

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster
– Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H. Wassmann–

Vergleich von frontalen

und nichtfrontalen Zugängen bei der operativen Behandlung von

Kraniopharyngeomen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der
Universität Münster

vorgelegt von Pöpping, Judith

aus Telgte

2008

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. H.-W. Bothe M. A.
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. M. Schult

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Westfälischen Wilhelms -Universität Münster
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Wassmann –

Referent: Univ. -Prof. Dr. med. H.-W. Bothe
Coreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Schult

Zusammenfassung

Retrospektive Fall-Kontroll-Studie

Vergleich von frontalen und nichtfrontalen Zugängen bei der operativen Behandlung von
Kraniopharyngeomen

Judith Pöpping

Beim Kraniopharyngeom handelt es sich um einen intrakraniellen Tumor, der aus den Zellen der Rathke-Tasche entsteht und durch seine Lokalisation zu schwerwiegenden neurologischen Ausfällen und unbehandelt zum Tod führen kann.

In dieser Arbeit, die ihre Fallberichte fast ausschließlich aus veröffentlichter Literatur bezog, ist das Ausschließen von Bias und Confoundern wegen der geringen und selektiven Informationsbreite nicht möglich. Zur Literaturrecherche wurden die Datenbank Medline sowie mit modifizierter Suchstrategie die Datenbanken Biosis, SCI und Embase genutzt.

Die Ergebnisse der statistischen Verfahren dieser heterogenen Stichprobe, nach Aufstellung einer Vierfeldertafel, zeigten bei $N = 1014$ sowohl für die Berechnung der Odds Ratio als auch für die „number needed to treat“ und die absolute Risikoreduktion einen positiveren operativen Erfolg bei der Nutzung eines frontalen operativen Zugangs.

Gleiches gilt für die Ergebnisse aus der Berechnung der Konfidenzintervalle für die attributablen Risiken der Stichprobe mit $CI\ ARR = 6\%$, $CI\ NNT = 5 - 11$ und $CI\ OR\ 1,55$ bis $2,84$.

Die Ergebnisse des exakten „Test nach Fisher“ sowie des Chi-Quadrat Test der Stichprobe $N = 1014$ zeigen mit $P < 0,001$ eine Signifikanz.

Die durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit der Arbeitshypothese: „Patienten mit einem Kraniopharyngeom haben durch einen frontalen operativen Zugang eine größere Chance auf eine operative komplette Tumorentfernung“ konnte bejaht werden. Aufgrund der Ergebnisse unserer retrospektiven Studie und der Bestätigung unserer Arbeitshypothese wäre es wünschenswert, wenn sich eine prospektive Studie mit der gleichen Fragestellung anschließen könnte.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 2008

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Klinik und Pathologie der Kraniopharyngeome	3
1.2	Therapieziele bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen.....	4
1.3	Grundlagen	6
1.3.1	Ätiologie und Pathophysiologie	6
1.3.2	Symptomatik	7
1.3.3	Epidemiologie	8
1.3.4	Diagnostik.....	8
1.3.5	Operative Zugänge	9
2	Methodik	15
2.1	Ziel der Studie	15
2.2	Datenrekrutierung.....	15
2.2.1	Suchstrategie	16
2.2.2	Merkmaltabelle.....	17
2.3	Studiendesign	18
2.4	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	19
2.5	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	19
2.6	Beschreibung verwendeter statistischer Verfahren	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Operativer Zugang und postoperatives Ergebnis.....	23
3.2	Auswertung nach Kriterien der beschreibenden Statistik	27
3.2.1	Alterskategorie Erwachsene.....	27
3.2.2	Alterskategorie Kinder	29
3.3	Auswertung nach Kriterien der beurteilenden Statistik	31
3.3.1	Gesamten Stichprobe.....	31
3.3.2	Alterskategorie Kinder	36
3.3.3	Alterskategorie Erwachsene.....	40
4	Diskussion	44
4.1	Methodenbeurteilung.....	44
4.2	Ergebnisbeurteilung	46

5	Zusammenfassung und Ausblick.....	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Abbildungen	56
8	Tabellen.....	57

1 Einleitung

1.1 Klinik und Pathologie der Kraniopharyngeome

Beim Kraniopharyngeom handelt es sich um einen intrakraniellen, benignen Tumor (WHO Grad 1), der aus Zellen der ehemaligen Rathke - Tasche entsteht und durch seine Lokalisation schwerwiegende, neurologische Ausfälle verursachen kann. Die Plattenepithelzellen und Reste der Rathke - Tasche persistieren, wobei sich normalerweise die meisten Zellen der Rathke'schen Tasche in der embryonalen Entwicklung differenzieren. [22] Während dieser Differenzierung entwickeln sie sich zu vorderen und intermedialen Anteilen der Hypophyse. [32] Das Kraniopharyngeom ist ein adamantinöser Tumor, der sowohl zystische als auch solide Anteile hat. In selteneren Fällen kann es sich aber auch um einen papillären Tumor handeln, welcher häufig den dritten Ventrikel betrifft. Die Zysten des Tumors sind oft mit einer stark viskösen braun-grünen Flüssigkeit gefüllt, deren Inhalt sehr cholesterinhaltig ist. [4]

Die Tumoren liegen suprasellär, intrasellär oder in beiden Kompartimenten. Suprasellar gelegene Tumoren tendieren zu einem Wachstum in Richtung Chiasma opticum, drittem Ventrikel und zum Hypothalamus. Zudem können sie sich in Richtung Pons und Okzipitallappen ausdehnen. Die intrasellär gelegenen Tumoren können die Hypophyse komprimieren, sie destruieren die Sella turcica und wachsen nach dem Durchbrechen des Diaphragma sellae in den suprasellären Teil ein. [18]

Durch Beeinträchtigung der umliegenden Strukturen kommt es je nach Tumorausdehnung, Wachstumsgeschwindigkeit und Alter der Patienten zu unterschiedlichen Symptomen:

Kinder klagen frühzeitig über Kopfschmerzen und Erbrechen; objektiv ist bei ihnen eine Wachstumsverzögerung festzustellen. [31] Diese Wachstumsretardierung kann ein Frühsymptom sein [14] und ist ein Hinweis für eine Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz. Praktisch alle vor dem 20. Lebensjahr erkrankten Patienten sind minderwüchsig, wobei das Ausmaß des Wachstumsrückstandes bei intrasellär entwickelten Tumoren am meisten ausgeprägt ist. [20] Teilweise kommt es bei Kindern zum Hydrozephalus mit Hirndrucksymptomatik, da Kraniopharyngeome zur Behinderung des

Liquorflusses im Bereich des dritten Ventrikels führen. [15] Weitere Symptome sind: Gangunsicherheiten, Sehstörungen, unkoordinierte Augenbewegungen und Schwindel. [2] Bei den auftretenden Sehstörungen handelt es sich um bizarre Gesichtsfelddefekte, unregelmäßige Skotome oder Quadrantenanopsien. Kommt es bedingt durch das Tumorwachstum zum Druck auf das Chiasma opticum, kann auch eine bilaterale Optikusatrophie auftreten. [31] Seh- und Visusstörungen sind jedoch nicht Altersgruppenspezifisch. Tritt der Tumor erst nach dem Beginn der Pubertät auf, stehen hypothalamische Störungen im Vordergrund, vor allem der Diabetes insipidus. Dieser kann auch als Zeichen einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz gewertet werden. [29] Des Weiteren ist ein Hypogonadismus möglich. Seine Symptome sind Amenorrhoe, Impotenz und mangelhafte Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, seltener sind Adipositas und Hypothyreose. Zum Stirnkopfschmerz kommt es erst später. [31]

Bleibt das Kraniopharyngeom unbehandelt, kann es zum Tod führen. [30]

1.2 Therapieziele bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen

Grundsätzlich besteht das Ziel der kurativen radikalen Tumorentfernung. [3] Ungeachtet dessen werden aber weitere Therapieansätze diskutiert. Sie unterliegen schon seit Anfang des 19. Jahrhunderts einem stetigen Wandel.

H. Cushing hielt das Kraniopharyngeom 1932 für das „am meisten verwirrende und schwierigste Problem“, vor das Neurochirurgen gestellt werden. Eine operative Entfernung hielt er für gefährlich und sehr riskant. In den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde ebenfalls rege über die operative und nichtoperative Therapie diskutiert. Bevorzugt wurde aber auch hier die nichtoperative Therapie. [21] Während der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts war nach herrschender Meinung die operative Teilresektion mit anschließender Radiotherapie die erste Wahl. Dieser Meinung waren unter anderem Lichter et al. 1977 und Sung et al. 1981. Heute, mit den Möglichkeiten

der Mikrochirurgie, sieht man die initiale operative Totalentfernung als Therapie der ersten Wahl an. Eine komplette Tumorresektion bedeutet zwar Heilung, ist aber wegen der schwierigen anatomischen Lage risikoreich und deswegen oft nicht vollständig möglich. [42] Es sollte jedenfalls dann von einer Totalentfernung abgesehen werden, wenn der Tumor die umgebenden Strukturen wie den Hypothalamus infiltriert. [14]

Eine Reihe von Autoren empfiehlt die Bestrahlung heute noch. [13] Sie kommt sowohl bei primären als auch bei rezidivierenden Tumoren zum Einsatz. In der veröffentlichten Literatur der letzten Jahre wird von großen Fallzahlen berichtet, die mit Hilfe dieser Radiotherapie behandelt wurden. Dabei war die maximale Dosis jedoch unterschiedlich (6 bis zu 70 Gy mit einer medianen Dosis von 50 bis 55 Gy).

Flickinger et al. berichteten 1990 über die konventionelle externe Radiotherapie von Kraniopharyngeomen mit einer Gesamtdosis von etwa 60 Gy, in der 30% der Fälle nach 5 Jahren eine Visusminderung um etwa 12% von Radionekrosen des Chiasmas und angrenzender Hirnstrukturen erlitten. Eine Reduzierung dieser Nebenwirkungen kann durch lokalisierte Formen der Strahlentherapie, wie der intrakavitären Applikation von Radionukliden (zum Beispiel ^{90}Y und ^{32}P bei zystischen Tumoren) erreicht werden. Zudem stellen auch die Radiochirurgie mit Gamma knife sowie die stereotaktische Konformationbestrahlung eine Möglichkeit dar, Nebenwirkungen zu reduzieren. Ferner wurde der intrakavitären Gabe von Zytostatika wie Bleomycin und Methotrexat sowie der systemischen Polychemotherapie mit Vincristin und Procarbazin oder Nitrogen, Mustard, Vincristin und Procarbazin von Punt et al 1995 eine Wirkung zugeschrieben. Allerdings erzielte keine dieser alternativen Therapien eine so gute Überlebenszeit und geringe Rezidivrate, wie sie bei der operativen Totalentfernung mit anschließender Radiotherapie erreicht werden. Da die totale Entfernung bei Kraniopharyngeomen anzustreben ist, stellt sich zum einen die Frage, über welchen Zugang die totale Entfernung am besten gelingen kann. Grundsätzlich existieren verschiedene chirurgische Zugänge. Zu den frontalen Zugängen sind der bifrontale, frontale und subfrontale Zugang zu rechnen. Der pterionale, temporale, transcallosale, transcorticale sowie der transphenoidale Zugang gehören zu den nichtfrontalen Zugängen. Oft

beeinflusst die persönliche Erfahrung des Chirurgen die Wahl des jeweiligen Zugangs. [38]

Es existiert keine Studie von Kraniopharyngeomen, die sich mit dem operativen Zugang und den unterschiedlichen Therapieerfolgen bei der chirurgischen Therapie beschäftigt. Deswegen lautet die Nullhypothese der folgenden Untersuchung: Mit frontalen und nichtfrontalen Zugängen wird gleichhäufig eine vollständige Entfernungen des Kraniopharyngeoms erzielt.

Die Alternativhypothese – die eigentliche Annahme, die dieser Arbeit zugrunde liegt - besagt, dass frontale Zugänge besser geeignet sind, Kraniopharyngeome zu entfernen als nicht frontale Zugänge.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Bei Kraniopharyngeomen handelt es sich um einen intrakraniellen, histologisch benignen Tumor (WHO Grad1). Unbehandelt vergrößert sich der Tumor und führt letztendlich oft zum Tod. [12] Eine maligne Entartung dieser Tumore ist extrem selten, so dass in der Literatur lediglich 4 Fälle bekannt geworden sind. [24]

Histologisch leitet sich das Kraniopharyngeom aus Plattenepithelzellen und Resten der Rathke - Tasche ab. [22] Die Zellen der Rathke - Tasche differenzieren sich während der embryonalen Entwicklung. Während dieser Differenzierung entwickeln sie sich zu vorderen und intermedialen Anteilen der Hypophyse, die Rathke - Tasche verschwindet aus der Mundhöhle eines 4 Wochen alten menschlichen Embryos. [32] Diese Charakteristika implizieren bei neoplastischer Entartung ein Wachstum, ausgehend von der Sellarregion, in jede mögliche Richtung der Schädelbasis. Dies bedeutet allerdings nicht, dass es immer zu diesem Wachstum kommt und ektopes Tumorwachstum unmöglich ist. [22]

Histologisch unterscheiden kann man Kraniopharyngeome vom adamantinösen Typ, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten und gekennzeichnet sind durch häufige Zystenbildung und Kraniopharyngeome vom

papillären Typ, die im Erwachsenenalter vorkommen und mit Verkalkungen einhergehen. Diese weisen häufiger solide als zystische Anteile auf. Mischtypen kommen vor. Der Zysteninhalt von Kraniopharyngeomen des adamantinösen Typs besteht aus einer cholesterinreichen, braun-gelben, öligen Flüssigkeit, mit zum Teil festen Bestandteilen. Die Zystenflüssigkeit beim papillären Typ weist keine ölige Komponente auf. [41, 28]

Um den Tumor zu charakterisieren, wurde 1995 von Castillo und Mukherji die 90% Regel aufgestellt. Diese besagt, dass 90% der Tumore zystisch sind, 90% kalzifizieren, 90% sich vergrößern und 90% suprasellar lokalisiert sind. [14]

1.3.2 Symptomatik

Durch die Beeinträchtigung der umliegenden Strukturen kommt es je nach Tumorausdehnung, der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Alter der Patienten zu unterschiedlichen Symptomen. Durchschnittlich klagen die Patienten seit 3,2 Jahren über bestehende Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Allerdings sind auch Fälle bekannt, die dieses Zeitmaß weit überschreiten. [11]

Kinder klagen frühzeitig über Kopfschmerzen und Erbrechen. Objektiv ist bei Kindern eine Wachstumsverzögerung festzustellen [31], welche als mögliches Frühsymptom genutzt werden könnte. [13] Solch eine verzögerte Wachstumsentwicklung kann eine Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz anzeigen. Praktisch alle vor dem 20. Lebensjahr Erkrankte sind minderwüchsig, wobei das Ausmaß des Wachstumsrückstands bei intrasellär entwickelten Tumoren am meisten ausgeprägt ist. [20] Teilweise kommt es bei Kindern zum Hydrozephalus mit Hirndrucksymptomatik. Weitere Symptome sind Gangunsicherheiten, Sehstörungen, unkoordinierte Augenbewegungen und Schwindel. [2] Bei den Sehstörungen handelt es sich um bizarre Gesichtsfelddefekte, unregelmäßige Skotome oder Quadrantenanopsien. Kommt es durch das Tumorwachstum zum Druck auf das Chiasma opticum, kann eine bilaterale Optikusatrophie auftreten. [20] Diese Seh- und Visusstörungen treten in jedem Patientenalter auf, aber in 62-84% der Fälle, häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern.

Tritt der Tumor erst nach dem Beginn der Pubertät auf, stehen hypothalamische Störungen im Vordergrund, hier vor allem der Diabetes insipidus, welcher auch als Zeichen einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz gewertet werden kann. [29, 37] Des Weiteren kann es zum Hypogonadismus kommen, dessen Symptome Amenorrhoe, Impotenz und mangelhafte Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale sind. Adipositas und Hypothyreose sind seltene Symptome. Erst spät kommt es zum Kopfschmerz. [31]

1.3.3 Epidemiologie

In der Bevölkerung der westlichen Industrieländer macht das Kraniopharyngeom ca. 0,8 bis 2,6 % der interkraniellen Tumoren aus. In Nigeria liegt der Anteil an intrakraniellen Tumoren bei ca. 18%, in Japan bei 5,8%, und in China liegt der prozentuelle Anteil der Kraniopharyngeome bei 6,5%. [31]

Bei Kindern ist der prozentuelle Anteil von Kraniopharyngeome bei den intrakraniellen Tumoren meist höher. Es wird von Werten zwischen 2,7-7,9% bei kaukasischen Kindern, 12% bei japanischen und 38% bei nigerianischen Kindern berichtet. [31]

Das Auftreten des Tumors wird in allen Altersbereichen berichtet, wobei zwei Peaks beobachtet werden. Der erste liegt im Kindesalter zwischen dem 5 und 14. Lebensjahr und der zweite bei Erwachsenen, die über 65 Jahre alt sind. [34] Die Inzidenzrate wird auf 1,2 pro 100.000 Kinder geschätzt. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. [31, 35]

1.3.4 Diagnostik

Der erste Schritt im Rahmen der Standarddiagnostik ist die ausführliche Anamneseerhebung mit Erstellung eines klinisch neurologischen Befundes, sowie die Kontrolle der Blutparameter. Im Rahmen der Gerätediagnostik wird eine MRT Untersuchung durchgeführt, die dann beim Verdacht auf ein Kraniopharyngeom mit einem CCT ergänzt wird. Eine Vergrößerung der Sella turcica ist bei den meisten Patienten vorhanden, sie kann im Falle einer rein suprasellären Tumorentwicklung aber auch fehlen. [20]

Wird ein CCT angefertigt, stellen sich die entsprechenden Bereiche oft hypo- oder hyperdens dar, entsprechend den zystischen und verkalkten Anteilen. Die

soliden Anteile eines Tumors lassen sich gut in einer Kontrastmittelaufnahme sichtbar machen, da sie dieses häufig aufnehmen. [31]

Da es sich um einen Tumor der Schädelbasis handelt, können vom MRT Zusatzinformationen vor allem zur genauen Lagebestimmung erwartet werden. [20] Das MRT stellt die Nachbarschaftsbeziehungen zum Chiasma, der parasellären Region, der intersellären Anteile und der Bedrängung der Karotis weit besser dar als zum Beispiel das CT. [31]

1.3.5 Operative Zugänge

Um 1900 wurden die ersten Versuche gemacht, in der Sellaregion operative Eingriffe vorzunehmen. 1889 war es V. Horsley, der die ersten Operationen mit einem frontalen und dann mit einem temporalen Zugang vornahm. Im Jahre 1900 war es der Berliner Neurochirurg F. Krause, der ein Geschoss durch einen von ihm entwickelten, rechts frontalen Zugang entfernte. Die Entwicklung des transsphenoidalen Zugangs zur Sellaregion wird H. Cushing zugeschrieben, der diesen Zugang erstmals im Jahre 1909 ausführte. Er kombinierte damals die Methoden verschiedener Operateure.

Pterionaler Zugang

Dieser Zugang erlaubt einen Überblick über die Fissura Sylvii sowie über große Teile der frontalen Schädelbasis und Teile des Frontal- und Temporallappens. Von diesem Zugangsweg ist die Eröffnung der Lamina terminalis und des dritten Ventrikels möglich. Besondere Vorsicht ist bei der Präparation des M. temporalis geboten, da eine Verletzung des N. facialis hier eine häufige Komplikation sein kann. Bei der Entfernung des Keilbeinflügels wird unter Umständen eine Teilresektion des Orbitadachs und des vorderen Klinoidfortsatzes nötig, um einen geeigneten Arbeitskorridor zu schaffen und eine Retraktion des Gehirns zu vermeiden. Die Indikation dieses Zugangs wird häufig bei Tumoren der frontalen und temporalen Schädelbasis, bei intraparenchymalen Tumoren des Frontal- und Temporallappens, sowie bei der Epilepsiechirurgie und der Chirurgie von Gefäßveränderungen des vorderen Hirnkreislaufs gestellt.

Frontolateraler Zugang

Dies ist eine Abwandlung des pterionalen Zugangs, der Zugang beschränkt sich hierbei auf den frontalen Anteil der dort eingesetzten Trepanation, der je nach Bedarf erweitert wird. Der spezielle Anspruch liegt zum einen in der eventuellen unvermeidbaren Eröffnung der Stirnhöhle, um den Schädel hinreichend basal zu öffnen, mit Erfordernis der nachfolgenden Kranialisation. Bei diesem Zugang hat man einen Überblick über das Orbitadach der jeweiligen Seite, der frontalen Schädelbasis und lateral auf die Fissura Sylvii. Eine Eröffnung der Lamina terminalis und damit des dritten Ventrikels ist möglich. Die Indikation zu diesem Zugang wird häufig bei Aneurysmata des vorderen Hirnkreislaufes, Tumoren der frontalen Schädelbasis, die bis nach suprasella reichen, sowie intraparenchymalen Tumoren des Frontallappens gestellt.

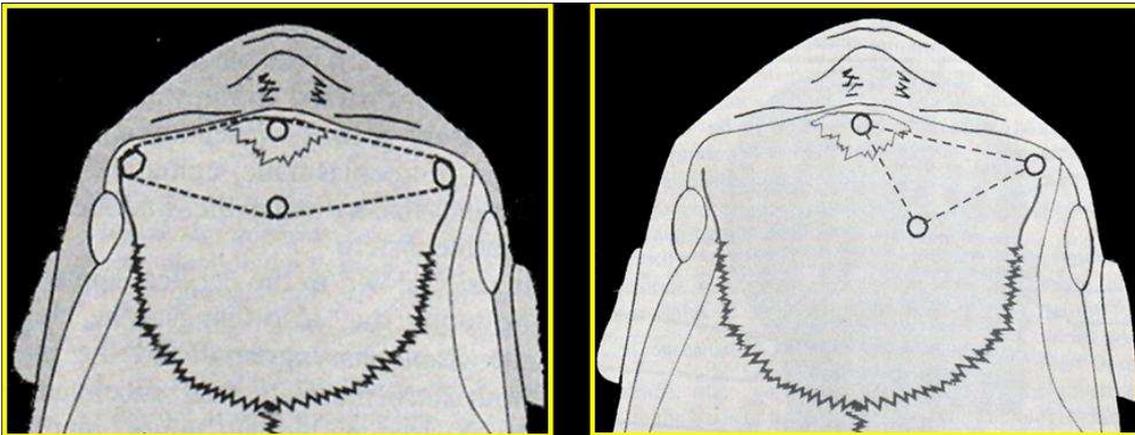


Abbildung 1: Bifrontale Kraniotomie

rechtsfrontale Kraniotomie

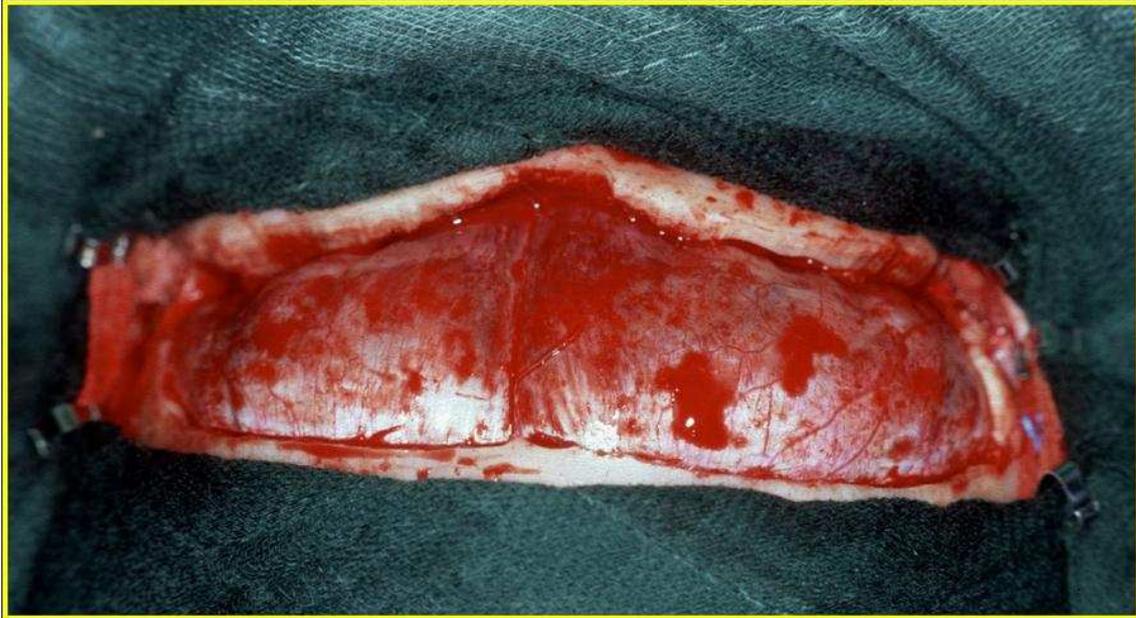


Abbildung 2: Kraniotomie (bifrontaler Zugang) nach Entfernung des Knochendeckels, Blick auf die Dura mater

Subfrontaler Zugang

Bei diesem Zugang wird die Stirnhöhlenvorderwand eröffnet, danach folgt die Resektion der Stirnhöhlenhinterwand. Der spezielle Anspruch dieses Zugangs liegt zum einen in der Dura mater Eröffnung unter Durchtrennung des frontalen Falxansatzes mit Unterbindung des Beginns des Sinus sagittalis superior. Zum anderen muss in der Tiefe ein- oder beidseitig der N. olfactorius aus der arachnoidalen Schicht präpariert werden, um bei Anhebung des Frontallappens eine Schädigung dieses Nervus zu verhindern. Am Ende der Operation erfolgt noch eine beidseitige Kranialisation der Stirnhöhle mit Galeaperiostlappen. Vorteilhaft bei diesem Zugang ist, dass man einen Überblick über die gesamte frontale Schädelbasis bis zur Sellaregion hat. Die Eröffnung der Lamina terminalis und damit des dritten Ventrikels ist ebenso möglich. Die Indikation dieses Zugangs ist vor allem bei Aneurysmata des vorderen Hirnkreislaufs, Meningeomen der frontalen Schädelbasis sowie bei Kraniopharyngeomen und Verletzungen der Dura mater gegeben.

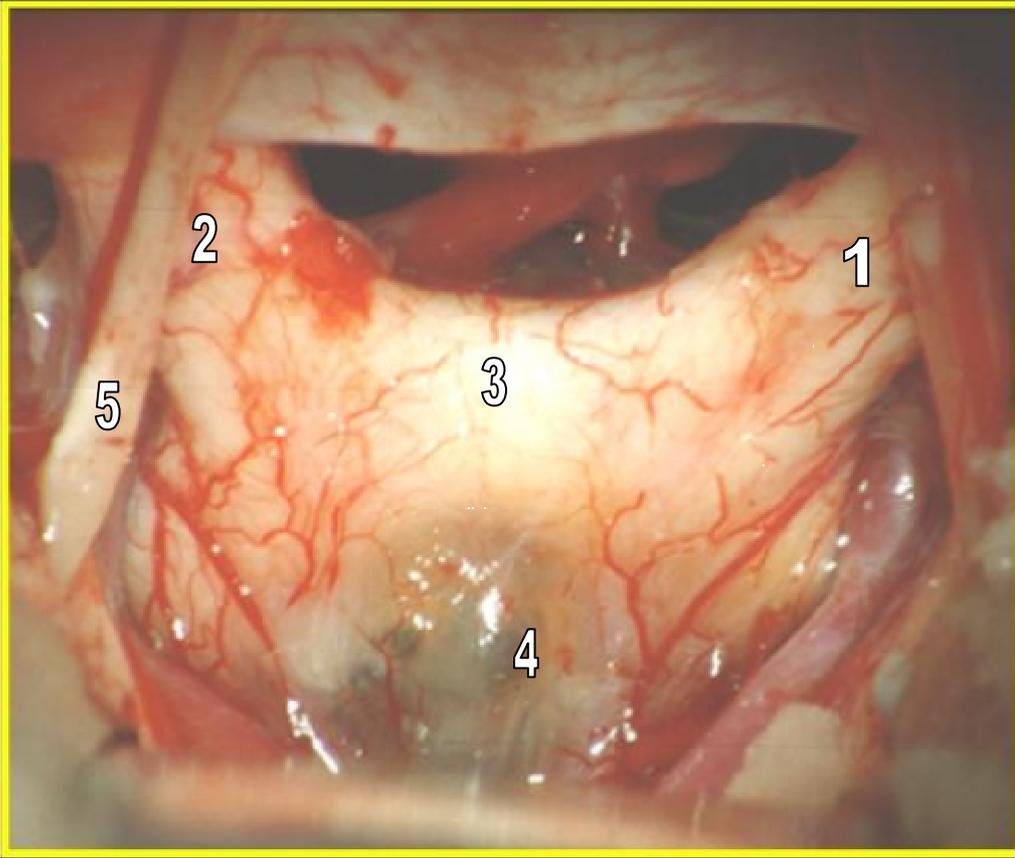


Abbildung 3: Blick auf die Lamina terminalis mit durchscheinendem Kraniopharyngeom

- 1 rechter N. opticus
- 2 linker N. opticus
- 3 Chiasma opticum
- 4 ausgedünnte Lamina terminalis mit durchscheinendem Tumor
- 5 Riechnerv

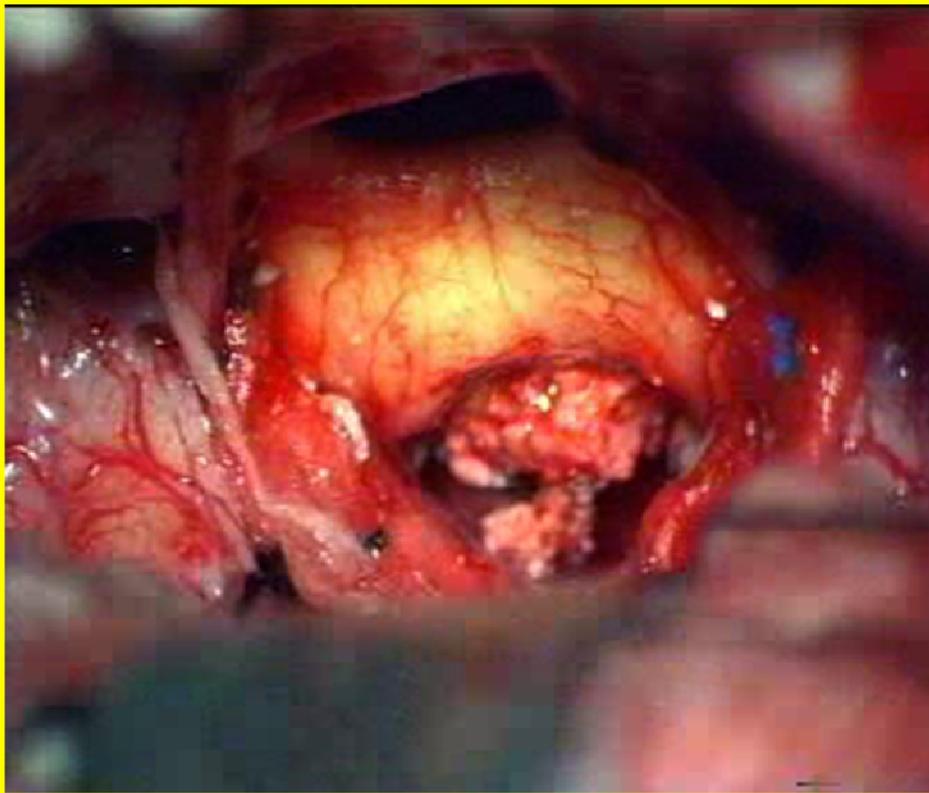


Abbildung 4: Tumorkalkentfernung über die eröffnete Lamina terminalis

Transkallosaler Zugang

1921 hat W. E. Dandy den transkallosalen Zugang eingeführt. Nach paramedianer frontoparietaler Kraniotomie und Eröffnen der Dura erfolgt die Präparation entlang der Falx cerebri bis zum Corpus callosum. Nach Durchbrechung der Dura erhält man einen Einblick in das Ventrikelsystem bis in den 3. Ventrikel.

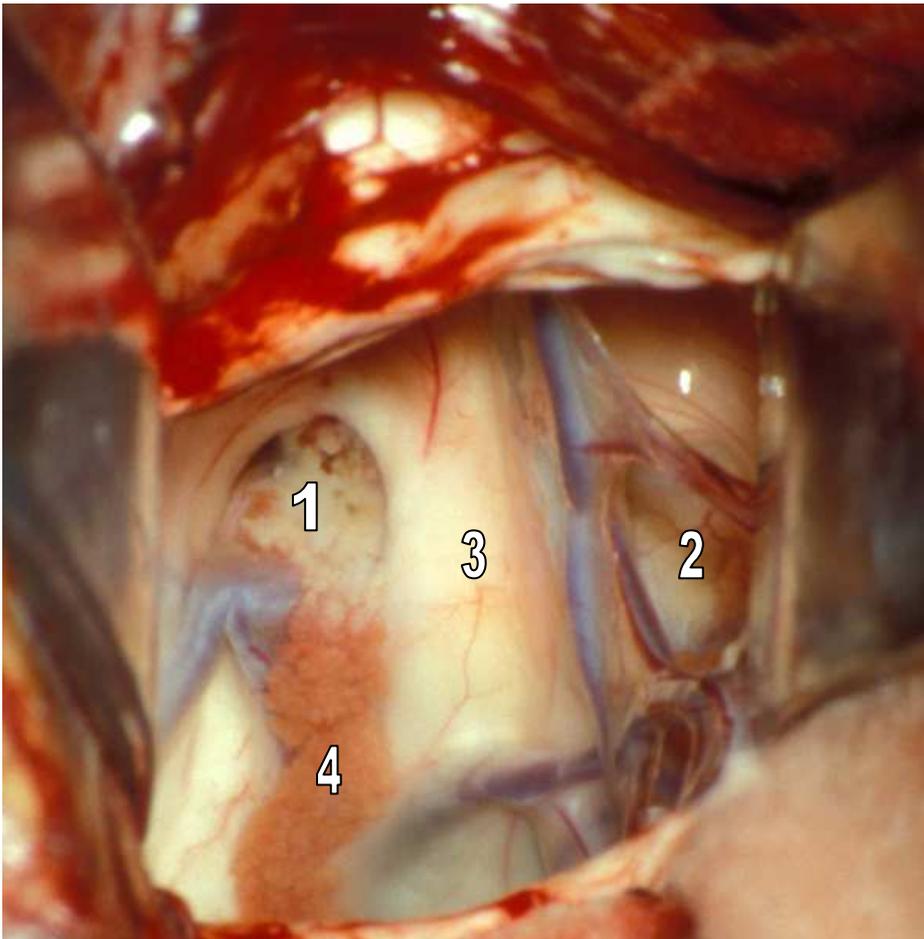


Abbildung 5: Transkallosaler Zugang

- 1 linkes Foramen Monroi aufgefüllt mit Tumor
- 2 rechtes Foramen Monroi aufgefüllt mit Tumor
- 3 Fornix
- 4 Plexus choroideus

Subtemporaler Zugang

Der besondere Anspruch bei diesem Zugang, liegt in der möglichst basalen, unter Umständen felsenbeinnahen Lage der Trepanation. Die subtemporale Präparation in der Tiefe verlangt ein vorsichtiges Vorgehen unter Schonung, der basalen, den Temporallappen drainierender Venen. Der subtemporale Zugang erlaubt einen Überblick über die temporale Schädelbasis und die in der Tiefe liegenden Cisterna ambiens sowie über die angrenzenden Anteile des Mittelhirns. Die häufigste Indikation für diesen Zugang stellen Meningeome der temporalen Schädelbasis dar, Basilariskopfaneurysmata, Prozesse an der Felsenbeinspitze und lateralisierte Kavernome des Mittelhirns.

Transssphenoidaler Zugang

Je nach Ausdehnung und Größe des zu operierenden Tumors, gibt es bei diesem Zugang verschiedene Schnitfführungen entweder im Vestibulum nasi oder sublabial. Entlang des knorpeligen Nasenseptums wird ein einseitiger paraseptaler Zugang gewählt. Wobei die Spina nasalis des Oberkiefers entfernt wird. Zusätzlich wird die Keilbeinhöhle großzügig eröffnet. Die Sellar muss in ihrer gesamten Ausdehnung zur Darstellung kommen, einschließlich der Protuberantia der A. carotis interna am Klivus. Der Sellarboden wird weit bis zur medialen Wand des Sinus cavernosus eröffnet. Hauptindikationen dieses Zugangs sind selläre und periselläre bzw. der hypothalamo- hypophysäre Tumoren. Darunter fallen zum Beispiel Hypophysenadenome, Meningeome, Kolloidzysten und Kraniopharyngeome.

2 Methodik

2.1 Ziel der Studie

Die Arbeitshypothese dieser Arbeit lautet: Patienten mit einem Kraniopharyngeom haben durch einen frontalen operativen Zugang eine größere Chance auf eine operative Totalentfernung des Tumors als durch einen nichtfrontalen Zugang. Die Nullhypothese dieser Arbeit lautet dementsprechend: Totalentfernungen von Kraniopharyngeomen kommen bei frontalen und nichtfrontalen Zugängen gleich häufig vor.

2.2 Datenrekrutierung

Um die Hypothese zu prüfen, wurde eine retrospektive Fall-Kontrolle-Studie anhand von Literaturdaten und nicht veröffentlichten Fällen aus den neurochirurgischen Kliniken der Universität Münster und der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Zur Literaturrecherche wurde die Datenbank Medline genutzt. Weitere Datenbanken waren Biosis, SCI und Embase, wobei die Suchstrategie modifiziert wurde.

Mit einer offenen Suchstrategie sollte ein großer Datenstock an Arbeiten ausgewählt werden, um das Risiko, gegebenenfalls wichtige Arbeiten auszuschließen, zu minimieren. Die Suchbegriffe wurden im Vorfeld definiert. Die Suchstrategie berücksichtigte sowohl englische als auch deutsche Arbeiten, im Zeitraum von 1960 bis 2006.

Die Suchstrategie für Medline ist im folgenden Kapitel dargestellt.

2.2.1 Suchstrategie

Search 1

("craniopharyngioma / radiotherapy") [MAJR]

Search 2

("craniopharyngioma / surgery") [MAJR]

Search 3

"Diseases-Free Survival" [MESH]

Search 4

"Treatment Outcome" [MESH:NOEXP]

Search 5

("craniopharyngioma / radiotherapy") [MAJR] OR

("craniopharyngioma / surgery"[MAJR]) AND aydin [au]

Search 6

("craniopharyngioma / therapy") [MAJR] OR

("craniopharyngioma / surgery") [MAJR]) AND aydin [au]

Search 7

"aydin y" [au]

Search 8

"aydin y"[au] AND rapid[it]

Search 10 #1 AND (#4 OR#3 OR Follow-Up studies [mh] OR Retrospective Studies [mh] OR Neoplasm Recurrence, local [mh])

Search 11

("craniopharyngioma / radiotherapy") [MAJR]

Search 12

10 NOT # 11

Search 13

(# 10 NOT # 11) AND (german [la] OR english [la] Fields): All Fields

Mit Hilfe dieser Suchstrategie konnten in Medline 239 Artikel identifiziert werden. Anhand der Abstracts wurde eine Vorauswahl der gefundenen Artikel durchgeführt. Kriterium war die chirurgische Therapie bei Patienten mit Kraniopharyngeomen. Die 156 ermittelten Arbeiten aus den anderen Datenbanken wurden mit denen aus der Medline-Suche verglichen und doppelte Arbeiten aussortiert. Die Artikel wurden auf der Basis einer Merkmaltabelle ausgewertet.

2.2.2 Merkmaltabelle

Titel:

Autoren:

Zeitung:

Level of Evidence:

Zeitraum:

Fallzahl:

Alter:

Tumorlokalisation und Größe:

operativer Zugang:

operativer Erfolg:

sonstige Therapie:

Follow up:

Rezidiv:

Bei den Artikeln handelte es sich um retrospektive Beobachtungsstudien und Fallberichte. Die ausgewählten Arbeiten umfassen fast alle Items der Merkmaltabelle. Andere wurden ausgeschlossen. Ein wichtiger Punkt der Merkmaltabelle war der operative Zugang. Wurde dieser nicht beschrieben oder genannt, mussten die jeweiligen Artikel von der Studie ausgeschlossen werden. Alle operativen Zugänge wurden in eine frontale und eine nichtfrontale Gruppe unterteilt. Die nichtfrontale Gruppe umfasst pterionale, temporale, transcallosale, transcorticale, und transsphenoidalen Zugänge und solche, die über einen kombinierten Zugang operiert wurden. Ein weiteres wichtiges Merkmal war, ob durch die operative Therapie eine totale oder partielle Entfernung des Kraniopharyngeoms erreicht wurde.

2.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Fall-Kontroll-Studien gehen vom eingetretenen Effekt, d.h. von Patienten mit einer bestimmten Krankheit aus und versuchen rückblickend, die Ursache dieser Krankheit zu finden. Dazu benötigt man Beobachtungseinheiten, die das zu untersuchende Merkmal haben, die Fälle (Krankheit oder hier partielle Resektion) und andererseits solche, welche dieses Merkmal nicht haben (Kontrollen mit totaler Resektion). Beide werden im Hinblick auf bestimmte Expositionsvariablen, hier der operative Zugang, miteinander verglichen. Findet man heraus, dass die partiellen Entfernungen häufiger mit einem nichtfrontalen Zugang assoziiert waren als die Kontrollen (Fälle mit totaler Entfernung), dann liegt der Schluss nahe, dass der nichtfrontale Zugang ein Risikofaktor für die partielle Tumorentfernung ist.

Die ermittelten Daten werden mit Hilfe einer Vierfeldertafel ausgewertet. Einflussgrößen sind der frontale und der nichtfrontale Zugang. Während Zielgrößen die totale oder subtotale Entfernung sind.

2.4 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Arbeit wurden die Ergebnisse der insgesamt 395 ermittelten Arbeiten und den daraus resultierenden 1014 Patientendaten im Bezug auf die Merkmale der Merkmaltabelle ausgewertet. 9 der 1014 Patientendaten sind Patienten, die in der Universität Münster und der Medizinischen Hochschule Hannover operiert und bisher noch nicht veröffentlicht wurden. Die ermittelten Patientendaten waren nicht in jedem Fall vollständig, so dass der Stichprobenumfang je nach untersuchtem Parameter Schwankungen unterliegt.

2.5 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten konnte nicht immer ermittelt werden. Fälle, bei denen das Patientenalter nicht bekannt ist, wohl aber, ob es sich um Erwachsene oder Kinder handelt, wurden in Alterskategorien unterteilt. Oft wurde nur das Durchschnittsalter der Patientengruppen beschrieben. Alle Patienten bis zum 18. Lebensjahr wurden der Kategorie „Kind“ zugewiesen. Alle Patienten über dem 18. Lebensjahr wurden den „Erwachsenen“ zugeordnet.

Alterskategorien n = 724

Tabelle 1: Alterskategorien

Alterskategorien			
		Häufigkeit	Prozente
Gültig	Kinder	334	46,1
	Erwachsene	390	53,9
	Gesamt	724	100,0

Es lagen Daten über das Alter bei 71,3 % aller Fälle vor. Hieraus ergibt sich ein Stichprobenumfang von 724 Patientendaten. Davon waren 334 Kinder, das sind 46,1 % 390 Patienten wurden den Erwachsenen zugeordnet, das ergibt 53,9%. Das Verhältnis der Stichprobe ist ausgewogen, zeigt aber eine leichte Tendenz, hin zu den Erwachsenen.

Geschlechtsverteilung n = 832

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Stichprobe

		Geschlecht	
		Häufigkeit	Prozente
Gültig	maskulin	455	54,7
	feminin	377	45,3
	Gesamt	832	100,0

Bei 180 Patienten konnte das Geschlecht nicht geklärt werden. Der Stichprobenumfang bei dieser Variablen betrifft also n = 832.

Das sind 82,2% der gesamten Stichprobe. Bei n = 832 Patienten war das Geschlecht angegeben, davon waren 455 oder 54,7% männlich und 377 und 45,3% weiblich. Es überwiegt also das männliche Geschlecht.

2.6 Beschreibung verwendeter statistischer Verfahren

Zur statistischen Auswertung wurden nach Aufstellung einer Vierfeldertafel die „Odds Ratio“, die EER (experimental event rate) und die CER (control event rate) berechnet, sowie die absolute Risikoreduktion (ARR), die „Number needed to treat“ (NNT) und die Konfidenzintervalle.

Des Weiteren wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher genutzt. Die Berechnung wurde mit dem Datenverarbeitungsprogramm „Spss“ in der Version 12.01 durchgeführt.

Odds Ratio

Die Odds Ratio ist ein Maß für die Assoziation zwischen Exposition und Kranken. Man errechnet die Odds Ratio für eine Exposition zwischen kranken Fällen (A/B) und den gesunden Kontrollen (C/D), welche miteinander verglichen werden. Aus deren Quotient errechnet sich die Odds Ratio.

Tabelle 3: Odds Ratio

	Exposition	Exposition
	Ja	Nein
Fälle	A	B
Kontrollen	C	D

Hierbei werden die „Odds“ für eine Exposition der kranken Fälle (A/B) und der nicht kranken Fälle der Kontrollen (C/D) verglichen. Aus deren Quotienten (Ratio) errechnet man die Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

NNT: number needed to treat

Die sog. „Number needed to treat“ gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein gewünschtes Therapieziel zu erreichen. Sie ist ein anschauliches Mittel, um den Nutzen einer Behandlung darzustellen.

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

ERR: experimental event rate

$$EER = \frac{A}{A + B}$$

Bei der „experimental event rate“ handelt es sich um eine Ereignisrate, die angibt bei wie vielen Patienten ein bestimmtes Ereignis eintritt.

CER: control event rate

$$CER = \frac{C}{C + D}$$

Bei der „control event rate“ handelt es sich um eine Ereignisrate, die angibt bei wie vielen Patienten ein bestimmtes Ereignis eintritt.

ARR: absolute Risikoreduktion

Die absolute Risikoreduktion bezeichnet die Differenz der Ereignisse in der Kontrollgruppe minus der Ereignisse in der experimentellen oder behandelten Gruppe.

$$ARR = CER - EER$$

3 Ergebnisse

3.1 Operativer Zugang und postoperatives Ergebnis

Bei allen in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden der operative Zugang sowie der operative Erfolg beschrieben.

Tabelle 4: Berücksichtigte Fälle aus der gesamten Literatur mit auszuwertenden operativen Erfolg und Zugang

Verarbeitete Fälle					
Fälle					
Gültig		Fehlend		Gesamt	
n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
1014	100,0%	0	0%	1014	100,0%

Insgesamt wurden von 1014 Patienten (n = 1014) 373 Patienten mit einem frontalen Zugang operiert. Bei 641 Patienten wurde ein nichtfrontaler Zugang verwendet. Die Abbildung 6 zeigt, wie viele frontal operierte Patienten eine totale oder partielle Entfernung erzielten und wie das Verhältnis bei den nicht frontal operierten Patienten ist. Bei frontal operierten Patienten wurde in 72,2% eine komplette Resektion und in 22,8% eine inkomplette Resektion erzielt. Bei den Patienten mit nichtfrontalem operativen Zugang wurde eine komplette Tumorresektion in 61,1% und eine partielle Resektion in 38,4% erreicht.

Tabelle 5: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg gesamte Stichprobe

operativer Zugang und operativer Erfolg gesamte Stichprobe n = 1014				
		operative Erfolg beim Patienten		Gesamt
		totale Entfernung	partielle Entfernung	
operativer Zugang beim Patienten	frontal	288	85	373
	nicht frontal	395	246	641
Gesamt		683	331	1014

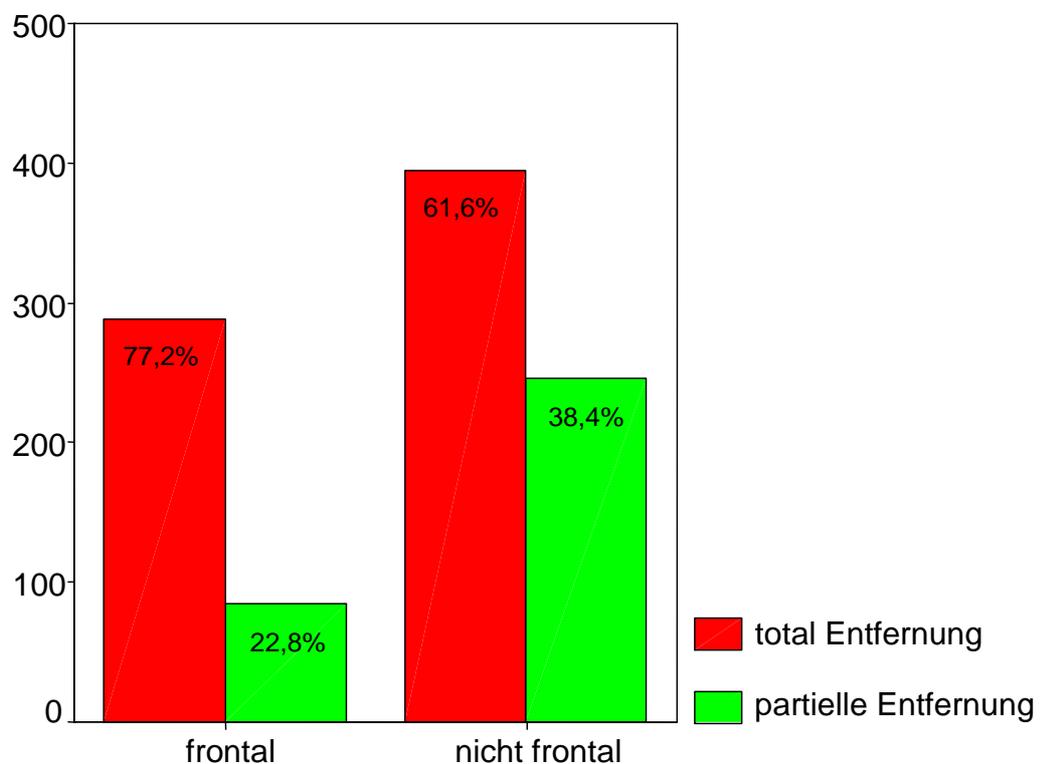


Abbildung 6: Operativer Erfolg im Bezug auf den operativen Zugang

Bei Beachtung der Alterskategorien fällt auf, dass Kinder öfter frontal operiert wurden als nichtfrontal. Bei den Erwachsenen ist das Verhältnis umgekehrt. (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Wahl des operativen Zugangs bei Kindern und Erwachsenen

Alterskategorien operativer Zugang beim Patienten				
		operativer Zugang		Gesamt
		frontal	nicht frontal	
Alterskategorien	Kinder	270	64	334
	Erwachsene	19	371	390
Gesamt		289	435	724

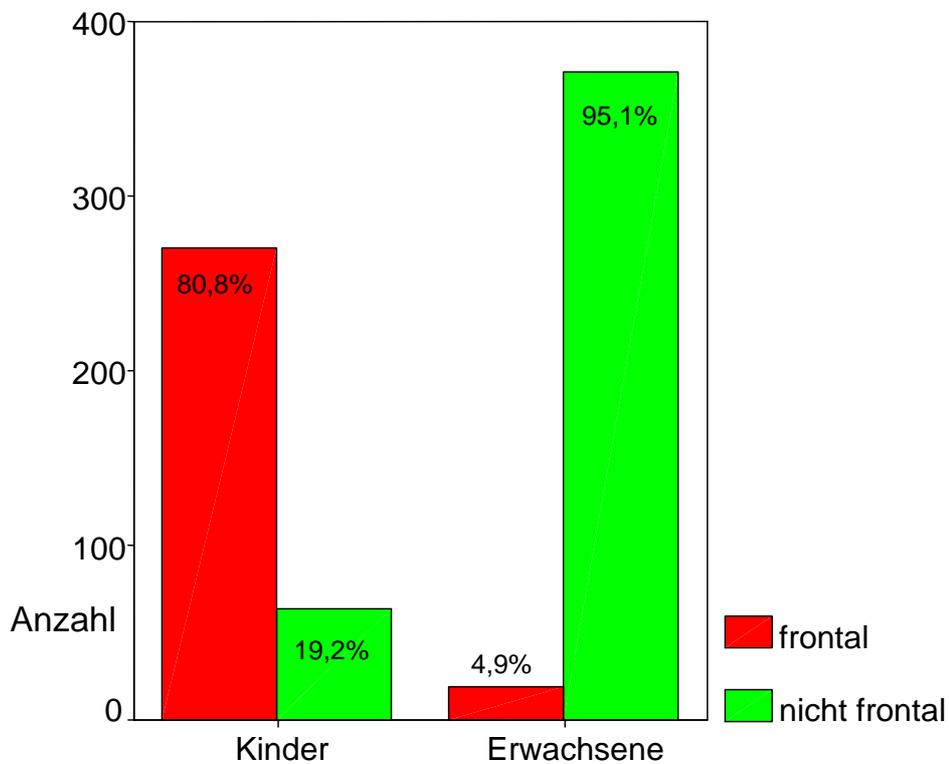


Abbildung 7: Wahl des operativen Zugangs in den Alterskategorien

Die Abbildung 7 und Tabelle 6 zeigen deutliche Unterschiede beim operativen Zugang in beiden Alterskategorien. In der Gruppe der Kinder wurde bei der operativen Therapie deutlich häufiger ein frontaler Zugang gewählt. In der Gruppe der Erwachsenen wurde hingegen ein nichtfrontaler Zugang den frontalen Zugängen vorgezogen. Bei Kindern wurde in 80,8% der Fälle ein frontaler Zugang und in 19,2% der Fälle ein nichtfrontaler Zugang gewählt. Bei den Erwachsenen zeigt sich eine gegensätzliche Tendenz mit frontalen Zugängen in 4,9% und nichtfrontalen Zugängen in 95,1% der aller Fälle.

3.2 Auswertung nach Kriterien der beschreibenden Statistik

3.2.1 Alterskategorie Erwachsene

390 Erwachsene stehen aus der gesamten Stichprobe zur Auswertung zur Verfügung. Der Stichprobenumfang ist $n = 390$. (siehe Tabelle7)

Tabelle 7: Verarbeitete Fälle Erwachsene

Verarbeitete Fälle					
Fälle					
Gültig		Fehlend		Gesamt	
n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
390	100,0%	0	0%	390	100,0%

Von den 390 Erwachsenen Patienten wurden 19 mit einem frontalen Zugang und 371 Patienten mit einem nichtfrontalen Zugang operiert. Es sind nur 5% der Erwachsenen mit einem frontalen und etwa 95% mit einem nichtfrontalen Zugang operativ behandelt worden.

Tabelle 8: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Alterskategorie Erwachsene

Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Vierfeldertafel Erwachsene Anzahl 390				
		operativer Erfolg beim Patienten		Gesamt
		totale Entfernung	partielle Entfernung	
operativer Zugang beim Patienten	frontal	12	7	19
	nicht frontal	198	173	371
Gesamt		210	180	390

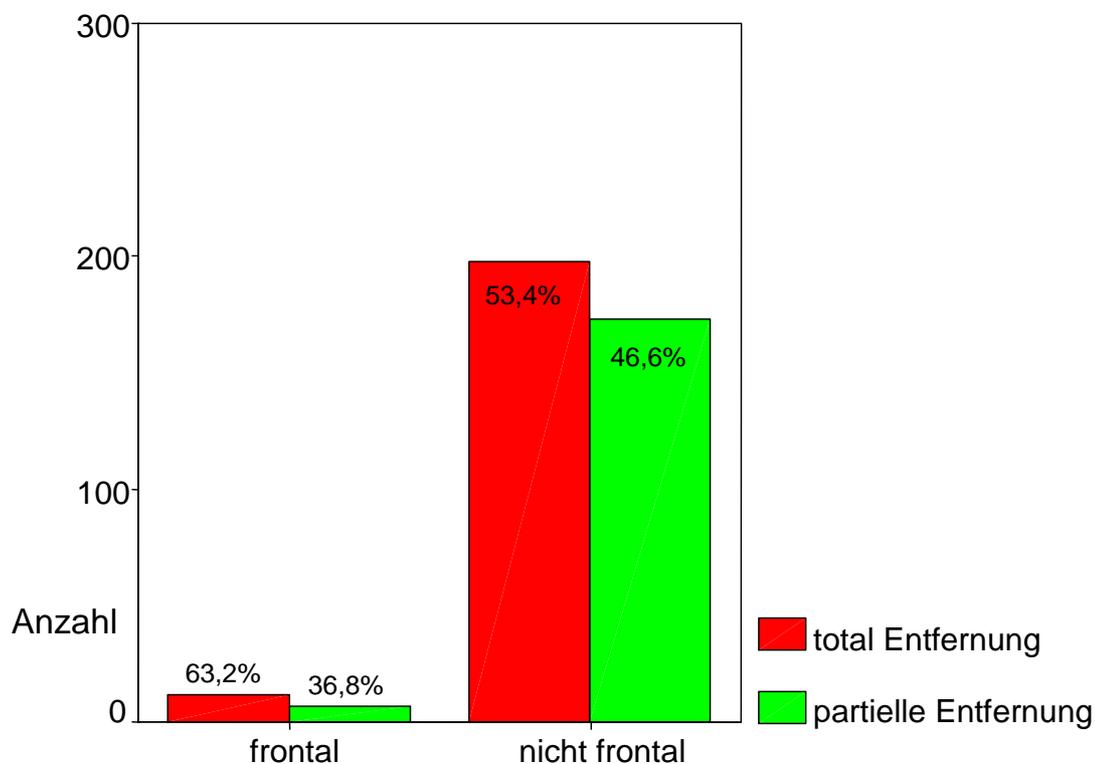


Abbildung 8: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Erwachsene

Die Abbildung 8 zeigt die unterschiedliche Verteilung der operativen Zugänge und den operativen Behandlungserfolg. 63,2% aller Patienten mit einem frontal gewählten Zugang erzielten eine komplette Tumorentfernung. Bei den Patienten, bei denen ein nichtfrontaler Zugang gewählt wurde, erzielte man in 53,4% eine komplette Tumorresektion.

3.2.2 Alterskategorie Kinder

Aus der gesamten Stichprobe $n = 1014$ stehen uns zur Auswertung die Daten von 334 Patientenfällen der Alterskategorie Kinder zur Verfügung.

Tabelle 9: Verarbeitete Fälle Kinder

Verarbeitete Fälle					
Fälle					
Gültig		Fehlend		Gesamt	
n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
334	100,0%	0	0%	334	100,0%

Von den 334 Patienten der Alterskategorie Kinder wurden 270 Patienten mit einem frontalen Zugang operiert und 64 Patienten mit einem anderen, nichtfrontalen Zugang. Das bedeutet, dass ca. 81% frontal und 19% der Kinder mit einem nicht frontalen Zugang operativ behandelt wurden.

Tabelle 10: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Kinder

operativer Zugang und operativer Erfolg Kinder n = 334				
		operativer Erfolg beim Patienten		Gesamt
		totale Entfernung	partielle Entfernung	
operativer Zugang beim Patienten	frontal	196	74	270
	nicht frontal	40	24	64
Gesamt		236	98	334

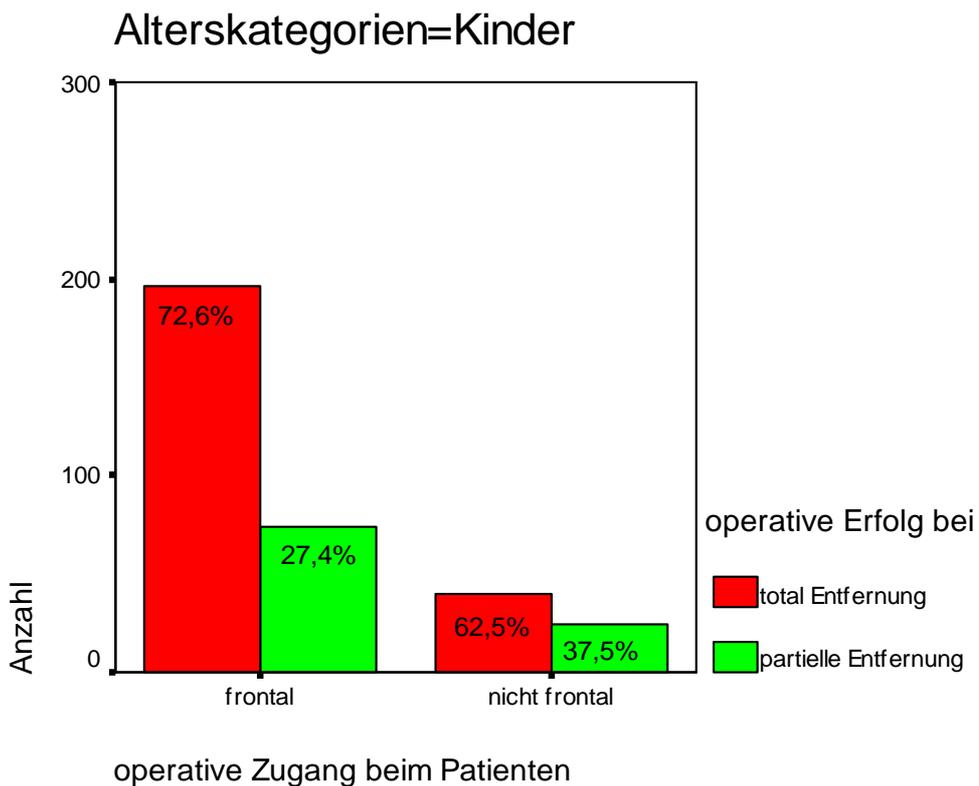


Abbildung 9: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Kinder

Die Abbildung 9 zeigt die Verhältnisse der operativen Zugangswege und deren operativen Erfolg in der Alterskategorie Kinder. Bei 72,6% wurde bei den frontal operierten Kindern eine komplette Tumorresektion erreicht, bei den Kindern die

mittels eines nichtfrontalen Zugangs operiert wurden, zeigte sich dieser komplette Erfolg nur in 62,5% aller Fälle.

3.3 Auswertung nach Kriterien der beurteilenden Statistik

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung vorgestellt und bewertet.

3.3.1 Gesamte Stichprobe

CER: control event rate

$$CER = \frac{A}{A + B}$$

$$CER = \frac{285}{285 + 84}$$

$$CER = 0,77(\text{oder } 77\%)$$

Auch die CER ist eine Ereignisrate. An dieser Stelle fungiert sie als Ereignisrate der frontal operierten Patienten.

Dies bedeutet, dass bei 62% der Patienten, die mit einem nichtfrontalen Zugang operiert wurden, eine totale Entfernung des Tumors erreicht wurde. Bei Patienten, die mit einem frontalen Zugang operiert wurden, konnte eine totale Entfernung des Tumors in 77% der Fälle als Therapieerfolg festgestellt werden. Dies bedeutet, dass es mit einer Wahrscheinlichkeit von 62% zu einer totalen Entfernung des Tumors bei einer Operation mit nichtfrontalem Zugang kommt. In der Gruppe mit frontalem Zugang liegt hingegen die Wahrscheinlichkeit bei 77%.

EER: experimental event rate

$$EER = \frac{C}{C + D}$$

$$EER = \frac{394}{394 + 244}, \quad EER = 0,62(\text{oder } 62\%)$$

Eine Ereignisrate gibt an, bei wie vielen Patienten ein bestimmtes Ereignis eintritt. Bei der EER handelt es sich um die Ereignisrate der nichtfrontal operierten Patienten.

Odds Ratio

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

$$OR = \frac{285 \times 244}{84 \times 394}, \quad OR \approx 2,1$$

Die Odds Ratio ist ein Maß für die Assoziation zwischen Exposition und Krankheit. Hier ist die Exposition „ nichtfrontaler“ Zugang mit der partiellen Tumorsektion assoziiert. Da die Odds Ratio ein Verhältnis beschreibt, bedeutet dies, dass es keinen Unterschied gibt, wenn eine Odds Ratio von 1 vorliegt. Ein Wert über 1 beschreibt ein Risiko für ein Ereignis; ein Wert, der unter 1 liegt, beschreibt einen Schutz vor einem Ereignis. Das vorliegende Ergebnis Odds Ratio = 2,1 bedeutet also, dass ein nichtfrontaler Zugang ein Risiko für eine partielle Tumorentfernung darstellt, dass 2,1 mal größer ist als das Risiko einer partiellen Tumorentfernung bei einem frontalen Zugang.

Absolute Risikoreduktion

$$ARR = CER - EER$$

$$ARR = 0,62 - 0,77$$

$$ARR = 0,15(\text{oder } 15\%)$$

Die Absolute Risikoreduktion bezeichnet das absolute Verändern oder die Differenz eines bestimmten Ereignisses durch eine Behandlung (operativer Zugang) bezogen auf alle, die untersucht wurden. Die hier ermittelte ARR von 0,15 oder 15% zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Fälle.

NNT: number needed to treat

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

$$NNT = \frac{1}{0,15} \quad NNT = 6,66 \approx 7$$

Das vorliegende Ergebnis bedeutet, dass wenn sieben Patienten mit einem frontalen Zugang operiert werden, bei einem von diesen sieben Patienten das Ergebnis positiver ausfällt, was eine komplette Resektion bedeuten würde, als bei nicht frontal operierten Patienten.

Konfidenzintervalle für attributable Risiken

Mit einem Konfidenzintervall oder auch Vertrauensbereich kann man in der Statistik die Lage eines Parameters mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit abschätzen. Zunächst kann man mit Hilfe der Verteilung einem Intervall angeben, welcher den wahren Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von z. B. 95% enthält. Aus dem berechneten Konfidenzintervall lassen sich dann Schlüsse bezüglich der statistischen Signifikanz ziehen.

Konfidenzintervall für die absolute Risikoreduktion

$$ARR = 0,15(\text{oder } 15\%)$$

$$CI_{ARR}^{95\%} = \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{CER \times (1 - CER)}{C + D} + \frac{EER \times (1 - EER)}{A + B} \right)}$$

$$CI_{ARR}^{95\%} = \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{0,62 \times (1 - 0,62)}{394 + 244} + \frac{0,77 \times (1 - 0,77)}{285 + 84} \right)}$$

$$CI_{ARR}^{95\%} = \pm 0,06(\text{oder } 6\%)$$

Dieses Ergebnis bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% eine Differenz oder Veränderung hin zur Totalentfrennung, aufgrund des frontalen Zugangs zwischen 9% und 21% liegt.

Konfidenzintervall für die NNT

$$NNT = \frac{1}{0,15} = 6,66 \approx 7$$

$$CI_{NNT}^{95\%} = \frac{1}{ARR \pm CI_{ARR}^{95\%}} = \frac{1}{0,15 \pm 0,06} = 4,8 \rightarrow 11,1$$

$$CI_{NNT}^{95\%} \approx 5 \rightarrow 11$$

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt die Number needed to treat (NNT) zwischen 4 und 11. Das bedeutet, dass wenn 4 bis 11 Patienten zusätzlich operiert werden, sich ein positiveres Ergebnis zeigt.

Konfidenzintervall für die Odds Ratio

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{285 \times 244}{84 \times 394} = 2,1$$

$$CI \frac{95\%}{\log e} = \log eOR \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} + \frac{1}{(A+B)-A} + \frac{1}{(C+D)-C} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log e} = \log eOR \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{1}{285} + \frac{1}{394} + \frac{1}{(285+84)-285} + \frac{1}{(394+244)-394} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log eOR} = 1,55 \rightarrow 2,84$$

Dies bedeutet, dass die OR mit einer 95% Wahrscheinlichkeit in einem Bereich von 1,55 bis 2,84 liegt.

Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher

Tabelle 11: exakter Test nach Fisher und Chi-Quadrat-Test : gesamte Stichprobe

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	25,509(b)	1	,001		
Kontinuitätskorrektur(a)	24,809	1	,001		
Likelihood-Quotient	26,319	1	,001		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Zusammenhang linear-mit-linear	25,484	1	,001		
Anzahl der gültigen Fälle	1007				
a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
b 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 120,19.					

Der Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher zeigen beide für die gesamte Stichprobe einen signifikanten Unterschied ($P < 0,001$) für die Gruppe der Fälle (nichtfrontaler Zugang) und die Gruppe der Kontrollen (frontaler Zugang) im Hinblick auf das operative Ergebnis. Durch die Nutzung eines frontalen Zugangs wird eine totale Tumorsektion signifikant häufiger erzielt.

3.3.2 Alterskategorie Kinder

EER: experimental event rate

$$EER = \frac{C}{C + D}$$

$$EER = \frac{40}{40 + 24}$$

$$EER = 0,625 \approx 0,63 \text{ oder } 63\%$$

Eine Ereignisrate gibt an, bei wie vielen Patienten ein bestimmtes Ereignis eintritt. Bei der EER handelt es sich um die Ereignisrate der Interventionsgruppe der nichtfrontal operierten Kinder.

CER: control event rate

$$CER = \frac{A}{A + B}$$

$$CER = \frac{196}{196 + 74}$$

$$CER = 0,725 \approx 0,73$$

Auch die CER ist eine Ereignisrate, hier ist sie die Ereignisrate der Kontrollgruppe der frontal operierten Kinder.

Dies bedeutet, dass bei 63% der Kinder, die mit einem nicht frontalen Zugang operiert wurden, eine totale Entfernung des Tumors erreicht wurde. Bei den Kindern, die mit einem frontalen Zugang operiert wurden, konnte eine totale Entfernung des Tumors in 73% der Fälle als Therapieerfolg festgestellt werden. Dies bedeutet, dass es mit einer Wahrscheinlichkeit von 63% zu einer totalen Entfernung des Tumors bei einer Operation mit nichtfrontalem Zugang kommt. In der Gruppe mit frontalem Zugang liegt die Wahrscheinlichkeit bei 73 %.

Odds Ratio

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

$$OR = \frac{196 \times 24}{74 \times 40}$$

$$OR = 1,589 \approx 1,6$$

Dieses Ergebnis, Odds Ratio = 1,6 bedeutet, dass ein nichtfrontaler Zugang ein Risiko für eine partielle Tumorentfernung darstellt, welcher 1,6 mal größer ist als ein frontaler Zugang.

Absolute Risikoreduktion

$$ARR = CER - EER$$

$$ARR = 0,10$$

$$ARR = 10\%$$

Die hier ermittelte ARR von 0,10 oder 10% zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Fälle.

NNT: number needed to treat

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

$$NNT = \frac{1}{0,10}$$

$$NNT = 10$$

Das bedeutet, dass wenn zehn Kinder mit einem frontalen Zugang operiert werden, bei einem von diesen zehn Patienten der operative Erfolg positiver ausfällt, also eine totale Tumorentfernung mehr erreicht wird als bei nicht frontal operierten Patienten. [7]

Konfidenzintervalle für attributable Risiken

Konfidenzintervall für die absolute Risikoreduktion

$$ARR = 10\%$$

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{CER \times (1 - CER)}{C + D} + \frac{EER \times (1 - ERR)}{A + B} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 1,96 \sqrt{\frac{0,73 \times (1 - 0,73)}{40 + 24} + \frac{0,63 \times (1 - 0,63)}{196 + 74}}$$

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 0,13 (\text{oder } 13\%)$$

Dies bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% eine Differenz oder eine Veränderung hin zur totalen Entfernung, aufgrund des frontalen Zugangs zwischen 3% und 23%, liegt.

Konfidenzintervall für die NNT

$$CI \frac{95\%}{NNT} = \frac{1}{ARR \pm CI \frac{95\%}{ARR}} = \frac{1}{0,10 \pm 0,13}$$

$$CL \frac{95\%}{NNT} = 4 \rightarrow 33$$

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt die Number needed to treat (NNT) zwischen 4 und 33. Das bedeutet, dass wenn 4 bis 33 Patienten zusätzlich operiert werden, sich ein positiveres Ergebnis zeigt.

Konfidenzintervall für die Odds Ratio

$$CI \frac{95\%}{\log e} = \log eOR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} + \frac{1}{(A+B)-A} + \frac{1}{(C+D)-C} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log eOR} = \log eOR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{196} + \frac{1}{40} + \frac{1}{(196+74)-196} + \frac{1}{(40+24)-40} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log eOR} = 0,86 \rightarrow 2,92$$

Dies bedeutet, dass die OR mit einer 95% Wahrscheinlichkeit im Bereich zwischen 0,86 und 2,92 liegt.

Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher: Kinder

Tabelle 12: exakter Test nach Fisher und Chi- Quadrat- Test : Kindern

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,542(b)	1	,111		
Kontinuitätskorrektur(a)	2,078	1	,149		
Likelihood-Quotient	2,455	1	,117		
Exakter Test nach Fisher				,127	,076
Zusammenhang linear-mit-linear	2,534	1	,111		
Anzahl der gültigen Fälle	334				
a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
b 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 18,78.					

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der exakte Test nach Fisher zeigen für diese Gruppe „Alterskategorie Kinder“ keinen signifikanten Unterschied.

Bei dem Chi-Quadrat-Test liegt P bei $P < 0,111$. Für den exakten Test nach Fisher liegt der P Wert bei $P < 0,127$. Ein signifikanter Unterschied könnte bis zu einem Wert $P < 0,001$ für beide Tests angenommen werden.

3.3.3 Alterskategorie Erwachsene

EER: experimental event rate

$$EER = \frac{C}{C + D}$$

$$EER = \frac{198}{198 + 173}$$

$$EER = 0,533 \approx 0,53 \text{ oder } 53\%$$

CER: control event rate

$$CER = \frac{A}{A + B}$$

$$CER = \frac{12}{12 + 7}$$

$$CER = 0,631 \approx 0,63 \text{ oder } 63\%$$

Dies bedeutet, dass bei Erwachsenen, die mit einem nichtfrontalen Zugang operiert wurden, in 53% der Fälle eine totale Entfernung des Tumors erreicht wurde. Bei den Erwachsenen, die mit einem frontalen Zugang operiert wurden, konnte eine totale Entfernung des Tumors in 63% der Fälle als Therapieerfolg festgestellt werden. Dies bedeutet, dass es mit einer Wahrscheinlichkeit von 53% zu einer totalen Entfernung des Tumors bei einer Operation mit nichtfrontalem Zugang kommt. In der Gruppe mit frontalem Zugang liegt die Wahrscheinlichkeit bei 63%.

Odds Ratio

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

$$OR = \frac{12 \times 173}{7 \times 198}$$

$$OR = 1,497 \approx 1,5$$

Dieses Ergebnis, Odds Ratio 1,5 bedeutet, dass ein nichtfrontaler Zugang ein Risiko für eine partielle Tumorentfernung darstellt, welcher 1,5 mal größer ist als ein frontaler Zugang.

Absolute Risikoreduktion

$$ARR = CER - EER$$

$$ARR = 0,63 - 0,53$$

$$ARR = 0,10 = 10\%$$

Die hier ermittelte ARR von 0,10 oder 10% zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Fälle. Das Risiko, als Operationserfolg eine partielle Tumorentfernung zu erzielen, ist also mit einem frontalen Zugang um 10 % reduziert.

NNT: number needed to treat

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

$$NNT = \frac{1}{0,1}$$

$$NNT = 10$$

Das Ergebnis 10 bedeutet, dass wenn zehn Erwachsene mit einem frontalen Zugang operiert werden, bei einem von diesen zehn Patienten der operative Erfolg positiver ausfällt. Also eine totale Tumorentfernung mehr erreicht wird als bei nichtfrontal operierten Patienten.

Konfidenzintervalle für attributable Risiken

Konfidenzintervall für die absolute Risikoreduktion

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{CER \times (1 - CER)}{C + D} + \frac{EER \times (1 - EER)}{A + B} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{0,63 \times (1 - 0,63)}{198 + 173} + \frac{0,53 \times (1 - 0,53)}{12 + 7} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{ARR} = \pm 0,23 (\text{oder } 23\%)$$

Konfidenzintervall für die NNT

$$CI \frac{95\%}{NNT} = \frac{1}{ARR \pm CI \frac{95\%}{ARR}} = \frac{1}{0,10 \pm 0,23}$$

$$CI \frac{95\%}{NNT} \approx 3 \rightarrow 8$$

Konfidenzintervall für die Odds Ratio

$$CI \frac{95\%}{\log e} = \log eOR \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{(A+B)-A} - \frac{1}{(C+D)-C} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log e} = \log eOR \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{1}{12} + \frac{1}{198} + \frac{1}{(12+7)-12} + \frac{1}{(198+173)-198} \right)}$$

$$CI \frac{95\%}{\log eOR} = 0,53 \rightarrow 4,31$$

Dies bedeutet, dass die OR mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen 0,53 und 4,31 in der Alterskategorie Erwachsenen liegt.

Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher: Erwachsene

Tabelle 13: exakter Test nach Fisher und Chi-Quadrat-Test: Erwachsene

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,697(b)	1	,404		
Kontinuitätskorrektur(a)	,359	1	,549		
Likelihood-Quotient	,707	1	,400		
Exakter Test nach Fisher				,483	,276
Zusammenhang linear-mit-linear	,695	1	,404		
Anzahl der gültigen Fälle	390				
a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,77.					

Der Chi-Quadrat Test nach Pearson sowie der exakte Test nach Fisher zeigen für diese Gruppe „Alterskategorie Erwachsene“ keinen signifikanten Unterschied.

Bei dem Chi-Quadrat Test liegt der Wert für P bei $< 0,404$. Für den exakten Test nach Fisher liegt der P - Wert bei $P < 0,483$. Ein signifikanter Unterschied könnte bis zu einem Wert $P < 0,001$ bei beiden Tests angenommen werden. Eine Signifikanz kann hier nicht angenommen werden.

4 Diskussion

4.1 Methodenbeurteilung

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind retrospektiv. Dies führt zu einem inhomogenen Patientenkollektiv mit entsprechenden Bias Problemen.

Eine Einflussgröße und Störgröße ist die Erfahrung des Operateurs. Leider wurde nicht in allen Texten beschrieben, um welchen Operateur es sich handelt und wie viel Erfahrung der Einzelne mitbringt. Sanford beschrieb 1994, dass die postoperative Lebensqualität signifikant von der Erfahrung des Operateurs abhängt. Wenn beispielsweise ein Neurochirurg im Jahr mehr als 2 Kraniopharyngeome resezierte, dann wird das Outcome der Patienten in 87% der Fälle als gut eingestuft. Reseziert der Operateur hingegen weniger als 2 Kraniopharyngeome im Jahr, liegt das gute postoperative Outcome der Patienten bei nur 52%. [33]

Um dieses chirurgisch-handwerkliche Problem zu minimieren, sollte es standardisierte Trainingsmodule geben und regelmäßiges Training eine Pflicht für jeden Operateur werden. Häufig wurden in veröffentlichten Arbeiten Fallberichte vorgestellt, die nicht von einem einzelnen Operateur behandelt wurden. Es war deswegen nicht möglich, zu erkennen, ob ein gegebenenfalls schlechtes Ergebnis eventuell das Resultat eines wenig erfahrenen Neurochirurgen ist.

Eine wichtige Information zu einzelnen Patienten wäre die exakte Beschreibung der Tumorage und Ausdehnung gewesen. Anhand der veröffentlichten Literatur konnte eine Einteilung der Kraniopharyngeome aufgrund ihrer Lokalisation nicht erfolgen.

Eine der häufig genutzten Einteilungen geht von drei Gruppen aus; ausschließlich suprasellär, ausschließlich intrasellär und einer Kombination aus supra- und intrasellär liegenden Kraniopharyngeomen. [6] Diese Einteilung ist

wichtig, da der Operateur je nach Lokalisation auch vor andere Aufgaben und Herausforderungen gestellt wird.

Problematisch bei der Auswertung der Literatur waren ebenfalls die unterschiedlichen Operationszeitpunkte. Bis zu den 1950er Jahren, als Kortikosteroide in den Kliniken erhältlich wurden, war die komplette Tumorentfernung selten erfolgreich und extrem schwierig. [21, 27] Mit dem Fortschritt der Radiotherapie trat dann die teilresezierende Chirurgie mit anschließender Radiotherapie in den Vordergrund. [23] Und als 1969 Matson und Crigler von 34 aus 40 operierten Kindern mit einer totalen Entfernung, ohne Todesfälle berichteten kam es zu einer großen Bewegung hin zur totalen und radikalen Tumorentfernung, so dass die Radiotherapie in den Hintergrund trat. [27] Aber auch heute wird von einigen Operateuren eine partielle Entfernung mit Radiotherapie bevorzugt. [5] So ist es schwierig, die Fälle der Literatur zu vergleichen, da die Zielgröße, „komplette Tumorsektion“ nicht immer Wunsch der Operierenden war. In unserer Arbeit wurden nur die Fälle berücksichtigt, die eine totale Entfernung des Kraniopharyngeoms als primäres Ziel anstrebten.

Des Weiteren wurde nicht immer dokumentiert, wie der operative Erfolg festgestellt wurde. Teilweise handelt es sich um eine intraoperative Einschätzung, oder häufiger um ein MRT gesichertes Ergebnis, welches kurz nach der Operation zur Kontrolle angefertigt wurde. Bei einigen retrospektiven Daten wird über die Art, wie der operative Erfolg festgestellt wurde, gar keine Angaben gemacht.

Aufgrund der Ergebnisse unserer retrospektiven Studie wäre es wünschenswert, wenn sich eine prospektive Studie mit der identischen Fragestellung anschließen könnte.

4.2 Ergebnisbeurteilung

Der Versuch einer operativ kompletten Resektion von Kraniopharyngeomen unter Wahrung der optischen und hypothalamisch-hypophysären Funktion stellt die Therapie der ersten Wahl da. Bei ungünstiger Lokalisation, wenn der Tumor die umgebenen Strukturen wie Hypothalamus, Mittelhirn, Gefäße des Circulus WILLISII, Chiasma opticum, Hypophyse oder Hypophysenstil infiltriert, wird diese Therapie in der Literatur kontrovers diskutiert. Oft ist dann eine begrenzte Resektion oder Biopsie mit anschließender Strahlentherapie mit besserer Lebensqualität für den Patienten möglich. Die Entscheidung über das mögliche Ausmaß einer operativen Resektion sollte vom Operateur getroffen werden. Dabei ist abzuwägen, welche Auswirkungen das Vorgehen auf die Lebensqualität des einzelnen Patienten hat. Irreversible Zerstörungen wichtiger Regionen des hypothalamischen- hypophysären Systems beeinträchtigen nicht nur die physiologische, sondern auch die psychologische Entwicklung des Patienten. Meist ist eine lebenslange Hormonsubstitution notwendig. Es ist mit multiplen hormonellen Ausfällen oder sogar mit totalen hormonellen Ausfällen in fast allen Fällen zu rechnen. [10] Selbst wenn der Hormonstatus kurz nach der Behandlung normwertig ist, können sich Defizite noch nach Jahren entwickeln, sodass ein regelmäßiges Monitoring nötig ist. [17] Trotz alledem und ohne die Herausforderung, die der Tumor an den behandelnden Arzt stellt, zu ignorieren, sollte während der ersten Behandlung bei Kindern und Erwachsenen die totale Entfernung des Tumors Ziel sein. [16, 12] Die chirurgische vollständige Excision kann zur Heilung führen, basierend auf der benignen Histologie des Tumors. [40] Außerdem ist jede erneute operative Therapie nach einer partiellen Entfernung weit häufiger mit Komplikationen belastet.

In der Literatur wird der operative Zugangsweg zur totalen Tumorresektion kontrovers diskutiert.

Viele Autoren legen sich nicht auf einen operativen Zugang fest, sondern entscheiden von Fall zu Fall neu, welchen Zugang sie wählen. Je nach Größe, Lage und Konsistenz des Tumors werden dabei in einer Sitzung zwei verschiedene Zugänge bei vielen Autoren gleichermaßen kombiniert. [42] In seiner Studie von 1990, die 144 Patienten mit Kraniopharyngeomen, Kinder

sowie Erwachsene beinhaltet, verwendete Yasargil einen pterionalen Zugang, welchen er entweder mit einem transcallosalen oder transsphenoidalen Zugang kombinierte, um die totale Tumorentfernung zu erzielen. Beim pterionalen Zugang wird der Tumor durch den Spalt zwischen N. opticus und A. carotis interna und praechiasmatisch entfernt. Des Weiteren ist es möglich, Tumorgewebe aus dem vorderen und unteren Teil des dritten Ventrikels durch die Lamina terminalis zu entfernen.

Fahlbusch et al. beschreibt, in seiner Studie, aus dem Jahr 1999, dass auch zu Beginn der pterionale Zugang vorzugsweise verwendet wurde.

Aber auch hier zeigten sich Grenzen, wie zum Beispiel der begrenzte Operationskorridor im Fall eines weiter vorn liegenden Chiasmata. Dies führte häufig zu einer inkompletten Tumorentfernung, sodass Fahlbusch et al. seit 1991 immer häufiger den bifrontalen Zugang verwenden. Der bifrontale Zugang ist vor allem zur Entfernung von großen retrochiasmatischen und suprasellären Tumoren vorzuziehen. [12]

Einige Autoren sind der Meinung, dass die Wahl eines transsphenoidalen Zugangs bei rein intrasellär liegenden Kraniopharyngeomen zwingend erforderlich ist. [26, 19] 1986 wurde von D. S. Baskin beschrieben, dass 39% aller Kraniopharyngome via transsphenoidalen Zugang entfernt wurden. Wenn man sich die heutigen Angaben der Literatur ansieht, ist davon auszugehen, dass dieser Wert niedriger ist und bei ca. 30% liegt. [1]

Obwohl dieser Zugang häufig benutzt wird, werden in der Literatur auch seine Nachteile beschrieben. Ein Hauptproblem besteht darin, dass in 50% aller Fälle die Hypophyse weiter ventral zur ihrer eigentlichen Position liegt und eine Spaltung der Hypophyse in der Mitte zur Entfernung des Kraniopharyngeoms nötig ist. [12] Des Weiteren ist die laterale Sicht auf das Kraniopharyngeom oft durch die Hypophyse beeinträchtigt, was eine totale Tumorentfernung erschweren kann. Selbst H. Cushing schrieb dem transsphenoidalen Zugang, den er nur bei einer geringen Patientenzahl einsetzte, einen geringen Stellenwert zu. [8]

Der exakte Test nach Fisher, sowie der Chi-Quadrat Test zeigen mit $P < 0,001$ eine Signifikanz für die gesamte Stichprobe im Hinblick auf die totale Tumorentfernung bei Nutzung eines frontalen Zugangs. Für die gesamte Stichprobe, $n = 1014$, konnte also gezeigt werden, dass die Patienten einen Vorteil hinsichtlich einer kurativen Behandlung haben, wenn sich der Operateur für einen frontalen Zugang entschieden hat.

Der Chi-Quadrat Test zeigt allerdings keine Signifikanz in den Gruppenunterteilungen nach Alter (Altersgruppe Kind und Altersgruppe Erwachsene). In der Altersgruppe Kinder liegt kein signifikanter Unterschied $P < 0,127$ vor. Ein signifikanter Unterschied würde bis $P < 0,05$ vorliegen. Das sich bei diesen Tests kein signifikanter Unterschied zeigt, liegt an dem Ungleichgewicht in der Verteilung und Wahl der operativen Zugänge.

So wurden von 334 zur Alterskategorie Kinder gehörenden Patienten nur 64 Patienten mit einem nichtfrontalen Zugang operiert und 270 Patienten mit einem frontalen Zugang. Dieser Zahlenunterschied im Hinblick auf die Nutzung des operativen Zugangs macht ein Vergleichen innerhalb der Gruppe auf eine Signifikanz hin kaum möglich, sodass letztendlich kein signifikanter Unterschied beschrieben werden konnte. Würde es sich um vergleichbare Zahlengrößen handeln, könnte auch bei dieser Untergruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ebenso wie für die Untergruppe der Kinder, ergeben der Chi-Quadrat Test sowie der exakte „Test nach Fisher“ auch für die Untergruppe der Erwachsenen keinen signifikanten Unterschied, im Hinblick auf den operativen Erfolg im Vergleich frontaler gegen nichtfrontal operativer Zugang. Auch hier bei einer Gruppenstärke von $n = 390$ zeigt die Unterteilung „frontal“ und „nichtfrontal“ operiert eine sehr unterschiedliche Gewichtung. Lediglich 19 Patienten wurden mit einem frontalen Zugang operiert und 371 Patienten mit einem nichtfrontalen Zugang.

Gleiches gilt für die Ergebnisse aus der Berechnung der Konfidenzintervalle für die absolute Risikoreduktion (ARR) der beiden Untergruppen Kinder und Erwachsene. In beiden Fällen wird der berechnete Wert für das niedrigere Limit des Konfidenzintervalls negativ.

Die Gründe hierfür sind identisch mit den Ergebnissen des Chi-Quadrat Tests und des exakten Tests nach Fisher, nämlich der heterogenen Verteilung der operativen Zugänge in den beiden Untergruppen.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung zeigen aber in beiden Gruppenunterteilungen einen positiven Effekt bei Nutzung eines frontalen operativen Zugangswegs im Vergleich mit nichtfrontalen Zugängen.

Die Arbeitshypothese dieser Arbeit lautete: „Patienten mit einem Kraniopharyngiom haben durch einen frontalen operativen Zugang eine größere Chance auf eine operative Totalentfernung als durch einen nicht frontalen Zugang“. Die Nullhypothese dieser Arbeit lautet dementsprechend: „Totalentfernungen von Kraniopharyngeomen kommen bei frontalen und nichtfrontalen Zugängen gleich häufig vor“. Durch die Untersuchung in dieser Arbeit konnte die Arbeitshypothese bestätigt und die Nullhypothese dementsprechend verworfen werden. Die Auswertung der gesamten Stichprobe zeigte einen deutlichen Vorteil durch die Nutzung eines frontalen Zugangs.

In unserer Arbeit war es schließlich möglich, zu zeigen, dass wenn die Entscheidung getroffen wurde, eine operative Totalresektion als Therapieoption in Erwägung zu ziehen, diese mit einem frontalen operativen Zugang deutlich bessere Aussichten auf Erfolg hat als mit einem nichtfrontalen Zugang.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit, die ihre Fallberichte fast ausschließlich aus veröffentlichter Literatur bezog, ist das Ausschließen von Bias und Confoundern wegen der geringen und selektiven Informationsbreite nicht möglich.

Nach Aufstellung einer Vierfeldertafel, zeigten die Ergebnisse sowohl für die Berechnung der Odds Ratio als auch für die Number needed to treat und die absolute Risikoreduktion einen positiveren operativen Erfolg bei Nutzung eines frontalen Zugangs.

Gleiches gilt für die Ergebnisse aus der Berechnung der Konfidenzintervalle für die attributablen Risiken der Stichprobe mit CI ARR = 6%, CI NNT = 5 - 11 und CI OR 1,55 bis 2,84.

Die Ergebnisse des exakten Tests nach Fischer sowie des Chi-Quadrat -Tests der gesamten Stichprobe $n = 1014$ zeigen mit $P < 0,001$ eine Signifikanz. Die durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit der Arbeitshypothese: „Patienten mit einem Kraniopharyngeom haben durch einen frontalen operativen Zugang eine größere Chance auf eine operative komplette Tumorentfernung“ konnte bejaht werden.

Aufgrund der Ergebnisse unserer retrospektiven Studie und der Bestätigung unserer Arbeitshypothese wäre es wünschenswert, wenn sich eine prospektive Studie mit der gleichen Fragestellung anschließen könnte.

6 Literaturverzeichnis

- 1.** Baskin DS, Wilson CB, Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases. J Neurosurg 1986; 22-27, 1986
- 2.** Bogner L., Brain Tumors during the first year of life, Annals of the New York Academy of Sciences, 1997; 17; 824: 148-55
- 3.** Brandt Th, Dichgans J, Diener H. C., Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 3. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart, 1998; S. 63-68
- 4.** Cáceres A., Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma Child's Nervous System, Childs Nerv Syst 2005; 21: 705–718
- 5.** Carmel PW, Antunes JL, Chang CH., Craniopharyngiomas in children. Neurosurgery 1982; 11: 382-389
- 6.** Ciric J.S., Cozzen J.W., Craniopharyngiomas: Transphenoidal method of approach – for the virtuoso only? Clin. Neurosurg. 1980; 27, 168-187
- 7.** Cook RJ, Sackett DL., The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect, BMJ 1995; 310 S. 452-4
- 8.** Cushing H., Intrakranial Tumors. Notes upon a Series of Two thousand Verified Cases with Surgical- Mortality, Springfield, IL 1932, 93-98
- 9.** De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R., Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. Arch Dis Child 1996; 75: 108-114
- 10.** De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD., Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? J Neurosurg 1996; 85: 73-81

- 11.** Eguchi K, Uozumi T, Arita K, et al, Pituitary function in patients with Rathke's cleft cyst: significance of surgical management. *Endocr J*, 1994; 41(5): 535-40
- 12.** Fahlbusch R, Honeger J, et al., Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 237-250
- 13.** Garrè ML, Cama A., Craniopharyngioma modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(4):471-9.)
- 14.** Craniopharyngioma achievements and challenges, Badia Benedettina, Genova-Quarto, Italy 2004
- 15.** Gaslini G., *Neuroradiology, Children´s Research Hospital, Genoa-Italy* 2005
- 16.** Graciela Z., Radical resection of cranioharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005, 21: 679-690
- 17.** Halac I., Zimmerman D., Endocrine manifestation of craniopharyngioma, *Childs Nervs Syst* 2005, 21: 640-648
- 18.** Harwood Nash DC., Neuroimaging of childhood Craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21(Suppl): 2-10
- 19.** Honegger J., Buchfelder M., et al. Transphenoidal microsurgery for craniopharyngiomas. *Surg Neurol* 1992; 37: 189-196
- 20.** Hopf, H.Ch., Poeck K., Schliack, H., *Neurologie in Praxis und Klinik*, 1992 Band 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 399
- 21.** Ingraham FD., Matson DD., Mc Laurin RL., Cortison and ACTH as an adjunct to the surgery of Craniopharyngiomas. *N Engl J Med* 1995, 246: 568-571

- 22.** Klein HJ., Removal of tumors in the III Ventricel using the lamina terminalis approach, Child's Nervous System 1989 Volume 5, Number 3,
- 23.** Kramer S., Craniopharyngioma: the best treatment in conservative surgery and postoperative radiation therapy, Morley TP (ed) Current controversies in neurosurgery. Sauders, Philadelphia 1976
- 24.** Kristopaitis T., Thomas C., Petruzzelli GJ., Lee JM., Malignant craniopharyngioma. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1356–1360
- 25.** Kunze K., Altenkirch H-S., Lehrbuch der Neurologie, Thieme Verlag;1992, S 210
- 26.** Laws ER. Jr.,Transphenoidal microsurgery in the managment of craniopharryngioma. J Neurosurg 1980; 52: S. 661-666,
- 27.** Matson DD., Crigler JF., Managment of Craniopharyngioma in the childhood, J Neurosurg 1996; 30. 377- 390
- 28.** Miller DC., 1994 Pathology of craniopharyngiomas: clinical import pathological findings. Pediatr Neurosurg.1994; 21 (suppl 1) 11-17,
- 29.** Moskopp D., Wassmann H., Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk Neurochirurgie, Schattauer-Verlag 2004; S. 437
- 30.** Müller HL., Sörensen N., Kraniopharyngeom 2000—prospective, multicenter study of children and adolescents with craniopharyngioma. Universitätsverlag Aschenbeck & Isensee,2001
- 31.** Poeck K., Hacke W., Neurologie, 11.überarbeitete Aufl. Berlin, Springer, 2001 S. 339

- 32.** Russel DS., Rubinstein LJ., Pathology of tumours of the nervous system, 3rd edn. Arnold, 1971; London, pp 252–259
- 33.** Sanford RA., Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*; 1994 21 (suppl.1): 39-43
- 34.** Sanford RA., Muhlbauer MS., Craniopharyngioma in children. *Neurologic Clinics*. 1991 May; 9 (2):453-65. Review.
- 35.** Schaaf L., Stummer W., Schopohl J. et al, Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome, *MANUAL Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*, 2004; W. Zuckscherdt Verlag München S. 98-120
- 36.** Sklar CA., Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21 (Suppl 1): 18-20
- 37.** Sklar CA., Craniopharyngioma: endocrine sequelae of treatment. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21 (Suppl 1): 120-123
- 38.** Sorensen N., Radical surgery in a neonate with craniopharyngioma. report of a case. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Nov; 33(5):265-269.
- 39.** Stahnke N., Grubel G., Langenstein I., Willig RP., Long term follow up of children with craniopharyngiomas. *Eur J Pediatr*; 1984 142: 179-185
- 40.** Tadanori T., Editorial on Current surgical management of craniopharyngiomas, *Childs Nerv Syst*; 2005, 21: 604-605
- 41.** Weiner HL., Wisoff JH., Rosenberg ME., Kupersmith MJ., Cohen H., Zagzag D., Shiminski Maher T., Flamm ES., Epstein FJ., Miller DC., Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome *Neurosurgery* 1994; 35: 1001-1010

42. Yasargil MG., Curcic M., Kis M. et al, Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. J Neurosurg; 1990, 73: 3-11

7 Abbildungen

Abbildung 1: Bifrontale Kraniotomie und rechtsfrontale Kraniotomie	10
Abbildung 2: Kraniotomie (bifrontaler Zugang) nach Entfernung des Knochendeckels, Blich auf die Dura mater	11
Abbildung 3: Blick auf die Lamina terminalis mit durchscheinendem Kraniopharyngeom	12
Abbildung 4: Tumorkalkentfernung über die eröffnete Lamina terminalis	13
Abbildung 5: Transkallosaler Zugang	14
Abbildung 6: Operativer Erfolg im Bezug auf den operativen Zugang	24
Abbildung 7: Wahl des operativen Zugangs in den Alterskategorien	25
Abbildung 8: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Erwachsene	28
Abbildung 9: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Kinder	30

8 Tabellen

Tabelle 1: Alterskategorien	19
Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Stichprobe	20
Tabelle 3: Odds Ratio	21
Tabelle 4: Berücksichtigte Fälle aus der gesamten Literatur mit Auszuwertendenoperativen Erfolg und Zugang	23
Tabelle 5: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Gesamte Stichprobe	24
Tabelle 6: Wahl des operativen Zugangs bei Kindern und Erwachsenen	25
Tabelle 7: Verarbeitete Fälle Erwachsene	27
Tabelle 8: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Alterskategorie Erwachsene	28
Tabelle 9: Verarbeitete Fälle Kinder	29
Tabelle 10: Wahl des operativen Zugangs und operativer Erfolg Kinder	30
Tabelle 11: exakter Test nach Fisher und Chi- Quadrat- Test	35
Tabelle 12: exakter Test nach Fisher und Chi- Quadrat- Test: Kinder	39
Tabelle 13: exakter Test nach Fisher und Chi- Quadrat- Test: Erwachsene	43

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit ohne fremde Hilfe verfasst habe. Die wörtlich und inhaltlich zitierten Stellen habe ich alle einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht. Diese Dissertation habe ich keinem anderen Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt, und ich habe mich nicht anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben.

Judith Pöpping

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. H.W. Bothe M.A. aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Münster. Neben der Tatsache, dass Herr Prof. Bothe mir das wissenschaftliche Thema dieser Dissertation überlassen hat, wäre ohne seine Unterstützung diese Arbeit nicht durchführbar gewesen, hat er mich in zahlreichen Gesprächen während meiner medizinischen und wissenschaftlichen Ausbildung stets freundlich angeleitet und begleitet. Betreute mich mit beeindruckender Geduld und führte mich in die wissenschaftlichen Grundlagen ein. Dabei unterstützte er mich jederzeit konstruktiv bei der Planung, Durchführung und Auswertung meiner Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Jamila Azouz, die mich als Mitdotorandin während der gesamten Zeit der Arbeit und während meines Studiums begleitet und unterstützt hat.

Stefanie Bieling, die mich mit beeindruckender Geduld in die Arbeitsweise des Word Programms einführte.

Und nicht zuletzt meiner Familie sowie meiner Schwester, die mich während meines Medizinstudiums und meiner Promotion begleiteten, mich stets unterstützen und mir viel Vertrauen, Freude und Zuversicht auch in schwierigen Situationen mit auf den Lebensweg gegeben haben, danke ich von ganzem Herzen.

LEBENS LAUF

Persönliche

Informationen:

Name: Judith Pöpping
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Alter: 29 Jahre, geb. am 01.08.1978
Geburtsort: Telgte

Schul Ausbildung:

08/85 Mariengrundschule, Münster
08/89 Friedensschule, Münster Gesamtschule

04/98 Reifeprüfung

Studienlaufbahn:

10/98 Immatrikulation für das Studium der
Rechtswissenschaften / Westfälischen Wilhelms
Universität Münster.

04/00 Immatrikulation für das Studium der Medizin /
Westfälischen Wilhelms -Universität Münster.

Auslandsstudium:

08/03 – 04/04 Studium an der University of Malta
(Socrates-Stipendiatin).

Staatsexamen:

1. Staatsexamen im April 2003,
2. Staatsexamen im April 2005,
3. Staatsexamen im April 2006,

Berufliche

Erfahrung:

08/06 wissenschaftliche Mitarbeiterin der Unfall- Hand-
und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsklinik
Münster, Direktor der Klinik Univ. Prof. Dr. med M.
Raschke

Sprachkenntnisse:

Englisch fließend in Wort und Schrift;
Französisch, Grundkenntnis

Münster, den 21.02.08

Judith Pöpping

