

**Aus der
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen**

**Retrospektive Analyse des postoperativen Outcome zur
Diskussion des therapeutischen Vorgehens unter Beleuchtung
diverser neurologischer Variablen bei
Patienten mit intramedullären Ependymomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dünschede, Jutta
2020

Dekan: Prof. Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Tatagiba

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Grimm

Tag der Disputation: 30.06.2020

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung	1
1.1 Intramedulläre Ependymome	1
1.2 Hintergrund der Studie	2
1.3 Zielsetzung	3
2 Material und Methoden.....	5
2.1 Studiendesign (Studientyp und Einschlusskriterien)	5
2.2 Datenerhebung	5
2.2.1 Klinische Befunderhebung	5
2.2.2 Verwendete MRT-Sequenzen.....	7
2.2.3 Intraoperative elektrophysiologische Potentiale	8
2.2.3.1 SEP	8
2.2.3.2 MEP	10
2.2.3.3 Bewertungsansatz der intraoperativen Messung.....	12
2.3 Statistische Auswertung.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Das Patientenkollektiv	14
3.1.1 Epidemiologie	14
3.1.2 Tumoreigenschaften	17
3.1.3 Das chirurgische Vorgehen.....	20
3.1.4 Intraoperatives Monitoring	21
3.1.4.1 SEP	21
3.1.4.2 MEP	22
3.2 Verwendetes Scoring-System für funktionellen Outcome	23

3.3	Entwicklung des funktionellen Outcomes.....	24
3.4	Mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome	27
3.4.1	Geschlecht.....	27
3.4.1.1	Allgemeine Charakteristika.....	27
3.4.1.2	Prä- und postoperatives Scoring nach Klekamp Samii.....	27
3.4.1.2.1	Variable Schmerz.....	28
3.4.1.2.2	Variable Sensibilität	30
3.4.1.2.3	Variable Gehfähigkeit.....	31
3.4.2	Alter	32
3.4.3	Kranialer Tumor	33
3.4.4	Abgrenzbarkeit des Tumors.....	34
3.4.5	Möglichkeit der kompletten Resektion	35
3.4.6	Tumorlokalisierung.....	36
3.4.7	Neurofibromatose Typ II	38
3.4.8	Syringomyelie	39
3.4.9	Parameter ohne Signifikanz.....	41
3.5	Einfluss der Tumorgröße auf den postoperativen Outcome.....	41
3.6	Einfluss der intraoperativen Signale.....	42
3.6.1	SEP Latenz und Amplitude bei Männern und Frauen	42
3.6.2	SEP-Latenzveränderung und postoperativer Outcome.....	42
3.6.3	SEP Amplitudenveränderung und postoperativer Outcome.....	44
3.6.4	MEP Latenz und Amplitude bei Männern und Frauen	46
3.6.5	MEP Latenzveränderung und postoperativer Outcome	47
3.6.6	MEP Amplitudenveränderung und postoperativer Outcome	49
3.6.7	Signifikante Korrelationen	52
3.6.7.1	SEP	52

3.6.7.2	MEP	54
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
4	Diskussion.....	58
4.1	Alter, Geschlecht, Anzahl des Kollektivs	58
4.2	Tumorhistologie.....	59
4.3	Adjuvante Therapie.....	59
4.4	Tumoreigenschaften	60
4.5	Chirurgisches Vorgehen und Resektionsausmaß	61
4.6	Intraoperative elektrophysiologische Potentiale	63
4.7	Entwicklung des post-operativen Outcomes	63
4.8	Mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome	65
4.8.1	Geschlecht.....	65
4.8.2	Alter	66
4.8.3	Kranialer Tumor	67
4.8.4	Abgrenzbarkeit des Tumors und Resektionsausmaß	67
4.8.5	Tumorlokalisierung.....	69
4.8.6	Neurofibromatose Typ II	69
4.8.7	Syringomyelie	70
4.8.8	WHO Grad ohne Signifikanz.....	71
4.9	Einfluss der TumorgroÙe.....	71
4.10	Einfluss des intraoperativen Monitorings.....	72
4.10.1	SEP.....	72
4.10.2	MEP.....	73
4.11	Limitierende Faktoren	74
4.11.1	Studiendesign	74
4.11.2	Klinische Befunderhebung.....	75

4.11.2.1	Datenerhebung.....	75
4.11.2.2	Verwendete MRT-Sequenzen.....	77
5	Zusammenfassung.....	78
	Literaturverzeichnis	81
	Abbildungsverzeichnis.....	87
	Tabellenverzeichnis.....	88
	Anhang.....	91
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	93
	Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bspw.	beispielsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CUSA®	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalographie
Gy	Gray
Lig.	Ligamentum
M.	Musculus
max.	maximal
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Intramedulläre Ependymome

Intramedulläre Tumoren machen ca. 20% der spinalen Tumoren aus [7]. Sie sind mit einer Prävalenz von 2-4% selten [23] [29] [44] [54]. Von ihnen stellen die Ependymome mit ca. 40% bei Erwachsenen den größten Anteil [26]. Ependymome gehören zu den primären neuroglialen Tumoren, da sie ihren Ursprung in den Ependymzellen der Hirnventrikel und des spinalen Zentralkanals haben, und werden der Obergruppe der Gliome zugeordnet [41]. Seit Mai 2016 klassifiziert die WHO die Hirntumoren neu und berücksichtigt neben dem Wachstumsverhalten die Histologie und genetische Subtypen (Tab.) [33]. Die Überlebensraten werden allgemein als sehr günstig bewertet, da es sich in den meisten Fällen um benigne Tumoren mit langsamem, verdrängendem Wachstum handelt [1] [11].

Tab. 1: Tumorklassifikation der Ependymome nach der WHO 2016

Typ	WHO-Grad
Subependymom	I
Myxopapilläres Ependymom	
Papilläres Ependymom	II
Klarzell-Ependymom	
Tanzytisches Ependymom	
RELA-Fusion-positives Ependymom	II oder III
Anaplastisches Ependymom	III

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Louis DN, 2016, S. 3 [33]

Ependymome sind mehrheitlich benigne Raumforderungen, gut abgrenzbar und neigen zur Zystenbildung [44]. Im Rückenmark bezeichnet man diese mit Liquor gefüllten Höhlen als Syringomyelie (im Folgenden kurz: Syrinx) [27]. Histologisch imponieren Ependymome als zellreiche Tumoren aus isomorphen Zellen, die charakteristischerweise Rosetten und perivaskuläre Pseudorosetten ausbilden [41]. Diese und die genetische Expression lassen neuesten Untersuchungen

nach den Schluss zu, dass niedriggradige Ependymome generell in der ependymalen Region des Rückenmark beim Erwachsenen vorliegen [19]. Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen der Ausstattung der Ependymomartigen Zellen und der Obliteration des Zentralkanals: durch dessen Verschluss sei keine Durchlässigkeit mehr gegeben und eine Ausbreitung bzw. ein Wachstum des Ependymoms würde so in den meisten Fällen verhindert [19]. Olsen et al. konnten nachweisen, dass bei mehr als 50% der Ependymome ein Verlust des langen Arms von Chromosom 6 gegeben ist, welcher assoziiert ist mit der Karzinogenese. Zudem läge bei zwei Dritteln ein Verlust der Bande 22q11 vor [39]. Das Chromosom 22q wird in Verbindung gebracht mit dem dort lokalisierten Gen für das Tumorsuppressorprotein für Neurofibromatose Typ II, welches bei Betroffenen mutiert ist [35].

Eine Affektion des Rückenmarks ist mit neurologischen bzw. funktionellen Einschränkungen verbunden, die sehr variabel sein können. Die meisten Patienten werden mit unspezifischen Rückenschmerzen vorgestellt, teilweise kommen im fortgeschrittenen Stadium somatosensorische und motorische Defizite hinzu [30] [44]. Diese äußern sich vor allem in Gefühllosigkeit und einer Schwäche der Extremitäten [16] [58]. Die Patienten berichten mitunter auch über Spastiken [54]. Spinale Läsionen können die Blasen- und Mastdarmfunktion beeinträchtigen, was zur Urin- bzw. Stuhlinkontinenz führt [54]. Ein weiteres Problem ist die sexuelle Dysfunktion [58]. Die häufig begleitende Syrinx führt in erster Linie zu protopathischen Schmerzen und Hypästhesien [43].

Je nach Ausmaß vermindern diese Symptome die Lebensqualität der Betroffenen, Degen et. al. sehen hierfür die Variable Schmerz als hauptverantwortlich [15].

1.2 Hintergrund der Studie

Die Erstlinientherapie intramedullärer Ependymome scheint klar festgelegt zu sein. Bisher veröffentlichte Studien zielen in erster Linie auf die Überlebensraten bzw. das progressionsfreie Überleben nach der Tumorresektion ab [42] [59]. Hier besteht seit vielen Jahren der Konsens, dass eine frühestmögliche und aggressive Operation den größten Vorteil für den Patienten bringt [4]. Im Hinblick

darauf, dass eine Komplettresektion möglicherweise mit schlechterem neurologischen Outcome einhergeht, wurden andere Studien entwickelt, die den funktionellen Status bzw. seine Entwicklung nach der Operation auswerteten [26] [38]. Diese orientierten sich an etablierten Scores, beurteilten aber meist sämtliche intramedullären Tumorentitäten. Sofern Ependymome separat betrachtet wurden, umfasste dies häufig auch die extramedullären. Die wenigen Studien, die den funktionellen Outcome im Hinblick auf intramedulläre Ependymome untersuchten, beurteilten dies nach Veränderungen des präoperativ festgelegten Scoring-Grades. Bislang wurden nicht sämtliche einzelnen Variablen betrachtet, die in den jeweiligen Score eingehen. Dies sind neben dem Schmerzniveau und Dysästhesien auch die Motorik, Gehfähigkeit und Sphinkterstörungen, je nach verwendetem System mit unterschiedlicher Gewichtung.

1.3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen patientenbezogenen und tumorbezogenen Prädiktoren für den postoperativen Outcome aufzuzeigen. Dabei wollte sich die Autorin nicht darauf beschränken, den Outcome an der Veränderung eines Scoring-Grades per se festzumachen. Vielmehr ging es darum, die Variablen im Einzelnen zu betrachten und mögliche Prädiktoren auf diese herunterzubrechen. Wenn die Frage beantwortet werden soll, auf welchen Parametern eine neurologische Einschränkung beruht, ist es unerlässlich die Variablen einzeln zu betrachten. Nur so hat der Patient bestmögliche Information und kann abwägen, unter welchen Bedingungen er das Risiko einer operativen Therapie auf sich nimmt.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher Patientendaten von 2004 bis 2015 retrospektiv ausgewertet im Hinblick auf Prädiktoren für den postoperativen Outcome und deren Einfluss auf die einzelnen Variablen des Scoring-Systems, und zwar einzig für intramedulläre Ependymome (Tab.). Sie wirft die Frage auf, ob eine sofortige Operation nach Diagnose in jedem Fall als Therapie der ersten Wahl gilt, auch wenn moderne Methoden wie die Möglichkeit des intraoperativen

Monitorings den Erfolg vergrößern [52], oder ob es je nach Patienten- und Tumorkonstellation auch andere Möglichkeiten gibt.

Tab. 2: Untersuchte Variablen als mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome

Untersuchte Variablen	Geschlecht
	Alter
	Vorhandensein kranialer Tumoren
	Abgrenzbarkeit des Tumors
	Resektionsausmaß des Tumors
	Tumorlokalisation
	Diagnose Neurofibromatose Typ II
	Vorhandensein einer Syringomyelie
	Histologie des Tumors
	Rezidivsituation
	Adjuvante Therapie
	Ableitung elektrophysiologischer Potentiale
	Tumurlänge/-ausmaß

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag dazu leisten, den Patienten mit der Diagnose eines intramedullären Tumors verantwortungsbewusst und umfassend, aber vor allem individuell aufklären zu können über mögliche Konsequenzen einer operativen Therapie nach den aktuellen höchsten Standards, sodass größtmögliche Transparenz gegeben ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign (Studientyp und Einschlusskriterien)

Die vorliegende Untersuchung entsprach einer retrospektiven Studie und stützte sich ausschließlich auf archivierte Patientendaten. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die in den Jahren von 2004 bis 2015 aufgrund eines histologisch verifizierten intramedullären Ependymoms in der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Tübingen operiert wurden. Dies waren insgesamt 58 Personen im Alter zwischen 11 und 68 Jahren.

Informationen über das prä- bzw. postoperative Befinden der Patienten wurde den Aufnahme- bzw. Entlassbriefen und zum Teil den Operationsberichten entnommen. Letztere gaben auch Aufschluss über die Details der Operation und die Makropathologie des Tumors. Weitere und sichere Hinweise stammten aus der Bildgebung, dem entsprechenden radiologischen Befund und der Tumorklassifikation durch die Neuropathologie.

Um den mittelfristigen postoperativen Outcome beurteilen zu können, wurden die Daten der Patienten ausgewertet, die während der Kontrolltermine erfasst wurden. Auswertungen hinsichtlich der Tumorgroße entstammen der Befundung der prä- und postoperativ vorhandenen MRT-Bildgebung.

Um festzustellen, ob die intraoperativ gemessenen elektrophysiologischen Potentiale ein prädiktiver Faktor für den postoperativen Outcome der Patienten sind, wurden diese als relative Werte ebenfalls ausgewertet.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Klinische Befunderhebung

Aus den anamnestischen Angaben und in der Untersuchung verifizierten Befunden der Patienten vor der Operation, zum Zeitpunkt der Entlassung sowie bei den maximal zwei Kontrollterminen ergaben sich Werte, die mittels verschiedener Scoring-Systeme bzw. Skalen erfasst wurden (siehe Anhang).

Im Einzelnen waren dies:

- Clinical Scoring System (CSS)
- McCormick Skala
- Neurologisches Scoring-System von Klekamp und Samii
- Tübinger Skala für intramedulläre Tumoren

Da die Skalen bzw. Systeme vergleichbar sind, entschied man sich für die vorliegende Studie das neurologische Scoring-System von Klekamp und Samii zu verwenden. Ausschlaggebend war dabei, dass Klekamp und Samii je eine separate Kategorie für den Schmerz und für Sensibilitätsstörungen vorsehen und diese beiden Variablen nicht wie alle anderen kombinieren. Dieses Kriterium wurde für die vorliegende Arbeit als am wichtigsten erachtet.

Im Scoring-System von Klekamp und Samii sind bei einem gesunden, d.h. neurologisch unauffälligen und schmerzfreien Patienten 25 Punkte zu erreichen (Tab.).

Tab. 3: Neurologisches Scoring-System von Klekamp, Samii

Score	pain	sensory disturbance, dysesthesias	motor weakness	gait ataxia	sphincter function
5	none	normal	full power	normal	normal
4	slight, no medication	present, not significant	movement against resistance	unsteady, no aid	slight disturbance, no catheter
3	good control w/ medication	significant, not restricted	movement against gravity	mobile w/ aid	residual, no catheter
2	insufficient control w/ medication	some restriction of function	movement w/o gravity	few steps w/ aid	rarely incontinent
1	severe despite medication	severe restriction of function	contraction w/o movement	standing w/ aid	often catheter
0	incapacitating	incapacitated function	plegia	plegia	permanent catheter

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Klekamp J, 2015, S. 2 [26]

Ein im Verhältnis zum präoperativen Zustand des Patienten gleichbleibendes Befinden wurde dann angenommen, wenn die Gesamtpunktzahl identisch oder die Differenz maximal eins betrug. Ab einer Gesamtpunktzahl, die zwei oder mehr

Punkte höher als der Vergleichszustand lag, war von einer Verbesserung auszugehen. Eine Verschlechterung des klinischen Zustands war bei einer Gesamtpunktzahl, die zwei oder mehr Punkte niedriger war als der Vergleichswert, gegeben. Dabei war die Referenz durchgängig der präoperative Ausgangswert.

2.2.2 Verwendete MRT-Sequenzen

Sowohl zur Diagnostik als auch zur operativen Planung und zur postoperativen Kontrolle wurden bei den Patienten magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchungen durchgeführt.

Bei der MRT-Technik, die darauf beruht, dass magnetisch ausgerichtete Wasserstoffatome durch Rückkehr in ihre Ausgangslage Energie freisetzen, führen unterschiedliche Sequenzen (Gewichtungen) zu einem variablen anatomischen Bild der Gewebestrukturen.

In der T1-Sequenz werden Flüssigkeiten dunkel dargestellt. Daher ist der Liquor dunkel, und auch der Kortex ist wegen seiner Dichte an Neuronen dunkler als das Marklager. In dieser Sequenz lassen sich durch die Gabe des Kontrastmittels Gadolinium Tumoren wie das Ependymom detektieren, die es aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke aufnehmen und dann hell imponieren, während das Nervengewebe selbst kein Kontrastmittel anreichert.

Bezüglich der Ausmaße der Ependymome wurden die T1-gewichteten Aufnahmen mit Kontrastmittel in der sagittalen und axialen Schicht herangezogen. Da der absolute Durchmesser des Tumors aufgrund der unterschiedlich betroffenen Segmenthöhen der Tumoren einerseits und der individuellen Unterschiede der Patienten andererseits nicht aussagekräftig ist, wurde er in Relation zum Durchmesser des Spinalkanals gesetzt.

Bei der T2-Sequenz verhalten sich die Strukturen invers zur T1-Sequenz. Das bedeutet, dass sich der Liquor als Flüssigkeit hell darstellt. Die Syrinx lässt sich daher in dieser Sequenz erfassen und ausmessen. Zur Berechnung ihrer Länge wurden die T2-gewichteten Aufnahmen in der sagittalen Schicht herangezogen. Sofern die Syrinx ober- und unterhalb des Ependymoms bestand, wurde dessen Länge gemessen.

2.2.3 Intraoperative elektrophysiologische Potentiale

Bei den Patienten, die ab dem Jahr 2007 operiert wurden (n=43), lagen die intraoperativ gemessenen sensibel evozierten Potentiale (kurz: SEP) und die motorisch evozierten Potentiale (kurz: MEP) vor. Dabei geht es darum, während der Dauer der Operation kontinuierlich die Integrität der Nervenbahnen zu monitoren. Die entstehenden Potentialschwankungen unter chirurgischer Manipulation werden analysiert und in Bezug auf die Amplitude und die Latenz verglichen mit der sogenannten Baseline. Diese wird zu Beginn der Operation für alle Potentiale abgeleitet (Festlegung der Ausgangszeiten/ -latenzen und Amplituden) und bleibt während des ganzen Monitorings im Hintergrund sichtbar.

2.2.3.1 SEP

Bei der Stimulation des gemischt sensibel und motorischen N. medianus in der Peripherie läuft der durch den elektrischen Reiz verursachte Impuls mit dem ersten Neuron entlang des Nervs über den Plexus brachialis, die Spinalganglien und die Zervikalwurzeln C6 und C7 zum Rückenmark. In der unteren Extremität läuft der Impuls entlang des ebenfalls gemischt sensibel-motorischen N. tibialis über die Cauda equina in das lumbo-sakrale Rückenmark.

Die Afferenzen ziehen an den Hinterhörnern des Rückenmarks vorbei und ipsilateral im Fasciculus gracilis (N. tibialis) bzw. Fasciculus cuneatus (N. medianus) zu den Hinterstrangkernen in der Medulla oblongata. Dies sind der Ncl. gracilis für den N. tibialis und der Ncl. cuneatus für den N. medianus. Hier erfolgt die synaptische Umschaltung auf das zweite sensible Neuron. Dessen Axone kreuzen in der Medulla oblongata auf die Gegenseite und führen dann im Lemniscus medialis bis zum Ncl. ventralis posterior im Thalamus, in dem das dritte Neuron liegt. Seine Axone projizieren in den Gyrus postcentralis als primäre sensible Rinde [55].

Die Potentialveränderungen eines einzelnen Stimulus im Kortex sind sehr klein, daher wird das EEG-Hintergrundrauschen durch Mittelung unterdrückt. Das bedeutet, dass zahlreiche Reize hintereinander appliziert und die Reizantworten zunächst gemittelt werden. Die durch dieses Verfahren („Averaging“) abgeleiteten aufsummierten Potentiale liegen im Mikrovolt-Bereich.

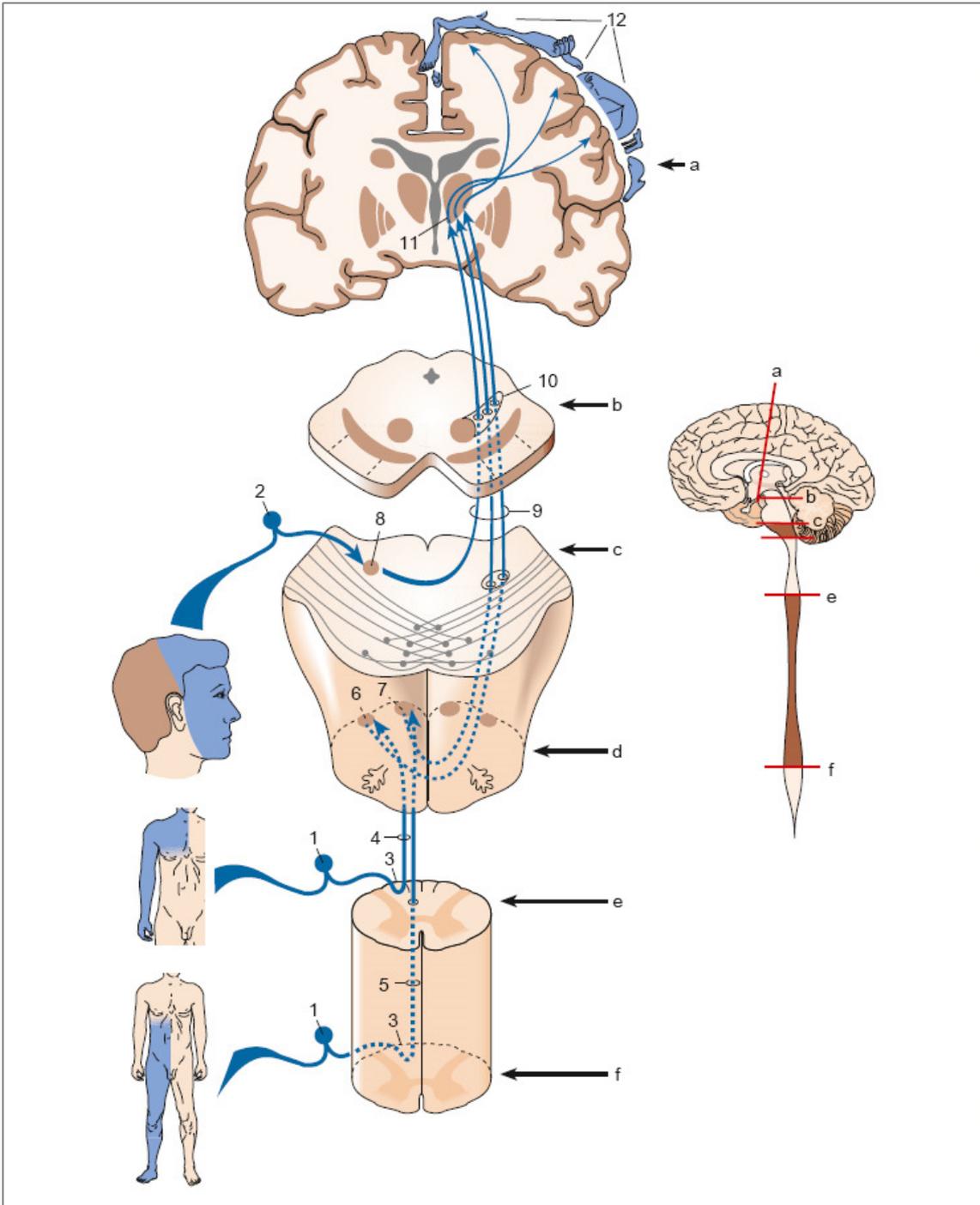


Abb. 1: Verlauf der Hinterstrangbahn

Quelle: Trepel M: Neuroanatomie, 5. A. Elsevier GmbH, 2011, S. 233 [55]

2.2.3.2 MEP

Bei den motorisch evozierten Potentialen erfolgt die Stimulation kortikal durch einen kurzen Magnetimpuls.

Die Axone der Pyramidenzellen (erstes Motoneuron) in der Lamina V des Gyrus praecentralis laufen im Tractus corticospinalis anterior und lateralis (Pyramidenbahn) zum Rückenmark. Vorher kreuzen die Fasern des Tractus corticospinalis lateralis in der Medulla oblongata auf die Gegenseite, während die des Tractus corticospinalis anterior ipsilateral weiterlaufen und erst auf Segmentebene kreuzen. In den motorischen Vorderhornzellen (zweites Motoneuron) des Rückenmarks erfolgt die synaptische Umschaltung [55]. Die myogenen Antwortpotentiale werden an Armen und Beinen mittels einer perkutanen Nadelelektrode abgeleitet. Dabei wurden in dieser Studie folgende Muskeln berücksichtigt:

- M. abductor pollicis brevis (innerviert durch N. medianus)
- M. tibialis anterior (innerviert durch N. fibularis)
- M. abductor hallucis (innerviert durch N. plantaris medialis aus N. tibialis)

Die abgeleiteten Summenaktionspotentiale der MEP liegen im Millivolt-Bereich.

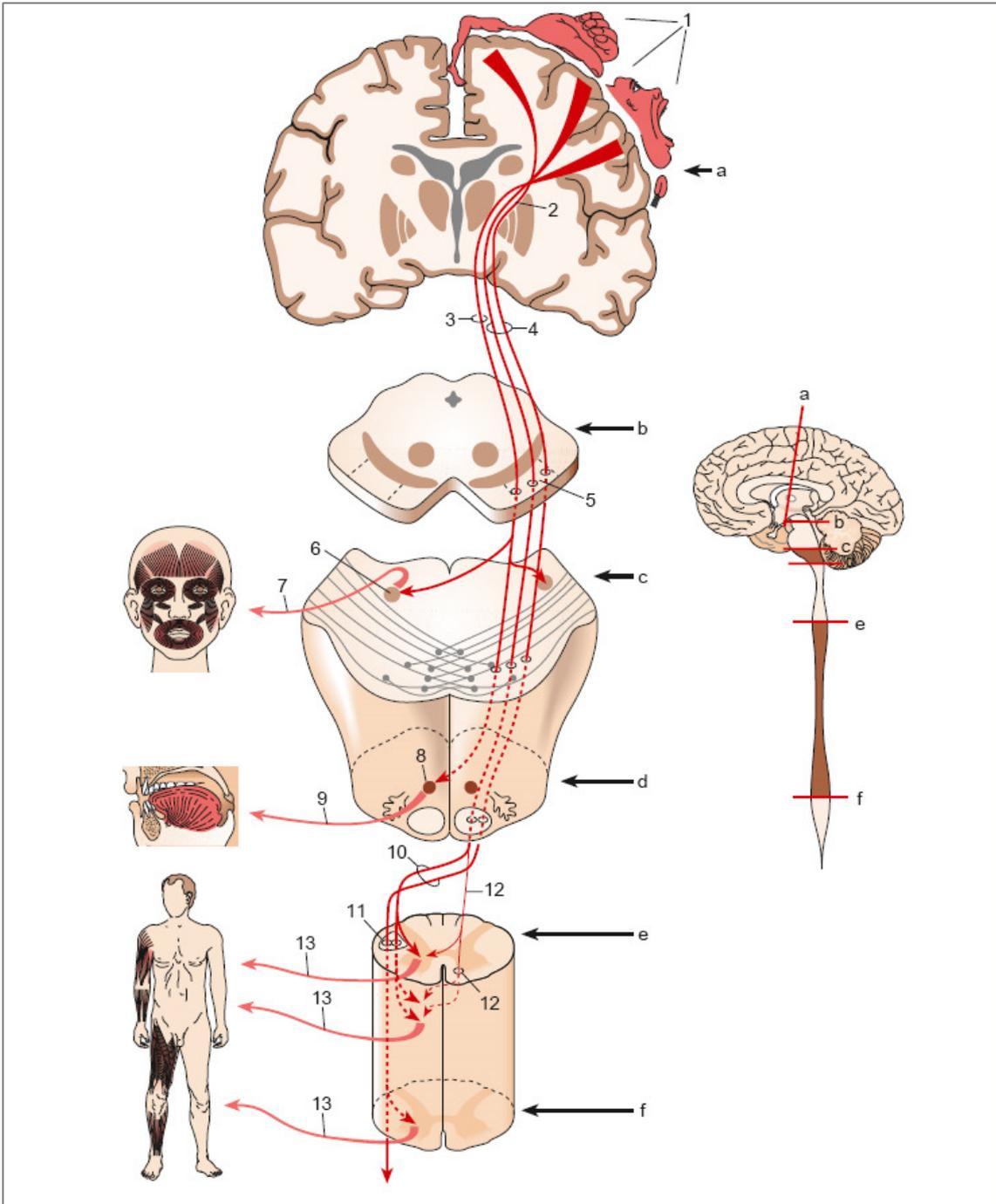


Abb. 2: Ursprung und Verlauf der Pyramidenbahn

Quelle: Trepel M: Neuroanatomie, 5. A. Elsevier GmbH, 2011, S. 226 [55]

2.2.3.3 Bewertungsansatz der intraoperativen Messung

In den meisten Fällen lagen sowohl Messungen der Amplitude als auch der Latenz vor. Letztere ist immer dann verlängert, d.h. die Antwort auf den Reiz erfolgt verzögert, wenn der Nerv komprimiert wird oder demyelinisiert ist. In diesen Fällen ist die Erregungsleitung durch einen segmentalen Markscheidenschaden unterbrochen.

Sofern eine Schädigung der Axone vorliegt, verändert sich die Amplitude der Reizantwort aufgrund des erniedrigten Antwortpotentials. In diesem Fall ist das Summenaktionspotential geringer, was sich in einer flacheren Kurve (Amplitude) äußert.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die relative Veränderung der evozierten Potentiale während der Dauer der Operation erfasst. Dabei kennzeichnet 100% den Ausgangszustand. Eine Veränderung zwischen 90 bis 110% wurde als gleichbleibend gewertet. Latenzen, die weniger als 90% des Ausgangswertes betragen, galten als Verbesserung, alle Latenzen größer 110% als Verschlechterung der Integrität der Nervenbahnen.

Bei der Amplitude bedeutete eine Abweichung zwischen 50 bis 150% eine gleichbleibende Nervenqualität. Eine Verflachung der Amplitude von mehr als 50% war als Verschlechterung, eine Erhöhung über 150% als Verbesserung gegenüber der Ausgangsmessung zu werten.

Sowohl bei der Latenz- als auch bei der Amplitudenmessung fiel intraoperativ zuweilen das Signal komplett aus und konnte dann bis zum Ende der Operation auch nicht wiederhergestellt werden. Diese Fälle wurden als Komplettausfall ebenfalls bewertet (Tab.).

Tab. 4: Bewertung der relativen Veränderung im intraoperativen Monitoring

	Relative Veränderung	Bewertung
Latenz	90-110%	unverändert
	< 90%	Verbesserung
	> 110%	Verschlechterung
Amplitude	50-150%	unverändert
	> 150%	Verbesserung
	< 50%	Verschlechterung

2.3 Statistische Auswertung

Sämtliche Berechnungen wurden mittels IBM SPSS Statistics Software, Version 23 für Windows durchgeführt. Zur Auswertung der gesammelten Daten wurden Methoden der deskriptiven Statistik benutzt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika, der Tumoreigenschaften und der Einteilung in das Scoring-System von Klekamp/Samii. Sofern die Signifikanz des Zusammenhangs zweier bzw. mehrerer mindestens ordinalverteilter Merkmale bestimmt wurde, kamen der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test sowie der Fisher-Exakt-Test zur Anwendung. Dabei wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei einem Wert des statistischen Signifikanzquotienten $p \leq 0,05$ angenommen. Fehlende Daten gingen nicht in die Auswertung ein.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

3.1.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 58 Personen in die Studie einbezogen, davon waren 34 männlich, 24 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt des Eingriffs 43,7 Jahre, wobei der jüngste Patient 11 Jahre, der älteste 68 Jahre alt war. Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, waren 50% der Patienten zwischen 40 und 59 Jahre alt. 22 Patienten (37,9%) waren jünger als 40 Jahre.

Tab. 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Clustern

	Anzahl	Prozent
< 20	5	8,6
20-29	6	10,3
30-39	11	19,0
40-49	13	22,4
50-59	16	27,6
60-69	7	12,1
gesamt	58	100,0

Die Verteilung der Operationen über die Jahre war unterschiedlich mit einem Maximum von neun Operationen im Jahr 2010 und einem Minimum von jeweils zwei Eingriffen in den Jahren 2006 und 2013.

Bei der Mehrheit der Patienten (n=52, 89,7%) entsprach der histopathologische Befund einem Ependyom WHO-Grad II. Bei zwei Patienten war die Diagnose schlechter (WHO-Grad III), bei vier Patienten besser (WHO-Grad I) (Abb.).

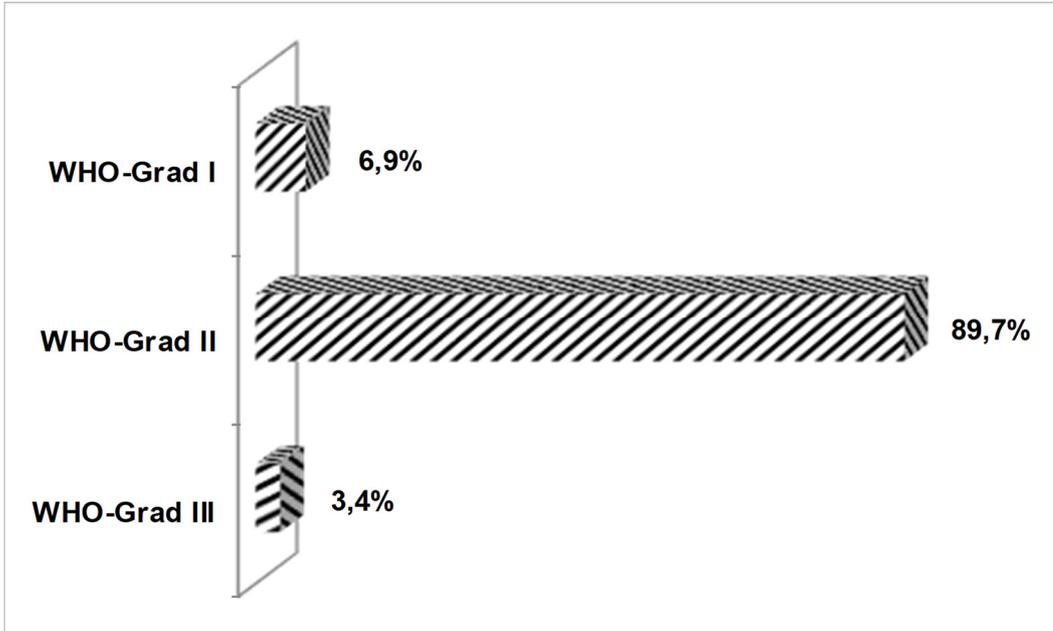


Abb. 3: Verteilung des Patientenkollektivs nach WHO-Klassifikation

Bei drei Patienten lag eine Rezidivsituation vor, sie waren vorab bereits in domo operiert worden. Alle anderen 55 Patienten wurden erstmalig operiert. Die Diagnose der Neurofibromatose (kurz: NF) Typ II bestand bei 11 Patienten (19,0%). Vor der Operation wurde bei 33 Patienten (56,9%) zusätzlich ein kraniales MRT veranlasst. Dabei zeigte sich bei 12 dieser Patienten (36,4% der Untersuchten, 20,7% des Gesamtkollektivs) auch in diesem Bereich eine Raumforderung (Abb.).

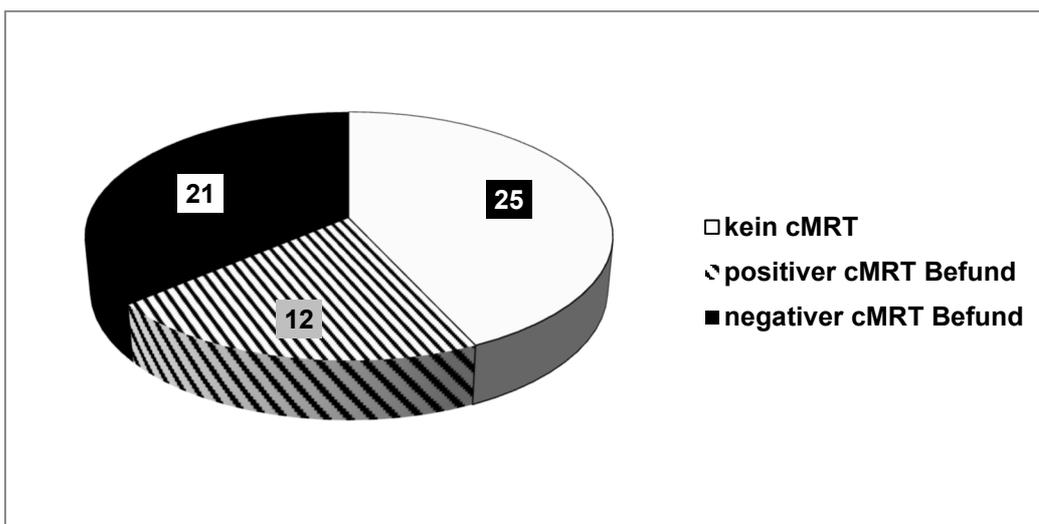


Abb. 4: Verteilung der zusätzlichen kranialen MRT-Diagnostik

Die Patienten verbrachten im Minimum sechs Tage in der Klinik (Median: 10 Tage). Davon wurden die Operierten im Median eine Nacht auf der Intensivstation betreut, bevor sie auf die Normalstation übernommen wurden. Ein Aufenthalt auf der Intensivstation stand nicht in Zusammenhang mit der Lokalisation des Tumors.

Ob die Operation die alleinige Therapie blieb oder ob sich eine adjuvante Behandlung anschloss, ist für den Großteil des Patientenkollektivs (n=50) nicht bekannt. Acht Patienten unterzogen sich einer adjuvanten Strahlentherapie, davon einer mit histologischem WHO-Grad III-Ependyom, vier mit einem Tumor des WHO-Grades II und drei Patienten mit einem Ependyom des WHO-Grades I. Bei 75% der acht Patienten war keine Komplettresektion des Tumors gelungen, 25% wurden trotz vollständiger Resektion postoperativ bestrahlt. Bei 50% der Patienten wurde präoperativ ein kranialer Tumor nachgewiesen. Die WHO-Grad I-Ependyome wurden deshalb bestrahlt, weil in keinem der drei Fälle eine komplette Resektion gelang und der Tumor trotz niedriger Histologie unscharf begrenzt war. Außerdem ging man bei relativ jungen Patienten von weiterem Tumorwachstum im Verlauf aus.

Da 51 der Patienten den ersten Follow-up Termin auch in der neurochirurgischen Klinik in Tübingen wahrnahmen und insofern das weitere Prozedere bekannt ist, muss davon ausgegangen werden, dass tatsächlich keine adjuvante Therapie außer bei den oben erwähnten Personen stattfand.

48 der 51 Patienten, die zu mindestens einem Kontrolltermin gesehen wurden, stellten sich innerhalb des ersten halben Jahres nach der Operation vor. 22 Patienten wurden im Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten gesehen, bei 14 wurden die klinische Untersuchung sowie die Bildgebung noch über den Zeitraum eines Jahres hinaus berücksichtigt.

Tab. 6: Epidemiologie des Patientenkollektivs

Anzahl Patienten	58
Geschlecht	
männlich	34 (58,6 %)
weiblich	24 (41,4 %)

Alter bei OP	11 - 68 Jahre
Mittelwert	43,66 (SD: 14,58)
Median	46
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	6 - 35 Tage
Mittelwert	11,36 (SD: 5,34)
Median	10
Dauer auf der Intensivstation	0 - 34 Nächte
Mittelwert	1,79 (SD: 4,68)
Median	1
Zeit bis zum 1. Kontrolltermin (Follow-up 1)	n = 51
	42 - 463 Tage
Mittelwert	119,75 (SD: 78,18)
Median	101
Zeit bis zum 2. Kontrolltermin (Follow-up 2)	n = 38
	148 - 1.886 Tage
Mittelwert	370,82 (SD: 295,97)
Median	293
WHO-Grad	
I	6,9%
II	89,7%
III	3,4%
Neurofibromatose	11 (19,0%)
Syringomyelie	46 (79,3 %)
Rezidivsituation	3 (5,2%)

3.1.2 Tumoreigenschaften

Bei 43 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen dieser Dissertation präoperative MRT-Bilder vor. Diese wurden spätestens am Tag der Operation angefertigt, im Median 15 Tage vorher.

In 50% der Fälle war das Ependymom zervikal lokalisiert, in 29,3% thorakal. Bei dem Rest handelte es sich um segmentübergreifende Tumoren (Abb.).

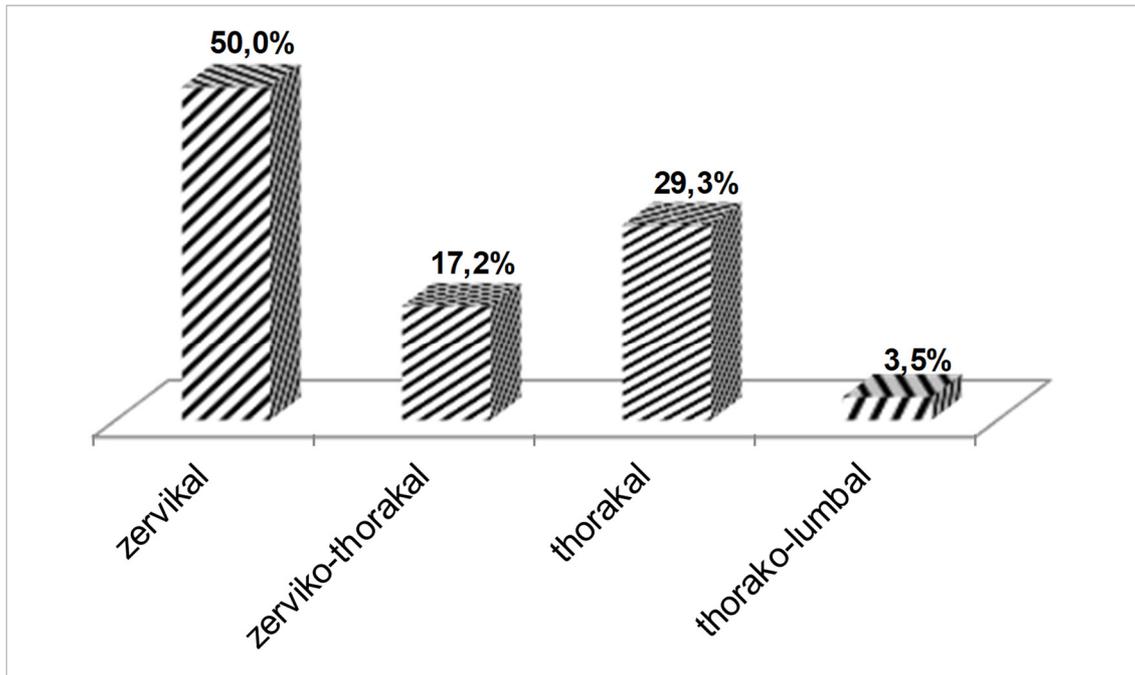


Abb. 5: Verteilung des Patientenkollektivs nach Tumorlokalisation

Im Median waren drei Level vom Tumor betroffen. Dies deckte sich mit der Anzahl der bei der Operation laminotomierten Wirbelkörper. Bei einem Großteil der Patienten (79,3%) bestand eine Syrinx.

Die Länge des intramedullären Ependymoms betrug durchschnittlich 44,9 mm bei einem Minimum von 10,1 mm und einem Maximum von 120,4 mm. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Relation von Tumordurchmesser zum Durchmesser des Spinalkanals von 0,64 (Median 0,67) bei einem Minimum von 0,27 und einem Maximum von 0,95.

Von den 46 Patienten mit diagnostizierter Syrinx lag bei 34 ein digitales MRT vor. Hier ergab sich eine durchschnittliche Länge von 92,3 mm.

Bei 39 Patienten lag ein postoperatives MRT nach der Operation vor. Die Differenz zu den 51 Patienten, die zum ersten Follow-up Termin erschienen, ergab sich dadurch, dass zur Auswertung nur die Bilder berücksichtigt wurden, welche innerhalb des ersten Jahres nach der Operation angefertigt wurden. Sofern mehrere zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorlagen, wurde dasjenige verwendet, welches dem 3-Monats-Kontrolltermin am nächsten kommt. Daraus ergab sich, dass die Bildgebung im Median 104,0 Tage nach der Operation erfolgte.

Von 10 der 19 Patienten, bei denen keine vollständige Tumorresektion gelang, lag ein postoperatives MRT vor. Hierbei zeigte sich im Median noch eine Tumurlänge von 20,9 mm, wohingegen die Relation von Tumordurchmesser zu Spinalkanaldurchmesser durchschnittlich 0,53 betrug.

Bei 26 der primär 46 von einer Syrinx betroffenen Patienten, d. h. 56,5%, bestand diese postoperativ weiter mit einer durchschnittlichen Länge von 43,3 mm, bei einem Minimum von 6,7 mm und einem Maximum von 123,9 mm.

Tab. 7: MRT-Auswertung im Überblick

Anzahl betroffener Segmente	n = 58
	1 - 6
Mittelwert	3,21 (SD: 1,20)
Median	3
MRT vor OP	n = 43
	0 - 167 Tage
Mittelwert	25,23 (SD: 33,16)
Median	15
Tumurlänge vor OP	10,13 - 120,42 mm
Mittelwert	44,87 (SD: 27,45)
Median	36,83
Länge der Syringomyelie vor OP	n = 34
	20,70 - 215,35 mm
Mittelwert	92,34 (SD: 50,91)
Median	84,79
MRT nach OP	n = 39
	1 - 315 Tage
Mittelwert	117,67 (SD: 83,69)
Median	104,00
Tumurlänge nach OP	n = 10
	5 - 74 mm
Mittelwert	32,16 (SD: 24,49)
Median	20,86

Länge der Syringomyelie nach OP	n = 26
	6,73 - 123,91 mm
Mittelwert	43,30 (SD: 30,83)
Median	39,31

3.1.3 Das chirurgische Vorgehen

Während der Operation wurde in fast zwei Drittel (62,7%) der Fälle der Ultraschallaspirator (CUSA®), in den übrigen Fällen ausschließlich der Dissektor verwendet. Sieben Patienten konnten mangels fehlender Angaben nicht ausgewertet werden.

Fast immer (95,7%) wählte der Operateur den medialen Zugang zum Rückenmark, wobei der Tumor selbst in den wenigsten Fällen (7,7% bei 52 auswertbaren Daten) bis zur Oberfläche reichte. Außerdem war er in 52,8% der Fälle scharf begrenzt, bei fünf Patienten lag hierzu keine Angabe vor. Bei drei Patienten wurde intraoperativ das Ligamentum dentate durchtrennt (5,9% bei 51 ausgewerteten OP-Berichten), und bei zwei Patienten wurde das Rückenmark anschließend zur Seite gewendet (3,9% bei gleichem Kollektiv). Bei 68,4% gelang es, den Tumor komplett zu resezieren. Dieses Urteil wurde nicht allein durch den Operateur, sondern auch durch den postoperativen radiologischen Befund bestätigt.

Tab. 8: Überblick über die operativen Bedingungen der Tumoren

Begrenzung des Tumors	n = 53
scharf	52,8%
Eintrittspunkt Myelon	n = 47
midline	95,7%
Lage des Tumors im Spinalkanal	n = 52
oberflächlich	7,7%
Lig. dentatum	n = 51
durchtrennt	5,9%
Myelon	n = 51
zur Seite verlagert	3,9%

Methode	n = 51
CUSA®	62,7%
Ausmaß Tumorresektion	n = 57
komplett	68,4%

3.1.4 Intraoperatives Monitoring

Hier konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, die seit dem Jahr 2007 operiert wurden (n=42, 74,1%), da vor diesem Zeitpunkt bei keinem der Betroffenen die intraoperative elektrophysiologische Messung archiviert war.

3.1.4.1 SEP

Sofern der Tumor zervikal lokalisiert war, wurden in allen 22 Fällen sowohl der N. medianus als auch der N. tibialis stimuliert. Allerdings fehlen in einem Fall die Latenzen des N. tibialis, in einem anderen sowohl Latenz als auch Amplitude des rechten N. tibialis. Von den neun zerviko-thorakalen Tumoren wurden in sechs Fällen über beiden Nerven Potentiale abgeleitet, in einem Fall fehlen die Amplitude und die Latenz des rechten N. tibialis, in einem anderen Fall liegen nur die linksseitigen Potentiale vor und im dritten Fall wurden die Potentiale nur für die obere Extremität abgeleitet. Von den zehn thorakalen Tumoren wurden in einem Fall keine SEP abgeleitet, in einem Fall Potentiale sowohl der oberen als auch der unteren Extremität und in den übrigen acht Fällen nur der N. tibialis. Auch bei den zwei thorako-lumbalen lokalisierten Tumoren wurde lediglich der N. tibialis stimuliert (Abb.).

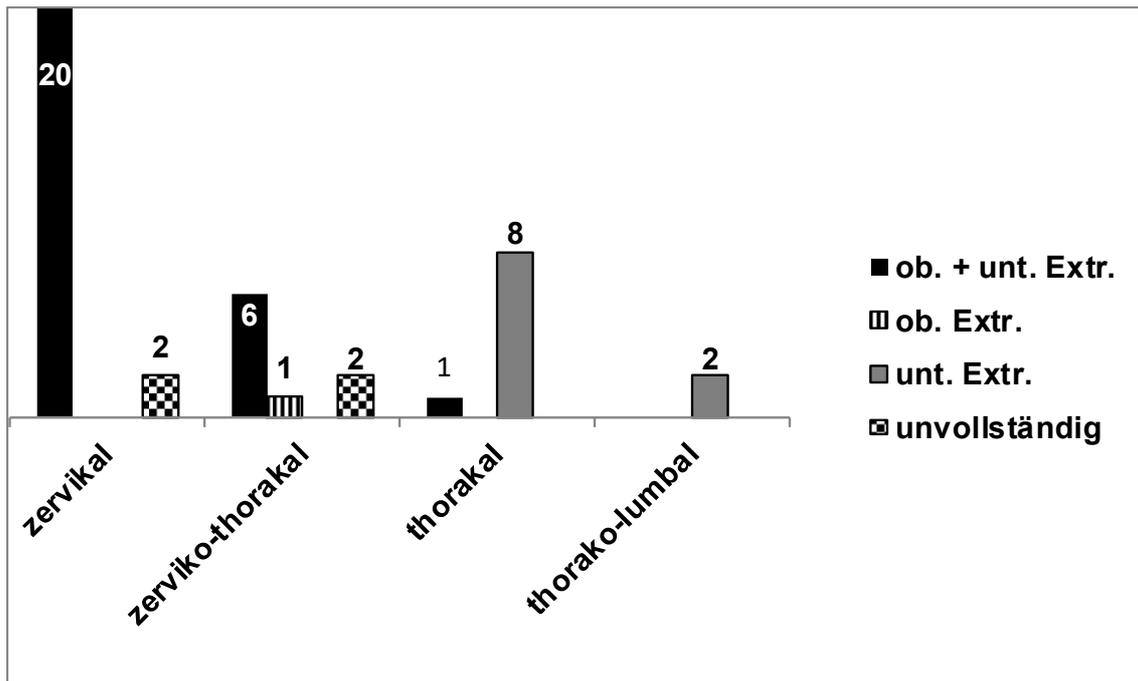


Abb. 6: SEP-Ableitungen bezogen auf die Tumorlokalisation

3.1.4.2 MEP

Die MEP wurden mit Ausnahme eines Patienten mit zervikal gelegenem Tumor immer abgeleitet, in 20 der 22 Tumoren auch bei jeweils allen drei o.g. Muskelgruppen. In einem Fall wurden nur die Potentiale in der unteren Extremität, in einem anderen Fall nur in der oberen Extremität abgeleitet. Bei den zerviko-thorakalen Tumoren wurden in acht Fällen Potentiale in allen Muskeln abgeleitet, in einem Fall fehlt die Latenz des linken M. abductor pollicis brevis. Neun der zehn thorakal lokalisierten Tumoren wurden ausschließlich in den Muskeln der unteren Extremität abgeleitet. In einem Fall fehlen die Werte für Latenz und Amplitude des M. tibialis anterior. Bei den zwei thorako-lumbal gelegenen Tumoren wurden ebenso nur die Potentiale in der unteren Extremität abgeleitet (Abb.).

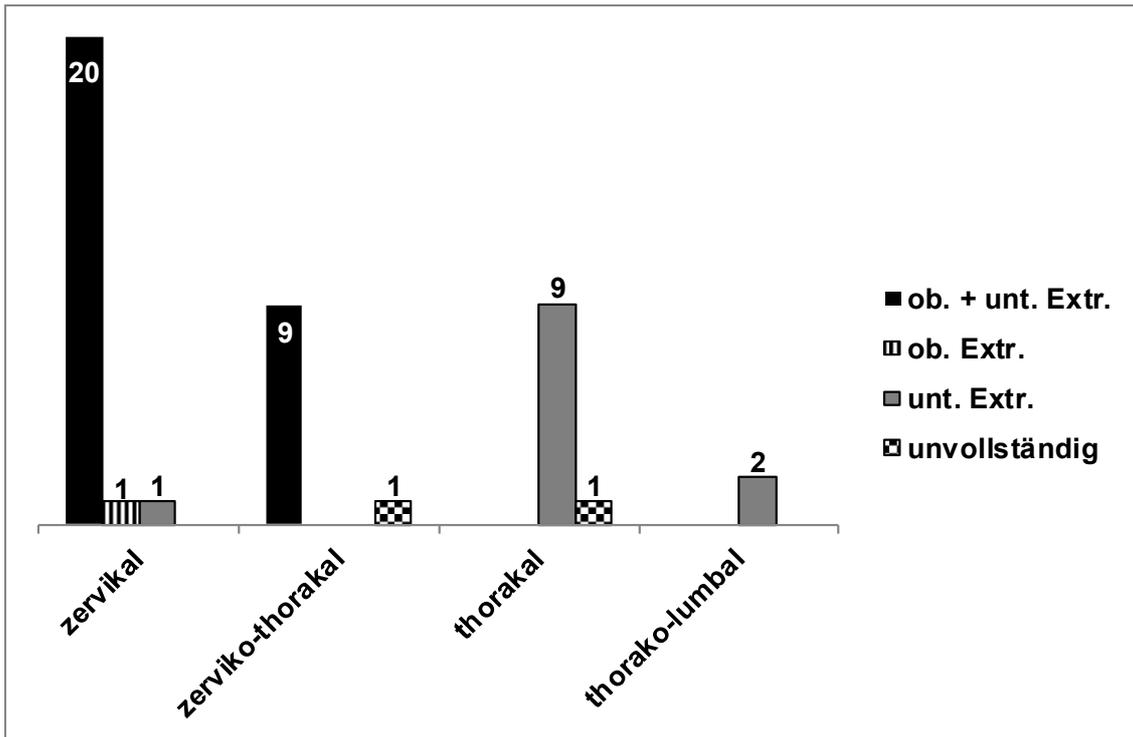


Abb. 7: MEP-Ableitungen bezogen auf die Tumorlokalisation

3.2 Verwendetes Scoring-System für funktionellen Outcome

Ein Vergleich der verschiedenen Skalen (siehe auch 2.2.1) zeigte keine signifikanten Unterschiede. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Skalen so aufgebaut sind, dass ein hoher Wert gutes Befinden widerspiegelt. Einzig die McCormick Skala verfährt umgekehrt. Die Durchschnittsberechnung des Scores über das Patientenkollektiv zu vier verschiedenen Zeitpunkten zeigt, dass die Beschwerden postoperativ verglichen mit der Ausgangssituation zunahm, sich aber bis zum ersten Kontrolltermin erholten bzw. sich im neurologischen Scoring-System von Klekamp und Samii sowie der Tübinger Skala sogar besser darstellten als präoperativ. Bis zum zweiten Kontrolltermin gelang nochmals eine Verbesserung, einzige Ausnahme hierbei ist die Bewertung durch die Tübinger Skala (Abb.).

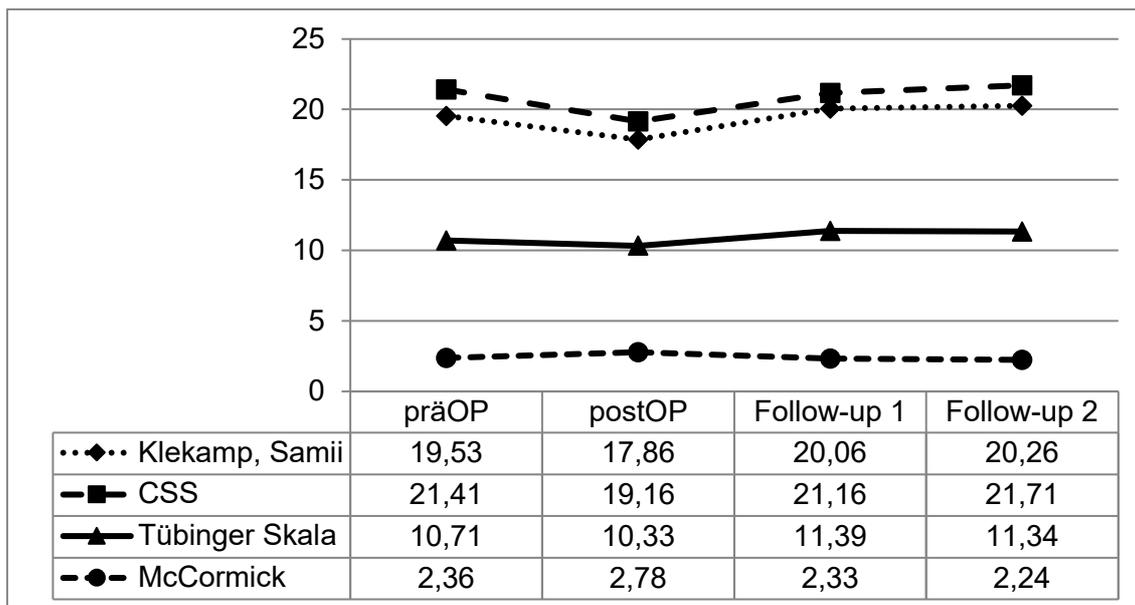


Abb. 8: Vergleich der klinischen Skalen anhand des arithmetischen Mittels zu vier Untersuchungszeitpunkten

3.3 Entwicklung des funktionellen Outcomes

Von den Patienten, die sich einer Operation unterzogen, war die Mehrheit neurologisch bzw. funktionell nur gering eingeschränkt. Nach dem Score von Klekamp und Samii hatten 60,3% Grad 4 oder 5, nur 6,9% Grad 1 oder 2.

Den Patienten wurde empfohlen, sich regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zu unterziehen. In der vorliegenden Arbeit wurden maximal zwei sog. Follow-up-Termine berücksichtigt, wovon der erste durchschnittlich 119,75 Tage (Median: 100 Tage), der zweite durchschnittlich 370,82 Tage (Median: 293,0 Tage) nach der Operation stattfand. Ein Teil der Patienten (n=7) nahm bereits den ersten Termin nicht wahr, ein weiterer Teil (n=13) verzichtete auf die zweite Kontrolluntersuchung in der Klinik für Neurochirurgie in Tübingen. Dies entspricht einem Verlust von 34,5% (n=20) zum Zeitpunkt des zweiten Termins (Abb.), der zum Teil damit zu erklären ist, dass sich einige Patienten nur zur Operation in Deutschland aufhielten und die Nachsorge in ihrem Heimatland in Anspruch nehmen wollten.

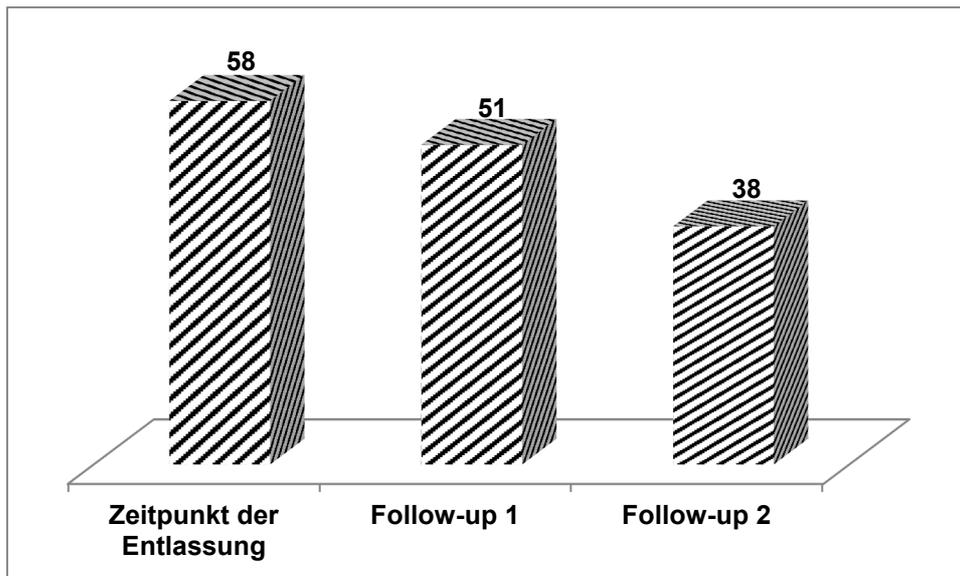


Abb. 9: Entwicklung der Anzahl des Patientenkollektivs von der Operation bis zum zweiten Kontrolltermin

Postoperativ verschlechterten sich die Patienten fast durchgehend um ca. einen Grad. 82,8% der Patienten waren nach der Operation in Grad 3 oder 4 einzustufen, 17,3% in Grad 1 oder 2. Auch der einzige neurologisch gänzlich unauffällige Patient verschlechterte sich. Bis zum ersten Kontrolltermin hatten die meisten Patienten ihren präoperativen Status wieder erreicht. Zwei Drittel konnten als Grad 4 eingestuft werden und waren demnach funktionell in einem nur leicht eingeschränkten Zustand. 9,8% entsprachen noch Grad 1 oder 2. Langfristig, d. h. nach durchschnittlich einem Jahr, hatte sich das Bild stabilisiert: die Mehrheit der Patienten war in einem guten funktionellen und neurologischen Zustand (68,4% Grad 4 oder 5, 21,1% Grad 3) und 10,5% der Patienten waren auf dem funktionell stark eingeschränkten Niveau von Grad 1 oder 2 (Tab.).

Tab. 9: Entwicklung des postoperativen Outcome im Verlauf

		Anzahl	Anzahl in %
Präoperativer Score	5	1	1,7%
	4	34	58,6%
	3	19	32,8%
	2	3	5,2%
	1	1	1,7%

Postoperativer Score	5	0	0,0%
	4	23	39,7%
	3	25	43,1%
	2	7	12,1%
	1	3	5,2%
Score zum Follow-up 1	5	2	3,9%
	4	35	68,6%
	3	9	17,6%
	2	4	7,8%
	1	1	2,0%
Score zum Follow-up 2	5	1	2,6%
	4	25	65,8%
	3	8	21,1%
	2	3	7,9%
	1	1	2,6%

Vor allem postoperativ kam es zu einer Verschlechterung und damit einer Umkehr des Verhältnisses von Grad 4- zu Grad 3-Patienten. Die Verschlechterung blieb meistens temporär: bereits beim ersten Follow-up hatten sich viele Patienten wieder weitgehend erholt (Abb.).

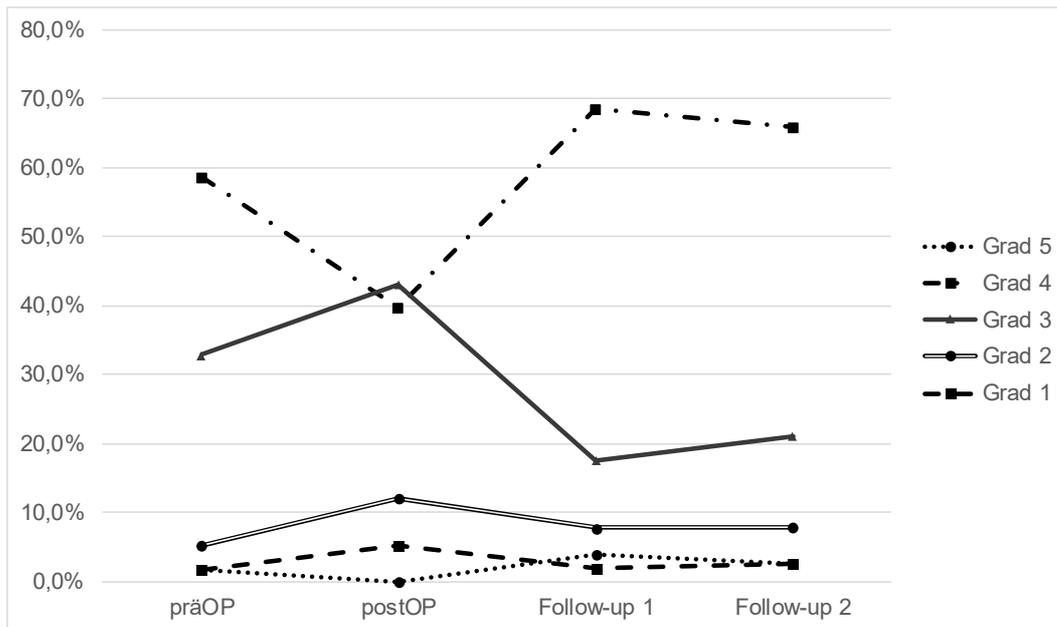


Abb. 10: Verlauf des funktionellen Outcome

3.4 Mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome

3.4.1 Geschlecht

3.4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Bei der vorliegenden Untersuchung bestanden zwar geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Tumorlokalisation (Männer mit im Verhältnis zur thorakalen Lage mehr zervikal gelegenen Tumoren), der Begrenzung des Tumors (Frauen häufiger mit scharf begrenzten Tumoren) sowie der Möglichkeit der kompletten Resektion desselben durch die Einschätzung des Operateurs (bei Frauen häufiger möglich), allerdings sind diese nicht signifikant.

3.4.1.2 Prä- und postoperatives Scoring nach Klekamp Samii

Der Verlauf des präoperativen Zustands bis zur Entlassung war bei Frauen signifikant schlechter als bei Männern ($p=0,017$). Bei Frauen ergab sich in der Mehrheit der Fälle (62,5%) eine Verschlechterung, verglichen mit nur 26,5% bei den Männern. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Ausgangssituation. Bis zum ersten Follow-up war bei 23,8% der Frauen eine Verbesserung zu verzeichnen, bei den Männern waren es bereits 53,3%. Auch im Langzeitverlauf, d.h. bis zum zweiten Follow-up empfanden deutlich mehr

Männer (47,8%) als Frauen (20,0%) eine Verbesserung ihrer Situation verglichen mit dem präoperativen Zustand.

Absolut betrachtet ergaben sich die folgenden Mittelwerte vom prä-operativen klinischen Bild bis zum zweiten Kontrolltermin.

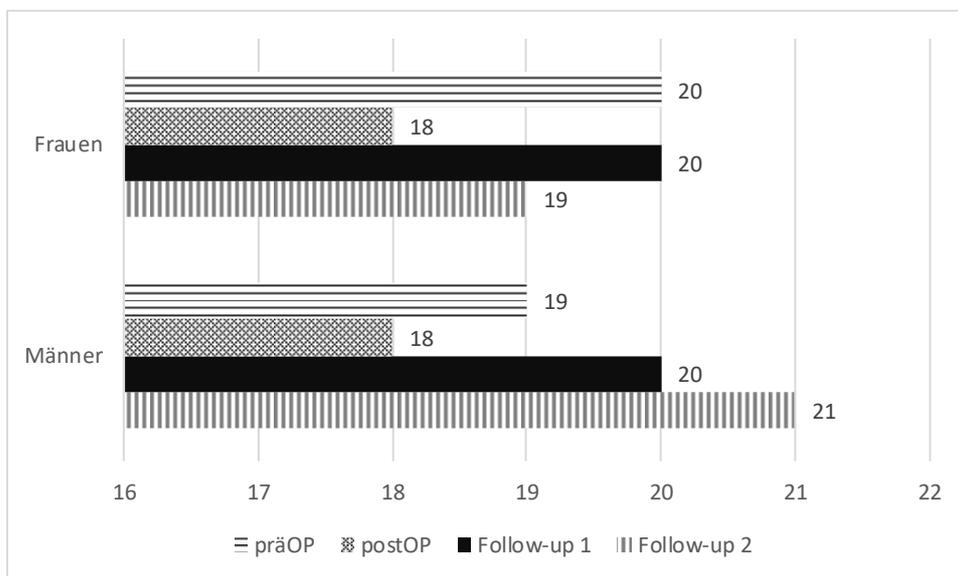


Abb. 11: Klinischer Verlauf bei Frauen und Männern im Score (Mittelwerte)

Hinsichtlich der einzelnen Variablen im Scoring von Klekamp und Samii unterschieden sich männliche und weibliche Untersuchte im Schmerzniveau, bei Sensibilitätsstörungen/Dysästhesien und der Gehfähigkeit, ohne dass diese Unterschiede signifikant waren. In der Motorik und bei der Blasen-/ Mastdarmfunktion waren die Unterschiede marginal.

3.4.1.2.1 Variable Schmerz

Vor der Operation waren mehr Frauen (45,8%) als Männer (35,5%) schmerzfrei. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnten die weiblichen Patienten ihre Schmerzen unter Medikation besser kontrollieren (70,8% verglichen mit 50,0% der Männer). Beim ersten Follow-up gaben beide Gruppen etwa zur Hälfte Schmerzfreiheit an, dies verschlechterte sich aber bis zum zweiten Follow-up. Hier waren 26,7% der Frauen und 47,8% der Männer schmerzfrei. 46,7% der Frauen nahmen Schmerzmedikamente, verglichen mit 26,1% der Männer (Tab.)

Tab. 10: Geschlechtsspezifischer Vergleich bzgl. der Variablen Schmerz

Schmerzzustand		Männer	Frauen
Präoperativ	unzureichend unter Medikation	55,9%	45,8%
	ausreichend unter Medikation	5,9%	0,0%
	leichter Schmerz, keine Medikation	2,9%	8,3%
	kein Schmerz	35,3%	45,8%
Postoperativ	ausreichend unter Medikation	50,0%	70,8%
	leichter Schmerz, keine Medikation	14,7%	12,5%
	kein Schmerz	35,3%	16,7%
Follow-up 1	unzureichend unter Medikation	3,3%	14,3%
	ausreichend unter Medikation	20,0%	19,0%
	leichter Schmerz, keine Medikation	23,3%	19,0%
	kein Schmerz	53,3%	47,6%
Follow-up 2	starke Schmerzen trotz Medikation	0,0%	6,7%
	unzureichend unter Medikation	8,7%	20,0%
	ausreichend unter Medikation	17,4%	20,0%
	leichter Schmerz, keine Medikation	26,1%	26,7%
	kein Schmerz	47,8%	26,7%

3.4.1.2.2 Variable Sensibilität

Vor der Operation bestanden bei 41,6% der Frauen keine Sensibilitätsstörungen, verglichen mit 26,5% bei den Männern. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren bei 62,5% der Frauen signifikante Sensibilitätsstörungen (ohne Einschränkungen der Funktion) aufgetreten, jedoch nur bei 41,2% der Männer (Tab.).

Während beim ersten Follow-up die Mehrheit beider Geschlechter keine (signifikanten) Störungen angab (53,4% Männer, 61,9% Frauen) gab es langfristig keine Frau ohne Störungen, allerdings 53,3% ohne signifikante Ausfälle und 46,7% mit signifikanten Ausfällen, davon knapp die Hälfte mit Funktionseinschränkungen (Männer: 69,6% ohne (signifikante) Ausfälle, 30,3% mit ernsteren Einschränkungen).

Tab. 11: Geschlechtsspezifischer Vergleich bzgl. der Variablen Sensibilität

Sensibilitätsstörungen		Männer	Frauen
Präoperativ	starke Funktionseinschränkungen	2,9%	0,0%
	leichte Funktionseinschränkungen	11,8%	4,2%
	signifikant, ohne Einschränkungen	58,8%	54,2%
	vorhanden, aber nicht signifikant	11,8%	33,3%
	keine	14,7%	8,3%
Postoperativ	starke Funktionseinschränkungen	2,9%	4,2%
	leichte Funktionseinschränkungen	17,6%	0,0%
	signifikant, ohne Einschränkungen	41,2%	62,5%
	vorhanden, aber nicht signifikant	35,3%	29,2%
	keine	2,9%	4,2%

Follow-up 1	starke Funktionseinschränkungen	3,3%	0,0%
	leichte Funktionseinschränkungen	10,0%	4,8%
	signifikant, ohne Einschränkungen	33,3%	33,3%
	vorhanden, aber nicht signifikant	46,7%	57,1%
	keine	6,7%	4,8%
Follow-up 2	starke Funktionseinschränkungen	4,3%	0,0%
	leichte Funktionseinschränkungen	4,3%	20,0%
	signifikant, ohne Einschränkungen	21,7%	26,7%
	vorhanden, aber nicht signifikant	60,9%	53,3%
	keine	8,7%	0,0%

3.4.1.2.3 Variable Gehfähigkeit

Auch die Gehfähigkeit stellte sich bei Frauen vor der Operation besser dar als bei Männern: 91,7% waren ohne Gangstörung bzw. mit nur leichten Einschränkungen, aber nicht auf Hilfe angewiesen (Männer: 85,7%). Zum Zeitpunkt der Entlassung waren 41,7% der Frauen nur mit Hilfe mobil, 12,5% konnten nur mit Hilfe stehen (Männer: jeweils 32,4% unsicher bzw. mobil mit Hilfe, 8,8% plegisch). Bis zum ersten Follow-up waren 71,4% der Frauen ohne Gangstörung bzw. mit nur leichten Einschränkungen, dies verbesserte sich zum Zeitpunkt des zweiten Follow-up auf 73,3% (Männer zum 1. Follow-up: 73,3%, zum 2. Follow-up: 78,2%) (Tab.).

Tab. 12: Geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. der Variablen Gehfähigkeit

Gehfähigkeit		Männer	Frauen
Präoperativ	plegisch	2,9%	0,0%
	einige Schritte mit Hilfe	2,9%	0,0%
	mobil mit Hilfe	8,8%	8,3%
	unsicher, keine Hilfe nötig	41,2%	66,7%
	normal	44,1%	25,0%
Postoperativ	plegisch	8,8%	0,0%
	Stehen mit Hilfe	2,9%	12,5%
	einige Schritte mit Hilfe	5,9%	0,0%
	mobil mit Hilfe	32,4%	41,7%
	unsicher, keine Hilfe nötig	32,4%	25,0%
	normal	17,6%	20,8%
Follow-up 1	plegisch	3,3%	0,0%
	Stehen mit Hilfe	3,3%	4,8%
	einige Schritte mit Hilfe	3,3%	4,8%
	mobil mit Hilfe	16,7%	19,0%
	unsicher, keine Hilfe nötig	40,0%	38,1%
	normal	33,3%	33,3%
Follow-up 2	Stehen mit Hilfe	4,3%	0,0%
	mobil mit Hilfe	17,4%	26,7%
	unsicher, keine Hilfe nötig	30,4%	33,3%
	normal	47,8%	40,0%

3.4.2 Alter

Bei den Patienten ab 60 Jahren war der Anteil derer am größten, die sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verschlechterung zu verzeichnen hatten (71,4%) als auch langfristig keine Verbesserung bemerkten. Bei 80% war der Zustand zum zweiten Follow-up Termin unverändert im Vergleich zum Ausgangszustand vor der Operation.

Dahingegen gab es in der jungen Zielgruppe (bis 29 Jahre) langfristig keine Verschlechterung, sondern entweder eine Verbesserung oder eine unveränderte Situation.

Dass in dieser Studie keine starke Korrelation zwischen dem Alter und schlechterem Outcome bestand (Spearman's $\rho = -0,269$ zwischen Alter bei der OP und absolutem postoperativem Score) zeigt der Umstand, dass die 50-59-Jährigen langfristig zu 66,7% Verbesserung angaben, die 40-49-Jährigen zu 36,4% und die 30-39-Jährigen zu 14,3%.

Ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen den Altersclustern und dem absoluten Score vor der Operation ($p = 0,004$) sowie dem Zeitpunkt der Entlassung ($p = 0,038$), den empfundenen Sensibilitätsstörungen vor der Operation ($p = 0,006$) sowie den Blasen-/Mastdarmlstörungen zum Zeitpunkt der Entlassung ($p = 0,007$). In diesen Bereichen haben die Älteren jeweils ein schlechteres Ergebnis.

3.4.3 Kranialer Tumor

Die Patienten, bei denen zusätzlich zum intramedullären Ependymom ein kranialer Tumor diagnostiziert wurde, hatten sich zum Zeitpunkt der Entlassung zu 58,3% verschlechtert, bei 33,3% von ihnen war die Situation unverändert. Langfristig war bei der Mehrheit der Zustand unverändert (66,7%) und bei 33,3% eine Verschlechterung zu verzeichnen. Eine Verbesserung zum präoperativen Zustand gab es nicht.

Bei einer knappen Mehrheit (52,4%) der Patienten mit ausschließlich intramedullärem Befall war die Situation postoperativ unverändert, während es bei 42,9% zu einer Verschlechterung kam. Bis zum zweiten Follow-up verzeichneten jedoch 31,3% eine Verbesserung, 25,0% hatten sich verschlechtert (Tab.).

Tab. 13: Postoperativer Outcome bei Patienten mit und ohne kranialem Tumor

Kranialer Tumor		nein	ja
Präoperativer zu postoperativem Outcome	unverändert	52,4%	33,3%
	Verbesserung	4,8%	8,3%
	Verschlechterung	42,9%	58,3%
	unverändert	31,6%	41,7%
	Verbesserung	47,4%	16,7%

Präoperativer Outcome zu Follow-up 1	Verschlechterung	21,1%	41,7%
Präoperativer Outcome zu Follow-up 2	unverändert	43,8%	66,7%
	Verbesserung	31,3%	0,0%
	Verschlechterung	25,0%	33,3%

Signifikant schlechter stellte sich die Situation für Patienten mit vorhandenem kranialen Tumor dar bei dem absoluten Score zum ersten Follow-up ($p=0,014$), der motorischen Einschränkungen sowohl postoperativ ($p=0,014$) als auch zum ersten Follow-up ($p=0,005$) und bei der Gehfähigkeit zum ersten Follow-up ($p=0,043$).

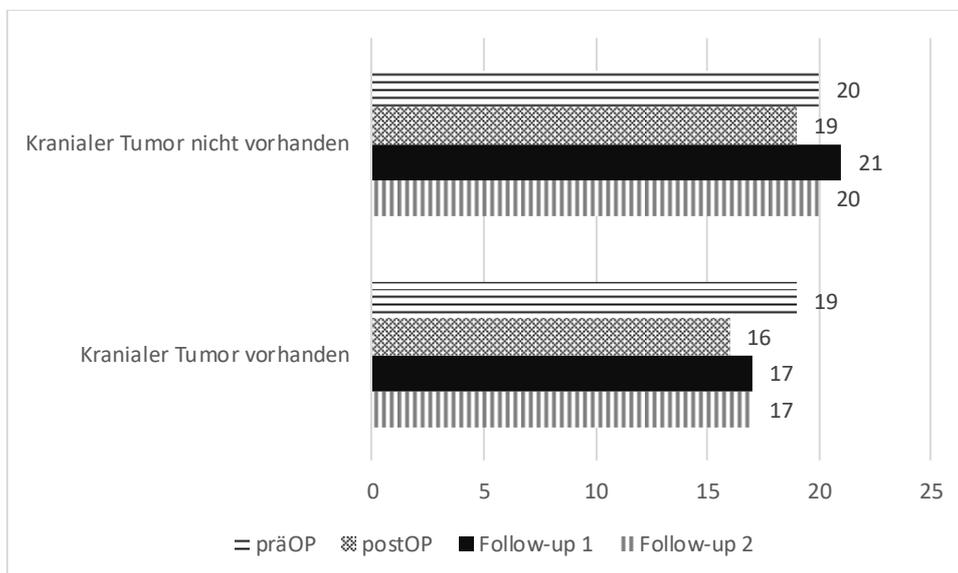


Abb. 12: Klinische Veränderung bei kranialem Tumor vs. nicht kranialem Tumor (Mittelwerte)

3.4.4 Abgrenzbarkeit des Tumors

Im Vergleich der Patienten, deren Ependymom scharf abgrenzbar war, mit denjenigen, bei denen die exakten Grenzen intraoperativ nicht erkennbar waren, ergab sich sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch zum ersten Follow-up ein ähnliches Bild. Langfristig kam es bei den Patienten mit scharf begrenztem Tumor zu 44,4% zu einer klinischen Verbesserung. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Schmerzsituation zum Zeitpunkt der Entlassung ($p=0,030$) sowie der Gehfähigkeit zum Zeitpunkt der Entlassung und

zum ersten Follow-up ($p=0,037$ bzw. $p=0,017$). In der Gruppe der Patienten, bei denen der Tumor nicht scharf abgrenzbar war, empfanden 37,5% eine klinische Verbesserung zum zweiten Follow-up. Ein scharf abgrenzbarer Tumor bedeutete damit weniger Schmerzen und bessere Gehfähigkeit.

3.4.5 Möglichkeit der kompletten Resektion

Die Möglichkeit der kompletten Tumorresektion korrelierte signifikant mit der Abgrenzbarkeit des Tumors ($p=0,001$ nach Spearman).

In den Fällen, in denen eine Komplettresektion des Ependymoms möglich war, ergab sich bis zum zweiten Follow-up bei 35,7% eine Verbesserung ihres klinischen Bildes. Der Anteil lag bei den teilresezierten Tumoren mit 44,4% zwar höher, erreichte aber keine Signifikanz. 16,7% dieser Patienten empfanden bereits zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verbesserung.

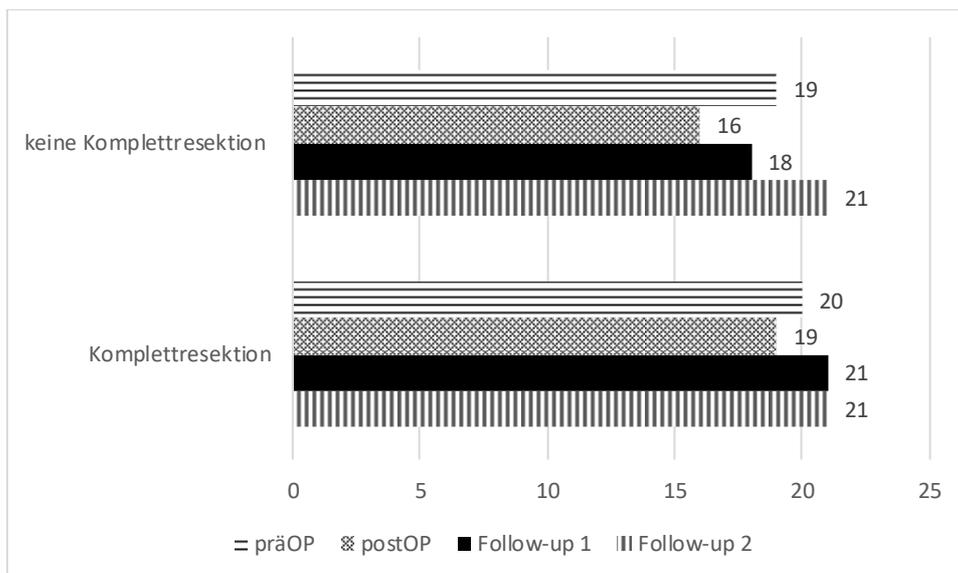


Abb. 13: Klinischer Outcome bei kompletter Resektion des Tumors vs. nicht kompletter Resektion (Mittelwerte)

Signifikant besserer Outcome ergab sich für die Patienten mit kompletter Resektion ihres Tumors hinsichtlich des absoluten Scores zum Zeitpunkt der Entlassung und zum ersten Follow-up, der Motorik und der Gehfähigkeit postoperativ und derselben Parameter zum ersten Follow-up, nicht aber langfristig (Tab.)

Tab. 14: Variablen mit signifikant besserem kurzfristigem Outcome nach Komplettresektion

	Signifikanz im Mann-Whitney U Test
Klekamp-Samii Score (abs.) postoperativ Follow-up 1	p=0,010 p=0,004
Motorik postoperativ Follow-up 1	p=0,008 p=0,001
Gefähigkeit postoperativ Follow-up 1	p=0,019 p=0,004

Demgegenüber stand ein signifikant schlechterer Outcome für die Patienten mit kompletter Resektion ihres Tumors hinsichtlich ihrer nach ca. einem Jahr bestehenden Schmerzsituation (Tab.).

Tab. 15: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei Komplettresektion

	Signifikanz im Fisher's-Exakt-Test
Klekamp-Samii Score Schmerzsituation Follow-up 2	p=0,037

3.4.6 Tumorlokalisierung

Bei den meisten Patienten (79,3%) wurde das Ependyom zervikal oder thorakal diagnostiziert. Aus diesem Grund wurden hinsichtlich des Outcomes nur diese beiden Lagen verglichen. Mischlokalisationen (zerviko-thorakal und thorakolumbal) blieben unberücksichtigt wegen der zu geringen Fallzahl.

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich ein ähnliches Bild beider Gruppen: 41,4% der Patienten mit zervikal gelegenem Tumor und 52,9% derer mit thorakalem Tumor verzeichneten eine Verschlechterung. Langfristig bestand bei zervikaler Lage in 14,3% der Fälle eine Verschlechterung, wohingegen 52,4% verbesserten Outcome angaben. Dies war bei den thorakalen Tumoren anders:

die Patienten gaben zum zweiten Follow-up zu 40,0% eine Verschlechterung und zu 10,0% eine Verbesserung an.

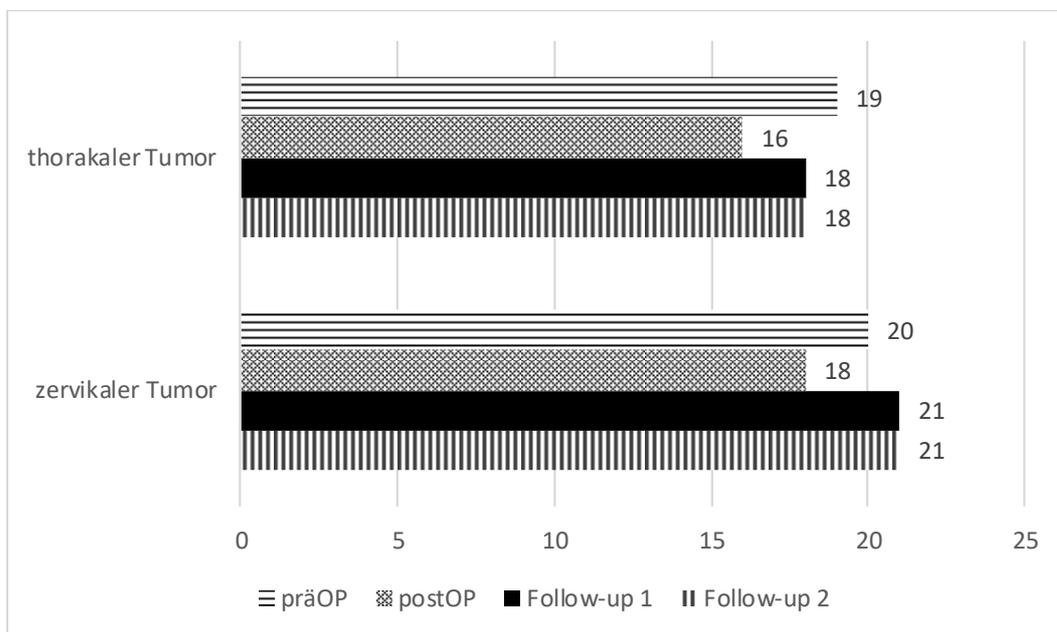


Abb. 14: Klinischer Outcome nach Tumorlokalisierung (Mittelwerte)

Signifikante Unterschiede bei zervikal lokalisiertem Tumor ergaben sich beim absoluten Klekamp-Samii-Score, bei der Gehfähigkeit und der Blasen-/ Mastdarmfunktion jeweils zum ersten und zweiten Follow-up (Tab.).

Tab. 16: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei thorakaler Lage

	Signifikanz im Fisher's-Exakt-Test
Klekamp-Samii Score (abs.)	
Follow-up 1	p=0,034
Follow-up 2	p=0,031
Gehfähigkeit	
Follow-up 1	p=0,045
Follow-up 2	p=0,031
Blasen-/Mastdarmfunktion	
Follow-up 1	p=0,011
Follow-up 2	p=0,043

3.4.7 Neurofibromatose Typ II

Zum Zeitpunkt der Entlassung ergab sich ein deutlich schlechteres Bild bei den Patienten mit Diagnose NF Typ II. 72,7 % von ihnen empfanden eine Verschlechterung ihrer Situation, dieser Anteil reduzierte sich bis zum zweiten Follow-up auf 28,6%. Für alle anderen (71,4%) war der Zustand langfristig unverändert. In der Gruppe der Patienten ohne Diagnose der NF Typ II vermerkten langfristig 45,2% eine Verbesserung und 22,6% eine Verschlechterung gegenüber dem präoperativen Zustand.

Die folgende Graphik lässt die Unterschiede beider Gruppen erkennen, wobei Patienten mit NF Typ II sowohl postoperativ als auch zum Zeitpunkt beider Kontrolltermine im Mittel über schlechtere absolute Scores verfügten (Abb.).

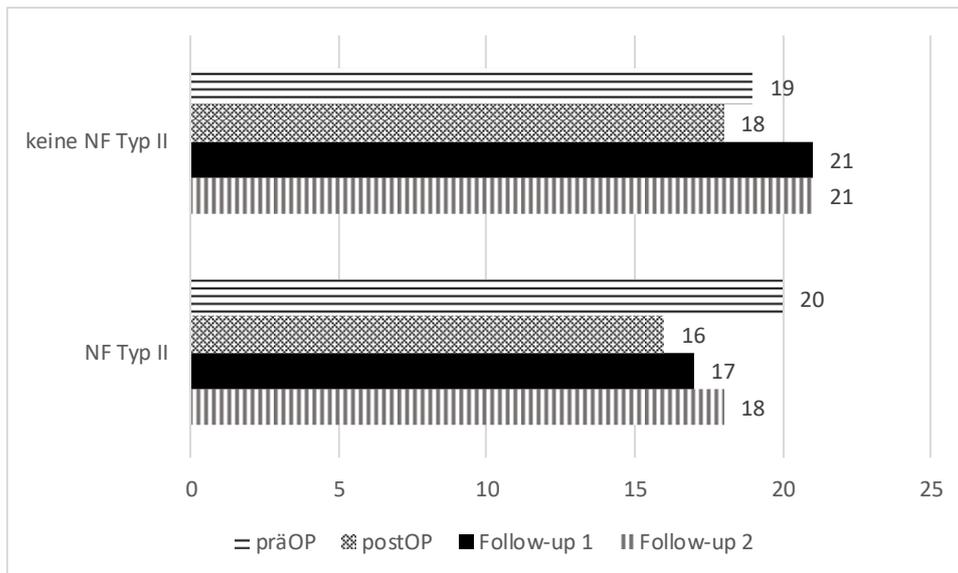


Abb. 15: Vergleich der absoluten Scores (Mittelwerte) bei Patienten mit/ohne NF Typ II

Ein signifikant schlechterer Outcome konnte bei den Patienten mit NF Typ II bei folgenden Parametern ausgemacht werden: absoluter Klekamp-Samii-Score zum ersten Follow-up Termin, Motorik zum Zeitpunkt der Entlassung, Motorik und Gehfähigkeit jeweils zum ersten und zweiten Follow-up. Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen deutlich im Verlauf von prä- zu postoperativem Befinden (Tab.).

Tab. 17: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei NF Typ II

	Signifikanz im Mann-Whitney U Test
Klekamp-Samii Score (abs.) zum 2. Follow-up	p=0,012
Motorik post-operativ	p=0,014
zum 1. Follow-up	p=0,003
zum 2. Follow-up	p=0,042
Gangbild zum 1. Follow-up	p=0,018
zum 2. Follow-up	p=0,019
Präoperativer zu postoperativem Outcome	p=0,018

3.4.8 Syringomyelie

Bei den Patienten, bei denen zusätzlich zum Ependymom eine Syrinx bestand, empfanden langfristig 41,9% eine Verbesserung ihrer Situation und 35,5% eine unveränderte Lage. Demgegenüber stehen 14,3% der Patienten ohne Syrinx mit einer Verbesserung und 57,1% mit unveränderter Situation. Wenn keine Syrinx vorhanden war, stellte sich die Situation deutlich häufiger verschlechtert gegenüber der Ausgangssituation dar, und zwar bereits zum Zeitpunkt der Entlassung und zum ersten Follow-up (jeweils 50,0%). In der Gruppe der Patienten mit Syrinx betrug der Anteil derer mit Verschlechterung postoperativ 39,1% und zum ersten Follow-up noch 19,5%.

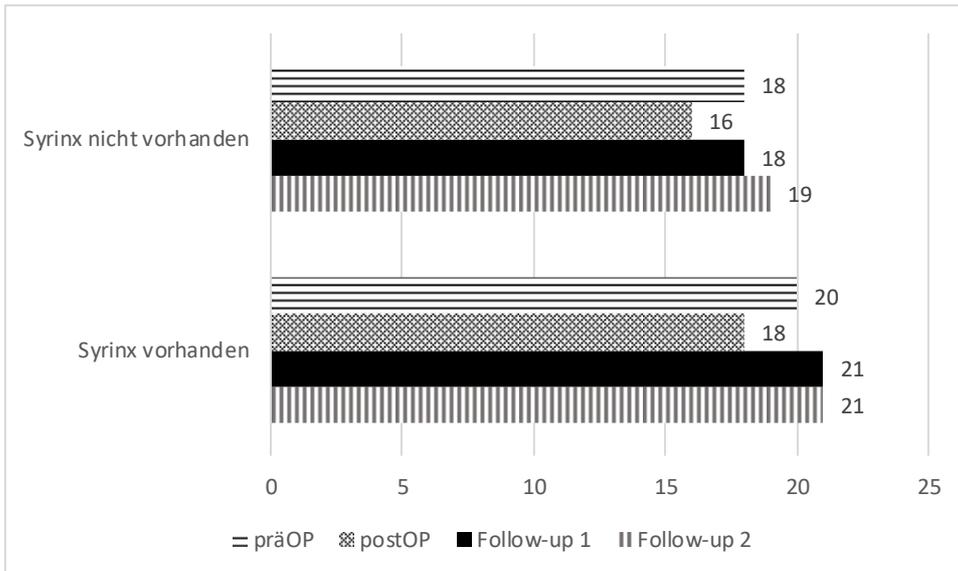


Abb. 16: Klinischer Outcome bei Patienten mit bzw. ohne Syrinx (Mittelwerte)

Bei den Patienten ohne Syrinx konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden bezüglich eines schlechteren Outcomes bei dem absoluten Score zum ersten Follow-up, der Sensibilität prä- und postoperativ, der Blasen-/ Mastdarmfunktion zum ersten Follow-up sowie der Motorik präoperativ und zum ersten Follow-up (Tab.).

Tab. 18: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei Nicht-Syrinx-Patienten

	Signifikanz im Mann-Whitney U Test
Klekamp-Samii Score (abs.) Follow-up 1	p=0,031
Sensibilität präoperativ	p=0,004
postoperativ	p=0,029
Blasen-/Mastdarmfunktion Follow-up 1	p=0,036
Motorik präoperativ	p=0,033
Follow-up 1	p=0,016

3.4.9 Parameter ohne Signifikanz

Über die dargestellten Variablen hinaus wurden folgende Tumor- bzw. Patientencharakteristika untersucht, für die kein Zusammenhang mit dem postoperativen Outcome gezeigt werden konnte:

- WHO-Grad
- Rezidivsituation nach der Operation

3.5 Einfluss der Tumorgröße auf den postoperativen Outcome

Es bestand eine negative Korrelation zwischen der Länge des Tumors und dem absoluten präoperativen Score ($r_s = -0,424$), d.h. je länger der Tumor, desto niedriger der Score. Dies entspricht nach Cohen einem mittleren Effekt [14]. Die Korrelation ist statistisch signifikant ($p = 0,005$), wobei das Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,180$ gering ist. Dies bedeutet, dass sich der präoperative Score als abhängige Variable nur zu 18,0% aus der Tumurlänge erklären lässt bzw. die Tumurlänge keine gute Variable ist, um den präoperativen Score vorherzusagen. Im Einzelnen bestanden für die folgenden Variablen des Score Korrelationen (Tab.): Sensibilität, Motorik und Gehfähigkeit.

Tab. 19: Zusammenhang zwischen der Tumurlänge und den einzelnen präoperativen Score-Variablen

	Spearman's rho r_s	Bestimmtheitsmaß R^2	Signifikanz p
Schmerz	0,028	0,001	0,858
Sensibilität	-0,409	0,167	0,007
Motorik	-0,308	0,144	0,013
Gehfähigkeit	-0,416	0,173	0,006
Blasen-/Mastdarmfunktion	-0,223	0,050	0,156

Beim postoperativen Score bestand weder mit der Tumurlänge noch mit dem relativen Tumordurchmesser eine Korrelation zum postoperativen Outcome. Daneben konnte auch kein Zusammenhang gezeigt werden zwischen der Größe des Tumors und den intraoperativ gemessenen evozierten Potentialen.

3.6 Einfluss der intraoperativen Signale

3.6.1 SEP Latenz und Amplitude bei Männern und Frauen

Zwischen Frauen und Männern ergab sich bezüglich der Latenzen ein teilweise unterschiedliches Bild. Bei den weiblichen Patienten kam es unter der Operation häufiger zu einem kompletten Ausfall des Signals als bei Männern. Insgesamt waren die Signale des N. medianus besser als die des N. tibialis, weil sich nur bei ersterem auch Verbesserungen zeigten.

Die Amplitude der SEP des N. medianus blieb in der Mehrheit unverändert (54,8% links, 63,3% rechts), ohne nennenswerte Unterschiede zwischen Frauen und Männern, wohingegen die Amplitude des N. tibialis in der Mehrheit besser wurde (40,0% links, 54,1% rechts).

Da die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der intraoperativ sensibel evozierten Potentiale nicht signifikant waren, wird im Folgenden auf die differenzierte Betrachtung verzichtet.

3.6.2 SEP-Latenzveränderung und postoperativer Outcome

Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verschlechterung ihrer Situation empfanden, waren die Latenzen bei den SEP intraoperativ zum Großteil unverändert. Bei ca. einem Drittel waren die Signale des N. tibialis komplett ausgefallen (links: 33,3%, rechts: 30,8%). Ein Komplettausfall beim N. medianus ereignete sich seltener (links: 15,4%, rechts: 16,7%) (Tab.).

Tab. 20: Postoperativer Outcome bei Veränderung der SEP Latenzen

SEP Latenz		Vergleich prä- zu post-operativem Outcome		
		unverändert	besser	schlechter
N. medianus links	unverändert	81,3%	50,0%	76,9%
	Verbesserung	0,0%	0,0%	7,7%
	Verschlechterung	12,5%	50,0%	0,0%
	Komplettausfall	6,3%	0,0%	15,4%
N. medianus rechts	unverändert	87,5%	50,0%	75,0%
	Verbesserung	6,3%	0,0%	8,3%
	Verschlechterung	6,3%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	0,0%	50,0%	16,7%
N. tibialis links	unverändert	59,1%	50,0%	66,7%
	Verbesserung	4,5%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	22,7%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	13,6%	50,0%	33,3%
N. tibialis rechts	unverändert	71,4%	0,0%	61,5%
	Verbesserung	0,0%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	9,5%	50,0%	7,7%
	Komplettausfall	19,0%	50,0%	30,8%

Bei den Patienten, die auch zum zweiten Follow-up noch eine Verschlechterung ihrer Situation empfanden, war nie das SEP Signal des N. medianus erloschen, allerdings zu 33,3% (links) bzw. 50,0% (rechts) das Signal des N. tibialis. Eine langfristige Verbesserung zeigte sich am häufigsten bei intraoperativ unveränderten Signalen (Tab.).

Tab. 21: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der SEP Latenzen

SEP Latenz		Vergleich präoperativer Status zu Follow-up 2		
		unverändert	besser	schlechter
N. medianus links	unverändert	88,9%	66,7%	80,0%
	Verbesserung	0,0%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	0,0%	22,2%	20,0%
	Komplettausfall	11,1%	11,1%	0,0%
N. medianus rechts	unverändert	75,0%	77,8%	100,0%
	Verbesserung	12,5%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	0,0%	11,1%	0,0%
	Komplettausfall	12,5%	11,1%	0,0%
N. tibialis links	unverändert	66,7%	72,7%	66,7%
	Verbesserung	0,0%	9,1%	0,0%
	Verschlechterung	22,2%	18,2%	0,0%
	Komplettausfall	11,1%	0,0%	33,3%
N. tibialis rechts	unverändert	62,5%	90,0%	33,3%
	Verbesserung	0,0%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	12,5%	10,0%	16,7%
	Komplettausfall	25,0%	0,0%	50,0%

3.6.3 SEP Amplitudenveränderung und postoperativer Outcome

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verschlechterung empfanden, waren die Amplituden bei den SEP des N. medianus meistens unverändert (61,5% links, 58,3% rechts) oder verbessert (23,1% links, 25,0% rechts). Dagegen waren die Signale des N. tibialis vergleichsweise häufig komplett ausgefallen (links: 37,5%, rechts 42,9%). Beim N. medianus war das seltener der Fall (links: 15,4%, rechts: 16,7%) (Tab.).

Tab. 22: Postoperativer Outcome bei Veränderung der SEP Amplituden

SEP Amplitude		Vergleich prä- zu postoperativem Outcome		
		unverändert	besser	schlechter
N. medianus links	unverändert	56,3%	0,0%	61,5%
	Verbesserung	37,5%	50,0%	23,1%
	Verschlechterung	0,0%	50,0%	0,0%
	Komplettausfall	6,3%	0,0%	15,4%
N. medianus rechts	unverändert	75,0%	0,0%	58,3%
	Verbesserung	25,0%	50,0%	25,0%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	0,0%	50,0%	16,7%
N. tibialis links	unverändert	31,8%	0,0%	43,8%
	Verbesserung	54,5%	50,0%	18,8%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	13,6%	50,0%	37,5%
N. tibialis rechts	unverändert	9,5%	0,0%	14,3%
	Verbesserung	61,9%	50,0%	42,9%
	Verschlechterung	9,5%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	19,0%	50,0%	42,9%

Langfristig war bei den Patienten, die eine Verschlechterung ihrer Situation empfanden, nie das SEP Signal des N. medianus erloschen, allerdings zu 33,3% (links) bzw. 50,0% (rechts) das Signal des N. tibialis.

Bei denjenigen, die beim zweiten Follow-up eine Verbesserung empfanden, waren die Amplituden des N. medianus zum Großteil unverändert (55,6% links, 77,8% rechts), die des N. tibialis verbessert (54,5% links, 60,0% rechts) (Tab.).

Tab. 23: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der SEP Amplituden

SEP Amplitude		Vergleich präoperativer Status zu Follow-up 2		
		unverändert	besser	schlechter
N. medianus links	unverändert	66,7%	55,6%	40,0%
	Verbesserung	22,2%	33,3%	40,0%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	20,0%
	Komplettausfall	11,1%	11,1%	0,0%
N. medianus rechts	unverändert	62,5%	77,8%	40,0%
	Verbesserung	25,0%	11,1%	60,0%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	12,5%	11,1%	0,0%
N. tibialis links	unverändert	30,0%	45,5%	33,3%
	Verbesserung	50,0%	54,5%	33,3%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	20,0%	0,0%	33,3%
N. tibialis rechts	unverändert	0,0%	30,0%	16,7%
	Verbesserung	55,6%	60,0%	33,3%
	Verschlechterung	11,1%	10,0%	0,0%
	Komplettausfall	33,3%	0,0%	50,0%

3.6.4 MEP Latenz und Amplitude bei Männern und Frauen

Intraoperativ waren die Signale des M. abductor pollicis brevis in den meisten Fällen unverändert auf beiden Seiten, ohne größere Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Dasselbe gilt für den M. tibialis anterior und den M. abductor hallucis, bei dem die Latenzen insgesamt zu ca. zwei Dritteln unverändert blieben.

Die Amplitude beim M. abductor pollicis brevis blieb mehrheitlich unverändert bzw. verbesserte sich intraoperativ. Beim M. tibialis anterior war das Bild gemischt. Neben jeweils ca. einem Drittel unveränderten bzw. verbesserten Signalen kam es links in 25,0% der Fälle zu einem kompletten Ausfall. Die

Amplituden des M. abductor hallucis blieben beidseits intraoperativ mehrheitlich unverändert bzw. verbesserten sich.

Da die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der intraoperativ motorisch evozierten Potentiale nicht signifikant waren, wird im Folgenden auf die differenzierte Betrachtung verzichtet.

3.6.5 MEP Latenzveränderung und postoperativer Outcome

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verschlechterung empfanden, waren die Latenzen bei den MEPs zum Großteil unverändert. Dies betrifft den M. abductor pollicis brevis (links und rechts jeweils 83,3%) und den M. abductor hallucis (62,5% links, 68,8% rechts). Die Antwort des M. tibialis anterior war mehrheitlich ausgefallen (43,8%) bzw. unverändert (37,5% links, 53,3% rechts) (Tab.).

Tab. 24: Postoperativer Outcome bei Veränderung der MEP Latenzen

MEP Latenz		Vergleich prä- zu post-operativem Outcome		
		unverändert	besser	schlechter
M. abductor pollicis brevis links	unverändert	86,7%	0,0%	83,3%
	Verbesserung	0,0%	100,0%	8,3%
	Verschlechterung	13,3%	0,0%	8,3%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%
M. abductor pollicis brevis rechts	unverändert	87,5%	0,0%	83,3%
	Verbesserung	12,5%	100,0%	16,7%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%
M. tibialis anterior links	unverändert	78,3%	0,0%	37,5%
	Verbesserung	4,3%	0,0%	12,5%
	Verschlechterung	8,7%	0,0%	6,3%
	Komplettausfall	8,7%	100,0%	43,8%

M. tibialis anterior rechts	unverändert	78,3%	0,0%	53,3%
	Verbesserung	8,7%	0,0%	20,0%
	Verschlechterung	8,7%	0,0%	13,3%
	Komplettausfall	4,3%	100,0%	13,3%
M. abductor hallucis links	unverändert	73,9%	0,0%	62,5%
	Verbesserung	8,7%	100,0%	0,0%
	Verschlechterung	8,7%	0,0%	12,5%
	Komplettausfall	8,7%	0,0%	25,0%
M. abductor hallucis rechts	unverändert	81,8%	0,0%	68,8%
	Verbesserung	4,5%	100,0%	12,5%
	Verschlechterung	13,6%	0,0%	6,3%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	12,5%

Die Patienten, die beim zweiten Follow-up noch eine Verschlechterung gegenüber der präoperativen Situation empfanden, waren zu 33,3% (links) bzw. 20,0% (rechts) von einem Komplettausfall des M. tibialis anterior betroffen. Der M. abductor hallucis war bei jeweils 16,7% ausgefallen, wohingegen das Signal des M. abductor pollicis brevis nie erloschen war.

Bei den Patienten, die eine Verbesserung empfanden, waren die Latenzen des M. abductor pollicis brevis jeweils zu 100% unverändert, beim N. tibialis waren es 80,0% (links) bzw. 90,0% (rechts), beim M. abductor hallucis jeweils 70,0% unverändertes Signal. Es gab nie eine verbesserte Latenz (Tab.).

Tab. 25: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der MEP Latenzen

MEP Latenz		Vergleich präoperativer Status zu Follow-up 2		
		unverändert	besser	schlechter
M. abductor pollicis brevis links	unverändert	57,1%	100,0%	60,0%
	Verbesserung	14,3%	0,0%	20,0%
	Verschlechterung	28,6%	0,0%	20,0%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%

M. abductor pollicis brevis rechts	unverändert	62,5%	100,0%	60,0%
	Verbesserung	37,5%	0,0%	40,0%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%
M. tibialis anterior links	unverändert	66,7%	80,0%	50,0%
	Verbesserung	8,3%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	0,0%	10,0%	16,7%
	Komplettausfall	25,0%	10,0%	33,3%
M. tibialis anterior rechts	unverändert	66,7%	90,0%	40,0%
	Verbesserung	16,7%	0,0%	20,0%
	Verschlechterung	8,3%	10,0%	20,0%
	Komplettausfall	8,3%	0,0%	20,0%
M. abductor hallucis links	unverändert	75,0%	70,0%	50,0%
	Verbesserung	8,3%	0,0%	16,7%
	Verschlechterung	0,0%	30,0%	16,7%
	Komplettausfall	16,7%	0,0%	16,7%
M. abductor hallucis rechts	unverändert	83,3%	70,0%	50,0%
	Verbesserung	16,7%	0,0%	16,7%
	Verschlechterung	0,0%	30,0%	16,7%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	16,7%

3.6.6 MEP Amplitudenveränderung und postoperativer Outcome

Die Amplituden der evozierten Potentiale des M. abductor pollicis brevis als auch des M. abductor hallucis waren bei den Patienten, die postoperativ eine Verschlechterung empfanden, mehrheitlich unverändert bzw. verbessert. Die Signale des M. tibialis anterior links hingegen waren entweder ausgefallen (43,8%) oder unverändert (25,0%), rechts ergab sich ein positiveres Bild (46,7% Verbesserung, 33,3% unverändert) (Tab.).

Tab. 26: Postoperativer Outcome bei Veränderung der MEP Amplituden

MEP Amplitude		Vergleich prä- zu postoperativem Outcome		
		unverändert	besser	schlechter
M. abductor pollicis brevis links	unverändert	75,0%	100,0%	50,0%
	Verbesserung	18,8%	0,0%	33,3%
	Verschlechterung	0,0%	0,0%	16,7%
	Komplettausfall	6,3%	0,0%	0,0%
M. abductor pollicis brevis rechts	unverändert	50,0%	100,0%	58,3%
	Verbesserung	43,8%	0,0%	33,3%
	Verschlechterung	6,3%	0,0%	8,3%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%
M. tibialis anterior links	unverändert	43,5%	0,0%	31,3%
	Verbesserung	43,5%	0,0%	18,8%
	Verschlechterung	4,3%	0,0%	6,3%
	Komplettausfall	8,7%	100,0%	43,8%
M. tibialis anterior rechts	unverändert	43,4%	0,0%	33,3%
	Verbesserung	34,8%	0,0%	46,7%
	Verschlechterung	17,4%	0,0%	6,7%
	Komplettausfall	4,3%	100,0%	13,3%
M. abductor hallucis links	unverändert	56,5%	0,0%	31,3%
	Verbesserung	30,4%	100,0%	18,8%
	Verschlechterung	4,3%	0,0%	18,8%
	Komplettausfall	8,7%	0,0%	31,3%
M. abductor hallucis rechts	unverändert	60,9%	0,0%	37,4%
	Verbesserung	34,8%	100,0%	37,5%
	Verschlechterung	4,3%	0,0%	12,5%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	12,5%

Langfristig war bei den Patienten, die eine Verschlechterung ihrer Situation empfanden, nie das Signal des M. abductor pollicis brevis erloschen, allerdings zu 33,3% (links) bzw. 20,0% (rechts) das Signal des M. tibialis anterior und zu

jeweils 16,7% das des M. abductor hallucis. Bei letzterem kam es intraoperativ zu jeweils 33,3% zur Verbesserung der Amplitude.

Bei denjenigen, die eine Verbesserung empfanden, waren die Amplituden aller drei Nerven im Wesentlichen unverändert oder besser. Eine Ausnahme bildeten der M. abductor pollicis brevis rechts (12,5% Verschlechterung) sowie der M. tibialis anterior links (10,0% Signalausfall) und rechts (10,0% Verschlechterung) (Tab.).

Tab. 27: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der MEP Amplituden

MEP Amplitude		Vergleich präoperativer Status zu Follow-up 2		
		unverändert	besser	schlechter
M. abductor pollicis brevis links	unverändert	37,5%	100,0%	80,0%
	Verbesserung	37,5%	0,0%	0,0%
	Verschlechterung	12,5%	0,0%	20,0%
	Komplettausfall	12,5%	0,0%	0,0%
M. abductor pollicis brevis rechts	unverändert	25,0%	75,0%	80,0%
	Verbesserung	75,0%	12,5%	0,0%
	Verschlechterung	0,0%	12,5%	20,0%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	0,0%
M. tibialis anterior links	unverändert	25,0%	50,0%	50,0%
	Verbesserung	41,7%	40,0%	16,7%
	Verschlechterung	8,3%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	25,0%	10,0%	33,3%
M. tibialis anterior rechts	unverändert	16,7%	70,0%	60,0%
	Verbesserung	50,0%	20,0%	20,0%
	Verschlechterung	25,0%	10,0%	0,0%
	Komplettausfall	8,3%	0,0%	20,0%
M. abductor hallucis links	unverändert	50,0%	80,0%	33,3%
	Verbesserung	16,7%	20,0%	33,3%
	Verschlechterung	16,7%	0,0%	16,7%
	Komplettausfall	16,7%	0,0%	16,7%

M. abductor hallucis rechts	unverändert	33,3%	60,0%	50,0%
	Verbesserung	50,0%	40,0%	33,3%
	Verschlechterung	16,7%	0,0%	0,0%
	Komplettausfall	0,0%	0,0%	16,7%

3.6.7 Signifikante Korrelationen

3.6.7.1 SEP

Bei den sensibel evozierten Potentialen des N. tibialis rechts ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Latenz bezüglich des absoluten Klekamp-Samii Scores zum Zeitpunkt des zweiten Follow-up ($p=0,022$). Dabei korrelierte eine Verschlechterung bzw. ein kompletter Ausfall des Signals mit einem schlechteren Outcome.

Gleiches konnte festgestellt werden für das Schmerzniveau sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch zum ersten Follow-up. Im Einzelnen war die Latenz des N. tibialis rechts betroffen. Zudem korrelierten vor allem die Verläufe der Latenzen des N. medianus beidseits und die Amplitude desselben Nervs rechts mit einer schlechteren motorischen Funktion postoperativ und zum ersten Follow-up. Die Latenz des N. tibialis rechts war signifikant für den langfristigen Outcome hinsichtlich der Motorik ($p=0,038$) (Tab.).

Tab. 28: Korrelation und Signifikanzen der SEP hinsichtlich des postoperativen Outcome

SEP	Spearman's rho r_s	Bestimm- theitsmaß R^2	Signifikanz d. Korrelation p	Signifikanz p (Kruskal- Wallis Test)
Klekamp-Samii-Score (abs.)				
Follow-up 2				
N. tibialis rechts Latenz	-0,571	0,326	0,004	0,022

Schmerz				
postoperativ				
N. tibialis rechts Latenz	-0,379	0,144	0,023	0,018
Follow-up 1				
N. medianus rechts Amplitude	-0,167	0,028	0,406	0,018
N. tibialis rechts Latenz	-0,450	0,203	0,010	0,010
Motorik				
postoperativ				
N. medianus links Latenz	-0,346	0,120	0,057	0,013
N. medianus rechts Latenz	-0,357	0,127	0,052	0,045
N. medianus rechts Amplitude	-0,341	0,116	0,065	0,030
Follow-up 1				
N. medianus links Latenz	-0,449	0,202	0,017	0,021
N. medianus rechts Latenz	-0,553	0,306	0,003	0,010
N. medianus rechts Amplitude	-0,485	0,235	0,010	0,018
Follow-up 2				
N. tibialis rechts Latenz	-0,340	0,116	0,104	0,038

3.6.7.2 MEP

Eine intraoperative Veränderung der motorisch evozierten Potentiale war beim M. tibialis anterior und beim M. abductor hallucis signifikant bezüglich des absoluten Klekamp-Samii Score zum Zeitpunkt der Entlassung und beim ersten Follow-up. Eine Verschlechterung bzw. ein Komplettausfall des Signals waren hinweisend für einen niedrigen Score der Patienten.

Während keine Signifikanz nachzuweisen war hinsichtlich der MEP Veränderung und dem Schmerzniveau nach der Operation, so waren mehrere Signale des M. tibialis anterior und des M. abductor hallucis signifikant für den motorischen Outcome bis zum ersten Follow-up sowie für eine Verschlechterung der Gehfähigkeit postoperativ. Langfristige Auswirkungen hatten vor allem Signalveränderungen des M. abductor hallucis hinsichtlich der Sensibilität und der Blasen-/Mastdarmfunktion (Tab.).

Tab. 29: Korrelation und Signifikanzen der MEP hinsichtlich des postoperativen Outcome

MEP	Spearman's rho r _s	Bestimm- heitsmaß R ²	Signifikanz d. Korrelation p	Signifikanz p (Kruskal- Wallis Test)
Klekamp-Samii-Score (abs.)				
postoperativ				
M. tibialis ant. links				
Latenz	-0,592	0,350	0,000	0,003
Amplitude	-0,424	0,180	0,006	0,018
M. abd. hallucis links				
Amplitude	-0,473	0,224	0,002	0,013
Follow-up 1				
M. tibialis ant. links				
Latenz	-0,498	0,248	0,002	0,014

Motorik				
postoperativ				
M. tibialis ant. links				
Latenz	-0,559	0,312	0,000	0,007
Amplitude	-0,438	0,192	0,005	0,015
M. abd. hallucis rechts				
Latenz	-0,478	0,228	0,002	0,015
M. abd. hallucis links				
Amplitude	-0,450	0,203	0,004	0,027
Follow-up 1				
M. tibialis ant. links				
Latenz	-0,485	0,235	0,003	0,016
M. abd. hallucis rechts				
Latenz	-0,423	0,179	0,011	0,027
Amplitude	-0,367	0,135	0,028	0,041
Sensibilität				
Follow-up 2				
M. abd. hallucis links				
Latenz	-0,118	0,014	0,550	0,022
Gehfähigkeit				
postoperativ				
M. tibialis ant. links				
Latenz	-0,501	0,251	0,001	0,017
Amplitude	-0,464	0,215	0,003	0,026
M. abd. hallucis links				
Amplitude	-0,404	0,163	0,010	0,020
M. abd. hallucis rechts				
Amplitude	-0,288	0,083	0,072	0,043

Blasen-/Mastdarmfunktion				
postoperativ				
M. abd. hallucis rechts Amplitude	-0,198	0,039	0,220	0,036
Follow-up 1				
M. abd. hallucis rechts Latenz	-0,028	0,001	0,875	0,037
Follow-up 2				
M. tibialis ant. links Amplitude	-0,071	0,005	0,719	0,037
M. abd. hallucis rechts Amplitude	-0,306	0,094	0,114	0,046

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Analysen zeigen, dass es mehrere Faktoren gibt, die mit hoher Signifikanz Vorhersagen erlauben zum postoperativen Outcome bei intramedullären Tumoren. Hierzu gehören:

- Alter > 60 Jahre
- Zusätzlich vorhandener kranialer Tumor
- Begrenzung des Tumors
- Tumorlokalisierung
- Neurofibromatose Typ II
- Syrinx

Jüngere Patienten hatten aufgrund ihrer signifikant besseren Ausgangssituation verglichen mit den Älteren einen besseren postoperativen Outcome. Auch ein zusätzlich zum intramedullären Ependymom diagnostizierter kranialer Tumor bedeutete langfristig einen deutlich schlechteren Outcome, vor allem hinsichtlich der motorischen Funktion. Die Schmerzsituation und auch die Gehfähigkeit stellten sich besser dar bei Patienten, deren Tumor scharf abgrenzbar war.

Des Weiteren war eine zervikale Tumorage günstiger als eine thorakale, besonders für das Gangbild und die Blasen-/Mastdarmfunktion im Langzeitverlauf. Bei Patienten mit NF Typ II konnte postoperativ nie eine Verbesserung erzielt werden, in der Mehrheit war die Situation unverändert und signifikant schlechter im Vergleich zu den Patienten ohne NF Typ II hinsichtlich Gehfähigkeit und Motorik.

Eine zusätzliche Syrinx brachte postoperativ die größeren Vorteile, der Anteil derer mit verbessertem Outcome war deutlich höher und signifikant bezüglich der Sensibilität, der Blasen-/Mastdarmfunktion und der motorischen Fähigkeiten.

Differenzierter zu betrachten ist die Möglichkeit der Komplettresektion. Der Outcome war nicht zwangsläufig besser, sofern der Tumor komplett reseziert werden konnte. Zwar verbesserten sich Motorik und Gehfähigkeit, allerdings wurde die Schmerzsituation als schlechter empfunden im Vergleich zu Patienten, deren Tumor teilreseziert wurde.

Im Patientenkollektiv gab es keine größeren Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Charakteristika des Tumors bzw. der Operation. Dennoch war der postoperative Outcome bei Frauen schlechter als bei Männern. Auch im Langzeitverlauf erholten sich die Männer schneller und besser. Der schlechtere Zustand ließ sich am Schmerzniveau sowie an Sensibilitätsstörungen und der Gehfähigkeit festmachen, wobei keine Signifikanzen bestanden.

Während die Tumorgöße bzw. -länge mit dem präoperativen Befinden korrelierten, gab es postoperativ keinen Zusammenhang dieser Variablen mit einem veränderten Befinden.

Die intraoperativen elektrophysiologischen Potentiale hingegen erlauben keine einheitliche Aussage bezüglich des klinischen Outcomes der Patienten. Zwar gab es sowohl bei den SEP als auch bei den MEP signifikante Zusammenhänge, diese waren allerdings nicht konsequent. Weder Latenz- noch Amplitudenveränderungen konnten insbesondere den langfristigen Outcome hinreichend erklären.

4 Diskussion

4.1 Alter, Geschlecht, Anzahl des Kollektivs

Das im Rahmen dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv ist repräsentativ für die Epidemiologie des Ependymoms und vergleichbar mit anderen, ähnlich angelegten Studien. Ein Durchschnittsalter von 43,7 Jahren spiegelt die Tatsache wieder, dass Ependymome am häufigsten in der vierten und fünften Lebensdekade auftreten [44], auch wenn letztlich alle Altersklassen betroffen sein können [54]. Zwar sprechen Vera-Bolanos et al. [57] und Roth [44] davon, dass Frauen etwas häufiger von Ependymomen des Rückenmarks betroffen sind als Männer, allerdings deckt sich das weder mit dem hier betrachteten Kollektiv noch mit dem der meisten anderen Studien: auch Abdullah et al. haben 55% Männer unter ihren Patienten [1], Schebesch et. al. 57% [49], genau wie Li et al. [32], und Safaee et al. kommen sogar auf 60% männliche Patienten [45].

Die Anzahl von 58 Patienten ist gering und muss sich der üblichen Kritik kleinerer Studien stellen, bei denen Signifikanzen aufgrund der Fallzahl seltener sind. Für das generell seltene Vorkommen von Ependymomem sind 58 Patienten aber recht hoch, zumal nur die an einer einzelnen Institution Behandelten berücksichtigt wurden. Vielfach werden intramedulläre Tumoren allgemein anstatt einzelner Entitäten betrachtet. Dieses Vorgehen findet sich u.a. bei Boström et. al., die mit 57 Patienten fast identisch mit dem hier betrachteten Kollektiv sind, allerdings wurde nur bei 38 von ihnen ein intramedulläres Ependymom diagnostiziert [10]. Keil et. al. weiteten ihr Kollektiv auf intra- und extramedulläre Ependymome aus [23]. Huang et. al. beschränkten sich letztlich sogar auf 17 Patienten mit intramedullärem WHO-Grad II Ependymom, die sie über 20 Jahre erfassten [21]. Ein größeres Kollektiv lässt sich im Allgemeinen nur über Metaanalysen erreichen. Ein Beispiel hierfür sind Oh et. al., die dadurch 175 Patienten mit Ependymomen vom WHO-Grad I oder II erfassen konnten, allerdings auch hier sowohl intra- als auch extramedullär gelegen [38].

Eine Ausnahme bildet die von Klekamp veröffentlichte Studie von 2015. Hierbei wurden fast 1.500 Patienten erfasst, davon 100 mit intramedullärem Ependymom. Allerdings war die Studie teils retrospektiv, teils prospektiv angelegt

und umspannte einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren [26]. Auch Amirian et al. schlossen 367 Ependymom-Patienten über einen Zeitraum von 34 Jahren ein, wobei die Tumorlokalisierung sich nicht auf das Rückenmark beschränkte, sondern das gesamte ZNS betraf [4]. Zu hinterfragen in beiden Fällen ist bei solch langen Zeiträumen immer die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten, da sich nicht nur diagnostische Methoden, sondern auch die Operationsverfahren und technischen Möglichkeiten weiterentwickeln. Für das in dieser Arbeit ausgewertete Patientenkollektiv lässt sich festhalten, dass die operative Handhabung sich nicht wesentlich geändert hat im Verlauf der ausgewerteten 12 Jahre.

4.2 Tumorhistologie

Die WHO teilt die Ependymome in drei Grade ein, wobei sie in der Mehrzahl der Fälle benigne imponieren [54]. Dies deckt sich mit dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv der Patienten mit nur 3,4% anaplastischen Tumoren. Es wurde versucht, ein möglichst repräsentatives Kollektiv zu bewerten. Mit 89,7% WHO-Grad II Tumoren liegt hier eindeutig der Schwerpunkt, bei anderen Autoren ist die Verteilung zwischen WHO-Grad I- und WHO-Grad II-Tumoren paritätischer, aber der Gesamtanteil benigner Ependymome ähnlich [9] [23] [38] [45]. Eine Erklärung hierfür ist, dass im Rückenmark eher niedriggradige Tumoren auftreten, während sich höhergradige Tumoren häufiger supratentoriell präsentieren [4].

4.3 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Radiotherapie wird weltweit nicht einheitlich eingesetzt und hinsichtlich ihres Nutzens kontrovers diskutiert. Kukreja et al. konnten keine Verbesserung der Überlebensrate nachweisen – unabhängig vom Resektionsgrad – , allerdings ein längeres progressionsfreies Überleben bei jungen Patienten unter 35 Jahren nach Hochdosisbestrahlung von mindestens 50 Gy [42]. Demgegenüber zeigten Tobin et al. einen Vorteil hinsichtlich des Überlebens auf, sahen aber denselben nicht bezüglich der Rezidivraten durch

adjuvante Radiotherapie [54]. Die Bestrahlung des Tumorgebietes wird hauptsächlich nach Teilresektion empfohlen, aber in der Praxis mitunter auch nach vollständiger Tumorentfernung und bei WHO-Grad I Ependymomen durchgeführt [23] [56]. Je nach Institution ist sie noch gar nicht implementiert [21], oder aber sie wird standardmäßig bei allen Patienten durchgeführt, bei denen eine Komplettresektion nicht möglich ist [31]. Die 13,8% hier mit einer adjuvanten Radiatio versorgten Patienten entsprechen dem Durchschnitt anderer Studien, auch was die Anwendung je nach Ausmaß der Resektion angeht [57] bzw. mit dem Nachweis kranialer Dissemination verbunden ist [30].

Bislang werden sowohl Radiatio als auch Chemotherapie als gleichwertige zweite Behandlungsoption nach erfolgter Operation gesehen, allerdings nur auf dem Evidenzlevel C [54]. Eine Chemotherapie mit intrathekaler Applikation von Etoposid, Vincristin und/oder Cyclophosphamid hat derzeit einen hohen Stellenwert bei Kindern, denen man die Folgen der Bestrahlung nicht aussetzen möchte [17] [54].

Nach Ansicht der Verfasserin sollte versucht werden, ein standardisiertes adjuvantes Vorgehen zu etablieren, bei dem bspw. alle Tumoren mit WHO-Grad III nach Resektion bestrahlt werden, unabhängig vom Resektionsausmaß. Außerdem könnten alle teilresezierten Tumoren bestrahlt werden. In den übrigen Fällen kann eine Radiatio angeboten und je nach Patientenwunsch durchgeführt werden. Dieses Vorgehen würde dann weitergehende Studien erforderlich machen, die die Effektivität der Behandlung untersuchen. Auch ein von Frühwald und Rutkowski angeführter Ansatz der Radiatio als Therapieoption bei extremem Schmerzsyndromen sollte vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse weiter untersucht werden [17]. Angestrebt werden sollte die Entwicklung von Leitlinien bezüglich des Einsatzes einer adjuvanten Bestrahlung.

4.4 Tumoreigenschaften

Ependymome des ZNS finden sich am häufigsten im zervikalen Rückenmark [23] [57]. Lt. Tobin et al. und Roth entspricht dies der Epidemiologie aller intramedullär gelegenen Tumoren [44] [54]. Eine Erklärung könnte sein, dass verglichen mit

weiter kaudal gelegenen Segmenten zervikal mehr neurales Gewebe vorhanden ist [3]. Abdullah et al., die auch ausschließlich intramedulläre Ependymome betrachten, kommen mit 42% zervikalen und 21% thorakalen Tumoren auf ähnliche Ergebnisse [1]. Gleiches gilt für Matsuyama et al. mit 45,7% zervikal lokalisierten Ependymomen [36]. Bei Samuel et al. sind es 46 %, bei Garcés-Ambrossi 56%, allerdings jeweils zusammen mit anderen intramedullären Tumoren [18] [47].

Auch in anderen Studien wird betont, dass der Tumor in der Regel nur wenige Segmente umfasst, wobei durchschnittlich zwei bis vier Wirbelkörper betroffen sind und es sich mehrheitlich um kurzstreckige Tumoren mit einer Länge kleiner 5 cm handelt [21] [32]. Damit kann man das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv mit Tumoren von durchschnittlich 45 mm Länge bei drei betroffenen Wirbelkörpern als repräsentativ für intramedulläre Ependymome hinsichtlich Lokalisation und Länge betrachten.

Gerade Ependymome als in der Regel gut abgrenzbare Raumforderungen neigen zur Zystenbildung [44]. Wie hier vorliegend ist eine assoziierte Syrinx auch bei anderen Studien in der Mehrheit der Fälle vorhanden [32], mit abnehmendem Anteil sofern auch extramedulläre Ependymome eingeschlossen sind [21] [44]. Einzig bei Bansal et al. und Epstein et al. waren diejenigen Tumoren mit Syrinxbildung mit 42% respektive 30% in der Minderheit [7] [16]. Tobin et al. konstatierten, dass diese vor allem zervikal lokalisiert ist, sodass bei einem Kollektiv mit relativ gesehen mehr thorakalen Tumoren auch der Anteil der vorhandenen Syrinx abnimmt [54].

4.5 Chirurgisches Vorgehen und Resektionsausmaß

Während bei dem hier vorliegenden Kollektiv bei lediglich zwei Patienten ein lateraler Zugangsweg gewählt wurde, ist dies auch an anderen Institutionen kein häufiges Vorgehen [32]. Boström et al. plädieren für die Verwendung des Ultraschallaspirators wann immer möglich [9], der hier in 62,7% der Fälle angewandt wurde. Vor 25 Jahren war der Ultraschallaspirator bei Epstein et al. bereits immer im Einsatz, vermutlich bei noch nicht verbreitetem intraoperativem Monitoring durch elektrophysiologische Potentiale [16]. Während die SEP zwar

schon eingesetzt wurden, aber oft falsch negative Ergebnisse lieferten, setzten sich die MEP erst nach der Jahrtausendwende durch [46]. In der Ableitung sowohl der sensibel als auch der motorisch evozierten Potentiale in Kombination mit dem Ultraschallaspirator sehen Barzilai et al. einen Vorteil [8].

Für diese Studie wurde eine einfache Unterscheidung zwischen kompletter und nicht kompletter Resektion angewandt. Dabei galt die Entfernung als komplett, wenn sie vom Operateur als solche bewertet und zusätzlich per MRT bestätigt wurde. Dies deckt sich mit anderen Studien [1] [59], teilweise werden aber auch detailliertere Differenzierungen vorgenommen, vor allem dort wo das Resektionsausmaß als Prädiktor für das langfristige Überleben untersucht wird [42].

Mit 68,4% komplett resezierten Ependymomen liegt das Tübinger Patientenkollektiv eher niedrig im Vergleich mit anderen Studien. So kommen Li et al. und Huang et al. auf über 80%, wobei beide auch extramedulläre Ependymome einschließen [21] [32]. Letztere lassen sich nach Untersuchungen von Keil et al. signifikant häufiger komplett resezieren als intramedulläre Ependymome [23]. Aber auch Samuel et al. berichten von mehr als 75% komplett entfernten intramedullären Ependymomen [47], Klekamp von fast 86% [25]. Sandalcioglu et al. berichten über 90,6% vollständig entfernte intramedulläre Ependymome [48]. Einzig Garcés-Ambrossi et al. liegen mit 71% Komplettresektionen bei intramedullären Ependymomen vergleichbar [18], Matsuyama et al. mit 65% sogar leicht darunter [36]. Es ist anzumerken, dass die Quoten allein wenig aussagekräftig sind und sie im Zusammenhang gesehen werden müssen mit dem funktionellen Outcome der betroffenen Patienten. Denn es herrscht Einigkeit darüber, dass eine komplette Resektion zwar anzustreben ist, aber nicht auf Kosten neurologischer Störungen gehen sollte. Daher können auch gut abgrenzbare Tumoren nicht immer vollständig reseziert werden, wenn sie dort lokalisiert sind, wo ein aggressives Vorgehen neurologische Ausfälle impliziert [54]. So fanden Safee et al. heraus, dass das Resektionsausmaß mit der Tumorlokalisation korreliert und ein komplettes Entfernen deutlich seltener bei zervikal gelegenen Tumoren möglich ist verglichen mit weiter kaudalen Tumoren [45]. Die hier nur knapp mehr als die Hälfte gut abgrenzbaren und

mehrheitlich zervikal lokalisierten Ependymome können das relativ niedrige Ausmaß an Kompletresektionen erklären.

4.6 Intraoperative elektrophysiologische Potentiale

Intraoperative elektrophysiologische Potentiale helfen, die Tumorresektion zu optimieren und Funktionen zu erhalten, weshalb deren Verwendung u.a. von Klekamp empfohlen wird [26]. Nur in wenigen Institutionen wird dieses Instrument bereits seit einigen Jahrzehnten standardmäßig verwendet [51]. Bei den neurochirurgischen intramedullären Tumorresektionen in der Uniklinik in Tübingen ist die Ableitung von elektrophysiologischen Potentialen seit 2004 Standard. Allerdings wurden die Messungen erst seit 2007 gespeichert. Aus diesem Grund wurden die älteren Operationen von 2004 bis 2006 im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang bzw. Vorhersagewert des intraoperativen Monitorings auf den funktionellen Outcome nicht in die Auswertung einbezogen. Bei vielen Studien bleiben solche Messungen, sofern sie überhaupt durchgeführt werden, außen vor [7] [23]. Schebesch et. al. berichten intraoperatives Monitoring erst seit 2010 routinemäßig zu verwenden [49], Boström et. al. leiteten in ihrer Studie SEP und MEP lediglich bei 47% der intramedullären Ependymome ab, obwohl es an ihrer Institution bereits seit 1989 genutzt werden kann [9] [10]. Teilweise werden auch nur die Amplitudenveränderungen untersucht [1]. Andere beschränken sich auf die Ableitung ausschließlich der motorischen [36] oder der sensomotorischen Potentiale [48].

Die Bewertung von Signalveränderungen erfolgt relativ einheitlich. Eine Amplitudenverschlechterung von 50% oder mehr bzw. eine Latenzverlängerung von mehr als 10% werden als signifikant beurteilt [3] [13] [32] [50] [53].

4.7 Entwicklung des post-operativen Outcomes

Spinale Ependymome werden häufig in frühen Stadien entdeckt, da die Symptome verglichen mit kranialen Ependymomen signifikant stärker sind [58]. Dabei werden hauptsächlich eine Schwäche der Extremitäten als frühes Symptom berichtet, gefolgt von sensorischen Defiziten und Rückenschmerz [21]

[30]. Aus diesem Grund erfolgt auch eine Operation in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit wenigen Einschränkungen, im vorliegenden Fall bei Grad 4 oder 5 nach Klekamp/Samii [16] [22]. Eine direkt postoperativ zu verzeichnende Verbesserung ist selten und wird auch in anderen Studien mit 11,8% bei Huang et al. bzw. 13,3% bei Boström et al. angegeben [9] [21]. Eine Ausnahme bilden Li et al., die bereits postoperativ bei 57% ihrer Patienten über einen verbesserten neurologischen Outcome berichten, wobei sie nicht zwischen intra- und extramedullären Ependymomen unterscheiden [32]. Der Trend einer zunächst transienten Verschlechterung und bei späteren Kontrollen zumindest Wiedererlangung des präoperativen Status wurde in diversen Studien bestätigt [10] [25] [36] [49]. Kumar et al. führen dies auf die intraoperative Manipulation des Rückenmarks und der Nerven zurück sowie auf die Ödembildung, die im Verlauf meist einiger Wochen verschwindet [31]. Takami et al. sehen den Hauptgrund in der Verletzung des spinalen Parenchyms und der Blutgefäße [52]. Keil et al. werteten aus, dass der präoperative neurologische Status nach zwei bis vier Monaten erreicht ist [23]. Abdullah et al. sehen auch darüber hinaus keine signifikante Veränderung von prä- zu postoperativem Status [1]. Langfristig belegen auch Takami et al. in der Mehrheit die unveränderte Situation [52]. Klekamp gibt diese mit 90% aller intramedullären Entitäten nach einem Jahr an [25].

Im vorliegenden Kollektiv ist nicht nur die direkt postoperative, sondern auch die dauerhafte Verbesserung mit weniger als 10% selten. Dem gegenüber stehen 10,5% Betroffene mit langfristiger Verschlechterung ihres Zustands im Vergleich zum präoperativen Status, was nicht ungewöhnlich scheint. So berichten auch Bansal et al. sowie Karikari et al. von 11%, Samuel et al. sogar von 23% und Klekamp von 27% ihrer Patienten, die nach einem Jahr mit verschlechtertem Outcome lebten [7] [22] [25] [47].

4.8 Mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome

4.8.1 Geschlecht

In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern einzig im Vergleich des prä- zum direkt postoperativen Outcome aufgezeigt werden. Dies lässt sich nur begründen, wenn man die einzelnen Variablen des Scores einbezieht. Zunächst einmal stellt sich bei den weiblichen Patienten die Ausgangssituation in allen Teilbereichen des Scores besser dar als bei den männlichen Patienten. Die beiden Variablen, die sich bei den Männern verbesserten, bei den Frauen hingegen langfristig verschlechterten, waren die Sensibilität zum einen und das Schmerzniveau zum anderen. Epstein et al. stellten bereits 1993 heraus, dass Schmerz und Dysästhesien miteinander korrelieren, und zwar dahingehend, dass das Schmerzempfinden postoperativ umso höher ist, je leichter die Sensibilitätsstörungen präoperativ [16]. Gerade chronische Schmerzen, die eine dauerhafte Medikamenteneinnahme notwendig machen, bedeuten eine subjektive Beeinträchtigung der Lebensqualität [15]. Darüber hinaus hat sich die Gehfähigkeit verschlechtert. Dies gilt zwar für Männer und Frauen, allerdings für letztere in etwas stärkerem Ausmaß und ist ebenfalls mit Einschränkungen im Alltag verbunden. Im Umkehrschluss kann daraus gefolgert werden, dass sich die postoperative Situation für Männer insgesamt etwas günstiger darstellt als für Frauen, wenn auch keine Signifikanz besteht. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit der Untersuchung von Huang et al., in deren Kollektiv bei Männern ein signifikant schlechterer Outcome bestand verglichen mit Frauen [21]. Hier lag zum einen aber mit insgesamt 17 Patienten nur eine sehr kleine Fallzahl vor, zum anderen hing dies vermutlich auch damit zusammen, dass die Männer erst nach einem längeren Zeitraum der klinischen Symptome beim Neurochirurgen vorstellig wurden. Samuel et al. hingegen bestätigen in ihrer Studie über intramedulläre Tumoren im Allgemeinen, dass das Geschlecht kein Prädiktor für den Outcome nach Resektion ist [47]. Für die Gesamtheit der intra- und extramedullären Ependymome zogen Roldán Urgoiti et al. den gleichen Schluss [42].

4.8.2 Alter

Auch was das Alter der Patienten betrifft lässt sich keine Tendenz erkennen, dass eine bestimmte Altersgruppe mehr von der Operation profitiert als andere. Zu diesem Ergebnis kommen auch Huang et al. [21], Karikari et al. [22] und Weber et al. [59]. Dass Jüngere häufiger in gutem präoperativen Zustand sind und weniger Sensibilitätsstörungen haben als Ältere oder auch postoperativ seltener Blasen-/Mastdarmschwäche angeben lässt sich mit zunehmender Multimorbidität im Alter erklären. Daher sind Missempfindungen oder Sphinkterstörungen nicht zwangsläufig durch den Tumor bedingt, sondern lassen sich auch durch neurologisch davon unabhängige Erkrankungen erklären, wie bspw. Polyneuropathien oder Blasenstörungen aufgrund urologischer Grundkrankheiten. Dies bleibt aber Spekulation, da neben der Diagnose des Ependymoms keine weiteren Erkrankungen der Patienten systematisch erfasst wurden. Sofern man das Alter als Prädiktor für positiven postoperativen Outcome deklarieren möchte, dann unter der Prämisse, dass gleichzeitig ein guter präoperativer Status besteht. Denn dessen Signifikanz konnte in mehreren Studien gezeigt werden [10] [23] [26] [32] [47] [48] [51]. Dabei führen Matsuyama et al. an, dass eine Verbesserung bei gutem präoperativen Status zudem innerhalb eines kürzeren Zeitraums zu verzeichnen ist [36].

Als weitere Variable verknüpft Klekamp den signifikant schlechteren Outcome bei zunehmendem Alter mit dem Resektionsausmaß des Tumors und stellt fest, dass immer dort steigendes Alter und schlechterer Outcome in Verbindung stehen, wo eine Komplettresektion durchgeführt wurde [26]. Diese Beziehung besteht in der vorliegenden Untersuchung nicht.

Vor diesen Betrachtungen empfehlen wir bei den Patienten, die älter als 60 Jahre sind und über einen neurologischen Score von Grad IV oder V verfügen, zunächst ein abwartendes Vorgehen. Bei den symptomatischen Patienten sollte für einen möglichst gleichbleibenden oder besseren Outcome im Zweifel eine Teilresektion vorgenommen werden.

4.8.3 Kranialer Tumor

Bei zusätzlich zum intramedullärem Ependyom bestehendem kranialen Tumor gestaltete sich der Outcome schlechter, und zwar signifikant wenn man die beiden Gruppen zum ersten Follow-up verglich. Auch langfristig konnte der präoperative Zustand bei dieser Patientengruppe nie verbessert werden. Besonders hinsichtlich der Variablen Motorik und Gehfähigkeit profitierten Patienten, die ohne kranialen Tumor diagnostiziert wurden. Fakt ist, dass bei kranialem Tumor bereits präoperativ ein schlechterer funktioneller Zustand vorlag. Wenn zunächst nur der intramedulläre Herd reseziert wird bei Belassen der kranialen Raumforderung kann es sein, dass die präoperativen Beschwerden von kranialer Seite anstatt intramedullärer Seite resultieren und diese ergo auch postoperativ sistieren oder sich sogar verschlechtern bei zunehmendem Wachstum. Die Aussagen unterliegen dem Einwand, dass das Kollektiv derer, bei denen überhaupt eine Bildgebung des Schädels gemacht wurde, mit 33 Patienten sehr klein ist. Die Tatsache aber, dass bei 36,4% dieser Patienten ein positiver Befund vorlag, macht die Notwendigkeit einer präoperativen Bildgebung der gesamten kranio-spinalen Achse deutlich. Denn nur so können die Betroffenen ädaquat therapiert werden und lässt sich die postoperative Entwicklung besser einschätzen. Eine Leitlinie für Ependymome existiert bislang nur für die Entität im Kinder- und Jugendalter in der zuletzt gültigen Fassung von 12/2010 und verweist im Hinblick auf die radiologische Diagnostik auf die S1-Leitlinie „Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kinder- und Jugendalter“ (Stand 09/2016) [6]. Gemäß dieser wird bei primär spinalen Tumoren ausschließlich die spinale MRT-Diagnostik gefordert [5].

4.8.4 Abgrenzbarkeit des Tumors und Resektionsausmaß

Obwohl die Patienten mit gut abgrenzbarem Tumor insgesamt etwas häufiger eine Verbesserung verzeichneten als diejenigen mit nicht gut zu definierenden Grenzen ihres Tumors, so bestanden signifikante Unterschiede nur bis zum ersten Follow-up Termin. Die schlechtere Situation betraf das Schmerzniveau sowie die Gehfähigkeit. Die Tumorgrenzen korrelieren hoch signifikant mit dem Resektionsausmaß, was auch Abdullah et al. in ihrer Studie belegen [1]. Deshalb

muss auch das Resektionsausmaß als möglicher Prädiktor für positiven funktionellen Outcome herangezogen werden. Matsuyama et al. haben herausgefunden, dass eine Komplettresektion signifikant häufiger dann möglich war, wenn die Patienten präoperativ keinerlei Gehschwierigkeiten hatten [36]. Dies könnte eine Erklärung dafür liefern, dass Patienten mit nicht abgrenzbaren Tumorgrenzen signifikant öfter von Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit betroffen waren. Ependymome wachsen im Allgemeinen verdrängend und nicht invasiv, so dass in diesen Fällen die Möglichkeit der kompletten Tumorsektion eher gegeben ist [1] [54]. Bei invasivem Wachstum verschwimmen die Tumorgrenzen und es ist möglich, dass die motorischen Bahnen angegriffen werden, auch wenn es häufiger die propriozeptiven sensiblen Bahnen sind, die beschädigt werden [16].

Obwohl nicht signifikant überwogen letztlich diejenigen Patienten mit einer Verbesserung, bei denen das Ependymom nicht komplett reseziert wurde. Nach kompletter Resektion bestanden zwar Vorteile hinsichtlich der Motorik und der Gehfähigkeit, diese bestanden aber nicht langfristig. Eine signifikant schlechtere Situation zeigt sich in der vorliegenden Arbeit langfristig beim Schmerzniveau. Klekamp kommt in seiner Studie auf ein sehr ähnliches Ergebnis und führt aus, dass gerade nach Komplettresektion des Tumors häufiger Schmerzsyndrome bestehen [26], wobei er eine Tendenz hin zum insgesamt langfristig besseren Outcome nach Komplettresektion aufzeigt [25]. Dahingegen deklarieren Oh et al. die komplette Entfernung der spinalen Ependymome als stabilen Prädiktor für guten funktionellen Outcome [38]. Sandalcioglu et al. sowie Weber et al. sehen im Resektionsausmaß respektive der Abgrenzbarkeit keine Signifikanz für positiven Outcome oder auch für mögliche Spätfolgen bzw. Komplikation [48] [59]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse tragen dazu bei, dass einige Autoren anregen, bei einer Operation zwar grundsätzlich die Komplettresektion anzustreben, aber diese abzuwägen gegen die möglichen neurologischen Defizite [23] [54]. Für die Komplettresektion sprechen die von Amirian et al. sowie Chen et al. belegten Vorteile hinsichtlich der Überlebensrate [4] [11] bzw. des progressionsfreien Überlebens [10] [18]. Diese Untersuchungen zielten aber einzig auf die kurative Therapie ab und berücksichtigten nicht die Funktionalität

der Patienten nach der Operation. Außerdem wurden die Ergebnisse nicht in allen Studien bestätigt [1] [38].

4.8.5 Tumorlokalisation

Bei dem vorliegenden Kollektiv bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des langfristigen postoperativen Outcomes zugunsten von zervikal lokalisierten Ependymomen. Diese Verbesserung fußte zu einem großen Teil auf der Gehfähigkeit und der Blasen-/Mastdarmfunktion. Gerade WHO-Grad I Ependymome sind häufig im unteren Rückenmark gelegen und verursachen entsprechende neurologische Symptome wie Sphinkterstörungen [38]. Da hier mit 6,9% nur wenige WHO-Grad I Ependymome vorlagen, erklärt dies nicht ausreichend die bessere Funktionalität der zervikalen Tumoren. Boström et al. sehen die thorakale intramedulläre Lage ebenfalls als ungünstigen, wenn auch nicht signifikanten Faktor [9] [10]. Zu gleichem Ergebnis kommen Sandalcioglu et al. [48]. Dies mag auch an der Vaskularisierung durch Äste der A. spinalis anterior liegen, die die thorakalen Tumoren im Hinblick auf chirurgisches Vorgehen vulnerabler machen [26]. Karikari et al. und Garcés-Ambrossi et al. hingegen sehen die Lokalisation bei allen intramedullären Tumoren zusammengenommen nicht als signifikanten Prädiktor für den postoperativen Outcome [18] [22]. Safaee et al. bringen einen weiteren Aspekt ein: gemäß ihren Untersuchungen bei Kindern können zervikal gelegene Tumoren seltener komplett reseziert werden als weiter kaudal gelegene [45]. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass Patienten mit Teilresektion einen besseren Outcome hatten (vgl. 4.3.3.4). Allerdings seien es laut Klekamp aber die Patienten (Erwachsene und Kinder) mit zervikalem Tumor, die postoperativ häufiger Schmerzsyndrome entwickelten [25].

4.8.6 Neurofibromatose Typ II

Spinale Ependymome sind mit der Phakomatose NF Typ II assoziiert [17]. Grund hierfür ist die Downregulation des Tumorsuppressorgens Neurofibromin 2, welche häufiger ist bei spinalen im Vergleich zu kranialen Ependymomen [34].

Dies erklärt die im Patientenkollektiv mit 19% relativ häufig von NF Typ II Betroffenen. Dass diese schon präoperativ einen insgesamt schlechteren Status hatten und sie sich postoperativ weniger und langsamer erholten, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die begleitenden Komplikationen bzw. Erkrankungen bedingt, zu denen Hörminderung und/oder Tumoren am N. vestibularis, Neurofibrome, eine Katarakt und Polyneuropathien zählen [40]. Es gibt soweit keine Studien, die speziell Patienten mit NF Typ II denen ohne diese Erkrankung gegenüberstellen, was bei einer Inzidenz von ca. 1:50.000 der geringen Fallzahl geschuldet ist [40].

4.8.7 Syringomyelie

Das Vorhandensein einer Syrinx war bereits präoperativ signifikant seltener mit Sensibilitätsausfällen verbunden als dies bei Patienten ohne Syrinx der Fall war. Auch zum ersten Follow-up wiesen die Syrinx-assoziierten Ependymome einen signifikant besseren Outcome auf. Im Detail betraf dies sowohl die Blasen-/ Mastdarmfunktion als auch die Motorik. Nach durchschnittlich einem Jahr war die Funktionalität immer noch deutlich besser verglichen mit den Patienten ohne Syrinx, allerdings waren die Unterschiede nicht mehr signifikant, was wahrscheinlich der kleinen Fallzahl geschuldet ist. Eine Syrinx als Prädiktor wird nur selten untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich nicht mit denen bisheriger Studien. Garcés-Ambrossi et al., Huang et al. und Klekamp konnten in der Syrinx keinen signifikanten Prädiktor für den Outcome ausmachen, was jeweils an dem Kollektiv aus intra- und extramedullären Ependymomen liegen könnte [18] [21] [25]. Zum gleichen Ergebnis kommen Bansal et al. die allerdings intramedulläre Tumoren im Allgemeinen betrachteten und insbesondere bei den Hämangiomen viele Syringes verzeichneten [7]. Klekamp stellt im Vorhandensein der Syrinx jedoch einen von mehreren signifikanten Prädiktoren für die Möglichkeit der Kompletresektion fest [25]. Dass die Kompletresektion bei Syrinx-Patienten relativ oft möglich war (73,9% zu 26,1%) konnte auch im vorliegenden Kollektiv beobachtet werden. Ali Khan et al. argumentieren dies durch die bessere Abgrenzbarkeit des Tumors bei assoziierter Syrinx, die

mitunter an beiden Enden des Tumors imponiert und damit die Möglichkeit auf Komplettresektion erhöht [3].

4.8.8 WHO Grad ohne Signifikanz

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation bezüglich des WHO-Grades und dem funktionellen Outcome aufgezeigt werden. Dies überrascht bei sehr kleinen Fallzahlen und fast 90% WHO-Grad II Ependymomen nicht. Andere Studien hingegen konnten den Zusammenhang zwischen niedriggradigen intramedullären neuroepithelialen Tumoren und gutem funktionellen Outcome nachweisen [22] [48]. Karikari et al. begründen den WHO-Grad als Prädiktor für den neurologischen Outcome mit der meist guten Abgrenzbarkeit benignen Tumoren und der damit verbundenen besseren Resektionsmöglichkeit [22]. Dem gegenüber sind die anaplastischen WHO-Grad III Ependymome durch rapides Wachstum und deutlich stärkere Beeinträchtigungen wie Inkontinenz und Spastik der Extremitäten gekennzeichnet [23]. Daher gehen sie laut Oh et al. tendenziell mit einer schlechteren Prognose einher [38].

4.9 Einfluss der TumorgroÙe

Die Tumurlänge war aussagekräftig in Bezug auf den präoperativen Status. Hier korrelierte die Zunahme der Länge mit höheren Einschränkungen bei Sensibilität, Motorik und Gehfähigkeit und insgesamt einem niedrigeren Grad nach Klekamp/Samii. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die TumorgroÙe nur eine von verschiedenen Variablen war, die den präoperativen Status bedingten und in der vorliegenden Studie kein Prädiktor für den postoperativen Outcome darstellte. Zum gleichen Ergebnis kommen Huang et al. für intra- und extramedulläre Ependymome [21] und Garcès-Ambrossi et al. für intramedulläre Tumoren im Allgemeinen [18]. Weber et al. sahen in der Tumurlänge auch keinen Prädiktor für Spätfolgen bzw. Komplikationen [59]. Sandalcioglu et al. untersuchten, dass gerade Ependymome verglichen mit anderen intramedullären Tumoren eher länger imponieren und dennoch oft einen besseren Outcome zeigen, von daher kein Einfluss der Tumurlänge gegeben ist [48]. Dies ist in der Studie von Klekamp

anders: er argumentiert, dass sich gerade die Sensibilität postoperativ quasi immer verschlechtert, da die Affektion der sensiblen Bahnen des Rückenmarks kaum zu vermeiden ist und dies umso wahrscheinlicher wird bei zunehmender Tumorgröße [26]. Auch entstünden Schmerzsyndrome postoperativ ab einer Tumurlänge über 10 cm - ein Zusammenhang, der hier nicht belegt werden konnte [26]. Li et al. konnten eine signifikante Verbesserung aufzeigen, sofern der Tumor kleiner als 10 cm war und begründeten dies mit der damit verbundenen höheren Möglichkeit der Kompletresektion, beschränkten sich in ihrer Untersuchung aber auf WHO-Grad I Ependymome [32].

In dieser Arbeit konnte keine Korrelation des relativen Tumordurchmessers zum neurologischen Status prä- oder postoperativ aufgezeigt werden. Bei den hinzugezogenen Studien blieb er als untersuchte Variable außen vor.

4.10 Einfluss des intraoperativen Monitorings

4.10.1 SEP

Sofern sowohl postoperativ als auch langfristig eine Verschlechterung des funktionellen Status vorlag, waren die SEP Latenzen intraoperativ ebenfalls verschlechtert oder komplett ausgefallen, im besten Fall unverändert. Bei den Amplituden gelang intraoperativ teilweise eine Verbesserung bei dennoch verschlechtertem Outcome. Signifikanz konnte aufgezeigt werden hinsichtlich der Korrelation von Signalverschlechterungen des N. medianus bzw. N. tibialis einerseits und dem schlechteren funktionellen langfristigen Outcome andererseits. Im Speziellen betrafen die Veränderungen das Schmerzniveau und die motorische Funktion.

Auch für Li et al. sind intraoperative Signale ein Prädiktor für den funktionellen Outcome, da signifikante Veränderungen sowohl postoperativ als auch langfristig mit einem schlechteren klinischen Status korrelieren. Sie berichten über SEP-Signalverschlechterungen bzw. Komplettausfälle in mehr als 50% ihres Kollektivs, hier unter Einbezug der extramedullären Ependymome. Postoperativ litten diese Patienten häufiger unter sensorischen Störungen, Schwäche, Schmerzen sowie Propriozeptionsstörungen, was eine intraoperative

Schädigung der Hinterbahn wahrscheinlich macht, zumal sich diese nur schwer erholt [32]. Auch Cheng et al. beobachteten, dass es umso länger dauerte, bis die sensiblen Defizite sich wieder erholten, je häufiger der Hinterstrang intraoperativ manipuliert wurde. Für Kinder fanden sie heraus, dass bis zu dreimaliger Zug am Hinterstrang tolerabel war, häufigere Manipulation hingegen zu schlechterem sensiblen Outcome führten [12].

SEP-Veränderungen intraoperativ können demnach zwar einen Hinweis geben auf potentielle Verschlechterungen postoperativ, aber sie haben ihre Grenzen. Die einzelnen SEP-Stimulationen werden gematcht, d. h. die Antworten werden gemittelt, sodass die Aufzeichnung dem Echtzeitbild etwas hinterherhängt [24]. Faktoren, die mit den Signalen interferieren können, sind der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körpertemperatur und die Verwendung volatiler Anästhetika [13] [53].

4.10.2 MEP

In der vorliegenden Studie korrelierten MEP-Veränderungen signifikant mit dem funktionellen Outcome bis zum ersten Follow-up. Dies konnte anhand der Variablen Motorik und Gehfähigkeit festgemacht werden, langfristig war nur die Blasen-/Mastdarmfunktion betroffen, welche sich aber nicht mehr signifikant auf den gesamten Outcome auswirkte. Schädigungen der motorischen Bahnen erholten sich demzufolge schneller als die der sensiblen.

Kelleher et al. zeigten die deutlich höhere Sensitivität und Spezifität der MEP gegenüber den SEP [24]. MEP bringen schnelleres Feedback, sodass intraoperativ unverzüglich reagiert werden kann. Auch Garcés-Ambrossi et al. werteten aus, dass eine intraoperative Veränderung der MEP-Signale signifikant ist für eine postoperative Verschlechterung [18]. Und Cheng et al. konstatierten, dass eine MEP-Veränderung postoperativ immer auch mit motorischen Defiziten einhergeht und diese bei 40% der Patienten langfristig noch bestehen. Aus diesem Grund lautet die Empfehlung von Shlomi et al., die Operation bzw. die Resektion bei einem MEP Amplitudenabfall von mehr als 50% zu beenden [51]. Umgekehrt konnte aufgezeigt werden, dass weder postoperativ noch langfristig motorische Veränderungen bestanden, sofern es auch intraoperativ keine

Signalveränderungen gegeben hatte [12]. Auch Clark et al. bestätigten den negativen prädiktiven Wert der intraoperativen Signale [13]. Li et al. zeigten auf, dass es zwar weniger Verschlechterungen der MEP verglichen mit den SEP gab, aber auch diese sich erst langfristig erholten [32]. Intraoperative Signale können also nicht immer zuverlässig interpretiert werden, da sich neurologische Funktionen auch langfristig noch erholen können. Zudem stehen die Signale nicht allein. Auch Komorbiditäten tragen zu häufigeren Signalveränderungen bei, hier laut Clark et al. vor allem vaskuläre Erkrankungen. Sie berichten zudem über häufiger aufgetretene motorische Defizite bei Patienten älter 65, eine Gruppe, die auch signifikant häufiger von Komorbiditäten betroffen ist [13]. Zudem kann die Anwendung von Muskelrelaxantien die MEP-Signalveränderungen verschleiern oder blockieren [24]. Und die Vitalparameter haben auf die MEP wie SEP gleichermaßen Einfluss [13].

Grundsätzlich aber sollten sowohl SEP als auch MEP abgeleitet werden, um sensible sowie motorische Einschränkungen abschätzen zu können [53]. Auch wenn intraoperative Signale als Prädiktor für den funktionellen Outcome als fraglich erscheinen ist unumstritten, dass sie helfen, den Tumor während des Resektionsversuchs besser zu reseziieren und gleichzeitig Funktionen zu erhalten [26].

4.11 Limitierende Faktoren

4.11.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Studie. Dies ist bei der Entität des Tumors und aufgrund seines seltenen Vorkommens eine allgemein verwendete Herangehensweise [21] [23] [49]. Andere Autoren haben vergleichbare Zeiträume von ca. zehn Jahren für ihre Untersuchungen verwendet [22] [32] [36] [52]. In der neurochirurgischen Klinik in Tübingen sind die Patientenakten seit 2004 digitalisiert, was ein Beginn der Studie zu diesem Zeitpunkt praktikabel machte.

In Tübingen werden im Vergleich zur Bundesrepublik relativ viele Ependymome operiert, weshalb 58 Patienten einbezogen werden konnten. Auch wenn ein

möglichst großes Kollektiv wünschenswert ist und bei den seltenen intramedullären Tumoren auch Metaanalysen erfolgen um relevante Ergebnisse zu eruieren [4] [38] [57] [59], so haben die meisten Autoren ähnliche Fallzahlen [1] [23]. Die Beschränkung auf ausschließlich intramedulläre Ependymome scheint wenig üblich. Viele Autoren integrieren diverse intramedulläre Tumorarten in ihre Untersuchung, was allgemeingültige Aussagen aufgrund des unterschiedlichen Tumorverhaltens schwierig macht [7] [18] [31] [36] [47] [48] [49].

Die vorliegende Arbeit beschränkte sich nicht auf Erwachsene, sondern enthielt auch betroffene Kinder, was vor allem zur Erlangung einer größeren Fallzahl erfolgte, auch wenn Kinder mitunter bereits präoperativ über eine verglichen mit Erwachsenen schlechtere Funktionalität verfügen [2]. Dies wird in diversen Studien unterschiedlich gehandhabt: teilweise werden nur Erwachsene [1] [4] [38] [57], teilweise nur Kinder betrachtet [12] [45] [51]. Die meisten Autoren untersuchten aber ein ähnliches Kollektiv mit wenigen Kindern bei einer Mehrheit erwachsener Patienten [23] [52].

4.11.2 Klinische Befunderhebung

4.11.2.1 Datenerhebung

Die objektive Erfassung des Patientenstatus erfolgte anhand der digitalen Akte und des OP-Berichtes. Auf zusätzliche telefonische Interviews oder Fragebögen wie dies bspw. bei Boström et. al. der Fall war [10] wurde verzichtet, da der Rücklauf oft gering ist und die Beantwortung durch den Patient subjektiv. Der funktionelle bzw. neurologische Status erfolgt zur besseren Kategorisierung üblicherweise mittels eines Scoring Systems. Die meisten Autoren verwenden die modifizierte McCormick Skala [1] [7] [10] [18] [21] [22] [31] [32] [36]. Andere Autoren greifen auf das Frankel Classification System zurück [48] [56] [59]. Der Grund für die Verwendung des Scoring Systems nach Klekamp und Samii in dieser Arbeit lag in der separat erfassten Variable Schmerz [28], die bei allen anderen üblichen Scores nur eine Subvariable, meist in Verbindung mit Dysästhesien, darstellt, hier aber eine der zu untersuchenden Kriterien war.

Bei den Beobachtungen bezüglich des klinischen Verlaufs der Patienten nach der Operation beschränkte man sich hier auf zwei Follow-up Termine, analog anderer Studien [36] [49]. Der Grund hierfür lag in der Erhebung ausschließlich des funktionellen Outcomes, es wurden weder das progressionsfreie Überleben noch die Überlebensrate per se untersucht, was einen längeren Follow-up Zeitraum nicht nur gerechtfertigt, sondern erforderlich gemacht hätte. So finden sich in der Literatur immer dann längere Kontrollperioden, wenn das Tumorverhalten im Fokus steht [1] [11] [23] [38]. Einzig Klekamp, der sich in seiner Arbeit auf den neurologischen Outcome intramedullärer Ependymome konzentriert, greift auf einen Beobachtungszeitraum von max. 77 Monaten zurück [26]. Kelleher et. al. fanden heraus, dass sich postoperative funktionelle Defizite im Durchschnitt bereits nach 3,3 Monaten regenerierten, sofern eine Erholung tatsächlich stattfand [24]. Auch Huang et al. erwarten eine neurologische Erholung nach operationsbedingter Verschlechterung in einem Zeitraum von vier bis zwölf Wochen nach der Operation [21]. Dies betrifft auch eine Verbesserung der präoperativ eingeschränkten Funktionen ohne postoperative Verschlechterung [2]. Es ist also nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse signifikant anders aussähen, wäre der Follow-up Zeitraum länger gewählt worden.

Die Betrachtung über ein Jahr hinaus erschien daher nicht sinnvoll, zumal mit zunehmender Dauer mehr Patienten verloren gehen und dies bei dem ohnehin schon kleinen Kollektiv nachteilig für valide Aussagen ist. Mit zunehmender Dauer wird das Kollektiv kleiner und die neurologische Verschlechterung lässt sich nicht nur durch den Tumor bzw. sein Rezidiv erklären, sondern ist zunehmend durch Störfaktoren bedingt, wozu bspw. altersbedingte motorische Schwäche oder Blasen-/Mastdarmstörungen zählen.

Neu in dieser Studie war der strengere Bewertungsansatz für postoperative Verbesserung bzw. Verschlechterung. Alle zu Vergleichen herangezogenen Autoren setzen eine Veränderung mit einem veränderten Scoring-Grad gegenüber dem präoperativen Grad gleich, wohingegen hier bereits ab einer absoluten Veränderung von zwei oder mehr Punkten nicht mehr von einem

unveränderten Status ausgegangen wurde. Nach Meinung der Autorin bildet dieses Verfahren die klinische Situation realistischer ab.

4.11.2.2 Verwendete MRT-Sequenzen

Zur definitiven Diagnosestellung und Erfassung des Tumorausmaßes von Ependymomen ist die MRT-Bildgebung aufgrund des sehr guten Weichteilkontrastes Methode der Wahl [23] [31] [44] [54]. Ependymome können in den verschiedenen Gewichtungen gut erkannt werden: hypo- bis isodens in T1, hyperintens in T2. Meistens zeigt die T1-Wichtung mit Kontrastmittel eine Schrankenstörung des Tumors, aber es kommt vor, dass eine Kontrastmittelanreicherung fehlt [44] [54]. Daneben imponieren sie auch hinsichtlich ihres Wachstumsverhalten variabel und sind entweder gut abgrenzbar oder erscheinen eher diffus [26]. Huang und Lin plädieren für ein MRT bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme, auch um eine eventuell vorhandene Syrinx zu detektieren [21]. Dabei sollten die Aufnahmen sowohl in sagittaler als auch axialer Schnittführung erfolgen [44].

Die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Ependymome wurden alle mittels MRT diagnostiziert, eine CT-Bildgebung wurde (sofern vorhanden) nicht berücksichtigt, auch wenn dies Schebesch et. al. in ihrer Studie 2015 anders handhabten [49]. Trotzdem muss angemerkt werden, dass gerade die postoperative Bewertung des MRT nicht unkritisch ist. Zum einen ist die Einschätzung des Operateurs nie gänzlich objektiv, zum anderen fällt die Beurteilung wegen postoperativer Artefakte nicht immer eindeutig aus [51]. Diesem Umstand wurde in der vorliegenden Arbeit dadurch versucht zu begegnen, dass die Autorin die MRTs ausschließlich unter Zuhilfenahme des radiologischen Befunds bewertet hat. Aufgrund der Tatsache, dass die durchschnittliche Tumurlänge von 44,78 mm nahezu identisch mit den Maßen vergleichbarer Studien wie der von Huang et al. [21] war, kann Repräsentativität unterstellt werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat den funktionellen Outcome nach der Operation intramedullärer Ependymome untersucht. Dabei wurden die Patientendaten mittels des Klekamp/Samii-Scores erfasst. Die Auswertung bezog sich zum einen darauf, Prädiktoren zu finden, die einen guten bzw. schlechten Outcome wahrscheinlich machen. Zum anderen und erstmals wurde versucht, diese Prädiktoren konkret an einzelnen oder mehreren funktionellen Variablen festzumachen.

Für den neurologischen Outcome nach durchschnittlich einem Jahr konnten in dieser Arbeit einige signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden. So gelten eine zervikale Lage des Tumors als langfristig günstig im Hinblick auf die Gehfähigkeit sowie Blasen-/Mastdarstörungen. Eine ungünstige Prognose gerade bezüglich der Motorik und der Gehfähigkeit sind bei zusätzlichem kranialen Befall und auch der Diagnose der NF Typ II gegeben. Kontrovers zu betrachten ist die Abgrenzbarkeit des Tumors. Bei exakt auszumachenden Grenzen waren sowohl das Schmerzniveau als auch die Gehfähigkeit innerhalb der ersten Monate günstiger einzustufen, langfristig bestand dieser Vorteil aber nicht. Eine gute Abgrenzbarkeit korrelierte signifikant mit der Möglichkeit der Kompletresektion. Nach einer solchen waren die Motorik und Gehfähigkeit signifikant besser verglichen mit den Patienten, deren Ependymom nur teilreseziert werden konnte. Allerdings bestanden langfristig signifikant häufiger Schmerzen nach Kompletresektion.

Dieses Ergebnis hat weitreichende Folgen, denn wenn die komplette Tumorentfernung ein chronisches Schmerzsyndrom wahrscheinlich macht, so muss diese Option in Frage gestellt werden. Unter Umständen macht es Sinn, auch bei formal guter Resezierbarkeit den Tumor nur in Teilen zu entfernen, um einen positiven neurologischen Outcome nicht durch die Radikalität zu gefährden. Hierbei können die Verwendung des Ultrashallaspirators gemeinsam mit den elektrophysiologischen Potentialen helfen eine möglichst schonende Resektion zu erreichen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass gerade Verschlechterungen bzw. der Komplettausfall der SEP der unteren Extremität auch einen schlechten Outcome bezüglich des Schmerzniveaus und

der Motorik bedingten. Die MEP hingegen hatten keinen Einfluss auf das Schmerzniveau, wohl aber auf Motorik und Blasen-/Mastdarmfunktion. Damit kommt der Ableitung der SEP und MEP auch als positiver prädiktiver Wert eine Bedeutung zu.

Obwohl keine Signifikanz aufgezeigt werden konnte hinsichtlich der Geschlechter, so bestand die Tendenz, dass Frauen postoperativ häufiger Schmerzen hatten und an Sensibilitätsstörungen und Gehschwierigkeiten litten. Auch war die Chance auf verbesserten postoperativen Outcome bei jüngeren Patienten mit guter präoperativer Ausgangslage größer.

Vor dem Hintergrund, dass sich die Zeit bis zur Diagnose der spinalen Tumoren mit derzeit durchschnittlich 14-17 Monaten tendenziell im Lauf der letzten Jahrzehnte halbiert hat sollte nach Meinung der Autorin ein gründliches Abwägen vor einer Operation möglich machen. Gerade weil eine Operation häufig auch mit der Argumentation frühzeitig durchgeführt wird, eine Progression des Tumors verhindern zu wollen. Unter Umständen ist je nach Patient und seiner Tumorkonstellation auch ein „watch & wait“-Vorgehen eine Option, da manchmal der Status quo präoperativ besser sein kann als die Konsequenz der Operation. Letztlich aber ist die Operation sicherlich weiterhin anzuraten, zumal Patienten mit wenig neurologischen Defiziten vor der Operation auch langfristig postoperativ selten mehr Einschränkungen haben. Allerdings sollte die radikale Resektion nur unter der Prämisse durchgeführt werden, neue neurologische Defizite langfristig vermeiden zu wollen. Dabei können neue Ansätze wie die Wach-Operation diskutiert werden, die neben den motorisch evozierten Potentialen sofortiges Feedback ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit muss sich der Kritik retrospektiver Studien stellen, bei denen die ausgewerteten Daten erst rückwirkend erhoben werden und teilweise nicht in ausreichend guter Form vorhanden sind. So war es leider nicht möglich zu eruieren, wie lang die klinische Vorgeschichte der Patienten war, bevor sie in der Neurochirurgie vorstellig wurden. Die geringe Fallzahl limitiert die statische Power der Studie. Aus diesem Grund bedürfen die Ergebnisse einer Bestätigung mittels weiterer Studien, eventuell prospektiv mit gezielt entwickelten

Fragebögen für Patienten bzw. Ärzte. Auch können höhere Fallzahlen bei kleinen Tumorentitäten wie dem intramedullären Ependymom über einen überschaubaren Zeitraum nur erreicht werden, wenn institutsübergreifend geforscht wird. Alternativ könnte eine zentrale Forschung für solche seltenen Tumoren durch sog. zertifizierte Institute erfolgen. Für die operativen Eingriffe selbst muss gelten, dass das beteiligte Team über größtmögliche Expertise hinsichtlich der Resektion selbst sowie auch des intraoperativen Monitorings verfügt, damit diese Hochrisiko-Operationen erfolgreich sind.

Im Jahr 1905 wurde der erste intramedulläre Tumor erfolgreich von Harvey W. Cushing entfernt. Mehr als 100 Jahre später wissen wir um die möglichen Folgen und Grenzen und sollten verantwortungsvoll damit umgehen.

Literaturverzeichnis

1. Abdullah KG, Lubelski D, Miller J et al. (2015) Progression free survival and functional outcome after surgical resection of intramedullary ependymomas. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22(12):1933–1937
2. Ahmed R, Menezes AH, Awe OO et al. (2014) Long-term disease and neurological outcomes in patients with pediatric intramedullary spinal cord tumors. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 13(6):600–612
3. Ali Khan A, Chen L, Guo X et al. (2017) Resection of intramedullary spinal cord tumor under awake anesthesia. A novel approach to minimize postoperative motor deficits. *Transl. Neurosci. Clin.* 3(1):28–34
4. Amirian ES, Armstrong TS, Gilbert MR et al. (2012) Predictors of survival among older adults with ependymoma. *Journal of neuro-oncology* 107(1):183–189
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (09/2016) S1-Leitlinie 025/022. Leitsymptome und Diagnostik bei Hirntumoren im Kinder- und Jugendalter. Aktueller Stand: 09/2016. Zitiert am 20.03.2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022I_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010) S1-Leitlinie. Ependymome im Kinder- und Jugendalter. Stand 10/2010, Leitlinie wird zur Zeit überprüft. Zitiert am 20.03.2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-025I_S1_Ependymome_2010_abgelaufen.pdf
7. Bansal S, Ailawadhi P, Suri A et al. (2013) Ten years' experience in the management of spinal intramedullary tumors in a single institution. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20(2):292–298
8. Barzilai O, Lidar Z, Constantini S et al. (2017) Continuous mapping of the corticospinal tracts in intramedullary spinal cord tumor surgery using an electrified ultrasonic aspirator. *Journal of neurosurgery. Spine* 27(2):161–168
9. Boström A, Kanther N-C, Grote A et al. (2014) Management and outcome in adult intramedullary spinal cord tumours. A 20-year single institution experience. *BMC research notes* 7:908
10. Boström A, Lehe M von, Hartmann W et al. (2011) Surgery for spinal cord ependymomas. Outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 68(2):302-8; discussion 309
11. Chen P, Sui M, Ye J et al. (2015) An integrative analysis of treatment, outcomes and prognostic factors for primary spinal anaplastic ependymomas. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22(6):976–980
12. Cheng JS, Ivan ME, Stapleton CJ et al. (2014) Intraoperative changes in transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials

- predicting outcome in children with intramedullary spinal cord tumors. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 13(6):591–599
13. Clark AJ, Ziewacz JE, Safaee M et al. (2013 Jul) Intraoperative neuromonitoring with MEPs and prediction of postoperative neurological deficits in patients undergoing surgery for cervical and cervicothoracic myelopathy. *Neurosurgical Focus* 35(1):E7
 14. Cohen J (2013) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Taylor and Francis, Hoboken
 15. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis J-M et al. (2005) CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *Journal of neurosurgery. Spine* 2(5):540–549
 16. Epstein FJ, Farmer J-P, Freed D (1993) Adult intramedullary spinal cord ependymomas. The result of surgery in 38 patients. *Journal of neurosurgery* 79(2):204–209
 17. Frühwald MC, Rutkowski S (2011) Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Deutsches Arzteblatt international* 108(22):390–397
 18. Garcés-Ambrossi GL, McGirt MJ, Mehta VA et al. (2009) Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors. Analysis of 101 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery: Spine* 11(5):591–599
 19. Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B et al. (2015) The ependymal region of the adult human spinal cord differs from other species and shows ependymoma-like features. *Brain : a journal of neurology* 138(Pt 6):1583–1597
 20. Hermann S (2011) *Intramedulläre Tumore: Parameter des intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings im Vergleich als Prädiktoren des postoperativen Outcomes*. Dissertation, Eberhard Karls Universität
 21. Huang Y-H, Lin J-W (2013) Management and outcome of primary spinal ependymomas. A single center experience from Taiwan. *Clinical neurology and neurosurgery* 115(10):2130–2135
 22. Karikari IO, Nimjee SM, Hodges TR et al. (2011) Impact of tumor histology on resectability and neurological outcome in primary intramedullary spinal cord tumors. A single-center experience with 102 patients. *Neurosurgery* 68(1):188-97; discussion 197
 23. Keil VC, Schmitt AJ, Martin SC et al. (2016) Optimising treatment strategies in spinal ependymoma based on 20years of experience at a single centre. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 29:52–58
 24. Kelleher MO, Tan G, Sarjeant R et al. (2008) Predictive value of intraoperative neurophysiological monitoring during cervical spine surgery. A prospective analysis of 1055 consecutive patients. *Journal of Neurosurgery: Spine* 8(3):215–221
 25. Klekamp J (2013) Treatment of intramedullary tumors. Analysis of surgical morbidity and long-term results. *Journal of Neurosurgery: Spine* 19(1):12–26
 26. Klekamp J (2015 Aug) Spinal ependymomas. Part 1. Intramedullary ependymomas. *Neurosurgical Focus* 39(2):E6

27. Klekamp J (2018) How Should Syringomyelia be Defined and Diagnosed? *World neurosurgery* 111:e729-e745
28. Klekamp J, Samii M (1993) Introduction of a score system for the clinical evaluation of patients with spinal processes. *Acta Neurochirurgica* 123(3-4):221–223
29. Klekamp J, Samii M (2007) *Surgery of spinal tumors*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
30. Kukreja S, Ambekar S, Sharma M et al. (2015) Outcome predictors in the management of spinal myxopapillary ependymoma. An integrative survival analysis. *World neurosurgery* 83(5):852–859
31. Kumar R, Banerjee S (2014) Management and functional outcome of intramedullary spinal cord tumors. A prospective clinical study. *Asian journal of neurosurgery* 9(4):177–181
32. Li T-Y, Chu J-S, Xu Y-L et al. (2014) Surgical strategies and outcomes of spinal ependymomas of different lengths. Analysis of 210 patients: clinical article. *Journal of neurosurgery. Spine* 21(2):249–259
33. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. A summary. *Acta neuropathologica* 131(6):803–820
34. Lourdasamy A, Rahman R, Grundy RG (2015 Aug 14) Expression alterations define unique molecular characteristics of spinal ependymomas. *Oncotarget* 6(23):19780–19791
35. Mack SC, Taylor MD (2009) The genetic and epigenetic basis of ependymoma. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 25(10):1195–1201
36. Matsuyama Y, Sakai Y, Katayama Y et al. (2009) Surgical results of intramedullary spinal cord tumor with spinal cord monitoring to guide extent of resection. *Journal of neurosurgery. Spine* 10(5):404–413
37. McCormick PC, Torres R, Post KD et al. (1990) Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *Journal of neurosurgery* 72(4):523–532
38. Oh MC, Tarapore PE, Kim JM et al. (2013) Spinal ependymomas. Benefits of extent of resection for different histological grades. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20(10):1390–1397
39. Olsen TK, Gorunova L, Meling TR et al. (2014) Genomic characterization of ependymomas reveals 6q loss as the most common aberration. *Oncology reports* 32(2):483–490
40. Reith W (2013) Phakomatosen. *Der Radiologe* 53(12):1075–1076
41. Riede U-N, Werner M, Freudenberg N et al. (2009) *Basiswissen allgemeine und spezielle Pathologie. [mit Fallquiz]*. Springer E-book Collection. Springer Medizin, Heidelberg
42. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Tsang RY et al. (2014) Population based analysis ependymoma patients in Alberta from 1975 to 2007. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 41(6):742–747
43. Roser F, Ebner FH, Liebsch M et al. (2008) A new concept in the electrophysiological evaluation of syringomyelia. *Journal of neurosurgery. Spine* 8(6):517–523

44. Roth C (2011) Intramedulläre Tumoren (Intramedullary tumors). *Der Radiologe* 51(12):1032–1038
45. Safaee M, Oh MC, Mummaneni PV et al. (2014) Surgical outcomes in spinal cord ependymomas and the importance of extent of resection in children and young adults. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 13(4):393–399
46. Sala F, Palandri G, Basso E et al. (2006 Jun) Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors. A historical control study. *Neurosurgery* 58(6):1129-43; discussion 1129-43
47. Samuel N, Tetreault L, Santaguida C et al. (2016) Clinical and pathological outcomes after resection of intramedullary spinal cord tumors. A single-institution case series. *Neurosurgical Focus* 41(2):E8
48. Sandalcioglu IE, Gasser T, Asgari S et al. (2005 Jan) Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. Experience with 78 patients. *Spinal cord* 43(1):34–41
49. Schebesch K-M, Mueller S, Wendl C et al. (2015) Recurrence rates and functional outcome after resection of intrinsic intramedullary tumors. *Clinical neurology and neurosurgery* 134:60–66
50. Scibilia A, Terranova C, Rizzo V et al. (2016) Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring in spinal tumor surgery. Sirens or indispensable tools? *Neurosurgical Focus* 41(2):E18
51. SHLOMI CONSTANTINI, M.D., M.SC. et al. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults
52. Takami T, Naito K, Yamagata T et al. (2015) Surgical management of spinal intramedullary tumors. Radical and safe strategy for benign tumors. *Neurologia medico-chirurgica* 55(4):317–327
53. Tiruchelvarayan R, Tang MH, Perera S et al. (2013) Outcomes following Aggressive Surgical Resection of Intra-Medullary Spinal Cord Tumours with Intra-Operative Neuro-Monitoring. *Proceedings of Singapore Healthcare* 22(3):183–190
54. Tobin MK, Geraghty, JR, Engelhard HH et al. (2015 Aug) Intramedullary spinal cord tumors. A review of current and future treatment strategies. *Neurosurgical Focus* 39(2):E14
55. Trepel M (2012) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch]*, 5. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
56. Tsai CJ, Wang Y, Allen PK et al. (2014) Outcomes after surgery and radiotherapy for spinal myxopapillary ependymoma. Update of the MD Anderson Cancer Center experience. *Neurosurgery* 75(3):205-14; discussion 213-4
57. Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y et al. (2015) Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. *Neuro-oncology* 17(3):440–447
58. Walbert T, Mendoza TR, Vera-Bolaños E et al. (2015) Symptoms and socio-economic impact of ependymoma on adult patients. Results of the Adult Ependymoma Outcomes Project 2. *Journal of neuro-oncology* 121(2):341–348

59. Weber DC, Wang Y, Miller R et al. (2015) Long-term outcome of patients with spinal myxopapillary ependymoma. Treatment results from the MD Anderson Cancer Center and institutions from the Rare Cancer Network. *Neuro-oncology* 17(4):588–595

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verlauf der Hinterstrangbahn	9
Abb. 2: Ursprung und Verlauf der Pyramidenbahn	11
Abb. 3: Verteilung des Patientenkollektivs nach WHO-Klassifikation	15
Abb. 4: Verteilung der zusätzlichen kranialen MRT-Diagnostik	15
Abb. 5: Verteilung des Patientenkollektivs nach Tumorlokalisation	18
Abb. 6: SEP-Ableitungen bezogen auf die Tumorlokalisation	22
Abb. 7: MEP-Ableitungen bezogen auf die Tumorlokalisation	23
Abb. 8: Vergleich der klinischen Skalen anhand des arithmetischen Mittels zu vier Untersuchungszeitpunkten	24
Abb. 9: Entwicklung der Anzahl des Patientenkollektivs von der Operation bis zum zweiten Kontrolltermin	25
Abb. 10: Verlauf des funktionellen Outcome	27
Abb. 11: Klinischer Verlauf bei Frauen und Männern im Score (Mittelwerte) ...	28
Abb. 12: Klinische Veränderung bei kranialem Tumor vs. nicht kranialem Tumor (Mittelwerte)	34
Abb. 13: Klinischer Outcome bei kompletter Resektion des Tumors vs. nicht kompletter Resektion (Mittelwerte)	35
Abb. 14: Klinischer Outcome nach Tumorlokalisation (Mittelwerte)	37
Abb. 15: Vergleich der absoluten Scores (Mittelwerte) bei Patienten mit/ohne NF Typ II	38
Abb. 16: Klinischer Outcome bei Patienten mit bzw. ohne Syringx (Mittelwerte)	40

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tumorklassifikation der Ependymome nach der WHO 2016.....	1
Tab. 2: Untersuchte Variablen als mögliche Prädiktoren für den postoperativen Outcome.....	4
Tab. 3: Neurologisches Scoring-System von Klekamp, Samii.....	6
Tab. 4: Bewertung der relativen Veränderung im intraoperativen Monitoring...	12
Tab. 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs in Clustern	14
Tab. 6: Epidemiologie des Patientenkollektivs	16
Tab. 7: MRT-Auswertung im Überblick.....	19
Tab. 8: Überblick über die operativen Bedingungen der Tumoren	20
Tab. 9: Entwicklung des postoperativen Outcome im Verlauf	25
Tab. 10: Geschlechtsspezifischer Vergleich bzgl. der Variablen Schmerz.....	29
Tab. 11: Geschlechtsspezifischer Vergleich bzgl. der Variablen Sensibilität....	30
Tab. 12: Geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. der Variablen Gehfähigkeit	32
Tab. 13: Postoperativer Outcome bei Patienten mit und ohne kranialem Tumor	33
Tab. 14: Variablen mit signifikant besserem kurzfristigen Outcome nach Komplettresektion.....	36
Tab. 15: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei Komplettresektion	36
Tab. 16: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei thorakaler Lage	37
Tab. 17: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei NF Typ II	39
Tab. 18: Variablen mit signifikant schlechterem Outcome bei Nicht-Syrinx-Patienten	40
Tab. 19: Zusammenhang zwischen der Tumurlänge und den einzelnen präoperativen Score-Variablen.....	41
Tab. 20: Postoperativer Outcome bei Veränderung der SEP Latenzen	43
Tab. 21: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der SEP Latenzen	44
Tab. 22: Postoperativer Outcome bei Veränderung der SEP Amplituden	45
Tab. 23: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der SEP Amplituden.....	46
Tab. 24: Postoperativer Outcome bei Veränderung der MEP Latenzen.....	47

Tab. 25: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der MEP Latenzen	48
Tab. 26: Postoperativer Outcome bei Veränderung der MEP Amplituden	50
Tab. 27: Outcome zum Follow-up 2 bei Veränderung der MEP Amplituden	51
Tab. 28: Korrelation und Signifikanzen der SEP hinsichtlich des postoperativen Outcome.....	52
Tab. 29: Korrelation und Signifikanzen der MEP hinsichtlich des postoperativen Outcome.....	54

Anhang

Tab.: McCormick Skala zur funktionellen Klassifizierung

Grade	Definition
I	neurologically normal; mild focal deficit not significantly affecting function of involved limb; mild spasticity or reflex abnormalty; normal gait
II	presence of sensimotor deficit affecting function of involved limb; mild to moderate gait difficulty; severe pain or dysethetic syndrome impairing patient's quality of life; still functions and ambulates independently
III	more severe neurological deficit; requires cane/brace for ambulation or significant bilateral upper extremity impairment; may or may not function independently
IV	severe deficit; requires wheelchair or cane/brace with bilateral upper extremity impairment; usually not independent

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an McCormick PJ et al., 1990, S. 525 [37]

Tab.: Clinical Scoring System (CSS)

Score	sensory deficits, pain, dysesthesias	motor weakness	gait ataxia	bladder function	bowl function
5	no symptom	full power	normal	normal	normal
4	significant, function not restricted	movement against resistance	unsteady, no aid	slight disturbance, no catheter	slight disturbance, full control
3	some restriction of function	movement against gravity	mobile with aid	residual, no catheter	laxatives, full control
2	severe restriction of function	movement w/o gravity	few steps with aid	sometimes catheter	sometimes loss of control
1	incapacitation of function	contraction w/o movement	standing with aid	often catheter	often loss of control
0		plegia	wheelchair	permanent catheter	no control

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Klekamp J und Samii M, 1993, S. 222 [28]

Tab.: Tübinger Skala

Obere Extremität	Ataxie und/oder Sensibilitätsstörung	Motorik/Kraft	0 = keine Funktion 1 = funktionelle Einschränkung 2 = volle Funktion bzw. keine funktionelle Einschränkung
	0	0	
	1	1	
2	2		
Untere Extremität	Ataxie und/oder Sensibilitätsstörung	Motorik/Kraft	
	0	0	
	1	1	
2	2		
Rumpf	Sensibilitätsstörung		
	0		
	1		
2			
	Blasen-/Mastdarmsstörung		
	0		
	1		
2			
	Schmerz		
	0 = ja		
	2 = nein		
		0 = ja 2 = nein	

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hermann S, 2011 [20]

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Tatagiba durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Doortje Engel, Fachärztin für Neurochirurgie.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Jutta Dünschede

Danksagung

Mein herzlicher und aufrichtiger Dank gilt folgenden Personen:

Herrn Prof. Dr. med. Tatagiba für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Grimm für die Bereitschaft, für diese Arbeit die Zweitkorrektur zu übernehmen.

Frau Dr. med Doortje Engel für die umfassende und professionelle Betreuung während der Erstellung der Arbeit, für die zahlreichen Tipps und den fachlichen Input sowie die ständige Erreichbarkeit.

Allen Mitarbeitern der Klinik für die freundliche Aufnahme und ständige Hilfsbereitschaft während der Datenerhebung.

Meiner Familie und meinen Freunden für die Motivation und den Glauben an mich.

Und explizit meinem Sohn für die unendliche Geduld.