biological activity. *Neurosurgery* 41:1359-1364
 46. Isaac MA, Hahn SS, Kim JAC, Bogart JA, Chung CT (2001) Management of craniopharyngioma. *Cancer J* 7:516-520
 47. Izumoto S, Suzuki T, Kinoshita M, Hashiba T, Kagawa N, Wada K, Fujimoto M, Hashimoto N, Saitoh Y, Maruno M, Yoshimine T (2005) Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngioma: correlation with clinical and histologic features. *Surg Neurol* 63:520-525
 48. Janzer AC, Burger PC, Giangaspero F (1997) Craniopharyngiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds) *Pathology and genetics - Tumours of the nervous system*. International Agency for Research on Cancer Lyon, pp 196-198
 49. Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsam J, Eberhart NL, Kulig E, Lloyd RV (1999) Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2903-2911
 50. Julow J, Backlund EO, Lanyi F, Hajda M, Balint K, Nyary I, Szeifert GT (2007) Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 61:288-295
 51. Julow J, Lanyi F, Hajda M, Szeifert GT, Viola A, Balint K, Nyary I (2007) Stereotactic intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas with yttrium-90 isotopes. *Prog Neurol Surg* 20:289-296
 52. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CBT, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JAH (2005) Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 62:397-409
 53. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH (2006) Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 27:371-397
 54. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, Turner HE, Wass JAH (2006) GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngiom. *Clin Endocrinol* 64:556-560
 55. Kato K, Nakatani Y, Kanno H, Inayama Y, Ijiri R, Nagahara N, Miyake T, Tanaka M, Ito Y, Aida N, Tachibana K, Sekido K, Tanaka Y (2004) Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of Wnt pathway in adamantinous craniopharyngiomas. *J Pathol* 203:814-821

-
56. Kim JE, Kim JH, Kim OL, Paek SH, Kim DG, Chi JG, Jung HW (2004) Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence. *J Neurosurg* 100:33-40
 57. Kobayashi T, Kida Y, Hasegawa T (2003) Long-term results of gamma knife surgery for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus* 14:13
 58. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, Hasegawa T (2005) Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg* 103 Suppl 6:482-488
 59. Kobayashi T, Tanaka K, Kida Y (1994) Stereotactic gamma radiosurgery of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl 1:69-74
 60. Kraemer MW (2008) Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Analyse der anästhesiologischen Prozesse im Anästhesiemodul des Klinischen Behandlungspfades „Laparoskopische radikale Prostatektomie“ anhand eines Vergleiches zweier unterschiedlicher Allgemeinanästhesieverfahren. Department of Anesthesiology. Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin Berlin
 61. Kristiansen MT, Clausen LR, Nielsen S, Blaabjerg O, Ledet T, Rasmussen LM, Jorgensen JOL (2004) Expression of leptin receptor isoforms and effects of leptin on the proliferation and hormonal secretion in human pituitary adenomas. *Horm Res* 62:129-136
 62. Landolt AM, Zachmann M (1991) Results of transsphenoidal extirpation of craniopharyngiomas and Rathke`s cysts. *Neurosurgery* 28:410-415
 63. Larijani B, Bastanhagh MH, Pajouhi M, Kargar Shadab F, Vasigh A, Aghakhani S (2004) Presentation and outcome of 93 cases of craniopharyngioma. *Eur J Cancer Care* 13:11-15
 64. Laws Jr ER (1994) Transsphenoidal removal of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 21:57-63
 65. Lehr S (1995) Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Perimed-spitta Balingen
 66. Maira G, Anile C, Albanese A, Cabezas D, Pardi F, Vignati A (2004) The role of transsphenoidal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 100:445-451
 67. Maira G, Anile C, Colosimo C, Cabezas D (2000) Craniopharyngiomas of the third ventricle: trans-lamina terminalis approach. *Neurosurgery* 47:857-865

-
68. Maira G, Anile C, Rossi GF, Colosimo C (1995) Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery* 36:715-724
 69. Maneatis T, Baptista J, Conelly K, Blethen S (2000) Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 Suppl 2:1035-1044
 70. Mokry M (1999) Craniopharyngiomas: a six year experience with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 72:140-149
 71. Müller HL (2010) Childhood craniopharyngioma - current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol* 6:609-618
 72. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F, Kortmann RD, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Calaminus G, Kolb R, Wiegand C, Sörensen N (2010) Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngiomas - results of the multicenter prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of followup. *Horm Res Paediatr* 73:175-180
 73. Ng ST, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, LeRoith D, Bondy CA (1997) Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates. *Nat Med* 3:1141-1144
 74. Nicolato A, Foroni R, Rosta L, Gerosa M, Bricolo A (2004) Multimodality stereotactic approach to the treatment of cystic craniopharyngiomas. *Minim Invas Neurosurg.* 47:32-40
 75. Nimsky C, Ganslandt O, Hofmann B, Fahlbusch R (2003) Limited benefit of intraoperative low-field magnetic resonance imaging in craniopharyngioma surgery. *Neurosurgery* 53:72-80
 76. Nimsky C, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R (2006) Intraoperative high-field magnetic imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 59:105-114
 77. Niu DM, Guo WY, Pan HC, Wong TT (2002) Rapid enlargement of a residual craniopharyngioma during short-term growth hormone replacement. *Child's Nerv Syst* 18:164-165
 78. Norris JS, Pavaresh M, Afshar F (1998) Primary transsphenoidal microsurgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Br J Neurosurg.* 12:305-312
 79. Oskuiian RJ, Samii A, Laws Jr ER (2006) The craniopharyngioma. *Front Horm Res* 34:105-126

-
80. Pamir MN, Özdoğan K, Dincer A, Yildiz E, Peker S, Özek MM (2010) First intraoperative shared-resource, ultrahigh-field 3-tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection. *J Neurosurg* 112:57-69
 81. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JHC, Biermasz NR, van Thiel SW, Corssmitt EPM, Smit JWA, Roelfsema F, Romijn JA (2005) High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol* 62:197-204
 82. Pinto G, Bussières L, Recasens C, Souberbielle JC, Zerah M, Brauner R (2000) Hormonal factors influencing weight and growth pattern in craniopharyngioma. *Horm Res* 53:163-169
 83. Poretti A, Grotzer MA, Ribi K, Schonle E, Boltshauser E (2004) Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol* 46:220-229
 84. Price DA, Wilton P, Jönsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, Ranke MB (1998) Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Children with Prior Craniopharyngioma: An Analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res* 49:91-97
 85. Regine FW, Mohiuddin M, Kramer S (1993) Long-term results of pediatric and adult craniopharyngiomas treated with combined surgery and radiation. *Radiother Oncol* 27:13-21
 86. Reitan RM, Herring S (1985) A short screening device for identification of cerebral dysfunction in children. *J Clin Psychol* 41:643-650
 87. Roth C, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sonksen PH (1998) Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol* 138:89-91
 88. Sanford RA (1994) Craniopharyngioma: Results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 21 Suppl. 1:39-43
 89. Schoenle EJ, Zapf J, Prader A, Torresani T, Werder EA, Zachmann M (1995) Replacement of growth hormone (GH) in normally growing GH-deficient patients operated for craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 80:374-378
 90. Seemayer TA, Blundell JS, Wiglesworth FW (1972) Pituitary craniopharyngioma with tooth formation. *Cancer* 29:423-430

91. Sekine S, Sato S, Takata T, Fukuda Y, Ishida T, Kishino M, Shibata T, Kanai Y, Hirohashi S (2003) Beta-catenin mutations are frequent in calcifying odontogenic cysts, but rare in ameloblastomas. *Am J Pathol* 163:1707-1712
92. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S (2002) Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol* 161:1997-2001
93. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S (1999) Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3972-3982
94. Shirane R, Su CC, Kusaka Y, Jokura H, Yoshimoto T (2002) Surgical outcomes in 31 patients with craniopharyngiomas extending outside the suprasellar cistern: an evaluation of the frontobasal interhemispheric approach. *J Neurosurg* 96:704-712
95. Sone M, Osamura RY (2001) Leptin and the pituitary. *Pituitary* 4:15-23
96. Steno J, Maláček M, Bízík I (2004) Tumor-third ventricular relationships in supradiaphragmatic craniopharyngiomas: correlation of morphological, magnetic resonance imaging, and operative findings. *Neurosurgery* 54:1051-1060
97. Thapar K, Stefanescu L, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Muller PJ, Laws Jr ER (1994) Estrogen receptor gene expression in craniopharyngiomas: an in situ hybridization study. *Neurosurgery* 35:1012-1017
98. Tsumanuma I, Jin L, Zhang S, Bayliss JM, Scheithauer BW, Lloyd RV (2000) Leptin signal transduction in the HP75 human pituitary cell line. *Pituitary* 3:211-220
99. Uchino Y, Saeki N, Iwadate Y, Yasuda T, Konda S, Watanabe T, Wada K, Kazukawa I, Higuchi Y, Iuchi T, Tatsuno I, Yamaura A (2000) Recurrence of sellar and suprasellar tumors in children treated with hGH - relation to immunohistochemical study on GH receptor. *Endocr J* 47 Suppl.:33-36
100. Úlfarsson E, Karström A, Yin S, Girnita A, Vasilcanu D, Tharen M, Kratz G, Hillmann J, Axelson M, Larsson O, Girnita L (2005) Expression and growth dependency of the insulin-like growth factor I receptor in craniopharyngioma cells: a novel therapeutic approach. *Clin Cancer Res* 11:4674-4680
101. Úlfarsson E, Lindquist C, Roberts M, Råhn T, Lindquist M, Thorén M, Lippitz B (2002) Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas: long-term results in the first swedish patients. *J Neurosurg* 97 Suppl. 5:613-622
102. Van Effenterre R, Boch A-L (2002) Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J Neurosurg* 97:3-11

-
103. Villani RM, Tomei G, Bello L, Sganzerla E, Ambrosi B, Re T, Barilari MG (1997) Long-term results of treatment for craniopharyngioma in children. *Child's Nerv Syst* 13:397-405
104. 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* 40:263-270
105. Wechsler D (1981) Manual for the Wechsler adult intelligence scale - revised (WAIS-R). Psychological Corporation New York
106. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC (1994) Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 35:1001-1011
107. Winkler O (2010) Intraoperative Bildgebung durch CT, MRT und dreidimensionale Bildgebung. DIMDI OPS Vorschlag. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2011/008-intra-operative-bildgebung.pdf>. Accessed 4 Oct 2010.
108. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P (1990) Total removal of craniopharyngiomas: approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73:3-11
109. Zhao R, Deng J, Liang X, Zeng J, Chen X, Wang J (2010) Treatment of cystic craniopharyngiomas with phosphorus-32 intracavitary irradiation. *Child's Nerv Syst* 26:669-674
110. Zhou ZQ, Shi XE (2004) Changes of hypothalamus-pituitary hormones in patients after total removal of craniopharyngiomas. *Chin Med J* 117:357-360

Der Habilitationsschrift zu Grunde liegende Publikationen

Hofmann BM., Kreutzer J., Saeger W., Buchfelder M., Fahlbusch R., Blümcke I., Buslei R.: Nuclear β -catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke's cleft cysts: a clinico-pathological approach. *American Journal of Surgical pathology* 30: 1595 – 1603 (2006)

Fahlbusch R., Hofmann BM.: Surgical management of giant craniopharyngiomas. *Acta Neurochirurgica* 150 (12): 1213 – 26 (2008)

Hofmann BM., Hoelsken A., Fahlbusch R., Blümcke I., Buslei R.: Hormone Receptor Expression in Craniopharyngiomas: A Clinicopathological Correlation. *Neurosurgery* 67 (3): 617-25 (2010)

Hofmann BM., Nimsky C., Fahlbusch R.: Benefit of 1.5-T intraoperative MR imaging in the surgical treatment of craniopharyngiomas. *Acta Neurochirurgica* 153 (7): 1377 – 90 (2011)

Hofmann BM., Höllig A., Strauss C., Buslei R., Buchfelder M., Fahlbusch R.: Results after treatment of craniopharyngiomas: further experiences with 73 patients since 1997. *Journal of Neurosurgery* 116 (2): 373 – 84 (2012).

Weitere im Zusammenhang mit der Thematik stehende Publikationen

Nimsky C., Ganslandt O., Hofmann B., Fahlbusch R.: Limited benefit of intraoperative low-field magnetic resonance imaging in craniopharyngioma surgery. *Neurosurgery* 53 (1): 72 - 80 (2003)

Buslei R., Nolde M., Hofmann B., Meissner S., Eyupoglu IY., Siebzehnrübl F., Hahnen E., Kreutzer J., Fahlbusch R.: Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumors origination from the sellar region. *Acta Neuropathologica* 109 (6): 589 - 97 (2005)

Buslei R., Hoelsken A., Hofmann B., Kreutzer J., Buchfelder M., Siebzehnruebl F., Hans V., Fahlbusch R., Blümcke I.: Nuclear beta-catenin accumulation associates with epithelial morphogenesis in craniopharyngiomas. *Acta Neuropathologica* 113(5): 585 – 90 (2007).

Hoelsken A., Kreutzer J., Hofmann BM., Volkmar H., Oppel F., Buchfelder M., Fahlbusch R., Blümcke I., Buslei R.: Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathology*. 19 (3): 357 – 64 (2009)

8 Thesen der Habilitationsschrift

1. Aufgrund ihres komplexen Wachstums in Hirnarealen mit vitaler Funktion sind Craniopharyngiome nur äußerst schwer zu behandeln. Die operative Therapie mit dem Ziel einer chirurgischen Komplettresektion ist bisher häufig mit schweren, postoperativ neu aufgetretenen neurologischen, neuropsychologischen und endokrinologischen Ausfällen behaftet und stellt somit eine Herausforderung an den Behandler dar.
2. Bei zystischen Craniopharyngiomen stellt sich die Differenzialdiagnose zu anderen zystischen Sella-Läsionen ebenfalls als schwierig dar. Sie ist jedoch deshalb von großer Bedeutung, weil letztere in der Regel nicht komplett reseziert werden müssen.
3. Die Auswirkungen einer medikamentösen (Substitutions-)therapie auf das erneute Tumorwachstum sind noch nicht abschließend geklärt.
4. Eine neuartige Operationsstrategie sieht den Versuch einer Komplettresektion des Craniopharyngioms nur dann vor, wenn durch entsprechende Vorbehandlung eine Rückbildung vorbestehender neuropsychologischer oder hypothalamischer Defizite erfolgt. Eine adäquate Vorbehandlung kann aus der Anlage eines Shuntsystems bei bestehendem Hydrozephalus, einer Zystenpunktion mit Entleerung von Zystenflüssigkeit bei großen zystischen Tumoranteilen sowie einer antiödematösen Behandlung bestehen.
5. Die Wahl des Zugangsweges soll anhand der Tumorausdehnung erfolgen. Bei hauptsächlich intrasellär und leicht suprasellär entwickelten Tumoren eignet sich der transsphenoidale Zugang, supraselläre Tumoren werden am besten über den subfrontalen Interhemisphärenzugangsweg operiert. Intraventrikuläre Tumoren werden zusätzlich noch über einen transventrikulären Zugangsweg operiert. Bei sehr ausgedehnten Tumoren muss eine zweizeitige Operation erfolgen.

-
6. Nach Wahl des geeigneten operativen Zugangsweges abhängig von der Tumorausdehnung und unter Anwendung neuester Technologien kann in über 80% der Fälle eine Komplettresektion des Tumors ohne ein erhöhtes Komplikationsrisiko erfolgen. Die mit diesem Vorgehen erzielten Ergebnisse sind mit den in der Literatur aufgeführten Angaben für konservativere Behandlungsstrategien vergleichbar oder sogar besser. Lediglich, insbesondere nach transkranieller Operation, ist eine um etwa acht bis 20% höhere Rate postoperativer endokrino-logischer Ausfälle zu erwarten. Im Hinblick auf die bessere Langzeitprognose bei Komplettresektion des Tumors ist dies jedoch akzeptabel.
 7. Bei „Giant“-Craniopharyngiomen spielt das Zustandsbild des Patienten im Hinblick auf neuropsychologische oder hypothalamische Defizite die zentrale Rolle bei der Indikationsstellung für eine offene chirurgische Komplettresektion. Nach entsprechender Vorbehandlung und Rückbildung der Kontraindikationen, wie unter 4.) genannt, kann eine Komplettresektion des Tumors in einer Vielzahl der Fälle ohne signifikant erhöhte Morbidität oder Mortalität erfolgen. Bei fortbestehenden Kontraindikationen oder bei Tumorresten ist eine strahlentherapeutische Behandlung indiziert.
 8. Eine Korrelation klinischer, radiologischer und histologischer Befunde von Patienten mit adamantinösen oder papillären Craniopharyngiomen sowie Patienten mit Rathke-Taschenzysten erbrachte den Nachweis eines signifikanten Unterschiedes hinsichtlich Größe und Lokalisation sowie des Vorhandenseins von Verkalkungen. Adamantinöse Craniopharyngiome waren größer, zumeist suprasellär lokalisiert und wiesen Verkalkungen auf. Lediglich der immunhistochemische Nachweis einer nukleären β -Catherin Akkumulation bei Patienten mit adamantinösen Craniopharyngiomen stellt jedoch ein sicheres Unterscheidungsmerkmal im Hinblick auf eine anzustrebende Komplettresektion dar.
 9. Die intraoperative kernspintomographische Bildgebung mit einer Feldstärke von 1,5T stellt ein sehr gutes Hilfsmittel zur Verbesserung der Komplettresektionsrate dar. Dabei erfolgte in mehr als 90% der Fälle der vorliegenden Serie eine korrekte Interpretation der intraoperativ erhobenen Befunde. In 20% der Fälle hatten die Ergebnisse der Bildgebung eine direkte Auswirkung auf das Operationsergebnis und konnten in 16% der Fälle zu einer Komplettierung der Tumoresektion beitragen.

-
10. Im Falle eines positiven Nachweises einer cDNA-Expression für die Wachstumshormon- und Östrogenrezeptoren können signifikant größere Tumoren gefunden werden. Im Falle eines positiven Nachweises für den Östrogenrezeptor zeigt sich zusätzlich signifikant häufiger eine zystische Regression. Dies legt einen Einfluss der entsprechenden Hormone auf das Tumorstadium nahe und ist bei einer geplanten Hormonsubstitution, insbesondere bei Tumorstadien zu beachten.
 11. Eine Korrelation zwischen der cDNA-Expression und dem immunhistochemischen Nachweis auf der Zelloberfläche von Progesteron- und Östrogenrezeptoren konnte nicht gefunden werden. Somit stellt die cDNA-Expression dieser Rezeptoren noch keine zwingende Kontraindikation für eine entsprechende Substitutionstherapie dar.
 12. Bei allen Patienten des Kollektivs erfolgte der Nachweis von cDNA für den IGF-1-Rezeptor. Dieses Ergebnis und die Ergebnisse von Zellkulturuntersuchungen sprechen für eine Evaluation eines möglichen Therapieansatzes mit IGF-1-Rezeptorantagonisten bei Craniopharyngiomen.
 13. Bei einer Vielzahl der Patienten konnte erstmals die cDNA-Expression von Leptin nachgewiesen werden.
 14. Die cDNA der Rezeptoruntereinheiten Ob Ra 6.4 und Ob Ra 12.1 und die cDNA für die transmembranöse Rezeptoruntereinheit Ob Rb war bei einer Vielzahl der Patienten nachweisbar. Zusammen mit den Ergebnissen aus Zellkulturuntersuchungen legt dies den Schluss nahe, dass die Gabe von Leptin zumindest für die Untergruppe der Craniopharyngiome mit positiver Rezeptorexpression einen neuen Therapieansatz darstellen könnte, der weiter evaluiert werden sollte.
 15. Zusammenfassend beschreibt die vorliegende Habilitationsschrift eine neuartige Operationsstrategie mit der bei einer Vielzahl von Craniopharyngiomen günstigere Langzeitergebnisse erzielt werden können als bisher in der Literatur beschrieben sind.

9 Lebenslauf

Personalien:

Name: Hofmann
Vorname: Bernd Markus
Geburtsdatum: 02.01.1969
Geburtsort: Münchberg
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
Akademische Grade: Dr. med.
MBA

Schulbildung & Wehrdienst:

1975 – 1979 Grundschole Helmbrechts
1979 – 1988 Gymnasium Münchberg
1988 – 1989 Grundwehrdienst Naila

Ausbildung/ Studium:

1989 – 1991 Humanmedizin Universität Erlangen
1991 Ärztliche Vorprüfung
1991 – 1996 Humanmedizin Universität Erlangen
1996 Staatsexamen
2010 – 2012 Masterstudiengang „Healthcare Management“
(berufsbegleitend) Universität Bayreuth

Qualifikationen:

1997 Promotion: „Perioperative Messungen von Hypophysenvorderlappenhormonen bei hormonaktiven Hypophysenadenomen: Eine neue Methode zur Bestimmung der Plasmahalbwertszeit dieser Hormone“
1997 Approbation
1998 Sachkunde Strahlenschutz
2001 Fachkundenachweis Rettungsdienst (Notarzt)
2002 Qualitätsmanagement gemäß dem Curriculum der Bayerischen Landesärztekammer
2001 – 2004 European Association of Neurosurgical Societies: Training course for young neurosurgeons

2012 Master of Business Administration:
“Vollkostenrechnung für den Behandlungsprozess bei Schlaganfallpatienten aus Sicht einer Neurologischen Klinik. Definition und Evaluation relevanter betriebswirtschaftlicher Performance Parameter im Hinblick auf die Vergleichbarkeit verschiedener Häuser, die Steuerung des Prozesses und deren Beeinflussung durch Prozessverbesserungsmaßnahmen – Ein Fallbeispiel.“

Beruflicher Werdegang:

1996 – 1997 Arzt im Praktikum,
Neurochirurgische Klinik der Universität Regensburg

1998 – 2003 Assistenzarzt,
Neurochirurgische Klinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

2003 Anerkennung als Facharzt für Neurochirurgie

2003 – 2006 Facharzt für Neurochirurgie,
Neurochirurgische Klinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

2006 – 2009 Workflow Solutions Manager Neuroscience,
Siemens AG Erlangen, Healthcare Sector

Seit 2009 Leiter des Clinical Competence Center - Neuroscience,
Siemens AG Erlangen, Healthcare Sector

Erlangen, den 12.11.2013

Dr. Bernd Hofmann

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Zugleich erkläre ich, dass derzeit an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren anhängig ist bzw. jemals gewesen ist.

Erlangen, den 12.11.2013

Dr. Bernd Hofmann

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem langen Weg der Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem langjährigen Lehrer und Klinikdirektor, Herrn Professor Dr. med. Rudolf Fahlbusch, der mir die zeitlichen Freiräume für die Durchführung der Experimente schuf und mich bei der Fertigstellung der Arbeiten sowie im Rahmen meiner klinischen Ausbildung stets unterstützte. Von ihm konnte ich sehr viel über die Erkrankungen der Sellaregion und deren Behandlungen lernen. Der größte Teil dieser Arbeit wäre ohne ihn nicht möglich gewesen. Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Strauss für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für unsere langjährige gute Zusammenarbeit und für seine Unterstützung meiner klinischen Ausbildung, in deren Rahmen er mein Interesse an der Elektrophysiologie und den Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel geweckt hat.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Michael Buchfelder möchte ich für die Einführung in die wissenschaftliche Arbeitsweise danken.

Ich danke allen ärztlichen Kollegen, die mich bei meinen Studien unterstützt haben, vor allem PD Dr. Jürgen Kreutzer und PD Dr. Rolf Buslei. Beiden danke ich für die freundschaftliche und die, für eine Uniklinik nicht immer selbstverständliche, kollegiale und faire Zusammenarbeit. Rolf gilt darüber hinaus mein besonderer Dank für die Einführung in die Neuropathologie. Ebenso danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Ingmar Blümcke für die Überlassung der Gewebeproben.

Sehr viel zu verdanken habe ich auch meinen Eltern, die mir das Studium und die wissenschaftliche Karriere durch ihre immerwährende und vielfältige Unterstützung erst ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Silke und meinem Sohn Luca, für ihre, in den letzten Jahren verständnisvolle, liebevolle und geduldige Unterstützung auf meinem wissenschaftlichen Weg und ihre Bereitschaft auf gemeinsame Zeit mit mir zu Gunsten meiner wissenschaftlichen Betätigung zu verzichten.

Allen Genannten gilt mein ganz herzlicher Dank, da ohne ihre vielfältige Unterstützung mein Habilitationsvorhaben nicht möglich gewesen wäre.