

Aus der Medizinischen Klinik I
der
Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Hendrik Lehnert

**Ganglioneurome – systematischer Review zu Klinik,
Diagnostik und Behandlung**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
**Sektion Medizin der
Universität zu Lübeck**

vorgelegt von
Mark Philipp Ephraim Raphael Winkelmann
aus Marl

Lübeck
2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Timo Gemoll

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.06.2019

- Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Ganglioneurome: seltene Tumore der Neuralleiste	6
1.2. Epidemiologie	6
1.3. Pathogenese	7
1.4. Klassifikation neuroblastärer Tumore	8
1.5. Klinische Symptome	9
1.6. Diagnostik	9
1.7. Therapie	10
1.8. Aufgabenstellung	10
2. Material und Methoden	13
2.1. Registrierung bei PROSPERO	13
2.2. Datenakquise	14
2.2.1. Such-Algorithmus für die Einzelfallberichte	14
2.2.2. Kriterien für relevante Einzelfallberichte	15
2.2.3. Such-Algorithmus für die Fallserien	17
2.2.4. Kriterien für relevante Fallserien	17
2.2.5. Liste der identifizierten Fallserien	17
2.3. Datenextraktion aus den Fallberichten	18
2.3.1. Identifikation der Publikation	18
2.3.2. Patientendaten	18
2.3.3. Symptome	19
2.3.4. Apparative Diagnostik	19
2.3.5. Tumoreigenschaften	20
2.3.6. Assoziation mit genetischen Erkrankungen	21
2.3.7. Operative Versorgung	21
2.3.8. Nachverfolgung	22
2.4. Methoden der statistischen Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Ergebnisse der Einzelfallkohorte	24
3.1.1. Akquise der analysierten Einzelfallberichte	24
3.1.2. Altersverteilung im Patientenkollektiv	26

3.1.3. Geschlechterverteilung	26
3.1.4. Tumorlokalisation	27
3.1.5. Symptome bei der Erstdiagnose	29
3.1.6. Apparative Diagnostik	34
3.1.7. Tumorgröße in der Einzelfallkohorte	37
3.1.8. Histologische Untersuchungen	38
3.1.9. Sekretorische Aktivität	41
3.1.10. Assoziation mit genetischen Erkrankungen	42
3.1.11. Operative Therapie	43
3.2. Vergleich der Einzelfallkohorte mit den Fallserien	47
3.2.1. Akquise der analysierten Fallserien	47
3.2.2. Auswahl der Fallserien	52
3.2.3. Limitationen beim Vergleich der Fallserien	52
3.2.4. Datenvergleich zwischen Einzelfallkohorte und Fallserien	54
4. Diskussion	67
4.1. Diskussion der Methodik	68
4.2. Diskussion der Ergebnisse	70
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	87
7. Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen	97
8. Abkürzungsverzeichnis	98
9. Anhang	100
10. Danksagung	102
11. Lebenslauf	103
12. Eidesstattliche Erklärung	105

1. Einleitung

1.1. Ganglioneurome: seltene Tumore der Neuralleiste

Ganglioneurome sind seltene, chromaffine Neoplasien. Wie Paragangliome entstammen sie embryologisch der Neuralleiste. Ganglioneurome können als gutartigste Ausprägung neuroblastärer Tumore gelten, zu denen auch die Neuroblastome und Ganglioneuroblastome gehören.

Ganglioneurome werden zum großen Teil nicht durch eine typische adrenerge Symptomatik klinisch auffällig sondern aufgrund unspezifischer Beschwerden wie Raumforderungen oder Schmerzen, die zumeist eine Folge des Tumorzustands sind.

Die Therapie der Erkrankung besteht in der operativen Entfernung des Tumors. Ähnlich wie andere chromaffine Tumore haben Ganglioneurome prinzipiell das Potential zur Katecholaminproduktion, tun dies nach bisherigem Kenntnisstand jedoch seltener als Paragangliome bzw. Phäochromozytome.

Eine besondere Gruppe zusammengesetzter Tumore, die im englischen Sprachgebrauch als composite chromaffine tumors bezeichnet wird, besteht histologisch aus verschiedenen neoplastischen Komponenten der Neuralleiste. Beispielsweise handelt es sich um Ganglioneurome, die gleichzeitig Anteile von Paragangliomen, Ganglioneuroblastomen oder Neuroblastomen aufweisen.

1.2. Epidemiologie

Während Neuroblastome die dritthäufigste pädiatrische Tumorerkrankung nach Leukämien und Neoplasien des zentralen Nervensystems darstellen und für 8 – 10% der kindlichen Krebserkrankungen verantwortlich sind, fehlen entsprechende Angaben über Ganglioneurome. Statistische Basisdaten wie Inzidenz oder Prävalenz existieren derzeit nicht und Informationen stammen zumeist aus publizierten Fallberichten über einzelne Patienten, kleineren Fallserien oder Patientenkollektiven erhoben in Registern; Quer- oder Längsschnittstudien sind hingegen nicht verfügbar. Zumeist sollen pädiatrische Patienten ab dem 7. Lebensjahr von der Erkrankung betroffen sein (1,2). Allerdings existieren auch

Berichte über Patienten, die in der 4. Lebensdekade die Diagnose eines Ganglioneuroms erhalten haben (3,4). Eine Arbeit, die die Daten von einer Patientenzahl von mehr als 100 sowohl pädiatrischen als auch adulten Patienten ausgewertet hat, existiert bisher nicht.

1.3. Pathogenese

Während der Bildung des Neuralrohrs in der Embryonalphase formieren sich aus der Neuralplatte das Neuralrohr und die Neuralleiste. Aus dem Neuralrohr entsteht das zentrale Nervensystem des Menschen mit Gehirn und Rückenmark. Aus den Zellen der Neuralleiste bilden sich nach Migration und Differenzierung an verschiedenen Stellen des Embryos diverse Organsysteme aus, u.a. Melanozyten und Sinneszellen der Haut, die Hinterwurzelganglien der Spinalnerven, sämtliche Ganglien- und Gliazellen des peripheren Nervensystems und das Nebennierenmark.

Die Zellen der Neuralleiste differenzieren sich zunächst in die Neuroblasten und wenig später auch in die Glioblasten genannten Vorläuferzellen. Aus den Glioblasten entstehen die Zellen der Neuroglia wie Astrozyten, Oligodendrozyten oder Schwannsche Zellen, die keine Neurone sind, sondern u.a. Stütz-, Abwehr-, Regulierungs- und Reparatur-Funktionen wahrnehmen. Aus den Neuroblasten entwickeln sich dagegen die Neuronen (5-7).

Bisher wurde davon ausgegangen, dass die Vorläuferzellen des sympathoadrenalen Systems der Neuralleiste entstammen (8-10). Die adrenale Zell-Linie lässt sich allerdings zumindest zum Teil auf periphere Gliastammzellen (Vorläuferzellen Schwannscher Zellen) zurückverfolgen, aus denen sich auch enterische und parasymphatische Neurone, Melanozyten, mesenchymale Stammzellen und reife Glia-Zellen entwickeln (11). Die Gliastammzellen und Progenitorzellen der Neuralleiste reifen in die Ganglienzellen des Sympathikus, Parasympathikus und die Zellen des Nebennierenmarks aus.

Eine onkogene Transformation auf den verschiedenen Entwicklungsstufen kann dann zu einer chromaffinen, neuroblastären Neoplasie führen. Ganglioneurome können de novo entstehen oder sich aus den unreiferen Ganglioneuroblastomen oder Neuroblastomen spontan oder durch eine zuvor durchgeführte (Chemo-)Therapie entwickeln(12-14). Ob eine Rückentwicklung von reifen zu

unreifen neuroblastären Tumoren möglich ist, ist bisher nicht bekannt. Eine Dedifferenzierung von Ganglioneuromen z.B. in maligne periphere Nervenscheidentumore wurde in einigen Fällen beobachtet und in einer Arbeit zusammengefasst berichtet (15).

1.4. Klassifikation neuroblastärer Tumore

Ganglioneurome werden zumeist als neuroblastäre Tumore klassifiziert, weniger häufig als chromaffine Neoplasien, zu denen auch Paragangliome gezählt werden.

Zur Gruppe der neuroblastären Tumore gehören das Neuroblastom, das Ganglioneuroblastom und das Ganglioneurom. Die Unterscheidung zwischen diesen Entitäten beruht auf dem Verhältnis von undifferenzierten Nerven- zu ausdifferenzierten Nerven- und Stromazell-Anteilen. Den größten Anteil unreifer Vorläuferzellen umfasst das Neuroblastom (NB) gefolgt vom Ganglioneuroblastom (GNB) und dem zumeist vollständig ausdifferenzierten Ganglioneurom (GN). Die Abgrenzung der einzelnen Entitäten voneinander war lange Zeit weder eindeutig noch einheitlich festgelegt, wodurch sich Ungenauigkeiten in der Diagnose ergaben.

Im Jahr 1984 machten Shimada et al. (16) aufbauend auf den Arbeiten von Beckwith et al. (17) und Hughes et al. (18), die sich mit Neuroblastomen beschäftigt hatten, den Versuch einer Neuerung dieser Terminologie und führten jeweils Subkategorien ein, die eine prognostische Einschätzung ermöglichen sollten. Die WHO-Klassifikation für Tumore des Nervensystems aus dem Jahr 2000 würdigt die bis dato bestehende Unterteilung in reife und unreife Ganglioneurome mit den Begriffen *mature* (reif) und *maturing* (reifend). Ganglioneurome bestehen nach dieser aktuellen Definition überwiegend aus Stromazellen (Schwannsche Zellen) neben neuronalen Zellen. Im Fall des reifen (*mature*) Ganglioneuroms finden sich lediglich reife Ganglien-Zellen, in der Entität der reifenden (*maturing*) Ganglioneurome können in geringem Maß unreife Zellen wie Neuroblasten neben reifen Ganglienzellen vorkommen.

Da neuroblastäre Tumore eine größere Rolle bei jugendlichen Patienten spielen, ist die Einteilung der Ganglioneurome in reife und unreife bzw. reifende Tumore besonders in der Pädiatrie gängig. Ganglioneurome werden als die

ausdifferenziertesten Tumore der Neuralleiste angesehen. Ein Potenzial zur Metastasierung wurde dennoch von einigen Autoren beschrieben (2).

Durch die Assoziation zum sympathischen Grenzstrang sind Ganglioneurome häufig retroperitoneal (adrenal), paravertebral und im hinteren Mediastinum lokalisiert (1).

1.5. Klinische Symptome

Spezifische Symptome, die zur Erstdiagnose der Erkrankung führen, sind nicht bekannt. Die unspezifische Klinik beruht größtenteils auf der raumfordernden Wirkung des Tumors. Neben Schmerzen und Raumforderungen können Deformitäten der Wirbelsäule genauso auftreten wie Magen-Darm-Beschwerden oder neurologische Ausfallserscheinungen.

Ganglioneurome können darüber hinaus zufällig in einer bildgebenden Diagnostik entdeckt werden, die wegen anderer Beschwerden angestrengt wurde und erfüllen dann die Definition eines Inzidentaloms.

1.6. Diagnostik

Der Weg bis zur endgültigen histologischen Diagnose ist der gleiche, wie er zur Abklärung potentiell hochmaligner onkologischer Erkrankungen beschritten wird. Neben Screening-Untersuchungen wie konventioneller Röntgen- oder Ultraschall-Diagnostik ist eine radiologische Schnittbildgebung (Computertomographie, CT oder Magnetresonanztomographie, MRT) notwendig, um die Dignität der Raumforderung weiter einzugrenzen. Anhand der Tomographie-Ergebnisse kann darüber hinaus die Resektion des Tumors geplant werden. Dieser Umstand ist besonders bei schwierigen Lokalisationen im Bereich von Hals, Thorax (Mediastinum) oder Wirbelsäule entscheidend.

Konventionelle szintigraphische Verfahren spielen eher eine untergeordnete Rolle, während die ¹⁸Fluor-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-CT auch hier zunehmend Einzug hält.

Spezifische radiologische Merkmale für Ganglioneurome wurden bisher nicht beschrieben.

Teilweise werden Ganglioneurome auch über eine Zytologie oder Histologie nach durchgeführter Feinnadelbiopsie oder Organstanze identifiziert, wobei immer Zweifel bestehen bleiben, ob auch unreifere, maligne Anteile in diesen Probeexzisionen übersehen wurden.

1.7. Therapie

Die Therapie des Ganglioneuroms besteht zumeist in einer operativen Resektion des Tumors. Im Idealfall kann die Neoplasie in toto reseziert (Resektionsgrad R0) oder nur ein mikroskopischer Tumorrest (R1) belassen werden. Je nach Lokalisation und Ausmaß ist in manchen Fällen aber auch nur eine Reduktion der Tumormasse ohne vollständige Entfernung möglich (R2, makroskopischer Tumorrest).

Besonders bei Lokalisationen zervikal, thorakal und spinal können die Tumore häufig wegen der Nähe zu neuronalen Strukturen nur unvollständig entfernt werden, um bleibende und schwerwiegende Funktionsausfälle zu vermeiden. Bei katecholaminsynthetisierenden Ganglioneuromen ist die alpha-adrenerge Blockade vor der Operation notwendig. Zudem kann ein Anteil mit malignem Potential eine andere Behandlung notwendig machen.

1.8. Aufgabenstellung

Der bisherige Kenntnisstand zu Ganglioneuromen basiert vor allem auf kleineren Fallserien (3,19-21) oder auf Auswertungen aus nationalen Tumorregistern (22-25). Maximal gehörten 162 pädiatrische Patienten zu einem Patientenkollektiv (25). Adulte und pädiatrische Patienten wurden mit Ausnahme einer Arbeit (3), jeweils getrennt betrachtet. Auf diese Weise bestehen unterschiedliche Aussagen zu Eigenschaften, die für Ganglioneurome typisch sind wie das Alter bei der Erstdiagnose der Erkrankung, die Bevorzugung eines Geschlechts, die zur Diagnose notwendige Diagnostik, die Gefahr einer malignen Dedifferenzierung, die Möglichkeiten der Therapie sowie die hiermit verbundenen Risiken.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Ganglioneurome anhand eines wesentlich größeren, gemeinsamen Patientenkollektivs aus Kindern und Erwachsenen besser zu charakterisieren. Im ersten Teil der Arbeit soll ein Patienten-Kollektiv, das durch

eine Literatur-Recherche identifiziert wird, auf verschiedene Merkmale untersucht werden und im zweiten Teil mit den Ergebnissen von bereits publizierten Arbeiten verglichen werden, die Daten von 20 oder mehr Patienten auswerten.

Anhand der im ersten Teil definierten Einzelfallkohorte sollen folgende Eckdaten untersucht werden:

- Patientenalter bei der Erstdiagnose
- typische Tumorlokalisation
- Größe des Tumors
- Geschlechterpräferenz.

Bislang galt die Meinung, dass Ganglioneurome in der Mehrzahl asymptomatisch sind und häufig zufällig diagnostiziert werden. Einige Arbeiten widersprachen dieser Aussage bereits, konnten sich jedoch nur auf geringe Fallzahlen stützen (1,2,26). Die hier vorgelegte Arbeit untersucht daher besonders

- die klinischen Zeichen bei der Erstdiagnose
- die Häufigkeit von Symptomen
- die Spezifität von Symptomen
- den Zusammenhang zwischen Symptomen und Tumorgröße
- den Zusammenhang zwischen Symptomen und Tumorlokalisation
- den Zusammenhang zwischen Symptomen und Hormonsekretion.

Eine Analyse der häufig verwendeten diagnostischen Verfahren soll im Hinblick auf Möglichkeiten zur Optimierung in der Zukunft erfolgen. Hierzu wird geprüft, ob

- bestimmte diagnostische Verfahren helfen, die Diagnose zu sichern
- funktionelle Verfahren die Diagnostik erleichtern.

Die Auswertung der histologischen Daten soll zeigen,

- wie häufig Ganglioneurome zusammen mit einer weiteren Komponente der Neuralleiste vergesellschaftet sind („composite tumors“)
- ob sich diese zusammengesetzten Tumore von reinen Ganglioneuromen unterscheiden (z.B. Größe, Hormonsekretion)

- ob Aussagen zu einer potentiellen malignen Transformation von Ganglioneuromen möglich sind.

In Anbetracht möglicher Operationsrisiken soll beleuchtet werden, ob Ganglioneurome als weitgehend benigne Neoplasien zwingend operiert werden müssen. Hierzu sollte untersucht werden

- wie hoch die Komplikationsrate nach einer chirurgischen Therapie lag
- ob die Komplikationsrate durch die Tumorlokalisierung beeinflusst wurde
- ob die Tumorgöße eine Auswirkung auf die Komplikationen hatte
- ob Gründe gegen eine vollständige R0-Resektion existieren.

Da die mit Ganglioneuromen eng verwandten Paragangliome eine starke Assoziation mit hereditären Syndromen aufweisen, soll ebenfalls geprüft werden,

- ob Ganglioneurome vermehrt bei Patienten mit hereditären Syndromen auftreten
- ob bestimmte hereditäre Syndrome bei Ganglioneurom-Patienten häufiger beobachtet werden.

Zuletzt sollen die erhobenen Daten der Einzelfallkohorte mit den Ergebnissen aus Fallserien mit mehr als 20 Patienten verglichen werden und soweit möglich auch eine Metaanalyse verschiedener Merkmale durchgeführt werden.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Auswertung von publizierten Primärdaten für die zusammenfassende Literaturübersicht und den Vergleich mit publizierten Fallstudien. Im Folgenden ist beschrieben wie diese Daten erhalten wurden und welche Informationen in die weitere Auswertung eingegangen sind. Eine Zusammenfassung der hier geschilderten Methoden wurden im Rahmen einer Registrierung dieser Arbeit in der internationalen Datenbank PROSPERO hinterlegt.

2.1. Registrierung bei PROSPERO

PROSPERO wird betrieben vom Center for Reviews and Dissemination (CRD) der Universität York und finanziert vom National Institute for Health Research (NIHR). Das NIHR entstand 2006 in Großbritannien auf Initiative des nationalen Gesundheitsministeriums im April 2006.

Die hier vorgelegte Arbeit wurde nach den Grundsätzen und Qualitätsmaßstäben von PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (27)) verfasst, die aus den QUOROM-Leitsätzen (Quality Of Reporting Of Metaanalyses, (28)) entwickelt wurden.

Bei PRISMA handelt es sich um Empfehlungen, die 2009 von einer Gruppe um David Moher aufgestellt wurden, um die Qualität der Berichterstattung von systematischen Reviews und Metaanalysen nach einheitlichen Maßstäben verbessern zu können. Im Besonderen gelten die Empfehlungen für randomisierte Studien oder Interventionsstudien. Die Autoren um Moher et al. empfehlen ihr Vorgehen aber auch für systematische Reviews mit anderen Zielsetzungen.

Die hier vorgelegte Arbeit wurde bei PROSPERO unter der Registrierungsnummer ID 10247 angemeldet, die solche systematischen Reviews registriert, die nach den PRISMA-Grundsätzen durchgeführt werden. Die hier vorgelegte Arbeit folgte dem empfohlenen vier-phasigen Ablauf der Datenakquise nach den PRISMA-Empfehlungen (siehe Anhang):

-
- Identifikation der in Frage kommenden Arbeiten (Einzelfallberichte und Fallserien)
 - durch Datenbankenabfrage
 - durch Auswertung von Literaturangaben und Querverweisen
 - Sichtung der bisher akquirierten Arbeiten
 - anhand des Titels
 - Ausschluss von Doppel-Nennungen
 - anhand von Titel, Zusammenfassung (Abstract) und/oder Volltext
 - Ausschluss definitiv ungeeigneter Arbeiten
 - Aufnahme möglicher Arbeiten
 - Eignung der Arbeiten nach Einsicht des Volltextes
 - Ausschluss ungeeigneter Arbeiten
 - Einschluss
 - geeigneter Einzelfallberichte
 - geeigneter Fallserien

Zusätzlich wurde die 27 Punkte umfassende PRISMA-Checkliste soweit wie möglich in die vorgelegte Arbeit implementiert (siehe Anhang).

2.2. Datenakquise

Zur Beschaffung dieser Veröffentlichungen wurde eine Literatursuche über das Internet durchgeführt. Benutzt wurde hierzu die Datenbank PubMed des National Center for Biotechnology Information der National Library of Medicine an den National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA.

2.2.1. Such-Algorithmus für die Einzelfallberichte

Die PubMed-Benutzung erfolgt im Wesentlichen über die Eingabe von Suchbegriffen. Der Suchbegriff wird dann durch den Algorithmus Automatic Term Mapping mit bereits hinterlegten Begriffen der Datenbank verknüpft, die von den PubMed-Betreibern dem ursprünglichen Suchbegriff zugeordnet werden, den sogenannten MeSH-Terms (Medical Subject Headings). MeSH-Terms sind medizinische Fachbegriffe, die von den PubMed-Mitarbeitern bei der Indizierung eines Artikels für diesen vergeben werden. Der Pool der Begriffe umfasst über

26.000 Worte (Stand Mai 2018, National Library of Medicine, www.nlm.nih.gov/bsd/disted/meshtutorial/introduction).

Mehrere Suchbegriffe können mit Hilfe von Booleschen Operatoren (AND, OR, NOT) kombiniert werden, um möglichst spezifische Suchergebnisse zu generieren. Eine spezifische Suche birgt jedoch die Gefahr eines frühzeitigen Informationsverlustes, wenn die geforderte Begriffskombination in einem potentiell relevanten Artikel nicht auftaucht. Zusätzlich ist die Einschränkung der Suchergebnisse über verschiedene Vorgaben möglich, die weiter unten näher beschrieben werden.

2.2.2. Kriterien für relevante Einzelfallberichte

Um den endgültigen Suchalgorithmus für diese Arbeit zu finden, wurden mehrere Versuche bei der Abfrage von PubMed unternommen. Das Suchstichwort „Ganglioneuroma“ wurde als übergeordneter Begriff benutzt. Hierbei lieferte PubMed über 2800 Resultate. Da die Auswertung einer so großen Anzahl an Artikeln nicht handhabbar war und etliche der gefundenen Artikel sich nicht in erster Linie mit Ganglioneuromen befassten mussten ergänzende zusätzliche Suchkriterien festgelegt werden.

Um dennoch möglichst keine aussagekräftigen Artikel zu verlieren, wurden verschiedene Suchstrategien getestet und die Ergebnislisten miteinander verglichen. Hierzu wurden verschiedene Einschränkungsfiler evaluiert, die für eine PubMed-Anfrage aktiviert werden können. Der Suchbegriff „Ganglioneuroma“ wurde ohne weitere Spezifizierungen beibehalten.

Die verwendeten Suchfilter sind im Folgenden aufgeführt.

- Sprache: Englisch

Relevante Forschungsergebnisse sind in der Regel in englischer Sprache verfügbar. Daher wurde Englisch als Sprache gewählt, in der alle Artikel verfasst sein sollten. Die entsprechende Einstellung war „Language English“.

- Spezies: Mensch

Auch tiermedizinische Ergebnisse tauchten in den erhaltenen Ergebnissen auf. Diese Artikel wurden über den Filter „Human“ ausgeschlossen.

– Artikel-Kategorien

Bereits in der Planung der Arbeit bestand der Anspruch, nach Möglichkeit nur Originaldaten bzw. Primärdaten zu verwenden, die nicht bereits in anderen Arbeiten zusammengefasst worden waren (Sekundärdaten).

Primärdaten sind eindeutig einem bestimmten Fall zuzuordnen (z.B. Patientenalter). Sekundärdaten aus Fallserien und Übersichtsartikeln (z.B. Altersverteilung) sind dagegen nicht unmittelbar mit Primärdaten vergleichbar und bergen das Risiko, dass einzelne Fälle mehrfach in die Auswertung eingehen konnten: einmal aus dem ursprünglichen Fallbericht und dann ein zweites Mal aus einer diesen Fallbericht zusammen mit anderen enthaltenden Übersichtsarbeit.

Zudem sollte ein möglichst großes Vergleichskollektiv von betroffenen Patienten etabliert werden, dessen Daten wiederum zum Vergleich mit bereits publizierten Übersichtsarbeiten dienen konnte. Hierzu waren vielfach absolute Zahlenwerte im Sinne von Primärdaten unerlässlich. Die zugelassenen Artikel-Kategorien waren „Case Reports“, „Clinical Trial“ und „Review“. Zudem mussten alle Arbeiten als Volltext verfügbar sein, um – besonders im Fall von „Clinical Trial“ und „Review“ – identifizieren zu können, ob auch Primärdaten extrahiert werden konnten.

– Zeitraum und Stichtag der Suche

Der Zeitraum für die Literatursuche erstreckte sich vom 01.01.1995 bis zum 27.06.2018 (525 Artikel).

Eingeschlossen wurden alle Artikel, aus denen sich Rohdaten extrahieren ließen. Zur Durchführung wurde der Volltext der Publikation herangezogen. Auch Arbeiten, die wichtige Merkmale wie Geschlecht oder Alter nicht aufführten wurden eingeschlossen und die entsprechenden Merkmale in der Auswertungstabelle als fehlend angegeben.

Wenn Datenmerkmale z.B. in Fallstudien mit mehreren Individuen nicht mehr zu einem einzelnen Merkmalsträger zugeordnet werden konnten, wurden nur die Aussagen, die eindeutig zum gleichen Merkmalsträger gehörten verwendet. Waren überhaupt keine Rohdaten einzelnen Individuen zuzuordnen, wurde die gesamte Arbeit nicht ausgewertet.

2.2.3. Such-Algorithmus für die Fallserien

Für die Metaanalyse wurden verschiedene Arbeiten identifiziert, die zusammengefasste Daten von Patienten aus Kohorten oder Registern verwendeten. Es handelte sich ausschließlich um retrospektive Erhebungen. Die Literatursuche erfolgte ebenfalls in PubMed.

2.2.4. Kriterien für relevante Fallserien

Analog zur oben geschilderten Recherche für die Einzelfallberichte wurde der Suchbegriff „Ganglioneuroma“ verwendet. Ziel war es, Arbeiten zu identifizieren, die Daten von 20 oder mehr Patienten zusammenfassten. Weitere Einschränkungen wurden über PubMed-Filterfunktionen durchgeführt. Es sollten folgende Artikel-Kategorien einbezogen werden: „Clinical Trial“, „Comparative Study“, „Evaluation Studies“, „Meta-Analysis“, „Systematic Reviews“. Wie bereits zuvor waren die Zusätze „English language“ und „Humans“ gewählt worden.

Der Suchzeitraum wurde analog zu den Einzelfallberichten festgelegt (01.01.1995 bis 27.06.2018). Am Stichtag dem 27.06.2018 konnten 140 Ergebnisse für diese Suche erhalten werden. Die Liste der 140 Resultate wurde daraufhin händisch geprüft und die meisten Arbeiten konnten anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden, da die festgelegte Anzahl von 20 oder mehr Patienten nicht erreicht werden konnte. Im Zweifel wurde immer der Volltext der Arbeit eingesehen.

2.2.5. Liste der identifizierten Fallserien

Über das oben genannte PubMed-Such-Verfahren entstand die folgende Liste an Veröffentlichungen, die mehr als 20 Patienten mit Ganglioneuromen in einer Arbeit zusammenfassten:

- Shawa et al. (3), 27 Patienten
- Okamatsu et al. (23), 43 Patienten
- De Bernardi et al. (22), 146 Patienten
- Retrosi et al. (29), 24 Patienten
- Lee et al. (30), 35 Patienten

-
- Xie et al. (4), 42 Patienten.

Zusätzlich aufgenommen wurden die Arbeiten von

- Geogerger et al. (1), 49 Patienten
- Li et al. (20), 29 Patienten
- Sanchez-Galan et al. (21), 24 Patienten
- Decarolis et al. (25), 162 Patienten

basierend auf Referenzen aus den zuvor genannten Arbeiten, da diese nicht in den Ergebnissen der PubMed-Suche enthalten waren. Es wurde untersucht, inwieweit Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen dieser Arbeiten und der Kohorte der Einzelfälle der hier vorgelegten Dissertation in Bezug auf statistische Basisdaten bestehen.

2.3. Datenextraktion aus den Fallberichten

Die extrahierten Merkmale wurden in eine Excel-Tabelle übernommen und lagen hier z.T. noch in analoger Form vor (z.B. Beschreibung der Symptome). Nach Fertigstellung der Datenakquise erfolgte die Übertragung in eine numerische Kodierung. Später wurden diese Daten in Zusammenarbeit mit Biostatistikern analysiert.

2.3.1. Identifikation der Publikation

- Publikation: Name des Erstautors
- Jahr: Veröffentlichungsjahr der Erstpublikation

2.3.2. Patientendaten

- Alter: Alter jedes beschriebenen Patienten bei Erstdiagnose in Jahren
- Geschlecht jedes beschriebenen Patienten: männlich (1), weiblich (2)
- Nachbeobachtungszeitraum nach abgeschlossener Primärtherapie (zumeist operative Versorgung) in Jahren

2.3.3. Symptome

Gewertet wurden nur Symptome, die unmittelbar zur Erstdiagnose führten und mit dem Ganglioneurom über dessen raumfordernde oder hormonelle Aktivität in Verbindung gebracht werden konnten.

- Symptome vorhanden bei Erstdiagnose: nein (0), ja (1).
- Symptombdauer: weniger als 4 Wochen (1), länger als 4 Wochen (2).
- Symptom Schmerz: nein (0), ja (1).
- Symptom Raumforderung nein (0), ja (1).
Hiermit sind Tumorraumforderungen gemeint, die nach außen sichtbar oder in der klinischen, nicht in der apparativen Untersuchung nachweisbar (z.B. tastbar) waren.
- Symptom Blutung: nein (0), ja (1).
- Gastroenterologische Symptome: nein (0), Durchfall (1), Erbrechen (2), beides (3), gastrointestinale Blutung (4), Obstipation (5). Gastrointestinale Blutungen wurden sowohl in „Symptom Blutung“ als auch hier kodiert.
- Symptom Hypertonus: nein (0), ja (1).
Basierend auf der WHO-Definition des arteriellen Hypertonus beginnend ab einem Wert größer 140 mm Hg systolisch und/oder 90 mm Hg diastolisch.
- Dermatologische Symptome: nein (0), ja (1).
Hiermit ist die Präsentation des Ganglioneuroms an der Haut gemeint, keine zusätzlichen anderen Hauterkrankungen.
- Neurologische Symptome: nein (0), Krampfanfall (1), Funktionsverlust (2), Parästhesie (3), mehr als 1 Symptom (4).

2.3.4. Apparative Diagnostik

- Konventionelle Röntgen-Diagnostik durchgeführt: nein (0), Thorax- (1), Abdomen- (2) oder sonstige (3) Röntgen-Aufnahme.
- Computer-Tomographie (CT) durchgeführt: nein (0), ja (1).
- Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt: nein (0), ja (1).
- Szintigraphie durchgeführt: nein (0), konventionelle Szintigraphie (1), Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG) positiv (2) oder negativ (3).

Subsummiert wurden konventionelle Verfahren wie die Skelettszintigraphie (zumeist Einsatz von ^{99m}T Technetium-markierten Bisphosphonaten) und die Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG).

- ^{18}F Fluordesoxy-Glucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) durchgeführt: nein (0), ja (1), Tracer-Aufnahme für ^{18}F Fluordesoxy-Glucose (2).
- Sonographie durchgeführt: nein (0), ja (1).

2.3.5. Tumoreigenschaften

- Tumorlokalisierung: keine Nennung (0), rechts (1), links (2), mittig (3), beidseitig (4).
- Organsystem: Kopf (1), Hals (2), Thorax (3), Abdomen/Becken (4) (Unterdifferenzierung: adrenl und extra-adrenal), Arme (5), Beine (6), mehr als 1 System (7).
- Spezifische Lokalisation: Mediastinum vorne (1), Mediastinum hinten (2), intraperitoneal (3), retroperitoneal (4), Nebenniere (5), Haut (6), Gastrointestinal-Trakt (7), paravertebral (8).
- Tumorgröße: jeweils Maß in cm in 3 Dimensionen X, Y, Z soweit vorhanden aus einer radiologischen Schnittbildgebung (zumeist CT, sonst MRT). Andere Angaben (sonographische oder histopathologische Maße) wurden nur bei Fehlen radiologischer Daten verwendet.
- Berechnung des Tumolvolumens (V):
 - bei 3 vorhanden Maßen: $V = [(4/3 \times \pi) \times X \times Y \times Z] / 8$
 - bei 2 vorhandenen Maßen: $V = [4/3 \times \pi \times X \times Y^2] / 8$, wobei X der größere und Y der kleinere Durchmesser ist.
 - bei einem vorhandenen Maß: $V = [4/3 \times \pi \times X^3] / 8$.

2.3.5.1. Histopathologische und immunhistochemische Diagnostik

- Histologie:
 - Ganglioneurom (1),
 - Komposit-Tumor: Ganglioneurom mit mindestens einer anderen Tumorkomponente, die der Neuralleiste entstammt, z. B. Paragangliom, Neuroblastom (2),

- weitere Zweitneoplasie an gleicher (im Sinne eines gemischten Tumors mit Anteilen, die nicht dem Kriterium des Komposit-Tumors entsprechen) oder an anderer Stelle befindlich als das Ganglioneurom (3),
 - Differenzierung zu einem Ganglioneurom aus einem histopathologisch gesichert anderen Tumorgewebe (4).
 - Zweite Komponente falls Komposit oder Zweitneoplasie: Phächromozytom (1), Paragangliom (2); Neuroblastom oder Ganglioneuroblastom (3); maligner peripherer Nervenscheidentumor bzw. Triton-Tumor (4), Rhabdomyosarkom (5), Adenom (6), Lipom (7), Neurofibrom (8), andere Entität (9).
- Histochemie
- Verwendung von Markern bei der immunhistochemischen Diagnostik (jeweils nicht verwendet (0) oder verwendet (1): Synaptophysin 100 (S100), neuronenspezifische Enolase (NSE), Neurofilament (NF), CD56, CD57, Desmin, Vimentin, saures Gliafaserprotein (GFAP), Glykoprotein-Untereinheit A (CGA).

2.3.5.2. Sekretorische Aktivität

- Hormonproduktion: nein (0), ja (1).
- Welches Hormon wurde ggf. produziert: Katecholamine und/oder Metanephrine, gemessen aus Blut- oder Urinproben (1); vasoaktives intestinales Peptid (VIP) (2); Androgene (3); antidiuretisches Hormon (ADH) (4); adrenocorticotropes Hormon (ACTH) (5), Aldosteron (6); Gastrin (7)

2.3.6. Assoziation mit genetischen Erkrankungen

- Assoziation mit Neurofibromatose-1 (1), einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) 2a (2) oder 2b (3).

2.3.7. Operative Versorgung

- Operative Therapie: nein (0), ja (1).

- Resektionsgrad im Falle einer Operation: R0 (0); R1 (1); R2 (2), keine (3).
 - R0: vollständige Resektion des Tumorgewebes makro- und mikroskopisch mit einem Saum gesunden Gewebes zur Außengrenze des Tumors (in-sano-Resektion).
 - R1: makroskopisch vollständige Resektion, mikroskopisch jedoch kein umliegender Saum gesunden Gewebes, Tumorgewebe teilweise randbildend (unvollständige Resektion).
 - R2: auch makroskopisch unvollständige Resektion mit bereits intraoperativ gesichert verbliebenen Tumorresten.
- Postoperative Komplikationen: nein (0), ja (1).

2.3.8. Nachverfolgung

- Nachbeobachtungszeitraum der einzelnen Patienten in Jahren (Follow-up).

2.4. Methoden der statistischen Auswertung

Die extrahierten Primärdaten wurden mittels des Programms Excel (Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.7.7) notiert und die auf diese Weise erhaltene Tabelle in das Programm Stata/SE 14.2 for Macintosh (StataCorp, College Station, TX 77845) zur weiteren Analyse importiert. Verwendete statistische Methoden waren:

- arithmetische und geometrische Mittelwerte, Standardabweichungen, Maximal- und Minimal-Werte,
- tabellarische Aufstellung und Auswertung kategorialer Variablen (4-Felder-Tafel),
- T-Test mit einfachen und logarithmierten Daten,
- Chi-Quadrat-Test (Fisher-Yates-Test),
- Bonferroni-Korrektur der P-Werte aus dem Fisher-Test,
- Logistische Regression,
- Histogramme,
- Box-, Säulen- und Kuchen-Diagramme,
- Binominaltest,
- McNemar-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Einzelfallkohorte

3.1.1. Akquise der analysierten Einzelfallberichte

Die Literatursuche via PubMed mit den in Material und Methoden beschriebenen Parametern lieferte 533 Ergebnisse (Stichtag: 27.06.2018).

Ausgeschlossen wurden 227 der Publikationen: 188 Artikel behandelten andere Tumorentitäten wie Gangliozytome, Ganglioneurozytome oder Veränderungen im Rahmen einer Ganglioneuromatose des Gastrointestinal-Trakts.

33 Arbeiten erlaubten keine Zuordnung der berichteten Daten zu einzelnen Patienten, so dass auch diese ausgeschlossen wurden. Hierbei handelte es sich zumeist um Fallberichtsammlungen.

Bei 6 Veröffentlichungen konnten wichtige Daten nicht zweifelsfrei entnommen werden (z.B. Bild-Diagnose-Rätsel ohne die eindeutige Angabe der Lösung).

305 Veröffentlichungen wurden als relevant betrachtet und zur Basis der zusammenfassenden Auswertung gemacht. Diese Einzelfallberichte beschrieben zumeist nur einen Patienten. Teilweise waren jedoch auch mehrere Patienten in eine solche Veröffentlichung eingegangen. Die Zahl von 20 Fällen wurde in diesen vereinfacht als Einzelfallberichten bezeichneten Publikationen nicht erreicht. Die ausgewerteten Daten repräsentierten auf diese Weise 366 Patienten.

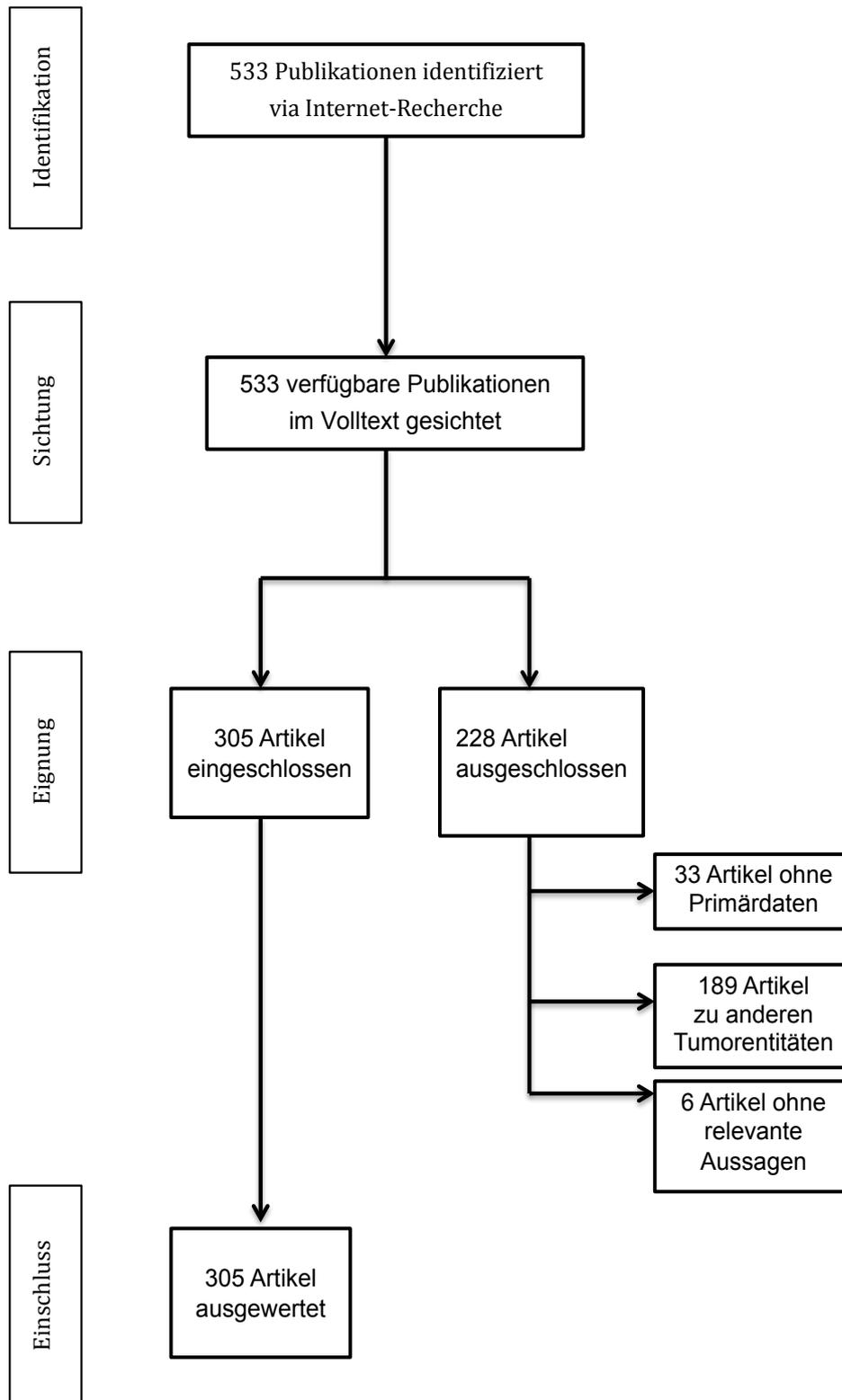


Abb. 1: Akquise und Auswahl der Einzelfallberichte

3.1.2. Altersverteilung im Patientenkollektiv

Für 363 Patienten konnten Altersangaben aus den jeweiligen Veröffentlichungen entnommen und analysiert werden.

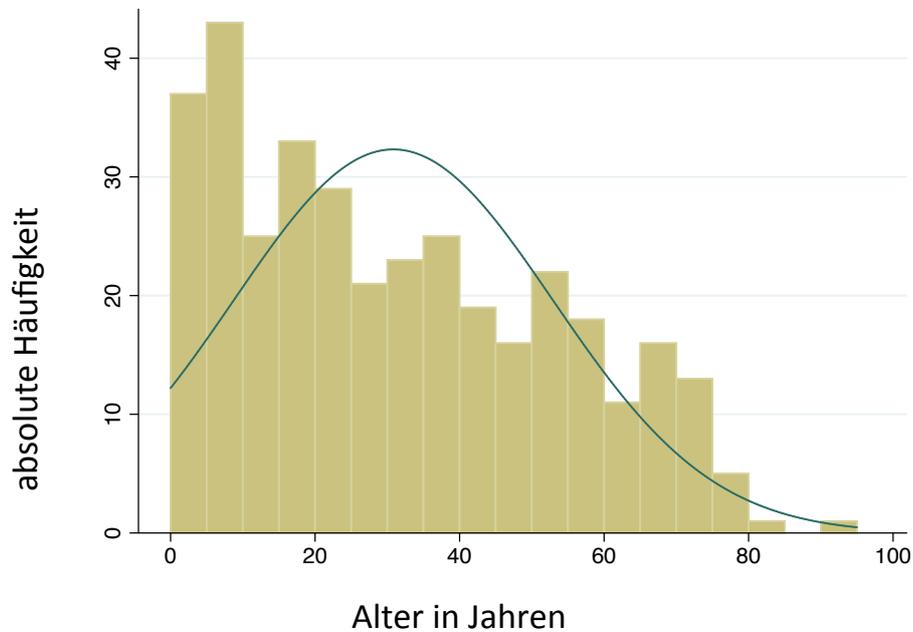


Abb. 2: Altersverteilung in der Einzelfallkohorte

Die Altersspanne bei der Erstdiagnose eines Ganglioneuroms erstreckte sich von postnatal bis hin zu 93 Jahren. Im arithmetischen Mittel wurde die Diagnose im Alter von 31,3 Jahren (Standardabweichung 1,16 Jahre) gestellt. Das mediane Alter, lag bei 28,0 Jahren.

Mehr als ein Drittel (35,5%) der Patienten erhielten ihre Diagnose vor Vervollendung des 18. Lebensjahres. Bis zum 50. Lebensjahr war beim Großteil des untersuchten Kollektivs ein Ganglioneurom nachgewiesen worden (77,3%). Nur 2% der Patienten im Kollektiv war bei Diagnosestellung 75 oder älter.

3.1.3. Geschlechterverteilung

Frauen waren mit 61,7% deutlich häufiger betroffen als Männer. Der p-Wert im Fisher-Exakt-Test war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant für die Tatsache, dass beide Geschlechter im untersuchten Kollektiv nicht gleich verteilt waren.

Im durchgeführten t-Test bestand ein signifikanter Unterschied des mittleren Alters bei der Erstdiagnose bezogen auf die Geschlechterverteilung: es bestand eine Differenz von 5,2 Jahren ($p=0,03$). Dies bedeutet, dass weibliche Patienten nicht nur häufiger von der Erkrankung betroffen, sondern bei der Erstdiagnose durchschnittlich auch 5,2 Jahre jünger als männliche Patienten waren. Eine Assoziation der Geschlechter-Präferenz konnte weder mit den Symptomen noch mit der Tumorlokalisation festgestellt werden. Es gab keinen Unterschied in der Präsentation von Symptomen oder dem Ort des Auftretens in den beiden Geschlechtergruppen.

3.1.4. Tumorlokalisation

3.1.4.1. Lokalisation in Bezug auf Körperregionen

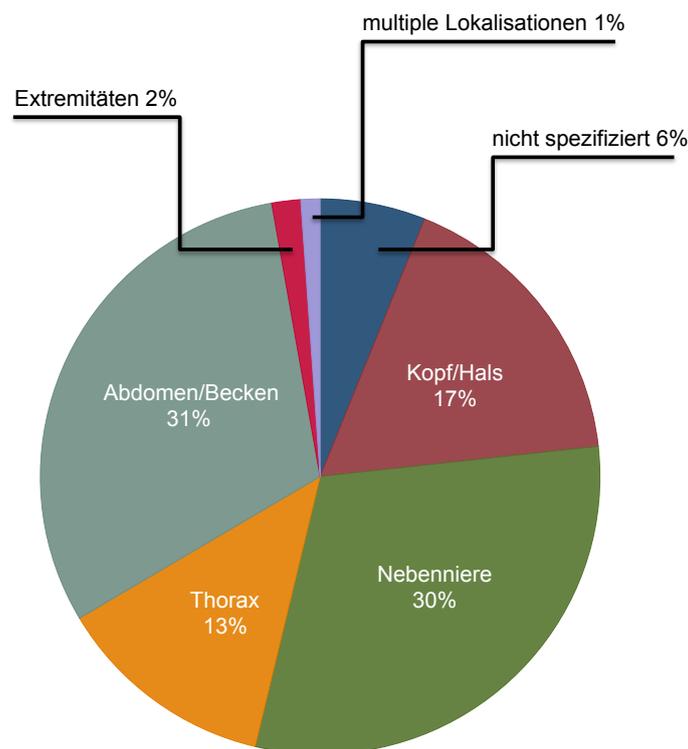


Abb. 3: Verteilung auf die Körperregionen

In der Analyse der Verteilung bezogen auf die Körperregionen ergab sich eine deutliche Präferenz für den Bereich „Abdomen/Becken“. In dieser Region konnten 61,0% der Ganglioneurome nachgewiesen werden, wobei davon etwa die Hälfte adrenal (30,0%) und die andere Hälfte extra-adrenal (31,0%) lokalisiert war.

Nächsthäufig war die Kopf-Hals-Region (17,0%), gefolgt vom Thorax-Bereich (13,0%). Deutlich seltener traten Ganglioneurome der Extremitäten (2,0%) (hier zumeist mit Hautmanifestationen, in einem Bericht Befall der Knochen) und Ganglioneurome in mehr als einer Körperregion auf (1,0%).

3.1.4.2. Lokalisation in Bezug auf anatomische Räume

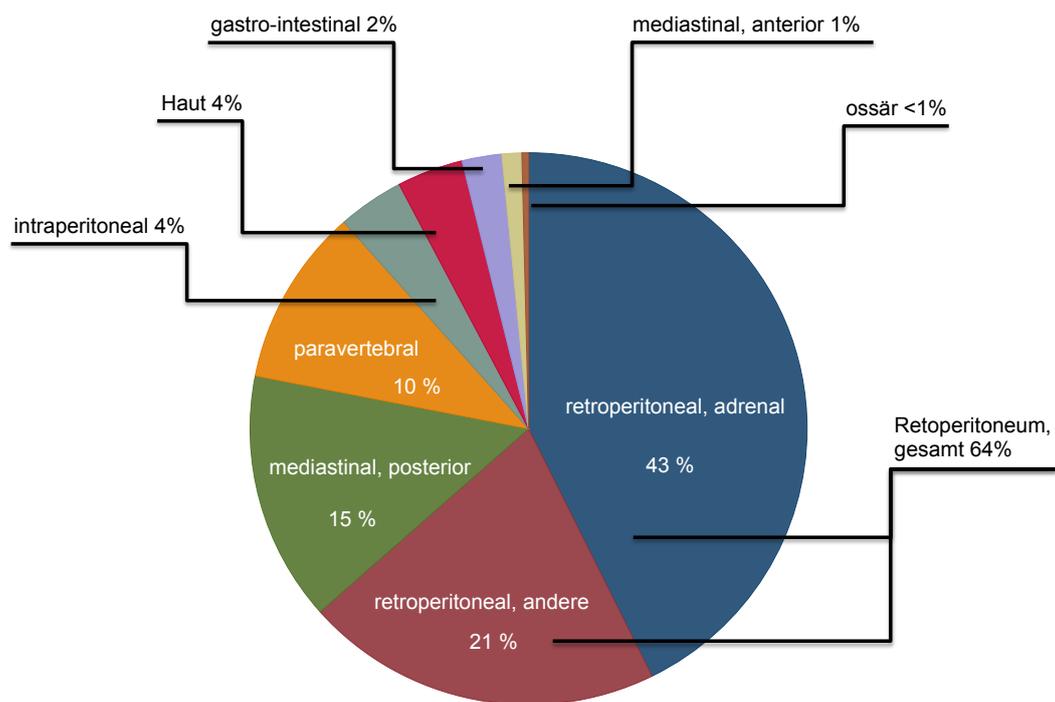


Abb. 4: Verteilung auf anatomische Räume

Da viele Publikationen neben den betroffenen Körperregionen auch anatomische Räume angeben, existieren Zahlen zur Verteilung von Ganglioneuromen beispielsweise auf Kompartimente des Thorax (vorderes und hinteres Mediastinum) oder des Abdomens (intra- oder retroperitoneal). Abbildung 4 zeigt die

Verteilung von Ganglioneuromen auf die verschiedenen Körperräume in den untersuchten Fallberichten.

Hierzu muss angemerkt werden, dass eine Mehrfacheinordnung von Tumoren in verschiedene Körperräume möglich ist. Angestrebt wurde jeweils die spezifischste Einordnung: Tumoren, die vom sympathischen Grenzstrang ausgehen, können sowohl als paravertebral als auch als retroperitoneal oder mediastinal eingeordnet werden. In dieser Arbeit wurden solche Veränderungen als paravertebral gelegen klassifiziert, wenn sie unterhalb des Zwerchfells lagen, oberhalb wurden sie als mediastinal gewertet.

Im Retroperitoneum fand sich der Großteil der Ganglioneurome (64,0%, in der Grafik unterteilt in adrenal mit 43,0% und retroperitoneal mit 21,0%). Seltener waren das mediastinale (16,0%) oder paravertebrale (10,0%) Auftreten. Noch seltener waren Veränderungen von Haut (4,0%), GI-Trakt (2,0%) oder Skelett (<1,0%).

3.1.4.3. Lokalisationen in Bezug zur Körper-Mittelachse

In einer Literaturübersichtarbeit, die Daten von 16 Patienten zusammenfasste und einer Fallberichtsammlung von 7 Patienten, wurde eine bevorzugte Lokalisation von adrenalen Ganglioneuromen in der rechten Nebenniere beschrieben: 11 von 16 (68,8%) (31) und 6 von 7 (85,7%) (32).

In der Analyse des Kollektivs der hier vorgelegten Arbeit in Bezug auf die Lateralisierung war kein Unterschied in Bezug auf die rechte (49,8%) oder linke Körperhälfte (50,2%) auffällig. Auch in den Subgruppen bezogen auf die definierten Körperregionen konnte im Hinblick auf die Lateralisierung keine statistische Signifikanz belegt werden (Fisher-Exakt-Test $p=0,422$). Eine Seitenpräferenz bezogen auf die rechte oder linke Körperhälfte konnte somit für die Nebenniere und alle anderen Regionen ausgeschlossen werden.

3.1.5. Symptome bei der Erstdiagnose

Symptome, die im Zusammenhang mit der Diagnose des Ganglioneuroms standen, wurden zur Auswertung erfasst. Dabei wurden Symptome, die zweifelsfrei durch die Pathologie eines anderen Organsystems ausgelöst worden waren (z.B. rheumatoide Arthritis (33)), nicht in die Wertung einbezogen.

3.1.5.1. Häufigkeit einer Symptomatik

Ein Viertel der Patienten war bei der Erstdiagnose des Ganglioneuroms symptomfrei (88 von 362, entsprechend 24,3%). Demgegenüber gab die große Mehrheit von 75,7% (274 von 362) Patienten Symptome an, die im Rahmen der Erstdiagnose aufgetreten waren.

3.1.5.2. Dauer der Symptome

Zur Dauer der Beschwerden wurden in vielen Arbeiten keine Angaben gemacht. Von 274 Patienten mit Symptomen konnte in 125 Fällen eine genauere Angabe zum Beginn erhalten werden. Hier zeigte sich, dass 23,2% der Patienten Symptome mit einer Dauer von weniger als 4 Wochen beklagt hatten. Etwas weniger als ein Viertel der Patienten hatte also akute Beschwerden. Der größere Teil (76,8%) hatte Beschwerden, die seit mehr als 4 Wochen bestanden.

3.1.5.3. Häufigkeit einzelner Symptome

Die in den Einzel-Kasuistiken genannten Symptome wurden auf 8 Kategorien aufgeteilt.

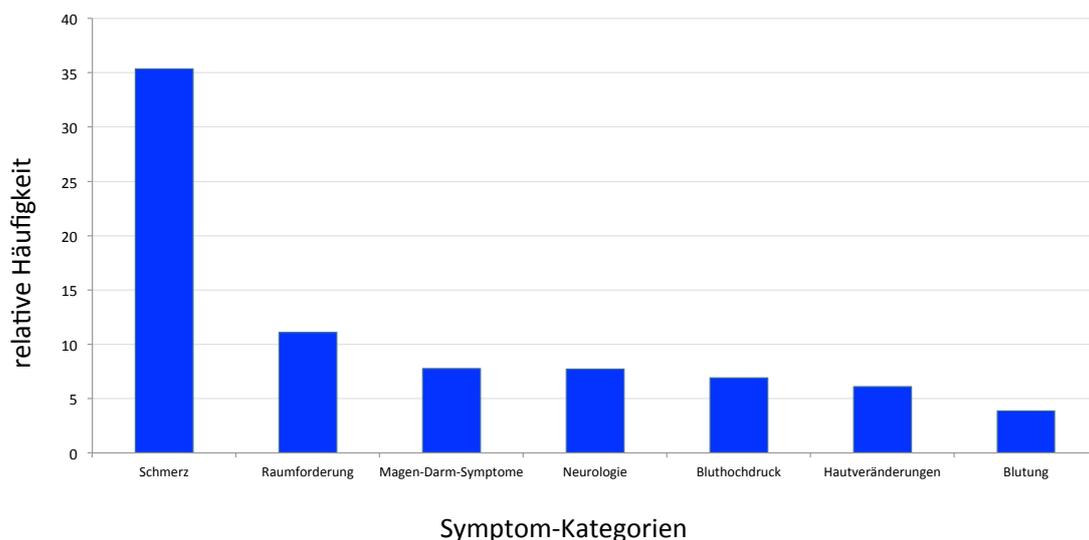


Abb. 5: Verteilung der Symptome

Für die große Mehrheit der symptomatischen Patienten wurde „Schmerz“ als führende Beschwerde angegeben. Deutlich geringer war der Anteil Betroffener, bei denen das Symptom „Raumforderung“ berichtet wurde (11,1%). Blutungen traten in 14 Fällen auf (3,9%). Magen-Darm-Symptome wie Erbrechen und Durchfall, aber auch Blutungen, traten bei 7,8% der symptomatischen Patienten auf. Drei Patienten fielen mit Blutungen des Magen-Darm-Traktes auf, und zählten sowohl zur Kategorie „Blutung“ als auch zur Kategorie „Magen-Darm-Symptome“. Annähernd ähnlich waren die Anteile für Bluthochdruck (6,9%) und Hautveränderungen (6,1%). Hautveränderungen waren solche Läsionen, aus denen dann Ganglioneurome nachgewiesen werden konnten. Neurologische Symptome traten in 7,5% der Fälle auf und umfassten Krampfanfälle (1,1%), Verlust von motorischen oder sensorischen Leitungsqualitäten (3,3%) und Parästhesien (1,9%). In 4 Fällen traten mehrere neurologische Symptome gleichzeitig auf.

3.1.5.4. Verteilung der Symptomlast auf die betroffenen Regionen

Hinsichtlich der Symptomlast konnten deutliche Unterschiede zwischen den betroffenen Körperregionen beobachtet werden. Abbildung 6 macht die absolute Frequenz symptomatischer Patienten bezogen auf die unterschiedlichen Körperregionen deutlich.

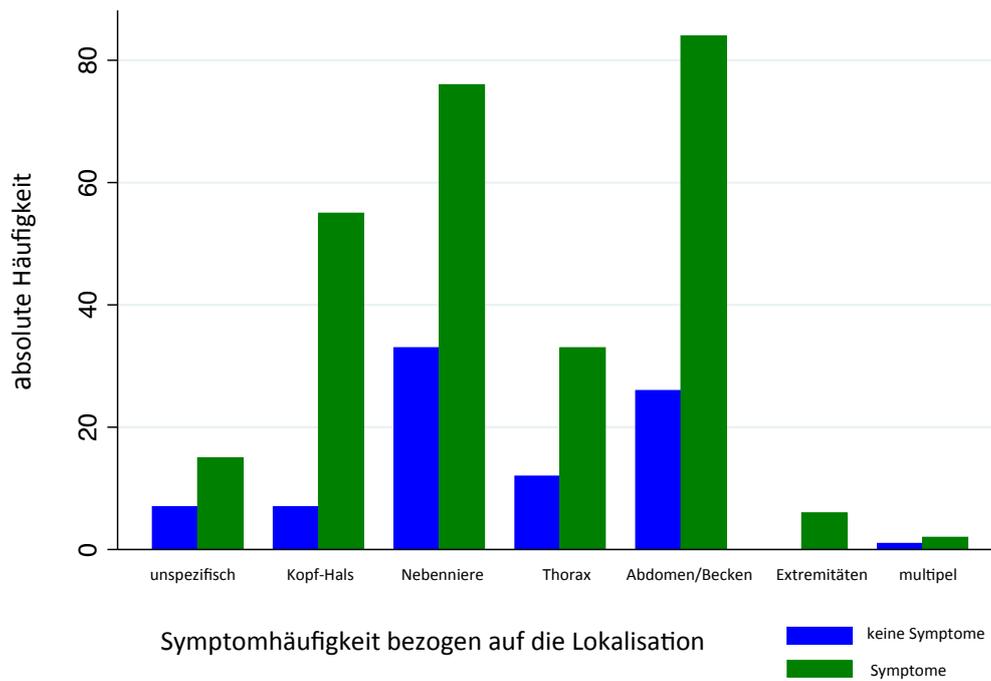


Abb. 6: absolute Symptommhäufigkeit in Bezug auf die Tumorlokalisation

In die Kalkulation signifikanter Unterschiede zwischen den jeweiligen Körperregionen wurden nur Tumore mit klar zuzuordnender Lokalisation einbezogen, daher wurde die Gruppe „unspezifisch“ (fehlende Angaben zur Lokalisation in den ausgewerteten Quellen) nicht berücksichtigt. So ergab sich ein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Symptomen für Ganglioneurome in den verschiedenen Körperregionen ($p=0,05$).

Abbildung 7 beschreibt die Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Patienten für die jeweiligen Manifestationsorte. Die Angabe von Symptomen war in der Gruppe „Extremitäten“ 100%, da die 6 Patienten die Veränderungen selbst beobachtet hatten und deshalb einen Arzt aufsuchten. Die relative Symptommhäufigkeit betrug im „Kopf-Hals“-Bereich (88,5%), d.h. nur 11,5% der Patienten mit Kopf-Hals Ganglioneurom waren asymptomatisch. Von Patienten mit Ganglioneuromen im „Abdomen/Becken“-Bereich (ohne die Nebennierenregion) und „Thorax“ wurden ähnlich häufig Symptome berichtet (77,1% und 72,7%). Die Ganglioneurome der Nebennierenregion waren in 69,3% symptomatisch (z.B. Schmerzen, Blutdruckentgleisungen, Blutungen).

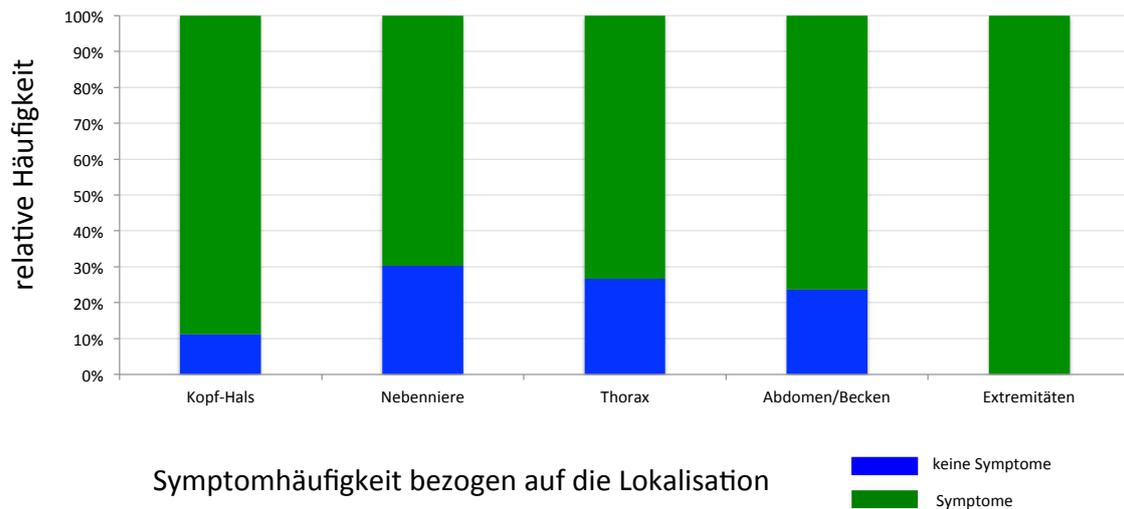


Abb. 7: Symptomhäufigkeit in Bezug auf die Tumorlokalisierung

In den folgenden Tabellen ist die Verteilung von Symptomen (ja oder nein) auf die verschiedenen Tumorlokalisationen (Tabelle 1) und die Verteilung der Tumor-Lokalisationen in den beiden Untergruppen symptomatische und asymptomatische Patienten angegeben (Tabelle 2).

Tumor-Region	symptomatisch (256 Patienten)	asymptomatisch (79 Patienten)
Kopf-Hals	21,5%	8,9%
Thorax	12,9%	15,2%
Abdomen/Becken	32,8%	32,8%
Nebenniere	29,7%	41,8%
Extremitäten	2,3%	0%
multipel	0,8%	1,3%

Tab. 1: Lokalisation des Ganglioneuoms in symptomatischen und symptomfreien Patienten

Beschwerden traten am häufigsten in den Gruppen „Abdomen/Becken“ und „Nebenniere“ auf (zusammen 47,8%). In dieser Region waren auch nahezu drei Viertel (74,7%) der asymptomatischen Ganglioneurome lokalisiert (32,9 und 41,8%, siehe Tabelle 2).

Der hohe prozentuale Anteil für symptomatische und asymptomatische Ganglioneurome ergibt sich aus der Tatsache, dass Ganglioneurome in dieser Körperregion am häufigsten auftreten (siehe Abbildungen 3 und 4).

Symptomatische Ganglioneurome sind hingegen in der Kopf-Hals-Region wesentlich häufiger als asymptomatische (21,5% verglichen mit 8,9%, siehe Tabelle 2).

3.1.5.5. Einzel-Symptome bezogen auf betroffene Körperregionen

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Beschwerden und der Körperregion untersucht, in der sich das Ganglioneurom manifestiert hatte. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich für das Symptom „Raumforderung“ bezogen auf Kopf-Hals-Ganglioneurome nachweisen. In 24 von 37 Fällen, bei denen eine Raumforderung als Symptom bei Erstdiagnose angegeben wurde, handelte es sich um Kopf-Hals-Tumore (64,9% der Fälle, $p < 0,001$). Das Symptom „Bluthochdruck“ trat signifikant häufiger bei adrener als bei anderer Ganglioneurom-Manifestation auf: 17 von 25 Patienten mit erhöhtem Blutdruck bei der Erstdiagnose hatten ein Nebennieren-Ganglioneurom. In 68,0% der Ganglioneurom-Patienten mit einer Bluthochdruck-Symptomatik konnten also Ganglioneurome der Nebenniere nachgewiesen werden. Zwölf dieser 17 Tumore produzierten Hormone: 10 von ihnen Katecholamine, 2 VIP und einer Aldosteron (Mehrfachnennungen). Von diesen 17 adrenalen Ganglioneuromen hatten 6 eine nachgewiesene Paragangliom-Komponente (35,3% der adrenalen Ganglioneurome) und produzierten Katecholamine. Bezogen auf die Gesamtzahl von 25 Patienten mit nachgewiesener Hypertension hatten 9 Tumore einen Paragangliom-Anteil (36,0%); davon waren 6 adrenal (24,0%) und 3 extradrenal gelegen (12,0%).

Für die anderen Symptome wie „Schmerz“, „Blutung“ oder „Magen-Darm-Symptome“ konnte kein Zusammenhang zur Körperregion hergestellt werden.

3.1.6. Apparative Diagnostik

Zur apparativen Diagnostik wurden sowohl etablierte Routine- als auch neuere Verfahren verwendet. Zu den Standardverfahren gehörten die Sonographie, die

konventionelle Röntgen- und Szintigraphie-Diagnostik (z. B. Szintigraphien mit ^{99m}Tc -markierten Bisphosphonaten oder Metajodobenzylguanidin). Nicht-konventionelle Verfahren umfassten die CT-, die MRT- und die FDG-PET-CT-Diagnostik. Es ist davon auszugehen, dass die Verfügbarkeit der jeweiligen Verfahren sowohl lokal (Industrie- vs. Schwellenländer) als auch innerhalb des betrachteten Zeitraums, (beginnend mit der klinischen Einführung der jeweiligen Verfahren) variierten.

Verteilung der eingesetzten Diagnose-Verfahren

Der Stellenwert von CT und MRT (70,5% respektive 50,9% bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv) in der Diagnostik des Ganglioneuroms muss als hoch erachtet werden.

Nur in 13,6% der untersuchten Fallberichte wurde auf eine radiologische Schnittbildgebung verzichtet: in diesen Fällen kamen Röntgen- und/oder Ultraschall-Untersuchungen zum Einsatz. Die konventionelle radiologische Diagnostik (Röntgen von Thorax oder Abdomen) wurde lediglich in 62 Berichten erwähnt (17,2%). Sonographische Verfahren wurden in 109 Fällen durchgeführt (30,3%).

In 35,7% wurde ausschließlich eine CT und in 15,9% allein eine MRT durchgeführt. In 34,8% wurden sowohl eine CT- als auch eine MRT-Diagnostik beim gleichen Patienten durchgeführt. Dies verdeutlicht, dass sich viele Untersucher nicht auf eine einzige Schnittbildgebung verließen, um die Diagnose zu sichern, wie in Abbildung 8 auch grafisch verdeutlicht wird.

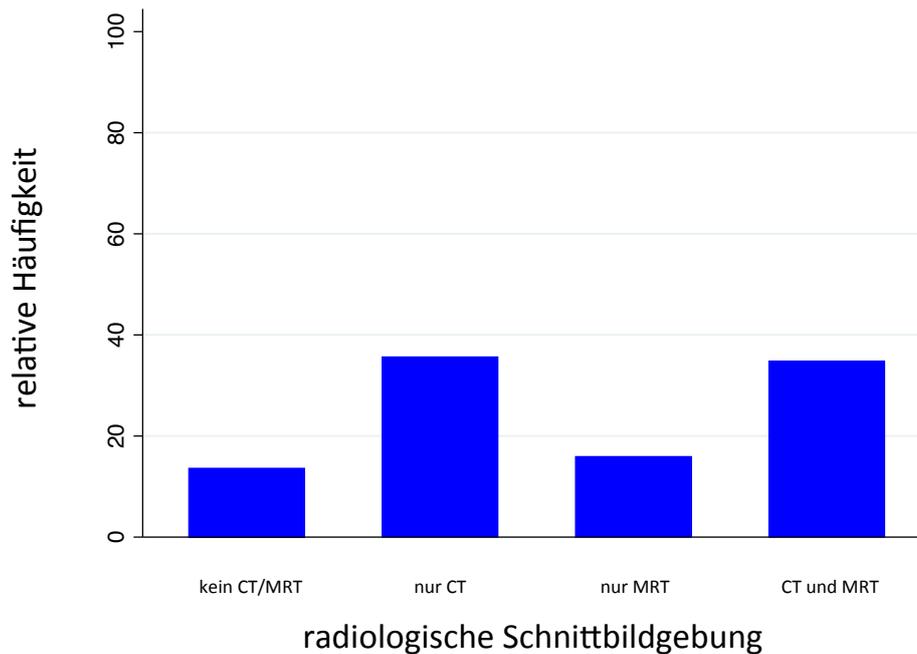


Abb. 8: durchgeführte Schnittbildgebung

Stellenwert funktioneller bildgebender Verfahren

Obwohl die Schnittbildgebung mittels CT- oder MRT-Untersuchung die führende radiologische Diagnostik im untersuchten Kollektiv war, wurde auch von funktionellen Verfahren Gebrauch gemacht. Eine FDG-PET-CT-Diagnostik wurde in 5,2% und eine I-MIBG-Szintigraphie in 13,9% der Fälle durchgeführt. Unter den funktionellen Verfahren wurde der I-MIBG-Szintigraphie als etabliertes Verfahren in der Diagnostik von Neuroblastomen und Paragangliomen gegenüber der FDG-PET-CT-Untersuchung der Vorzug gegeben.

Metaiodobenzylguanidin-(I-MIBG)-Szintigraphie

In 51 Fällen war die Durchführung einer I-MIBG-Szintigraphie beschrieben worden. In 24 der Fälle kam es zu einem negativen, in 26 der Fälle zu einem positiven Befund: 14 dieser Tumore lagen in der Nebenniere, 12 außerhalb. Aus diesen Angaben konnte eine Gesamt-Sensitivität von 52,0% für das Verfahren errechnet werden. Die Sensitivität für adrenale Tumore lag mit 54,0% etwas höher als diejenige für die extra-adrenalen Raumforderungen (46,0%). Kompositum-Tumore nahmen in 81,3%, reine Ganglioneurome nur in 40,6% den Tracer auf. Bei positiver Tracer-Aufnahme (MIBG-positiv) lagen in allen Fällen katecholamin-sezernierende Ganglioneurome und/oder Ganglioneurome mit Kompositum-

Komponente vor. Für beide Gruppen, i.e. reine Ganglioneurome und Komposit-Tumore, konnten jeweils 13 Fälle MIBG-positive Fälle gezählt werden. Eine Paragangliom-Komponente konnte in allen 13 I-MIBG-positiven Komposit-Tumore histologisch belegt werden. Bei diesen Komposit-Tumoren war bei allen bis auf einen auch die Sekretion von Katecholaminen beschrieben worden.

¹⁸Fluordesoxy-Glucose-Positronen-Emissionscomputeromographie (FDG-PET-CT)

In 19 Arbeiten waren Daten über die Durchführung einer FDG-PET-CT-Untersuchung auswertbar. Die nachgewiesenen Ganglioneurome waren in 16 Fällen positiv für die Aufnahme von ¹⁸F-Fluordesoxy-Glucose (84,2%).

Der überwiegende Teil der Tracer-aufnehmenden Ganglioneurome befand sich in der Nebenniere (7 entsprechend 38,9%), gefolgt von der Lokalisation im Abdomen/Becken-Bereich (4 entsprechend 22,2%). Thorakal lagen 2 Tumore, 2 weitere paravertebral und ein Ganglioneurom wies multiple Lokalisationen auf. In 3 Fällen konnte keine Aufnahme des Tracers ins Tumorgewebe nachgewiesen werden (15,8%): ein Tumor befand sich zervikal, ein weiterer in der Nebenniere und der letzte im hinteren thorakalen Mediastinum.

Die Mehrzahl der FDG-PET-positiven Tumore waren reine Ganglioneurome (83,3%), in 3 Fällen konnten nach operativer Entfernung histologisch Komposit-Komponenten nachgewiesen werden: in 2 Fällen bestanden diese Tumore aus einer zusätzlichen Paragangliom-Komponente. In einem Fall handelte es sich um einen Tumor mit zusätzlichem Anteil eines Neuroblastoms.

3.1.7. Tumorgroße in der Einzelfallkohorte

Die Daten zum Tumolvolumen wiesen durch wenige sehr große Tumore eine starke Streuung auf: der Mittelwert lag bei 245,8 cm³ während der Median-Wert bei 62,8 cm³ lag (Standardabweichung 577,3 cm³). Der maximale Tumordurchmesser war bei der Erstdiagnose recht groß und lag im Durchschnitt bei 7,0 cm, im Median bei 6,0 cm (Intervall: 0,2 bis 33 cm, Standardabweichung 4,7 cm).

3.1.7.2. Tumorgröße und sekretorische Aktivität

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten von klinischen Symptomen festgestellt werden ($p=0,222$). Hierzu wurde der logarithmierte Wert des Tumolvolumens zur Basis 10 für die logistische Regressionsanalyse verwendet. Auch die Subgruppen-Analysen (z.B. Assoziation der Tumorgröße mit den Symptomen „Schmerz“ oder „Raumforderung“) zeigten keine signifikanten Unterschiede im Zusammenhang mit der Tumorgröße. Für eine sekretorische Aktivität bestand ebenfalls keine Korrelation mit der Tumorgröße ($p=0,376$).

3.1.8. Histologische Untersuchungen

3.1.8.1. Verteilung der Tumorentitäten

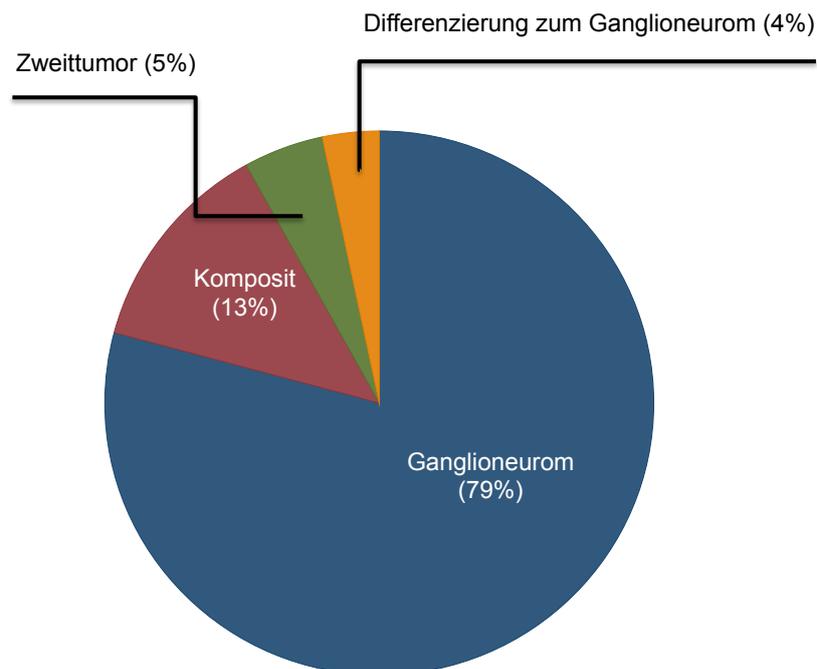


Abb. 9: Verteilung der histologischen Ergebnisse

Nahezu 80% aller untersuchten Tumore waren reine Ganglioneurome ohne eine weitere Komponente. Die Häufigkeit von Komposit-Tumoren, die im gleichen histologischen Präparat eine weitere Tumorentität der Neuralleiste aufwiesen, die von sympathischem Nervengewebe ausging, betrug 13,6% (49 von 361). Diese zusätzliche Komponente bestand in 79,6% aus Paragangliom-Anteilen

(adrenale Lokalisation: 28 von 39 entsprechend 71,8%; extra-adrenale Lokalisation: 11 von 39 entsprechend 28,2%) - und in den restlichen 20,4% aus Neuroblastom- oder aus Ganglioneuroblastom-Anteilen.

In 4,0% aller berichteten Histologien bestanden durch die Anamnese Hinweise auf eine Differenzierung anderer Tumorentitäten zu einem Ganglioneurom. In 9 der 16 Fälle hatten die Patienten zuvor wegen einer histologisch-gesicherten hochmalignen Tumorerkrankung wie einem Neuroblastom oder einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (Unterkategorie bei rhabdomyosarkomatischer Differenzierung: Triton-Tumor) eine Chemotherapie erhalten.

In 3 Fällen entwickelten sich Triton-Tumore mutmaßlich aus bereits bestehenden Ganglioneuromen.

Fünf Prozent der Patienten, die zusätzliche Tumore außerhalb des eigentlichen Ganglioneuroms oder andere nicht vom sympathischen Grenzstrang ausgehende Tumorentitäten im gleichen Tumorpräparat aufwiesen, wurden in die Kategorie „Zweitumor“ eingeordnet. In 12 der 17 Fälle waren diese Neoplasien mit dem Ganglioneurom vergesellschaftet (gemischte Tumore), in 5 Fällen waren Ganglioneurom und Zweitumor räumlich voneinander getrennt.

Am häufigsten war das gleichzeitige Auftreten mit einem Rhabdomyosarkom (7). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die histologisch bestätigten Zweitneoplasien:

Tumorentität	gemischt	räumlich getrennt
Lipom	2	0
Myelolipom	1	0
Adenom	1	0
Nierenzellkarzinom	0	1
Wilms Tumor	0	1
Keimzell-Tumor	1	0
Triton-Tumor (MPNST)	1	0
Rhabdomyosarkom	5	2
Melanozyten-Naevus	1	0
Neuroblastom*	0	1

Tab. 2: Histologie bei Zweitneoplasien

Anmerkung:

*räumlich getrenntes NB nicht als Komposit-Tumor gewertet

3.1.8.2. Besondere Charakteristika von Komposit-Tumoren

In Bezug auf die Tumorgröße wurde die Hypothese geprüft, ob sich zusammengesetzte Tumore in der Größe von Ganglioneuromen ohne zusätzliche Komponente unterschieden. Hierzu wurden die mittleren, radiologisch ermittelten Durchmesser verglichen. Die Analyse ergab einen statistischen Trend für die Tatsache, dass reine Ganglioneurome im Mittel größer waren als zusammengesetzte Tumore (mittlerer Durchmesser 7,2 gegen 5,6 cm; Standardabweichungen 4,7 bzw. 3,4cm $p=0,058$).

Komposit-Tumore traten signifikant häufiger in der Nebenniere (24 von 46 entsprechend 52,2%) als in anderen Körperregionen auf (Kopf-Hals 4 von 46 entsprechend 8,7%, Thorax 3 von 46 entsprechend 6,5%, Abdomen/Becken außerhalb der Nebenniere 15 von 46 entsprechend 32,6%; $p=0,018$).

In Bezug auf das Patientenalter konnte gezeigt werden, dass Komposit-Tumore eher in den höheren Altersgruppen auftraten: das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 44,7 ($\pm 21,1$) Jahren gegenüber 28,8 ($\pm 21,6$) Jahren in der Gruppe ohne weitere Komponente. Der Altersunterschied war im Fisher-Exakt-Test mit einem p -Wert $<0,001$ hoch signifikant.

Komposit-Tumore führten gemessen an reinen Ganglioneuromen nicht zum vermehrten Auftritt von Symptomen bei der Erstdiagnose (75,4%). Wenn Komposit-Tumore Symptome auslösten waren diese häufiger Schmerz oder Raumforderung (47,8%) als ein arterieller Hypertonus (19,6%), den man aufgrund einer etwaigen Katecholamin-Produktion hätte vermuten können. Die Signifikanz dieser Beobachtung belegte ein p -Wert von 0,01 im zweiseitigen McNemar-Test.

3.1.8.3. Immunhistochemische Untersuchungen

Viele histopathologische Diagnosen wurden basierend auf der Zellmorphologie ohne den Einsatz spezieller immunhistochemischer Färbungen gestellt (62,3%). In den anderen Fällen kamen in absteigender Häufigkeit die folgenden Antigene zum Nachweis: S100 (37,7%), Neuronenspezifische Enolase (19,4%), Synaptophysin (17,5%), Neurofilament (10,6%), Chromogranin A (CGA 9,4%), saures Gliafaserprotein (GFAP 3,6%), Vimentin (2,8%), CD56 (2,5%), CD57 (2,2%), Desmin (1,4%). Diese Färbungen waren dann jeweils als positiv berichtet worden. Am häufigsten verwendet wurden S100, NSE und Synaptophysin. Erwar-

tungsgemäß war CGA in der Mehrzahl der Fälle dann positiv, wenn zusätzlich zum Ganglioneurom auch eine Paragangliom-Komponente vorlag (73,5%) verglichen mit 26,5% ohne Paragangliom-Anteil.

3.1.9. Sekretorische Aktivität

In 57 von 361 Fällen konnte eine Hormonproduktion nachgewiesen werden (15,8%). Die produzierten Hormone waren zum größten Teil Katecholamine (48 von 57 Fällen, entsprechend 84,2% aller hormonproduzierenden Ganglioneurome). In 43,8% ging die Produktion von reinen Ganglioneuromen und in 50% von Komposit-Tumoren aus, die zusätzlich eine Phäochromozytom- bzw. eine Paragangliom-Komponente enthielten.

Weit weniger häufig war die Produktion von anderen Hormonen:

- Vasointestinales Peptid (VIP): 4 Fälle (6,9% der sekretorischen GN; 1,1% aller GN)
- Androgene: 2 Fälle (3,5% bzw. 0,6% aller GN)
 - ein Fall mit Erhöhung von Gesamttestosteron, freiem Testosteron und 17-Hydroxyprogesteron im Serum
 - ein Fall mit Erhöhung von Gesamttestosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat
- Antidiuretisches Hormon (ADH): 1 Fall (1,7%; 0,3% aller GN)
- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH): 1 Fall (1,7%; 0,3% aller GN)
- Aldosteron: 1 Fall (1,7%; 0,3% aller GN)
- Gastrin: 1 Fall (1,7%; 0,3% aller GN).

Hormonproduzierende Tumore bewirkten kein vermehrtes Auftreten von Symptomen im Allgemeinen (Fisher-Test mit $p=0,6$).

In Bezug auf das Alter der Patienten konnte keine signifikanter Unterschied zwischen pädiatrischen Patienten (Alter bis einschließlich 18. Lebensjahr) und dem restlichen Kollektiv für das Auftreten von hormonproduzierenden Tumoren belegt werden ($p=0,36$).

Wie schon zuvor erwähnt, korrelierte die sekretorische Aktivität nicht mit dem mittleren Tumordurchmesser. In 59,6% (34 von 57 Fällen) befanden sich die hormonproduzierenden Tumore in der Nebenniere. In 2 Fällen kam es dort ne-

ben einer Katecholamin- (34 Fälle) auch zu einer nachweisbar erhöhten VIP-Produktion. Bei einem Patienten mit Ganglioneurom der Nebenniere und gleichzeitiger subkutaner Manifestationen wurde serologisch erhöhtes Katecholamin nachgewiesen.

Die 21 extra-adrenalen hormonproduzierenden Ganglioneurome lagen im Abdomen/Becken (14), im Thorax (4), im Kopf-Hals-Bereich (Kopf: 1; Hals:1) und in einem Fall in multiplen Lokalisationen (am ehesten Metastasen eines spontan-differenzierten Ganglioneuroblastoms). Von diesen 21 Tumoren produzierten 20 nur ein einziges Hormon.

Im Folgenden wird die Verteilung der extra-adrenalen Tumore mit nur einer Hormon-Komponente beschrieben. Im Kopf-Hals-Areal produzierten 2 Tumore Katecholamine und einer ADH; im Thorax-Bereich produzierten 3 Tumore Katecholamine und einer VIP; im Abdomen/Becken produzierten 14 Tumore Katecholamine, einer Androgen und ein weiterer Gastrin.

Körperregion	Katecholamine	ADH	VIP	Androgen	Gastrin
Kopf-Hals	2	1	0	0	0
Thorax	3	0	1	0	0
Abdomen/Becken	14	0	0	1	1
Multipl (Nebenniere und Haut)	1	0	0	0	0
Nebenniere	34	0	2	0	0

Tab. 3: Tumorlokalisationen und Hormonsekretion

3.1.10. Assoziation mit genetischen Erkrankungen

In 19 Fällen war bei den Ganglioneurom-Patienten eine Neurofibromatose Typ 1 bekannt (5,4%), in 2 Fällen bestand eine multiple endokrine Neoplasie (MEN-2A 0,6%) in 3 Fällen eine MEN-2B-Erkrankung (0,9%).

Es wurde untersucht, ob sich die Verteilung in Bezug auf reine Ganglioneurome und Komposit-Tumore zwischen der Gruppe der Patienten mit genetischer Erkrankung und dem Rest des Gesamtkollektivs unterschieden.

Hier zeigte sich ein höherer Anteil an Komposit-Tumoren bei Patienten mit MEN2-Syndrom oder Neurofibromatose Typ 1 (44%) im Vergleich zu den Patienten ohne genetisches Syndrom (10,5%). Das Ergebnis des Fisher-Exakt-Tests belegte die Signifikanz dieser Beobachtung ($p < 0,001$).

Die zweite Komponente war in 9 Fällen ein Phäochromozytom bzw. Paragangliom (Neurofibromatose: 7 Fälle, MEN2A und MEN2B jeweils 1 Fall). Außer in einem Fall (Neurofibromatose) konnte in allen anderen mutationsbedingten Komposit-Tumoren die Produktion von Katecholaminen nachgewiesen werden.

3.1.11. Operative Therapie

Die Behandlung von Patienten, die an einem Ganglioneurom erkrankten, erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle durch operative Maßnahmen. Eine ausführliche prä-operative Diagnostik unter Einschluss einer radiologischen Schnittbildgebung war vermutlich nicht in allen Ländern verfügbar. Teilweise erfolgte der Eingriff daher ohne diese diagnostischen Maßnahmen.

3.1.11.1. Häufigkeit und Grad der Resektion

In 342 von 366 Fällen wurde eine operative Versorgung durchgeführt (93,4%). Bei 316 dieser Patienten war der Resektionsgrad angegeben. In 88,92% der Fälle (281 Patienten) konnte eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes erreicht werden (Resektionsgrad R0).

In 35 Fällen wurde lediglich eine Teilentfernung erreicht: in 6 Fällen (1,9%) nur nach mikroskopischer Überprüfung (Resektionsgrad R1) mit schnittrandbildendem Tumorgewebe, in 29 Fällen (9,2%) auch mit makroskopisch nachweisbarem Tumorrest.

In einem Fall wurde die Diagnose eines Ganglioneuroms (Rezidiv einer zuvor histologisch gesicherten Erkrankung) nur mit Hilfe der Schnittbildgebung und der bestehenden Krankengeschichte postuliert. In allen weiteren Fällen, in denen nicht operiert wurde, wurde die Diagnose entweder über eine Biopsie des

Tumorgewebes oder in einem Fall post mortem im Rahmen einer Autopsie gesichert.

3.1.11.2. Einfluss des Resektionsgrades auf Rezidive

Von Patienten, die eine komplette Tumorresektion erhalten hatten (R0), wurden keine Rezidive berichtet. Allerdings muss hier eingeschränkt werden, dass der mittlere Zeitraum der Nachbeobachtung für alle Resektionsgruppen unter den in der Onkologie üblichen 5 Jahren für eine komplette Nachsorge lag.

Die Nachbeobachtungszeit betrug für die R0-Gruppe im arithmetischen Mittel 3,0 Jahre (\pm 3 Jahre) bzw. im Median 1,8 Jahre (Intervall: 0 - 21 Jahre).

In der Gruppe der 6 Patienten mit R1-Resektion wurde sowohl im arithmetischen Mittel als auch im Median jeweils für 1,4 Jahre nachbeobachtet (Standardabweichung 0,9, Intervall 0,5 – 2,3 Jahre). Rezidive wurden in diesem kurzen Zeitraum nicht berichtet.

In der Gruppe der Patienten, bei denen ein makroskopischer Tumorrest belassen werden musste (29 Fälle mit Resektionsgrad R2), konnten in 18 Fällen Angaben zum Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet werden: arithmetisches Mittel 3,0, medianer Zeitraum 2 Jahre (Standardabweichung 3, Intervall 0,5 – 14 Jahre).

In einem Fall dieser letzten Gruppe kam es nach 48 Monaten zu einem Progress des Resttumors. Symptome traten in diesem Fall weder vor der Erstdiagnose noch im Rezidiv auf: ursprünglich war der Tumor zufällig in der Schwangerschaft aufgefallen (34). Bei Beschwerdefreiheit wurde auf eine neuerliche Operation verzichtet.

Vier weitere Patienten litten unter einem Tumorprogress, diese waren jedoch durch die zweite Komponente dieser zusammengesetzten Tumore bedingt, die eindeutig als maligne zu charakterisieren waren (Neuroblastom (35,36), Rhabdomyosarkom (37), maligner Nervenscheidentumor (38)).

3.1.11.3. Postoperative Komplikationen in der Einzelfallkohorte

Von 325 operierten Patienten wurden bei 32 Patienten Komplikationen berichtet. Die Komplikationsrate im untersuchten Kollektiv belief sich damit auf 9,9%. Die Komplikationsrate differierte mit dem Ort des Eingriffs bzw. der Tumorentstehung. Da nicht für alle 342 operierten Patienten auch Angaben über postoperative Ereignisse vorlagen, bezog sich die Subgruppen-Analyse auf 325 Patienten. Die 7 untersuchten Tumorlokalisationskategorien waren signifikant voneinander verschieden (Fisher-Test mit $p=0,001$).

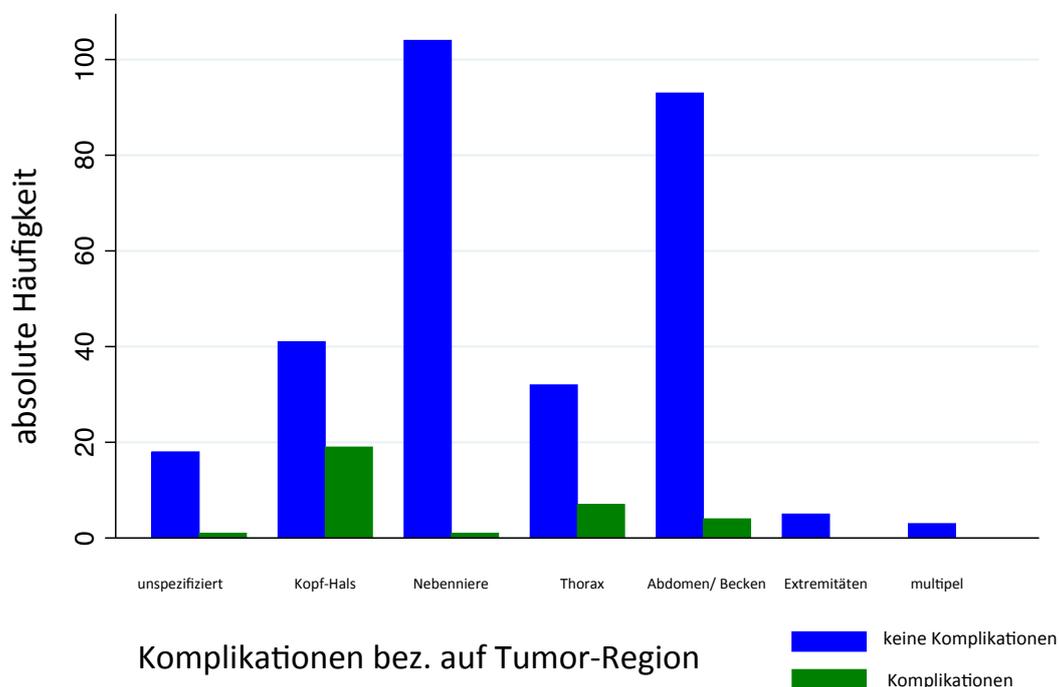


Abb. 10: postoperative Komplikationen bezogen auf die Tumor-Region

Besonders auffällig war die Rate von post-operativen Komplikationen bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich. Von 59 Patienten erlitten 32,2% eine durch die Operation verursachte Symptomatik. In einer direkten Gegenüberstellung der Gruppe mit Kopf-Hals-Tumoren gegen alle anderen Tumormanifestationsorte (gesamtes postoperatives Risiko zusammen für alle anderen Regionen nur 4,0%) war dieser Unterschied signifikant (Fisher-Exakt-Test $p<0,001$). Gehäuft trat das Horner-Syndrom ipsilateral zum Eingriffsort mit der klassischen Trias aus Miosis, Ptosis und Enophthalmus durch Schädigung sympathischer Innervation auf. Der Grad der Ausprägung und die Dauer der Symptome variierten

stark, genauso wie die Rückbildungstendenz. Da die Angaben nur sporadisch vorlagen, konnte hierzu keine weitergehende Analyse erfolgen. Die niedrigste Komplikationsrate wiesen die Eingriffe an den Extremitäten (keine Komplikation beschrieben bei insgesamt niedriger Fallzahl) und Nebennieren auf. Hierbei kamen zumeist laparoskopische Verfahren zum Einsatz (Komplikationsrate unter 1%). Die Komplikationsrate bei allen anderen abdominellen und pelvinen Operationen - außer den Eingriffen an den Nebennieren (s.o.) - waren mit 4,2% weiterhin niedrig. Erwartungsgemäß stieg die Rate bei den risikoreicheren thorakalen Eingriffen an (18,0%).

Untersucht wurde, ob zwischen der Tumorgröße und dem Auftritt postoperativer Komplikationen ein statistischer Zusammenhang bestand. In der logistischen Regressionsanalyse konnte unter Berücksichtigung der Verteilung auf die Tumorlokalisation kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße (dekadischer Logarithmus des Tumolvolumens) und dem Eintritt postoperativer Komplikationen festgestellt werden ($p > 0,483$).

3.2. Vergleich der Einzelfallkohorte mit den Fallserien

Aufgrund ihrer Seltenheit wurden Informationen über Ganglioneurome bisher meistens in Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien mit weniger als 20 Patienten publiziert.

Üblicherweise werden in Einzelfallberichten ungewöhnliche Fälle beschrieben, daher ist davon auszugehen, dass die Auswertung solcher Veröffentlichungen einer gewissen Verzerrung („Bias“) unterliegen. In Ermangelung prospektiver Untersuchungen, Längs- und/oder Querschnitt-Studien die naturgemäß bei seltenen Erkrankungen häufig nicht vorliegen, stellen Einzelfallberichte und Fallserien die wichtigste Informationsquelle dar.

Im Gegensatz zu den Einzelfallberichten unterliegen Arbeiten, die sich auf Daten aus lokalen oder nationalen Registern stützen diesem Veröffentlichungsbias nicht in gleicher Weise. Es konnten 10 Arbeiten identifiziert werden, bei denen mehr als 20 Patienten untersucht worden waren, die sich teilweise auf Register-Daten und teilweise auf Kohorten stützen konnten, die in verschiedenen lokalen Krankenhäusern über einen definierten Zeitraum akquiriert worden waren. Bei diesen Kohorten zeigten sich keine Überschneidungen bei den eingeschlossenen Patienten, so dass alle Fälle in den Vergleich eingehen konnten

3.2.1. Akquise der analysierten Fallserien

Gemäß dem weiter oben im Kapitel „Material und Methoden“ beschriebenen Algorithmus wurden die Publikationen für Vergleich und Metanalyse identifiziert. In Abbildung 12 ist der Auswahlprozess in einem Fluss-Diagramm illustriert.

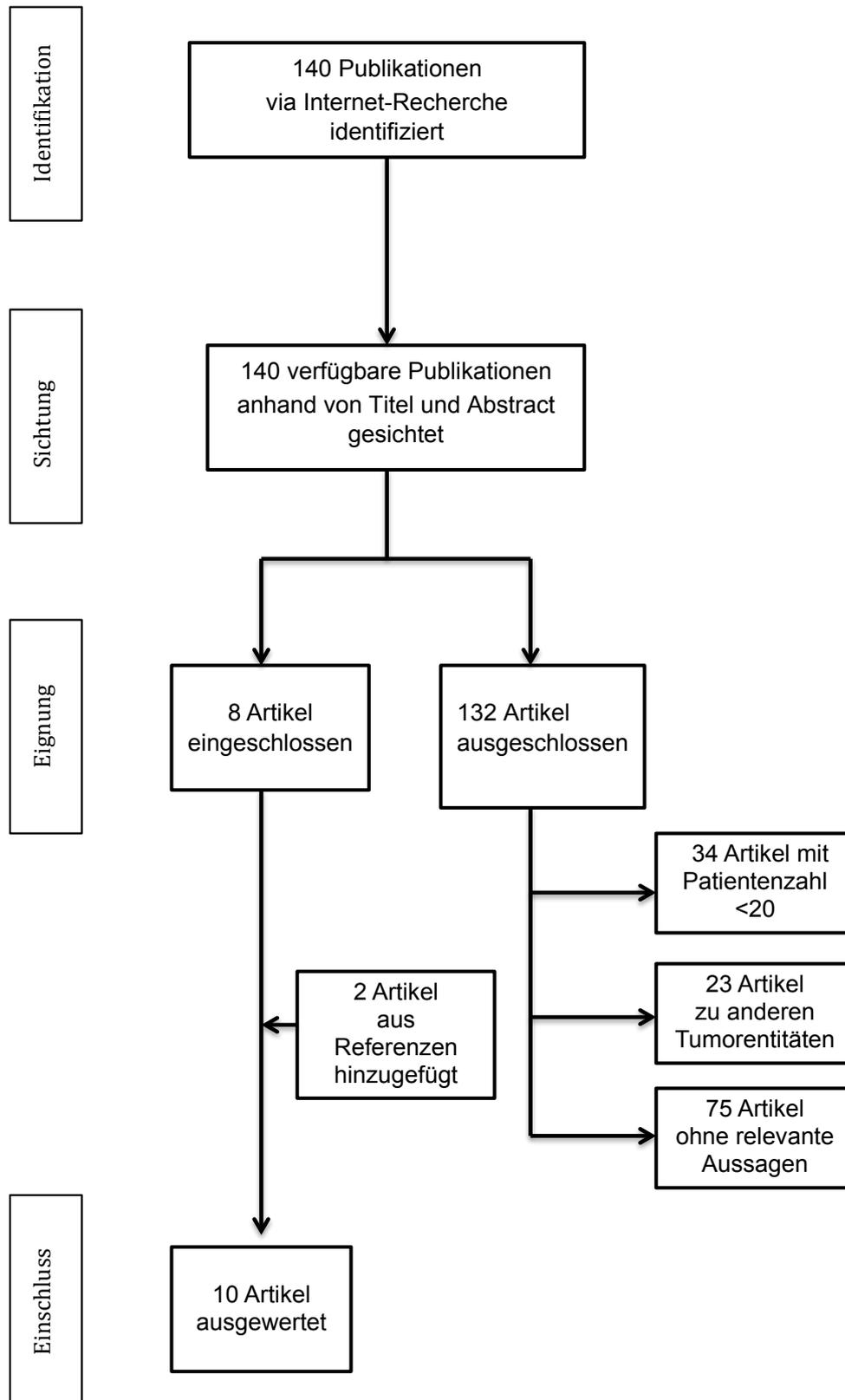


Abb. 11: Akquise und Auswahl der publizierten Fallserien

Tabellarische Aufstellung der analysierten Publikationen

Geschlechter-Verteilung (m:w)	Patientenalter in Jahren	Autor	Patienten-typus	Register-Typ	Register-Bezeichnung	Zeitraum der Erhebung	Patienten-Anzahl	Publikationsjahr	Patienten
k. A	1.: 5,9 2.: 7 (Median)	De Bernardi	juvenil	National (Italien)	Italian Neuroblastoma Registry	1.: 1979-2005, 2.: 1982-	115* (146) 1.: 70 2.: 45	2008	De Bernardi
k. A	5,5 (Median)	Okamatsu	juvenil	National (USA)	Children's Cancer Group, Children's Oncology Group	1991-2006	43**	2009	Okamatsu
1,2 : 1	6,6 (Median)	Geoerger	juvenil	National (BRD)	Neuro-blastom-Studie	1981-1999	49	2001	Geoerger
1:1,2	6,1 (Median)	Retrosi	juvenil	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	1989-2009	20 (24)	2011	Retrosi
1,2 : 1	5,0 (Median)	Sanchez-Galan	juvenil	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	1992-2012	24	2013	Sanchez-Galan
1,7 : 1	35,0 (Median)	Li	adult	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	1988-2011	29	2013	Li
1 : 2,4	31,0 (Median)	Shawa	adult und juvenil	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	1993 – 2012	27	2014	Shawa
k. A	10,5 (Median)	Decarolis	juvenil	National (BRD)	German Neuroblastoma-Trials	2000-2010	162	2016	Decarolis
1:1,5	35,3 (13-59) (Mittel)	Lee	adult	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	2002-2015	35	2016	Lee
2,2:1	33,4 (0-84) (Mittel)	Xie	adult	Kein Register	Krankenhaus eigene Patientendaten	2005-2016	42	2018	Xie

I-MIBG durchgeführt	FDG-PET-CT durchgeführt	MRT durchgeführt	CT durchgeführt	Histologie	Tumorzusammenfassung	Max. Tumor Durchmesser	Tumordurchmesser	Lateralisation (links: rechts)	Anteil symptomatischer Patienten	
19,1%	k. A.	k. A.	k. A.	GN	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	De Bernardi
k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	GN maturing	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Okamoto
61,2%	k. A.	k. A.	k. A.	GN mature und maturing	98,0 ml (Median)	18,0 cm	k. A.	k. A.	73,5%	Georger
k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	GN	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	62,5%	Retrosi
k. A.	nein	nein	100%	GN	63,0 ml (Median)	k. A.	k. A.	50,0 : 50,0%	25,0%	Sanchez-Galan
k. A.	nein	35,5%	k. A.	GN	k. A.	12,0 cm	k. A.	39,3 : 60,7%	41,4%	Li
k. A.	nein	18,5%	51,9%	GN	k. A.	20,0 cm	8,0 cm (median)	48,2 : 51,8%	34,6%	Shawa
24,5%	k. A.	k. A.	k. A.	GN mature und maturing	75 ml (Median)	k. A.	k. A.	k. A.	46,5%	Decarolis
nein	nein	nein	100%	GN	k. A.	16,0 cm	6,3 cm (Mittel)	42,9 : 57,1%	17,1%	Lee
nein	nein	23,8%	88,1%	GN	k. A.	14,0 cm	6,0 (Mittel)	47,6 : 52,4%	33,3%	Xie

Rezidive	Nachbeobachtung	Komplikationen perioperativ	komplette Resektion:	OP durchgeführt	
1.: 4,3% 2.: 2,2%	1.: 5,2a 2.: 3,5a	1.: 16,4% 2.: 24%	1.: 70,1% 2.: 64,3%	1.: 95,7% 2.: 93,3%	De Bernardi
k. A.	k. A.	k. A.	93,0%***	93,0%	Okamatsu
k. A.	2,1a	k. A.	57,1%	89,8%	Geoerger
k. A.	2,8a	29,2%	56,5%	95,8%	Retrosi
0%	7a	25,0%	83,3%	100%	Sanchez-Galan
k. A.	k. A.	k. A.	100%	100%	Li
k. A.	4,2a	k. A.	95,8%	88,9%	Shawa
6,5%	3,5a	k. A.	76,9%	92,5%	Decarolis
0%	1,6a	k. A.	100%	100%	Lee
0%	6,4a	k. A.	100%	100%	Xie

Tab. 4: Übersicht der einbezogenen Fallserien

Anmerkungen:

*115 Fälle insgesamt (70 Fälle von 1979 bis 2005, 45 Fälle von 1982 bis 2005, jeweils mit pathologischer Referenz)

**nur Ganglioneurome mit unreifem Anteil („maturing“) wurden berichtet

*** vollständige oder 95% Resektion des Tumors (somit auch R1 und R2-Resektionen möglich)

() Angabe der Gesamtzahl an Ganglioneuromen in Klammern,

nicht in Klammern: Anzahl an Ganglioneuromen nach referenz-pathologischer Revision

3.2.2. Auswahl der Fallserien

Bei der Auswahl der Vergleichsarbeiten wurde darauf geachtet, dass nicht die gleichen Register-Patienten aus verschiedenen Arbeiten doppelt ausgewertet wurden (z.B. 2 Studien aus Deutschland mit Georger und Decarolis et al. (1,25,39)).

Aus den Angaben der Autoren konnten solche Überlappungen ausgeschlossen werden. Die lokalen Arbeiten zeigten bereits räumlich eine deutliche Trennung aufgrund der verschiedenen Länder, in denen die Kohorten aufgestellt wurden. Im Fall der Arbeiten von Li und Xie et al. (4,20,40) war eine genauere Untersuchung notwendig, da beide Arbeiten in China entstanden sind und sich ausschließlich mit adrenalen Ganglioneuromen beschäftigen. Li et al. rekrutierten ihre Patienten an der Tianjin Medical University im Zeitraum von Juli 1988 bis August 2011. Xie et al. erhoben ihre Daten von Patienten im Zeitraum von Mai 2005 bis Juli 2016, die am Shanghai Ruijin Hospital behandelt worden waren. Daten aus anderen als den eigenen Krankenhäusern wurden von beiden Arbeiten nicht einbezogen, so dass auch hier voneinander getrennte Kohorten bestanden.

3.2.3. Limitationen beim Vergleich der Fallserien

Zwischen den verschiedenen Fallserien gab es bereits in der Patientenauswahl erhebliche Unterschiede: alle Autoren schränkten ihre Patienten-Kollektive deutlich ein (z. B. in Bezug auf das Alter oder die Tumorlokalisation).

In der Zusammenfassung der Einzelfallberichte für die hier vorgelegte Arbeit in Kapitel 3 wurden im Gegensatz hierzu keine Einschränkungen gemacht und so ein sehr breites Patientenspektrum erreicht.

Li, Lee und Xie et al. untersuchten ausschließlich Patienten mit Ganglioneuromen der Nebennieren. Gleiches galt für Shawa et al. Allerdings wurden hier explizit Komposit-Tumoren der Nebenniere von der Untersuchung ausgeschlossen. Okamatsu et al. schlossen Ganglioneurome mit vollständig reifer Histologie (mature) von der Untersuchung aus und behandelten nur solche mit unreifem Anteil (maturing). Die Arbeiten von Georger, De Bernardi und Retrosi wiederum schlossen sowohl Patienten mit reifen als auch reifenden Ganglioneuromen ein.

Referenz-histologische Überprüfungen von Gewebeproben in den Arbeiten von De Bernardi und Retrosi führten in einem bedeutenden Umfang (21,2% und 16,7% der Fälle) zu einer Revision der anfänglichen Diagnose von Ganglioneurom zu Ganglioneuroblastom. In der Arbeit von De Bernardi wurde daher zunächst eine Gruppe von 45 Patienten mit verifiziertem Ganglioneurom analysiert. Die Diagnose war histopathologisch noch einmal von den Autoren anhand der ursprünglichen und zur Verfügung gestellten Schnittpräparate gesichert worden. Zusätzlich wurden 70 Patienten einbezogen, deren pathologische Diagnose eines Ganglioneuroms auf einen externen pathologischen Befund gegründet war, der nicht noch einmal anhand von pathologischen Präparaten überprüft werden konnte.

Für die hier vorgelegte Dissertation wurden die histologischen Angaben aus den ausgewerteten Einzelfallberichten übernommen. Teilweise waren diese Angaben sehr knapp gehalten: schon die Differenzierung von Ganglioneuromen in reife (mature) und reifende (maturing) wurde nur sehr selten erwähnt. Daher kann die hier vorliegende Arbeit zu diesem Umstand keine weiteren Aspekte beitragen.

Die Gesamtzahl der von De Bernardi berichteten Ganglioneurom-Fälle wurde entsprechend der Anzahl von referenz-pathologisch revidierten Befunden auf 115 korrigiert. In geringerem Umfang traf dieser Umstand auch auf die Arbeit von Retrosi zu: von 24 Ganglioneurom-Diagnosen mussten 4 revidiert werden, nachdem die endgültige histopathologische Untersuchung vorlag. In Tabelle 5 ist daher die bestätigte Anzahl an differenzierten Ganglioneuromen aufgeführt und die Gesamtzahl der berichteten Fälle in Klammern genannt.

Die meisten Arbeiten stützten sich ausdrücklich auf pädiatrische Patientenkollektive (Georger et al., De Bernardi et al., Okamatsu et al., Retrosi et al., Sanchez-Galan et al., Decarolis et al.) während 4 Arbeiten auch erwachsene Patienten behandelten: Li et al. machten keine ausdrücklichen Angaben zum untersuchten Patienten-Kollektiv außer dem medianen Alter der Patienten und keine Angaben zum Intervall; Shawa et al. untersuchten sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten (Alter 1,7 bis 64 Jahre (3,41)).

Die statistische Auswertung von Einzelfall-Veröffentlichungen, wie im vorherigen Kapitel durchgeführt, erscheint vor dem Hintergrund der Heterogenität der

Vergleichsstudien sinnvoll, um mehr Basisinformationen über Ganglioneurome eines breiteren Patientenspektrums zu erhalten, als bisher verfügbar waren.

3.2.4. Datenvergleich zwischen Einzelfallkohorte und Fallserien

Die vergleichbaren Datenmerkmale wurden zunächst zwischen den Fallserien verglichen und dann den Ergebnissen der systematischen Zusammenfassung der Einzelfallberichte (Einzelfallkohorte) gegenübergestellt.

3.2.4.1. Alter

Ein Vergleich des medianen Alters bei der Erstdiagnose wurde innerhalb der sechs rein pädiatrischen Kohorten und separat davon innerhalb der vier Kollektive durchgeführt, die auch adulte Patientendaten enthielten.

Bei den kinderheilkundlichen Studien lag das mediane Alter zwischen 5 und 7 Jahren. In den vier Arbeiten, die sich auch bzw. ausschließlich mit erwachsenen Patienten beschäftigten, lag das mediane Alter bei der Erstdiagnose zwischen 31 und 35 Jahren.

Im Kollektiv der hier vorgelegten Dissertationsarbeit lag das mediane Erkrankungsalter bei 27 Jahren, vergleichbar am ehesten mit der Arbeit von Shawa et al. (31 Jahre), die als einzige Fallserie ebenfalls jugendliche und erwachsene Patienten einschloss.

In der hier vorgelegten Arbeit war das Alterspektrum weiter (neugeboren bis 93-jährig) als in der Arbeit von Shawa et al. (1,7 bis 64 Jahre).

3.2.4.2. Geschlecht

Zum Geschlecht der Patienten machten 8 Arbeiten Angaben. In der Geschlechterverteilung sahen 4 Arbeiten eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und 4 eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Verteilungen (männlich: weiblich) lagen von 1,0 : 1,2 (Retrosi et al.) bis hin zu 1,0 : 2,4 (Shawa et al.) für eine weibliche Präferenz

In den weiteren 4 Publikationen lagen die Angaben bei 1,2 : 1 (Geoerger et al.) bis hin zu 2,2 : 1 (Xie et al.) und legten so eher eine Präferenz für das männliche Geschlecht nahe.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Dissertationsarbeit ergaben eine signifikante Bevorzugung des weiblichen Geschlechts für die Entwicklung eines Ganglioneuroms: hier ergab sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 1,0 : 1,6.

3.2.4.3. Symptome bei der Erstdiagnose

Angaben zu den Symptomen bei der Erstdiagnose fanden sich sowohl in den 4 pädiatrischen Arbeiten von Geogerger, Retrosi, Sanchez-Galan und Decarolis, als auch in den Arbeiten zu adulten Patienten von Li, Lee und Xie und der nicht alterslimitierten Arbeit von Shawa.

Geogerger et al. gaben Symptome in 73,5% und Retrosi et al. in 62,5% der untersuchten Fälle an.

In deutlichem Gegensatz hierzu berichteten die anderen Publikationen über eine Minderheit symptomatischer Patienten: Lee 17,1% Sanchez-Galan 25,0%, Xie 33,3%, Shawa 34,6%, Li 41,4% und Decarolis 46,5%.

Im Kollektiv dieser Dissertationsschrift war der Großteil der Patienten bei der Erstdiagnose symptomatisch (75,9%, 271 von 357) und so den Ergebnissen von Geogerger et al vergleichbar.

3.2.4.4. Klinische Aspekte symptomatischer Patienten

In 7 Fallserien fanden sich genauere Angaben zu den klinischen Beschwerden, die mit der Erstdiagnose der Erkrankung auftraten.

Das häufigste angegebene Symptom war „Schmerz“. In der kleinsten Gruppe symptomatischer Patienten (9 Patienten in Shawa et al.), waren alle mit Schmerzen aufgefallen (100%). Geringer war von Schmerzen in der Gruppe symptomatischer Patienten in den Arbeiten von Li et al. (83,3%), Xie et al. (71,4%), Lee et al. (66,7%) Sanchez-Galan et al. (3 von 6 entsprechend 50%), Retrosi et al. (6 von 24 Patienten, 25%) und Geogerger et al. (9 von 36 Patienten, 25%) berichtet worden.

Im Patientenkollektiv der hier vorgelegten Arbeit erlitten 35,4% der Patienten Schmerzen, die letztendlich zur Diagnose führten.

Raumforderungen aufgrund der Tumorausdehnung wurden von Sanchez-Galan et al. bei der Hälfte der symptomatischen Patienten beobachtet. Diese Gruppe war mit 6 symptomatischen Patienten (hiervon 3 mit Raumforderungen) sehr klein. Die Angaben von Geogerger et al. zu Patienten mit Raumforderungen la-

gen mit 5,6% deutlich niedriger. Im untersuchten Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit waren 11,1% der symptomatischen Patienten von Raumforderungen betroffen.

Gastrointestinale Symptome traten in großer Schwankungsbreite von 33,3% ((15,21) und (30,38)), 25,0% (19,42), über 13,9% (1,43), bis hin zu 7,8% (diese Arbeit) auf.

Blutdruckerhöhungen wurden in 33,3% durch Shawa et al., in 16,7% von Li et al., in 7,1% von Xie et al. (alle Arbeiten mit 100% GN der Nebennieren), sowie in 6,9% der symptomatischen Fälle in der hier vorgelegten Arbeit dokumentiert (30% GN der Nebennieren), während andere Autoren hierzu keine Angaben machten.

Weitere Symptome umfassten Husten (22,0% Georger et al.), Dyspnoe (2,8% Georger et al.), Schwindel und Schwäche (50,0% Li et al.). In den analysierten Einzelfällen für die hier vorliegende Arbeit traten diese Symptome jedoch so sporadisch auf, dass sie in die zusammenfassende Kategorie „Sonstige“ aufgenommen wurden.

Neurologische Symptome wurden in 7,5% der symptomatischen Patienten der hier vorgelegten Arbeit und in 33,3% der Patienten in der Arbeit von Sanchez-Galan et al., sowie in 7,1% der Fälle bei Xie et al. beschrieben.

Die Präsentation von Ganglioneuromen an der Haut (explizit keine Neurofibrome im Rahmen einer hereditären Erkrankung) bestand in der vorliegenden Arbeit in 6,1%. Hierzu machten andere Autoren keine Angaben. Retrosi et al. subsummierten neurologische und urologische Symptome zusammen mit einem arteriellen Hypertonus und sahen hiervon 5 von 24 Patienten (21,0%) betroffen.

3.2.4.5. Diagnostik

Nach Angaben in den Arbeiten von Sanchez-Galan et al. und Li et al. wurden alle Patienten zunächst mit einer klassischen Sonographie untersucht (jeweils 100%) bevor auch eine Schnittbildgebung in Form eines CT durchgeführt wurde (ebenfalls 100%). In der hier vorgelegten Dissertationsschrift lag der Anteil der Ultraschall-untersuchten Patienten bei weniger als einem Drittel (30,1%).

Shawa et al. bezifferten den Anteil an durchgeführten CTs mit 51,9%. Im Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit waren in 70,5% der Fälle CT-Untersuchungen

durchgeführt worden. Bei den weiteren Vergleichsarbeiten lag die Quote noch höher: 88,1% bei Xie et al. und in den Arbeiten von Sanchez-Galan, Li und Lee et al. wurden sogar alle (100%) Patienten einer Schnittbildgebung zugeführt.

Zur MRT-Diagnostik machten Retrosi, Li, Shawa und Xie et al. entsprechende Angaben: 18,5 bis 34,5%. In der Zusammenfassung der Fallberichte dieser Arbeit lag der Anteil mit 50,9% deutlich höher.

Funktionelle Verfahren wie die I-MIBG-Szintigraphie wurden ebenfalls von einigen Autoren erwähnt:

- Geogerger et al.: 30 von 49 Patienten (61,2%), 17 mit Tracer-Aufnahme (56,7%)
- De Bernardi et al.: 22 von 115 Patienten (19,1%), 8 mit Tracer-Aufnahme (36,4%)
- Shawa et al. 2 Fälle mit Tracer-Aufnahme, keine eindeutigen Angaben zur Gesamtzahl durchgeführter I-MIBG-Untersuchungen
- Decarolis et al.: 27 von 110 Patienten (24,5%), Tracer-Aufnahme in 33,6%
- In der hier vorgelegten Arbeit: 51 von 361 Patienten (14,1%), 26 mit Tracer-Aufnahme (51,0%).

Zwei Fälle von FDG-PET-Untersuchungen wurden von Shawa und einer von Xie et al. als positiv für die Tracer-Aufnahme berichtet. Leider konnte aus den Veröffentlichung, wie schon im Fall der I-MIBG-Diagnostik, nicht entnommen werden, wie viele Untersuchungen insgesamt durchgeführt worden waren.

Im Einzelfall-Kollektiv dieser Dissertation konnten 18 Fälle mit berichteter FDG-PET-Diagnostik ausgewertet werden, wie bereits im Kapitel „Ergebnisse“ erwähnt.

3.2.4.6. Tumorlokalisation

Organsystem

Außer einer Veröffentlichung machten alle Arbeiten Angaben zur Tumorlokalisation in Bezug auf das betroffene Organsystem oder anatomische Kompartiment.

Spinal	Nebenniere	Abdomen/ Becken	Thorax	Kopf-Hals	
3/49 (6,0%)	10/49 (20,0%)	18/49 (38,0%)	18/49 (36,0%)	0	Georger
0/115	k. A.	61/115 (53,0%)	47/115 (41,0%)	7/115 (6,1%)	De Bernardi
0	k. A.	10/20 (42,0%)	14/20 (70,0%)	0	Retrosi
8/24 (33,0%)*	2/24 (8,0%)	13/24 (54,0%)	11/24 (46,0%)	1/24 (4,0%)	Sanchez-Galan
0	29/29 (100%)	0	0	0	Li*
0	27/27 (100%)	0	0	0	Shawa*
16/161 (9,9%)*	51/161 (31,7%)	67/161 (41,6%)	43/161 (26,7%)**	**	Decarolis
0	35/35 (100%)	0	0	0	Lee
0	42/42 (100%)	0	0	0	Xie
k. A.	111/366 (30,3%)	113/366 (30,9%)	47/366 (12,8%)	63/366 (17,2%)	Zusammenfassung der Fallberichte
27/349 (7,7%)	307/733 (41,9%) bzw. 174/600 (29,0%)*	282/730 (38,6%)	180/735 (24,5%)	71/505 (14,1%)	Summe

Tab. 5: Verteilung von Ganglioneuromen in Bezug zur Körperregionen

Anmerkungen:

*nur Patienten mit Nebennieren-Manifestation

** in dieser Arbeit wurden Hals und Thorax zu thorako-zervikaler Manifestation zusammengefasst

***Mehrfachnennungen innerhalb dieser Arbeiten („Spinal“ zusätzlich zu anderer Lokalisation)

****Angaben unter Einbeziehung (307/733) und unter Aussparung (174/600) der nur Nebennieren-Lokalisationen behandelnden Arbeiten von Lee, Li, Shawa und Xie et al.

Ersichtlich ist, dass die Hauptlokalisationen von allen Autoren im Bereich des Abdomens/Beckens und des Thorax gefunden wurden. Eine mehrfache Einord-

nung der Lokalisationen fand in den Arbeiten von Sanchez-Galan sowie Decarolis et al. statt. Zusätzlich zu einer Region wurde noch die Kategorie „Spinal“ verwendet, weswegen es zu Abweichungen zwischen der Summation der Werte für die Einzelkategorien und der Gesamtpatientenzahl kommt.

In der Einzelfallkohorte war eine deutliche Präferenz für den Bereich „Abdomen/Becken“ und „Nebenniere“ mit 61,2% sichtbar: die Hälfte der hier nachgewiesenen Ganglioneurome entstanden in den Nebennieren (30,3%), die andere Hälfte extra-adrenal (30,9%).

Zur Verzerrung der Gesamtverteilung tragen die 4 Arbeiten von Shawa, Li, Lee und Xie et al. bei, die ausschließlich adrenale Ganglioneurome untersuchten. Deutlich geringer repräsentiert waren thorakale Raumforderungen, die in starker Abweichung zu den Vergleichsarbeiten in der hier vorliegenden Dissertationsschrift nur 12,8% der Neoplasien umfassten (26,7 bis 70,0% in den Vergleichsarbeiten). In der Zusammenfassung der Einzelfälle wurden in 17,0% Kopf-Hals Ganglioneurome beschrieben. In den Fallserien wurde eine Kopf-Hals-Manifestation nur in einer Studie (Sanchez-Galan et al.) mit 4% erwähnt.

Lateralisation

In einer Fallserie (44) und einer zusammenfassenden Literaturübersicht (45), die jeweils 16 und 7 Fallberichte umfassten, wurde jeweils eine bevorzugte Lokalisation von adrenalen Ganglioneuromen in der rechten Nebenniere beschrieben (11:5 (45), 6:1(44)). Diese Arbeiten wurden für den Vergleich aufgrund der zu geringen Fallzahl (unter 20) nicht ausgewertet.

In der Hälfte der für diese Arbeit untersuchten Fallserien mit mehr als 20 Patienten wurden Angaben zur Lateralisation des Tumors gemacht. Sanchez-Galan et al. sahen eine Verteilung von jeweils 11 Tumoren rechts und links (50:50%). Ähnlich war die Verteilung, die von Shawa et al. beobachtet worden war (links 48,2%, rechts 51,8%). Li, Lee und Xie et al. gaben jeweils eine leichte Bevorzugung der rechten Körperhälfte an (60,7%, 57,1% und 52,4%). Auch in der Analyse der hier vorgelegten Arbeit konnten die Ergebnisse von Sanchez-Galan und Shawa bestätigt werden: die Verteilung war mit 49,8% für rechtsseitige und 50,2% für linksseitige Tumoren nahezu identisch.

3.2.4.7. Tumorgröße

Die Angaben zum Tumordurchmesser wurden teilweise im Median und teilweise auch im arithmetischen Mittel gemacht. Shawa et al. gaben den medianen Tumordurchmesser in einer Arbeit über rein adrenale Ganglioneurome mit 8,0 cm an. In den Arbeiten zu ausschließlich adrenalen Ganglioneuromen lagen die arithmetischen Mittelwerte bei Lee mit 6,3 und bei Xie mit 6,0 cm deutlich niedriger. Für die hier vorgelegte Arbeit wurde der mediane Tumordurchmesser mit 6,0 cm bestimmt.

In den folgenden adulten Kollektiven wurden Angaben zum maximalen Tumordurchmesser gemacht:

- Li et al. 12,0 cm,
- Lee et al. 16,0 cm,
- Xie et al. 17,0 cm.

Im pädiatrischen Kollektiv von Geoerger et al. betrug der maximale Tumordurchmesser 18,0 cm und im gemischten Kollektiv von Shawa et al. 20,0 cm. Im Kollektiv der hier vorgelegten Dissertationsarbeit wurde ein maximaler Durchmesser von 33,0 cm beschrieben. In der Stratifizierung nach dem Patientenalter ergab sich, dass bei Patienten unter 18 Jahren der maximale Durchmesser mit 18,0 cm deutlich unter dem von erwachsenen Patienten (33,0 cm) lag.

Das mediane Tumolvolumen belief sich in der Analyse der Einzelfallberichte dieser Arbeit auf 62,8 ml für 248 auswertbare Fälle. Am ehesten koinzident war der Wert in der Untersuchung von Sanchez-Galan et al. mit 63,0 ml in einem Kollektiv das mit 24 Fällen weniger als 1/10 der o.g. Patienten umfasste, nahezu identisch. Darüberhinaus machten noch Geoerger et al. und Decarolis et al. Angaben zum medianen Tumolvolumen in den von ihnen untersuchten juvenilen Kollektiven: 98 bzw. 75 ml. Während Geoerger et al. ein signifikant größeres Tumolvolumen bei Ganglioneuromen mit hormoneller Aktivität beobachteten (159,5 ml vs. 95,0 ml, $p=0,046$), konnte in der vorliegenden Arbeit kein bedeutender Volumenunterschied zwischen hormonell aktiven und inaktiven Neoplasien hergestellt werden ($p=0,376$). In der Arbeit von Decarolis et al. waren reife (mature) Ganglioneurome größer als reifende (maturing) Ganglioneurome. Die hormonelle Sekretion nahm mit zunehmendem Reifungsgrad (auch Ganglioneuroblastome waren in diese Arbeit einbezogen) ab.

3.2.4.8. Hormonproduktion

Angaben zur Hormonproduktion bezogen sich zumeist auf Gesamtkatecholamine. Der Anteil der Katecholamin-produzierenden Tumoren war in 4 Arbeiten näher ausgeführt:

- Decarolis et al.: 73 von 162 (45,1%)
- Georger et al.: 18 von 49 (36,7%)
- De Bernardi et al.: 34 von 115 (29,6%)
- Li et al.: 2 von 29 (6,9%).

Die Daten aus der Arbeit von De Bernardi wurden aus den beiden Gruppen „referenz-histologisch-nachbefundet“ und „histologisch-gesichert durch auswärtigen Befund“ jeweils zusammengezählt. Die Arbeit von Li et al., die sich ausschließlich mit adrenalen Ganglioneuromen bei Erwachsenen beschäftigte, erhielt zusätzlich Angaben für

- zwei von 29 Patienten mit erhöhten Aldosteron bzw. Angiotensin II Plasma-Spiegeln
- einer von 29 Patienten mit erhöhtem Plasma-Spiegel von 17-Hydroxysteroiden.

In der hier vorgelegten Arbeit sah man bei 15,9% der Patienten eine hormonelle Aktivität, die zum überwiegenden Teil Katecholamine betraf (82,8%). Eine Aldosteron-Produktion wurde in einem und eine Steroid-Hormon-Produktion in zwei von 58 Fällen dokumentiert.

3.2.4.9. Genetische Veränderungen und Erkrankungen

Okamatsu et al. beschrieben in 2 von 43 untersuchten Fällen eine Amplifikation des Onkogens MYCN (Southern-Blot-, PCR- und/oder FISH-Diagnostik). Shawa et al. berichteten in einem von 27 Fällen eine Mutation des RET-Proto-Onkogens (keine Angabe zur Methodik) bei einem Patienten mit hereditärem MEN2A-Syndrom. Decarolis et al. werteten 90 Untersuchungen auf die MYCN-Amplifikation aus und konnten keinen positiven Nachweis dokumentieren.

Die anderen Publikationen und die für diese Arbeit untersuchten Einzelfallberichte machten keine Angaben zu untersuchten genetischen Veränderungen. Im

Kollektiv der vorliegenden Arbeit fanden sich 2 Patienten mit MEN2A und 3 weitere mit einem MEN2B-Syndrom (MEN2A: 0,57% und MEN2B 0,86%). Die anderen Publikationen machten hier keine weiteren Angaben. Die Assoziation von Ganglioneuromen mit MEN2-Syndromen scheint selten vorzukommen.

De Bernardi et al. berichteten von 2 Patienten aus der Gruppe der referenzpathologisch bestätigten Fälle (insgesamt 45 Patienten, folglich 4.4%), bei denen eine Neurofibromatose-1 vorlag. Zur Neurofibromatose wurden in den anderen Vergleichsarbeiten keine Angaben gemacht. Im Kollektiv dieser Dissertationsschrift wurden 20 Fälle beobachtet (5,5% aller Fälle).

3.2.4.10. Zweitmalignom und Metastasierung

Ganglioneurome gelten als differenzierte, benigne Tumorentität und Metastasierungen werden nur selten beschrieben. Geogerger et al. dokumentierten eine 26-jährige Patientin, die bereits im Alter von 4 Jahren wegen eines Synovial-Sarkoms operativ, adjuvant chemo- und strahlentherapeutisch behandelt worden war, und später noch mit einem Enchondrom auffiel. Das diagnostizierte thorakale Ganglioneurom war die dritte Neoplasie dieser Patientin.

In Bezug auf eine mögliche Metastasierung berichteten Geogerger et al. von einem metastasierten unreifen Ganglioneurom. Dieser Patient hatte zuvor keine Chemotherapie zur Kuration einer anderen Tumorentität wie z.B. einem Neuroblastom oder Ganglioneuroblastom erhalten. Daher ist in diesem Fall nicht von einer vorangegangenen maligneren Tumorentität auszugehen, die bereits initial metastasierte und nach einer Chemotherapie in ein benigneres, reifendes Ganglioneurom differenziert ist. Eine Konversion wäre dann spontan erfolgt.

In den für die vorgelegte Arbeit ausgewerteten Einzelfall-Publikationen wurde in 3 Fällen (0,8% aller Fälle) von einem Ganglioneurom mit multiplen Manifestationsorten berichtet. In einem Fall war vorher die Behandlung eines Neuroblastoms erfolgt (46), in 2 Fällen wurde zuvor weder ein maligner Tumor nachgewiesen noch eine antineoplastische Therapie durchgeführt(39,40). Bei vier Patienten (1,1% in Bezug auf das gesamte Einzelfall-Kollektiv) wurde das seltene Phänomen der Entwicklung eines peripheren malignen Nervenscheidentumors aus einem Ganglioneurom beschrieben (15,38).

3.2.4.11. Operationsquote, Resektionsgrad, Komplikationen

Übereinstimmend fand sich in allen Arbeiten eine hohe Operationsquote (operierte Patienten bezogen auf das jeweilige Kollektiv):

- Georger et al.: 89,8% (44 von 49)
- De Bernardi et al.:
 - Gruppe mit histologischer Überprüfung der Diagnose: 93,3% (42 von 45)
 - Gruppe ohne histologische Überprüfung der Diagnose: 95,7% (67/70)
- Okamatsu et al.: 93% (40 von 43)
- Li et al.: 100% (29 von 29)
- Retrosi et al.: 95,8% (23 von 24)
- Sanchez-Galan et al.: 100% (49 von 49)
- Shawa et al.: 88,9% (24 von 27)
- Decarolis et al.: 92,5% (147 von 159)
- Lee et al.: 100% (35/35)
- Xie et al.: 100% (42/42).

In 342 von 366 Fällen, die für die vorgelegte Dissertation untersucht wurden, fand eine operative Versorgung statt (93,4%).

Li, Lee und Xie et al. berichteten von einer vollständigen Resektion für alle operierten Patienten (100%), Shawa et al. von 95,8%, Decarolis von 76,9%, De Bernardi je nach Untergruppe von 64,3% bis 70,1%, Sanchez-Galan mit 83,3% und fast gleichauf Georger (57,1%) und Retrosi (56,5%).

Georger und Retrosi gaben jeweils ca. ein Viertel der Resektionen als makroskopisch unvollständig an (R2), ähnlich wie auch Decarolis mit 23,1%.

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit konnte in 89,1% (285 Patienten) eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes erreicht werden (R0). In 6 Fällen (1,9%) führte die Resektion zu einer R1- und in 29 Fällen zu einer R2-Situation (9,1%).

Die Rate von Resektionen mit verbliebenem makroskopischem Tumorrest war in dem in dieser Arbeit analysierten Kollektiv mit knapp 10% wesentlich geringer als in den Kollektiven von Georger und Retrosi und sogar niedriger als in der Kohorte von Sanchez-Galan (16,7%).

Auch die Arbeit von Okamatsu et al. machte Angaben zu einer „complete resection“, definierte diese jedoch als mindestens 95%-ige Entfernung des Tumors

bezogen auf das Gesamtvolumen. Nach dieser Definition schloss die Gruppe „complete resection“ auch R1- und R2-resezierte Tumore ein. Für den Vergleich mit den anderen Publikationen war diese Veröffentlichung daher nicht geeignet. Postoperative Komplikationen erlitten 9,4% der Patienten (32 von 341) des Einzelfall-Kollektivs, die für die hier vorgelegte Dissertation untersucht worden waren.

Die Komplikationsrate setzte sich in den anderen Publikationen wie folgt zusammen:

- De Bernardi et al.
 - mit histologischer Überprüfung der Diagnose: 24% (9 von 42)
 - ohne histologische Überprüfung der Diagnose: 16,4% (11 von 67)
- Sanchez-Galan et al.: 25% (6 von 24)
- Retrosi et al.: 29,2% (7 von 24).

3.2.4.12. Nachbeobachtungszeitraum und Rezidiv-Neigung

Der Median-Wert für die Nachbeobachtungszeit lag in einem Intervall von 2,1 bis 7 Jahren.

- Georger et al.: 2,1 Jahre
- Retrosi et al.: 2,8 Jahre
- Shawa et al.: 4,2 Jahre
- De Bernardi
 - Gruppe mit referenz-pathologischer Überprüfung der Diagnose: 3,5 Jahre
 - Gruppe ohne referenz-pathologische Überprüfung der Diagnose: 5,2 Jahre
- Sanchez-Galan et al.: 7 Jahre
- Decarolis et al.: 3,5 Jahre
- Lee et al.: 1,6 Jahre
- Xie et al.: 5,9 Jahre.

In den für die vorgelegte Arbeit analysierten Publikationen wurden in 216 von 366 Fällen keine Angaben zur Nachbeobachtungszeit gemacht.

Der Median-Wert für die ausgewerteten 148 Fälle lag bei 2 Jahren, das Intervall bei 0,04 bis 21 Jahre.

Georger et al. konnten innerhalb des Nachsorge-Zeitraums von 2,1 Jahren keine Tumorrezidive dokumentieren. De Bernardi et al. konnten in der Gruppe der histologisch überprüften Ganglioneurome (45 Patienten) innerhalb von 42 Monaten (3,5 Jahren) keine Rezidive bei den R0-Resektionen dokumentieren. In einem Fall mit makroskopischem Tumorrest (R2) kam es zu einem Progress des Resttumors, der lediglich biopsiert wurde und sich danach größenstabil verhielt (keine Angaben über die Dauer des stabilen Verhaltens). In der Gruppe, deren histologische Diagnose nicht durch vorliegende Präparate überprüft werden konnte (70 Patienten), kam es innerhalb von 62 Monaten in 3 Fällen nach inkompletter Resektion (2 x R1, 1 x R2) zu einem Progress der verbliebenen Tumormasse. Diese 3 wurden erneut reseziert: in einem Fall vollständig, in 2 Fällen inkomplett. Danach soll kein Progress bzw. Rezidiv mehr aufgetreten sein. Hier fehlten genauere Angaben über die Zeiträume.

Okamatsu et al. postulierten eine vollständige Resektion bei einer Tumormassenreduktion von mindestens 95%. Diese Kategorie enthält nach pathologischer Definition alle Arten von resezierten Tumoren (R0-2). Da zusätzlich keine Zahlen über den Nachsorge-Zeitraum vorlagen, konnten diese Daten nicht weiter bewertet werden.

In der Veröffentlichung von Shawa et al. wurden 24 von 27 Patienten operiert, 3 erhielten nur die Entnahme einer Biopsie. Zwei dieser Patienten wurden bis zu ihrem Tod nachverfolgt. Die Todesursache wurde als nicht mit dem Ganglioneurom assoziiert angegeben. Von den operierten Patienten (keine Angaben zum Grad der Resektion) waren 13 im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 50 Monaten ohne Rezidiv in den regelmäßigen Untersuchungen, 3 starben aufgrund nicht Tumor-assoziiertes Gründe. Zu den anderen Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Sanchez-Galan et al. berichteten von 4 Patienten, bei denen der Tumor inkomplett reseziert wurde (entweder R1- oder R2-Tumorrest), die jedoch im Zeitraum der Nachbeobachtung (Median 7 Jahre, s.o.) kein Rezidiv bzw. keinen Progress erlitten hatten.

Decarolis fasste die unvollständig resezierten 34 Patienten mit den 12 Patienten zusammen, bei denen lediglich eine Biopsie-Entnahme erfolgt war. In 14 Fällen war der verbliebene Tumorrest kleiner als 2 cm, in 25 Fällen größer als 2 cm. Im Median waren die Patienten 3,5 Jahre nachbeobachtet worden (Intervall von

1 Monat bis 9,2 Jahre). In dieser Zeit wurde von keinem Tumorprogress berichtet. Decarolis et al. machten zusätzlich Angaben zum Verlauf der Nachsorge in Abhängigkeit vom verbliebenen Tumorrest. Das Gesamtüberleben war vom Resektionsgrad unabhängig. Drei von 25 Patienten mit einem Resttumor jeweils größer als 2 cm zeigten einen Progress während eines medianen Nachsorgezeitraums von 2,25 Jahren (Intervall: 0,3 bis 6,7 Jahre). Bezogen auf die Gruppe von 25 Patienten mit einem Residualtumor größer als 2 cm belief sich der Anteil auf 12%, bezogen auf die gesamte Patientenanzahl auf 6,5%.

Lee und Xie et al. gaben an, keine Rezidive im Nachbeobachtungszeitraum detektiert zu haben.

In der hier vorgelegten Arbeit konnten in 18 Fällen Angaben zum Follow-Up ausgewertet werden, wenn ein makroskopischer Tumorrest belassen werden musste (29 Fälle mit Resektionsgrad R2). Die Nachbeobachtungszeit betrug dann im Median 1,8 Jahre. In einem Fall kam es nach 4 Jahren zu einem Progress des Resttumors. Vier weitere Patienten litten unter einem Progress des bestehenden Resttumors, dieser war jedoch am ehesten durch die zweite, eindeutig als maligne zu charakterisierende Komponente der Neoplasie bedingt (Neuroblastom (1,19,42,43), Rhabdomyosarkom (32,37), maligner Nerven-scheidentumor (31,38)).

Eine vergleichbar intensive Auswertung des Nachbeobachtungszeitraums wie in der Arbeit von Decarolis et al. gelang mit der Auswertung der Daten in der hier vorgelegten Arbeit nicht, da zu wenige Einzelfallberichte entsprechende Informationen enthielten.

4. Diskussion

Ganglioneurome gehören zu den seltenen Tumorerkrankungen. Informationen über diesen nahezu immer benignen Tumor stützen sich bisher auf Einzelfallberichte und kleinere Fallserien oder die Auswertung von Registerdaten, weil weder Längs- noch Querschnittstudien oder prospektive Untersuchungen vorliegen. Daher existieren auch keine belastbaren epidemiologischen Daten.

Ziel der hier vorgelegten Promotionsarbeit war daher mittels einer Literaturrecherche via PubMed und den Verfahrensweisen eines systematischen Reviews mehr Basisinformationen über Ganglioneurome beizutragen.

Die größten Kollektive von de Bernardi et al. mit 115 und Decarolis et al. mit 162 Patienten, die bisher in der Literatur zu finden sind, sind rein pädiatrische Arbeiten, die sich auf die retrospektive Auswertung von Registerdaten stützen (22,25).

Bisher gab es kein unselektiertes Patientenkollektiv mit einer vergleichbaren Anzahl an Fällen. Im Rahmen der hier vorgelegten Promotionsarbeit wurde zuerst ein großes Patientenkollektiv von 366 Patienten anhand von Einzelfallberichten identifiziert, das sowohl Kinder als auch Erwachsene umfasste und sich zudem nicht auf spezielle Tumorlokalisationen oder –histologien (mature, maturing, Komposit-Tumore) konzentrierte.

Die zehn zum Vergleich mit diesem Einzelfall-Kollektiv analysierten Fallserien mit mehr als 20 Patienten umfassten dagegen nur Kohorten, die Patienten nach Alter, Lokalisation des Tumors oder der Tumorphistologie ausgewählt hatten. Diese ausgesprochene Heterogenität legitimiert die Zusammenfassung der einzelnen Fallberichte in der hier vorgelegten Arbeit zu einem großen Vergleichskollektiv, die keiner der oben genannten Einschränkungen unterliegt.

Entgegen der bisherigen Auffassung zeigen die hier vorgelegten Daten, dass Ganglioneurome nicht vorwiegend ältere Kinder, sondern auch Erwachsene betreffen. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose war 28 Jahre (Intervall 0 bis 93); nur 35,5% der Patienten waren bei der Erstdiagnose unter 18 Jahre alt. Am häufigsten traten Ganglioneurome im Abdomen/Becken-Bereich auf (61,0%), je zur Hälfte intra- und extra-adrenal (30,0% und 31,0%). Adrenale Tumore waren im Vergleich mit anderen Lokalisationen häufiger Komposit-Neoplasien. Insge-

samt traten Ganglioneurome mit Komposit Komponente bei Patienten mit einer Neurofibromatose-1 oder einem MEN2-Syndrom vermehrt auf. Frauen waren häufiger und 5 Jahre früher betroffen. Das Hauptsymptom bei der Erstdiagnose war Schmerz, eine Hormonsekretion war selten (16,1%) und bestand dann überwiegend aus Katecholaminen (82,8%). Die Therapie dieser nur in Ausnahmefällen maligne dedifferenzierenden Neoplasie erfolgt weiterhin primär operativ.

4.1. Diskussion der Methodik

Datenakquise via Internet-Recherche

Über eine Internet-Recherche können nur Daten akquiriert werden, die bereits veröffentlicht oder in elektronischen Datenbanken wie PubMed gelistet worden sind. Damit unterliegen alle erhobenen Informationen einem Vorbehalt, denn tendenziell werden vermehrt solche Fälle publiziert, die als ungewöhnlich oder bemerkenswert gelten.

Eine auf solche Daten gestützte Übersicht wie die hier vorgelegte Arbeit unterliegt aufgrund der Methodik ebenfalls diesen zu erwartenden Verzerrungen. Allerdings weisen selbst randomisierte kontrollierte Studien Unschärfen („Spin“) in der Präsentation der Ergebnisse auf, wenn diese keine signifikanten Ergebnisse aufweisen, wie Boutron et al. feststellten (47,48). Die Registrierung von systematischen Reviews (z.B. bei PROSPERO, wie für diese Arbeit durchgeführt), soll in Zukunft helfen, auch nicht-signifikante Ergebnisse transparent zu erfassen.

Auswahl der verwendeten Suchmaschine bzw. Datenbank

Verschiedene Wege stehen zur Verfügung um via Internet Zugang zu medizinischer Literatur zu erhalten. Hierzu können Datenbanken wie PubMed genutzt werden, die Artikel bereitstellen, die zuvor von wissenschaftlichen Mitarbeitern kategorisiert worden sind oder auch Suchmaschinen verwendet werden, die Literatur nach den jeweils zugrunde liegenden Suchalgorithmen auswählen.

Im Rahmen dieser Promotionsschrift wurde ausschließlich die Datenbank PubMed für die Akquise verwendet. Diese Datenbank gilt aufgrund des verwendeten Indizierungsverfahren der aufgenommen Publikationen das auf der

Auswahl durch wissenschaftliche Mitarbeiter beruht, als etablierter Standard für die medizinische Online-Recherche. Schwankungen in der wissenschaftlichen Qualität der jeweiligen Publikationen sind wahrscheinlich nicht in solcher Breite vorhanden wie beim algorithmen-basierten Google Scholar, das häufig viel besuchte Internetquellen an vorderer Stelle der Suchabfrage listet und so eher ältere Publikationen bei der Suche begünstigt, die bereits mehrfach zitiert worden sind (49). Außerdem werden durch den Algorithmus nur Internetseiten als Quellen berücksichtigt, deren Betreiber sich zuvor als „wissenschaftlich“ bei Google registriert haben. Hier könnten Artikel von Betreibern, die nicht mit Google zusammenarbeiten fehlen. Eine weitere Kontrolle und Kategorisierung der Artikel durch Mitarbeiter findet nicht statt. Es ist daher nicht möglich nach verschiedenen Textarten zu suchen (z.B. Case-Report), da diese Kategorien gar nicht erfasst werden. Von einigen Autoren werden diese Suchmaschinen bestenfalls als Ergänzung zu PubMed angesehen (50). Von der Michigan State University wird auf der Homepage der Universitätsbibliothek explizit von der Verwendung von Google Scholar zur Anfertigung systematischer Reviews aufgrund der ungenauen und schlecht zu reproduzierenden Suchergebnisse abgeraten (<https://libguides.lib.msu.edu/pubmedvsgoogle scholar>).

Auch Scopus ist wie Google-Scholar und im Gegensatz zu PubMed mit einem Unternehmen verbunden, das wirtschaftliche Interessen verfolgt, in diesem Fall der Verlag Elsevier.

Hinter Google Scholar steht der Google-Konzern, der Marktführer im Bereich von Internet-Suchmaschinen ist und zusätzlich neben Soft- auch Hardware-Produkte entwickelt. Ein Einfluss auf die jeweiligen Suchmaschinen-Algorithmen kann zumindest nicht sicher ausgeschlossen werden.

Einschränkungen beim Vergleich mit den Fallserien

Keine der Kohorten der Fallserien basierte auf einer unselektionierten Patientengruppe; im Gegenteil wurde von allen Autoren jeweils eine Subgruppen definiert, die als einzige in die jeweilige Arbeit aufgenommen wurden:

- Li, Shawa, Lee und Xie et al.: nur Ganglioneurome der Nebenniere
- Shawa et al.: Ausschluss von Komposit-Geschwulsten
- Okamatsu et al.: nur reifende, keine reifen Ganglioneurome

- De Bernardi, Okamoto, Georger, Retrosi, Sanchez-Galan, Decarolis et al.: nur pädiatrische Patienten
- Lee, Li, Xie et al.: nur adulte Patienten (1,3,4,19-23,25,30).

Darüberhinaus bestanden auch methodische Unterschiede zwischen den Arbeiten. De Bernardi et al. und Retrosi et al. wählten beispielsweise ein sehr aufwändiges Verfahren zur Verifizierung histologischer Befunde und adressierten das Problem, dass in einigen Fällen die referenz-pathologische Überprüfung der originalen Schnittpräparate von den ursprünglichen histologischen Beurteilungen abwich und daher eine Revision der Ausgangsdiagnose notwendig wurde.

Hierbei mussten 16,7 (29,49) bis 21,2% (22) der Diagnosen überarbeitet werden. In allen anderen Arbeiten wurde keine Zweitbegutachtung vorgenommen. Der Sachverhalt nachträglicher Korrekturen bestehender pathologischer Diagnosen könnte darauf hindeuten, dass Ganglioneurome unreifere Anteile wie Ganglioneuroblastome enthalten können, die z.B. bei Probeexzisionen dem Nachweis entgehen und erst am vollständigen pathologischen Präparat nachgewiesen werden können (1,21). Ähnlich verhält es sich mit der Unterscheidung von reifen („mature“) und reifenden („maturing“) Ganglioneuromen, die nur in 2 pädiatrischen Arbeiten durchgeführt wurde (1,22) und für die Einzelfälle zum Großteil überhaupt nicht berichtet wurde.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Altersverteilung

Die nach links verschobene Verteilungskurve für das in dieser Arbeit analysierte Kollektiv in Abbildung 2 suggeriert zunächst, dass es sich hierbei nicht um eine Normalverteilung des Diagnosealters handelt und jüngere Patienten stärker betroffen sein könnten. Allerdings wird die Diagnose eines Ganglioneuroms weniger häufig im Kinder- und Jugendalter gestellt als bisher vermutet: etwa 2/3 der Patienten befanden sich im Erwachsenenalter.

Unreifere Tumorentitäten der Neuralleiste betreffen überwiegend noch jüngere Patienten (25). Für solche Neuroblastome und Ganglioneuroblastome liegt das mediane Erkrankungsalter bei einem Jahr und zwei Monaten (115). Sie sind

nach Hirntumoren die häufigsten soliden Tumorentitäten im Kindesalter bis zum 15. Lebensjahr (116).

Decarolis et al. zeigten analog, dass das mediane Erkrankungsalter positiv mit einem steigenden Differenzierungsgrad neuroblastärer Tumore korreliert ist (25): die weniger differenzierten Tumore der Neuralleiste (Neuroblastome und Ganglioneuroblastome) treten eher in den Kinderjahren, die höher differenzierten Neoplasien (Ganglioneurome) eher im jungen und mittleren Erwachsenenalter auf.

Das mediane Alter des Einzelfallkollektivs war mit 28 Jahren sehr ähnlich zu dem, dass von Shawa et al. für ein gemischtes Kollektiv (31 Jahre) berichtet worden war (3). Aber auch in den rein adulten Kollektiven von Li, Lee und Xie et al. waren eher jüngere Patienten betroffen (arithmetischer oder medianer Mittelwert von 33,4 bis 35,3) (4,20,30).

Patienten mit einem Ganglioneurom waren damit bei der Erstdiagnose jünger als Patienten mit einem sporadischen Paragangliom/Phäochromozytom (Ganglioneurom: medianes Alter bei Erstdiagnose 31 Jahre, Paragangliom/Phäochromozytom Erkrankungsintervall 40-50 Jahre) (51). Paragangliom/Phäochromozytom-Patienten mit nachgewiesenen genetischen Veränderungen waren wiederum jünger als solche mit sporadisch-aufgetretener Erkrankung (40-50 Jahre, (51)). Diese Beobachtung stützte eine weitere Publikation, die bei Kindern häufiger genetisch veränderte Paragangliome und häufiger extra-adrenale Manifestationen feststellte (52). Eine Stratifizierung des Patientenkollektivs anhand von genetischen Veränderungen ist für Ganglioneurome bisher nicht beschrieben. In Analogie zu der von Pamporaki et al. (52) bei Paragangliomen beschriebenen Verteilung scheinen bei Ganglioneurom-Patienten extra-adrenale Tumore in der Gruppe erwachsener Patienten (>18. Lebensjahr) mit 63,6% seltener zu sein als bei juvenilen Patienten (79,8%).

Geschlechterverteilung

In 8 Arbeiten wurden Aussagen zum Geschlechterverhältnis gemacht. Insgesamt waren 345 Patienten repräsentiert: 157 männliche und 188 weibliche. Das Geschlechterverhältnis zeigte in 4 der Vergleichsarbeiten (3,22,29,30) ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (m:w entsprechend 1:1,2). Mit statistischer Signifikanz ($p < 0,01$) konnte in der hier vorgelegten Promotionsarbeit fest-

gestellt werden, dass weibliche Patienten nicht nur häufiger betroffen, sondern bei der Erstdiagnose auch 5 Jahre jünger waren als ihre männlichen Pendants.

Möglicherweise beruht dieser Effekt auf einem rascheren Zugang weiblicher Patienten zu ärztlicher Diagnostik, da weibliche Patienten eher einen Arzt wegen Beschwerden konsultieren wie in einer Arbeit von McCormick et al. beschrieben wurde (53) und zudem eher in Früherkennungsuntersuchungen eingebunden sind, die zu regelmäßigen ärztlichen Vorstellungen führen.

Klinik

Häufig wird in Literatur-Übersichten verschiedener Publikationen berichtet, dass Ganglioneurome keine klinischen Symptome verursachen und, ähnlich wie Inzidentalome, eher im Rahmen von Routine-Untersuchungen (54) auffallen. Auch pädiatrische Patienten werden zunehmend mehr Ultraschalluntersuchungen unterzogen (55,56), die dann zur weiteren Diagnostik und Diagnose eines Ganglioneuroms führten, obwohl keine Symptome vorlagen.

Insbesondere Ganglioneurome der Nebenniere blieben bei fehlender Hormonproduktion lange unerkannt (57). In einzelnen Fallberichten wurde von großen Tumoren der Nebenniere mit bis zu 13 cm Durchmesser berichtet, die dennoch asymptomatisch geblieben waren (58). Auch in der hier vorgelegten Arbeit konnten solche Fälle bestätigt werden: nur 29,7% aller symptomatischen Ganglioneurome befanden sich in der Nebenniere und umgekehrt wiesen 41,8% aller beschwerdefreien Patienten eine Tumor-Lokalisation in der Nebenniere auf.

Im Einzelfall-Kollektiv der vorliegenden Arbeit wurde ein Überwiegen klinisch auffälliger Patienten (76% der untersuchten Fälle) beobachtet. Für diese deutliche Abweichung von den bisherigen Angaben können mehrere Gründe entscheidend sein. Zum einen könnte der Publikationsbias eine wichtige Rolle spielen: außergewöhnliche Fälle wie große Ganglioneurome im Kopf-Hals-Bereich, an der Wirbelsäule mit konsekutiven Fehlbildungen, die Transformation eines Ganglioneuroms in ein malignes Neuroblastom (35) oder in einen malignen peripheren Nervenscheidentumor (59) werden vermutlich bevorzugt veröffentlicht. Die Patienten, über die berichtet wird, dürften gleichfalls häufiger symptomatisch geworden sein und deshalb medizinische Hilfe in Anspruch genommen haben.

Deutlich seltener wurden dagegen Fälle von dezidiert asymptomatischen Patienten publiziert (56,60).

Patienten, die zum Kollektiv der vorliegenden Arbeit gehören, litten in der Mehrzahl unter Symptomen, die sich in 7 Kategorien einordnen ließen. Symptome, die nicht kategorisiert werden konnten, wurden unter der achten Rubrik „Sonstige“ subsummiert. Zu dieser Kategorie wurden Beschwerden wie Husten (61), Dyspnoe (62) oder auch ein Cushing-Syndrom durch ein ACTH-produzierendes Ganglioneurom (63) gezählt, die zweifelsfrei mit dem Ganglioneurom in Zusammenhang standen. Diese Symptome kamen jedes für sich so vereinzelt in den Fallberichten vor, dass keine eigene, spezifischere Kategorie für sie etabliert werden konnten.

Im Gegensatz zu diesem Standpunkt berichteten einige Autoren Ganglioneurome ausdrücklich als asymptomatisch, die in dieser Arbeit als symptomatisch gewertet worden wären. Exemplarisch sei die Arbeit von Sia et al. (64) genannt, die von einem Patienten mit Skoliose und thorakalem Ganglioneurom berichtet. Obwohl einige Arbeiten existieren, die den Zusammenhang zwischen einer Skoliose und einem paravertebralen Ganglioneurom als deren Ursache beschreiben (65-68), werteten Sia et al. dieses Ganglioneurom als asymptomatisch, da keine Beschwerden außer der Wirbelsäulendeformation bei der Erstdiagnose bestanden.

Teilweise wurden die Symptome in den Vergleichsarbeiten auch noch weiter aufgeschlüsselt. Allerdings waren hier in der Summe viele verschiedene Einzelkategorien erhoben worden, die nicht miteinander verglichen werden konnten. Beispielsweise war das Symptom „Husten“ in der Arbeit von Georger et al. mit 22,2% auffällig hoch, fand sich aber in keiner weiteren Veröffentlichung überhaupt genannt.

Informationen zur Dauer der Symptome konnten den Vergleichsarbeiten nicht entnommen werden. Für die hier vorgelegte Arbeit konnten Daten von 128 symptomatischen Patienten zur Dauer der Symptome ausgewertet werden: $\frac{3}{4}$ der Patienten litten seit mehr als 4 Wochen unter den Symptomen, häufig sogar jahrelang. Dieses Bild eines überwiegend chronischen Verlaufs passt zur langsamen Wachstumstendenz der Ganglioneuroms.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren, die keine Schnittbildgebungen (Sonographie, konventionelle Röntgen- und Szintigraphie-Untersuchungen) umfassen, fungieren in der onkologischen Diagnostik zumeist als Screening-Untersuchungen, da häufig erst eine Darstellung des jeweiligen Tumors in CT oder MRT Hinweise zur Dignität (z.B. Gefäß- und Umgebungsinvasion) liefert (69,70). Ausgenommen sind hier endo- oder kontrastmittel-sonographische Verfahren, die umgekehrt unspezifische Befunde der CT- oder MRT-Schnittbildgebung weiter klären können (71).

In CT- und MRT-Untersuchungen, die in den Einzelfallberichten näher ausgeführt wurden, wurden Ganglioneurome als häufig oval und scharf begrenzt beschrieben. In den CT-Darstellungen ohne Kontrastmittel war die Abschwächung der durchtretenden Strahlung gering bis mittelgradig, die Kontrastmittelaufnahme variierte. In 25 bis 43% (72), (73) konnten Verkalkungen beobachtet werden. In MRT-Untersuchungen imponierten Ganglioneurome in T1-Wichtungen als hypo- und in T2-Wichtungen als hyperintens (73,74). Sollten Tumore der Nebenniere die o.g. Kriterien erfüllen, muss auch die Differential-Diagnose eines Ganglioneuroms diskutiert werden (75).

In der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit wurde in der Mehrzahl der Fälle (86,5%) mindestens eine radiologische Schnittbildgebung durchgeführt, wobei CT- gegenüber MRT- Untersuchungen favorisiert wurden. Dennoch wurden in einem Drittel der Fälle präoperativ sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung durchgeführt, bevor die histologische Diagnose gesichert wurde. Dieser Umstand könnte zeigen, dass die radiologischen Eigenschaften in der Schnittbildgebung als nicht hinreichend spezifisch angesehen werden.

Nach bisheriger Lehrmeinung gibt es in der radiologischen Diagnostik keine bildmorphologischen Unterschiede zwischen Neuroblastomen, Ganglioneuroblastomen und Ganglioneuromen. Auch nicht-tumoröse Raumforderungen wie Abszedierungen (besonders prävertebral) können wie vom sympathischen Grenzstrang ausgehende Neuroblastome imponieren (114). Dem widersprechend existiert eine Veröffentlichung, die eine hohe Korrelation zwischen der histologischen Diagnose Ganglioneurom und den radiologischen Eigenschaften zu belegen versucht (76), sich hierzu aber nur auf 10 Fälle stützen konnte.

Die weiter oben bereits beschriebenen radiomorphologischen Kriterien wurden auch in einigen der untersuchten Einzelfallberichte angegeben. Bildmorphologische Kriterien für Ganglioneurome mit höherer Spezifität konnten aus den Daten des Einzelfall-Kollektivs nicht abgeleitet werden. Eine weitere Annäherung zur Klärung der Dignität einer Geschwulst kann ggf. mittels I-MIBG oder FDG-PET-CT-Untersuchung erfolgen.

In einer Arbeit von Cardona et al. (77) wurden neurogene Tumore (MPNST, Schwannome, Neurofibrome) anhand der quantifizierten ^{18}F -Fluordesoxyglukose-Aufnahme in benigne und maligne differenziert. Hier zeigte sich, dass die Tracer-Aufnahme (Standard uptake value, SUV) zwar bei allen Tumoren vorhanden, bei den malignen jedoch signifikant höher war (SUV bei MPNST median 2,9; bei Fibromen und Schwannomen median 1,1; $p < 0,001$).

Die errechnete Sensitivität der FDG-PET-CT für die Patientenkohorte dieser Arbeit lag bei 89,0% (83,3% für reine Ganglioneurome) basierend auf Daten aus 19 Arbeiten. Allerdings waren in diesen Fällen keine absoluten Zahlen für die Aufnahme angegeben, sondern nur eine PET-Positivität berichtet worden.

Trotz ihres langsamen Wachstums und benignen Charakters scheinen Ganglioneurome einen ausreichend hohen Glukose-Umsatz zu bieten, um sie auf diese Art detektieren zu können. Einzelfälle mit sehr hoher ^{18}F -Fluor-Desoxyglukose-Aufnahme wurden ebenfalls beschrieben (78). Für eine weitere Differenzierung von Ganglioneuromen durch die SUV-Quantifizierung standen in den Einzelfallberichten nicht genügend Daten zur Verfügung.

Aus den Fallberichten konnten keine Daten zur Spezifität der bildgebenden Diagnostik in Hinsicht auf die Detektion von Ganglioneuromen entnommen werden, da bei Einzelfällen keine Angaben zu richtig-negativen Testergebnissen gemacht wurden. Generell muss erwähnt werden, dass auch Entzündungsprozesse und andere Tumorentitäten zu einer FDG-Aufnahme in das Gewebe führen können.

Für die I-MIBG-Szintigraphie konnte in dieser Arbeit eine Sensitivität von 52,0% für alle Lokalisationen (intra- und extra-adrenal) errechnet werden. Hier waren die Tracer-positiven Neoplasien zur einen Hälfte reine Ganglioneurome und zur anderen Hälfte Komposit-Tumoren. Für Komposit-Tumore lag der Wert deutlich höher (81,3%).

Decarolis et al. beschrieben bei der Diagnostik von Ganglioneuromen eine Sensitivität von 24,5%. Der Wert stieg bei der Diagnostik der unreiferen, gemischten Ganglioneuroblastome (GNB intermixed) bis auf 61,1% und dann bei den unreifsten nodulären Ganglioneuroblastomen und Neuroblastomen auf 89,6% (25). Es könnte daher gefolgert werden, dass auch bei Neuralleistentumoren die erhöhte Katecholamin-Produktion positiv der Sensitivität der I-MIBG-Diagnostik und negativ mit dem Differenzierungsgrad korreliert ist.

In einer Arbeit von Melzer et al. wurden Neuroblastome in Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität von I-MIBG- und FDG-PET-Diagnostik untersucht: hier lag die Sensitivität der I-MIBG mit 50,0% deutlich niedriger. Die Sensitivität der FDG-PET-CT lag im Vergleich zu I-MIBG mit 78,0% deutlich höher, interessanterweise aber nicht so hoch wie in der Patientenkohorte der hier vorgelegten Arbeit, die benignere Tumore umfasste, die nur in 15,8% Hormone produzierten (79).

Die I-MIBG-Szintigraphie kann im Fall einer positiven Tracer-Aufnahme auf das Vorliegen einer Paragangliom-Komponente hinweisen, da das Verfahren in diesen Fällen deutlich sensitiver ist als für reine Ganglioneurome, unabhängig von der Lokalisation des Tumors. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Phäochromozytomen/Paragangliomen, mit extra-adrenaler Lage eine deutlich niedrigere Sensitivität (56,0 - 75,0% für Paragangliome und 85,0 - 88,0% für Phäochromozytome (80)).

Tumorlokalisation

Die Analyse der jeweiligen Lokalisationsverteilungen ergab ein heterogenes Bild: exemplarisch variierten die Prozentangaben für thorakale Ganglioneurome zwischen 13% (diese hier vorgelegte Arbeit) und 58% in einer Studie mit juvenilen Patienten (29). Möglich wäre daher durchaus, dass jüngere Patienten häufiger von thorakalen Ganglioneuromen betroffen sind. Die 4 Arbeiten mit adulten Patienten (3,4,20,30) untersuchten nur Ganglioneurome der Nebenniere, und konnten daher keine Informationen hierzu beitragen.

In der Analyse der Kohortendaten der hier vorgelegten Arbeit ergab sich, dass von 47 Patienten mit thorakalen Ganglioneuromen 26 unter 18 (55,3%) und 21 über 18 Jahre alt waren (44,7%). Das mittlere Alter der Patienten mit thorakalen Tumoren lag bei 22,2 Jahren (Standardabweichung 19,3 Jahre) und war somit

niedriger als das des Gesamt-Kollektivs (31,0 Jahre, Standardabweichung 1,6 Jahre). Anders formuliert waren 20,0% der unter 18-Jährigen von thorakalen Tumoren betroffen, während es in der Gruppe über dem 18. Lebensjahr nur 8,7% waren.

Obgleich in vielen Publikationen mit Literaturüberblick immer wieder die Tumor-Verteilung auf anatomische Räume erwähnt wird, konnten hierzu keine Angaben aus den Fallserien zum Vergleich herangezogen werden, da auf diese vollständig verzichtet worden war. Weiter ist anzumerken, dass die Einteilung in diese Räume stark vom jeweiligen Untersucher abhängig ist. Auch wenn diese Zahlen weiterhin kursieren, muss ihre Relevanz jedoch in Zweifel gezogen werden.

Tumorgröße

Jüngere Patienten zeigten in den juvenilen Fallserien ein größeres Tumorumfugen. Der maximale Tumordurchmesser in der hier vorgestellten Kohorte aus Einzelfällen war hingegen bei Patienten unter 18 Jahren kleiner als bei erwachsenen Patienten (18,0 vs 33,0 cm). Dieser Umstand wäre mit einem langsamen Tumorumfugen vereinbar.

Die Größe scheint hingegen keine Aussage über eine Hormonproduktion zuzulassen, wie noch von Georger et al. (1) in ihrer Kohorte festgestellt wurde. Während Georger et al. ein signifikant größeres Tumorumfugen bei Ganglioneuromen mit hormoneller Aktivität beobachteten, konnte in der hier vorliegenden Arbeit kein bedeutender Größenunterschied zu den nicht-hormonell aktiven Neoplasien festgestellt werden ($p=0,376$). Im Gegensatz zu Ganglioneuromen besteht bei Paragangliomen/Phäochromozytomen eine positive Korrelation zwischen der Tumorgöße und den Metanephrin- und Normetanephrin-Werten in Plasma oder Urin (81,82).

Histologie

Die Einordnung neuroblastärer Tumore erfolgt nach der International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC), die maßgeblich von Shimada und Joshi in den Jahren 1984, 1992 und 1999 erarbeitet wurde (16,83,84). Auch hier sind durch die verschiedenen Revisionen Unschärfen der pathologischen Diagnosen möglich. Beispielsweise wurde die letzte Revision von 1999 laut De Bernardi et

al. nicht in die Arbeit von Georger et al. aufgenommen (1,22). Eine dauernde Aktualisierung der pathologischen Diagnosen bei Arbeiten, die mehrjährige Zeiträume auswerten, wäre nur über das Instrument der Referenz-Pathologie zu einem bestimmten Stichtag möglich. Umso mehr gilt das für ältere Einzelfallberichte, deren histologische Ergebnisse als gegeben angenommen werden mussten und auf denen die hier vorgelegte Arbeit fußt. Unschärfen bei der histologischen Diagnose können daher nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Metastasierung und maligne Transformation

In verschiedenen Publikationen wird berichtet dass unreife Neoplasien wie Neuroblastome und Ganglioneuroblastome sowohl unter dem Einfluss von (radio-)chemotherapeutischen Agentien als auch spontan in Ganglioneurome differenzieren können (85).

Neuroblastome und Ganglioneuroblastome besitzen als maligne Tumoren die Fähigkeit zu invasivem Wachstum und Metastasierung. Es wurde berichtet, dass auch die entstandenen Metastasen unter dem Einfluss der Behandlung in Ganglioneurome ausdifferenzieren können und so sekundär zu Ganglioneurom-Manifestationen an den verschiedensten Orten führen können (86,87).

Desweiteren wurden Ganglioneurome auch noch lange Zeit (über 20 bzw. 52 Jahre) nach abgeschlossener Initialtherapie eines Neuroblastoms diagnostiziert (88,89).

Ob die gegenüber Neuroblastomen und Ganglioneuroblastomen besser differenzierten Ganglioneurome ein Potential zur Filiarisierung haben, konnte bisher in der Literatur noch nicht schlüssig belegt werden. Aus onkologischer Sicht würde man dieses Potential eher bei der Untergruppe der reifenden (maturing) Ganglioneurome vermuten, da diese Untergruppe per definitionem noch unreife, blastäre Zellen wenn auch in einem geringen Ausmaß enthält. Zwei Arbeiten konnten identifiziert werden, in denen eine hepatische Metastasierung durch ein reifendes (maturing) Ganglioneurom (90) und eine Lymphknotenfiliarisierung durch ein reifes (mature) Ganglioneurom (91) beschrieben wurden. Besonders bemerkenswert an den beiden letzten Arbeiten ist die Tatsache, dass hier – im Gegensatz zu den zuvor zitierten Arbeiten (exemplarisch: Miura et al. (36), Das Gupta et al. (2)) – zuvor keine chemotherapeutische Behandlung der Patienten stattgefunden hatte.

Ob reifende gegenüber reifen Ganglioneuromen ein höheres Risiko zur Metastasierung aufweisen, muss in weiteren Arbeiten untersucht werden. Für diese und auch weitere Fälle (39,40,46), die metastasierte Ganglioneurome beschrieben haben, wäre die spontane Ausreifung einer unreiferen, metastasierten aber asymptomatischen und daher noch nicht diagnostizierten Tumorentität wie ein Neuroblastom oder Ganglioneuroblastom pathophysiologisch denkbar. Im Gegensatz hierzu existieren auch einige Arbeiten, die das Potential zur malignen Dedifferenzierung von Ganglioneuromen annehmen, wie erstmals von Ricci et al. (92) oder auch von Chardevérain et al beschrieben (41). In einer Literaturübersicht von Mow et al. wurden 9 Fälle im Zeitraum zwischen 1986 und 2014 zusammengefasst (15). Ganglioneurome hatten sich hiernach zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST) dedifferenziert und beide Tumorentitäten waren in den histologischen Untersuchungen nebeneinander nachgewiesen worden.

Typischerweise treten maligne Nervenscheidentumore (ohne gleichzeitiges Vorliegen eines Ganglioneuroms) vermehrt bei Patienten mit der Diagnose einer Neurofibromatose-1 auf (ca. 4,6-13% (93)). In den 4 Fällen, die für diese Arbeit analysiert wurden und in der Erstbeschreibung durch Ricci, bestand allerdings keine Neurofibromatose-1-Assoziation (15,92).

Auch in der Arbeit von Shawa et al. (3) wurde ein Fall berichtet, in dem ein adrenales Ganglioneurom mutmaßlich in einen malignen peripheren Nervenscheidentumor übergegangen war. Obwohl sich die Autoren dieser Arbeit anders äußerten, wäre auch die Möglichkeit einer Komposit-Geschwulst de novo zu diskutieren. Hier können histologische Untersuchungen allein keine vollständige Klärung der Pathogenese erbringen.

Alle weiteren Vergleichsarbeiten konnten in ihrem Nachbeobachtungszeitraum keine maligne Transformation ausmachen. Sanchez-Galan et al. diskutierten, ob die Transformation so langsam voranschreitet, dass sie in den kurzen Zeiträumen, die die meisten Fallserien übersahen, nicht erfasst werden konnten (21).

Als Beleg für die Möglichkeit einer malignen Transformation werden häufig die immer gleichen Arbeiten zitiert (35,37,90,94,95). Vor diesem Hintergrund muss ein Restrisiko für die Transformation eines Ganglioneuroms in eine maligne Tumorentität, insbesondere vermutlich in einen malignen peripheren Nerven-

scheidentumor angenommen werden. Ob die Zweitkomponente bei Kompositumoren zusätzlich einen Einfluss auf eine maligne Dedifferenzierung hat, bleibt weiter zu klären.

Hormonproduktion

Von hormon-sezernierenden Ganglioneuromen (16,1% aller Ganglioneurome) wurden zum größten Teil (82,8% der Fälle) Katecholamine produziert. Viel seltener war die Produktion von VIP (6,9%), Androgen (3,5%), ADH, Aldosteron und Gastrin (jeweils 1,7%), die auch für Phäochromozytome beschrieben worden sind (96-99).

Interessanterweise lagen in der Hälfte der Fälle mit nachgewiesener Katecholamin-Sekretion reine Ganglioneurome und in der anderen Hälfte Kompositgeschwulste vor.

Ebenfalls unerwartet war, dass hormonproduzierende Ganglioneurome – im Gegensatz zu hormonproduzierenden Phäochromozytomen - nicht zu einem vermehrten Auftreten von Symptomen führten ($p=0,60$)(100). Einschränkend muss angemerkt werden, dass aus den untersuchten Fallberichten nicht genügend Informationen über die konkreten Katecholamin- oder Metanephrin-Konzentrationen in Blut und Urin erhalten werden konnten: häufig waren nur qualitative Angaben vorhanden (Nachweis in Serum und/oder Urin: ja oder nein). Denkbar wäre daher, dass Ganglioneurome im Vergleich zu Paragangliomen/Phäochromozytomen zu deutlich geringen Katecholamin-Konzentrationen und daher subklinischen Verläufen führten.

Assoziation mit genetischen Erkrankungen

Im Gegensatz zu Phäochromozytomen/Paragangliomen (z.B. von-Hippel-Lindau-Syndrom, MEN, Neurofibromatose) (101) ist ein innerhalb von Familien gehäuftes Auftreten oder eine Assoziation mit hereditären Syndromen bei Ganglioneuromen sehr selten ($<1\%$)(102). Ganglioneurome können aber im Tierversuch durch eine Aktivierung des RET-Protoonkogens induziert werden, das u.a. bei MEN2-Syndromen überaktiv ist (103). Analoge Fälle im Zusammenhang mit MEN-Syndromen sind auch für Menschen beschrieben worden (104,105). Auch bei Shawa et al. (3) wurde von einem Patienten mit einer MEN2A-Erkrankung (zusätzlich medulläres Schilddrüsenkarzinom) berichtet.

Eine Assoziation von Ganglioneuromen mit Neurofibromatose und Hämangiomatose wurde ebenfalls in Einzelfällen berichtet (106-108).

Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte bei 5,4% der Patienten eine Neurofibromatose-1 und bei 1,4% der Betroffenen ein MEN2-Syndrom nachgewiesen werden.

Der Anteil der Patienten mit MEN2-Syndromen im Kollektiv dieser Dissertationsschrift ist damit wesentlich höher als in der Normalbevölkerung. MEN2A und B treten jeweils bei einem von 50.000 Menschen auf (115). Hochgerechnet wäre die Frequenz für das untersuchte Kollektiv 273 Mal höher für MEN2A- und 409 mal höher für MEN2B-Syndrome.

Auch bei der Neurofibromatose-1 ist der Anteil betroffener Patienten unter den Ganglioneurom-Patienten mit umgerechnet 2732 pro 50.000 Einwohner deutlich höher als in der Normalbevölkerung mit 15 bis 20 Patienten pro 50.000 Einwohner (115). Bezogen auf das analysierte Kollektiv bestand somit ein erhöhtes Risiko für Ganglioneurom-Patienten gleichzeitig an einem hereditären Multitumor-Syndrom zu leiden.

Beobachtet wurde mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$) eine auffällige Häufung von Komposit-Geschwulsten bei Patienten mit Neurofibromatose-1 bzw. MEN2-Syndrom: der Anteil an Komposit-Geschwulsten war bei genetischem Syndrom im untersuchten Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit mehr als 4 mal so hoch wie in der Patientengruppe ohne ein hereditäres Syndrom. Zum größten Teil (9 von 11 Fällen entsprechend 81,8%) handelte es sich bei der Zweitkomponente um ein Phäochromozytom/Paragangliom.

Genetische Veränderungen im Tumorgewebe selbst wurden in den identifizierten Publikationen nicht untersucht. Für die Zukunft könnten genetische Untersuchungen aber auch in Diagnostik und Therapie des Ganglioneuroms eine Rolle spielen. Wie einige Veröffentlichungen nahelegen, sind der Tyrosinkinase-Rezeptor ERBB3 und der Transkriptionsfaktor GATA3 in Ganglioneuromen häufig überexprimiert (57,109,110). Die GATA3-Expression könnte vielleicht bei der Abgrenzung von Ganglioneuromen gegen andere Tumore helfen, wie es bei Brust- und Urothelkarzinomen bereits Praxis ist (111). Im Patientenkollektiv, das für die hier vorgelegte Arbeit untersucht wurde, wurde von dieser Möglichkeit noch kein Gebrauch gemacht, so dass hierzu keine weiteren Aussagen möglich sind.

Eine Disposition zur Entwicklung neurogener Tumore wurde mit Deletion der Gene NCAM1 und CADM1 auf Chromosomabschnitt 11q in Zusammenhang gebracht (Shihama et al. (112)). Eine Amplifikation des MYCN-Gens, welche häufig bei Neuroblastomen beobachtet wird, scheint bei Ganglioneuromen hingegen keine Rolle zu spielen (1). Das seltene Auftreten und der zumeist benigne Verlauf von Ganglioneurom-Erkrankungen könnten Gründe dafür sein, dass genetische Untersuchungen bisher noch selten durchgeführt werden. Zudem scheint eine familiäre Prädisposition möglich, aber sehr selten zu sein, wie Claviez et al. untersuchten (113). In den für diese Arbeit untersuchten Einzelfall-Berichten fehlten Informationen zur genetischen Diagnostik.

Operative Versorgung

Auch wenn es sich bei Ganglioneuromen um nahezu ausschließlich benigne Läsionen handelt, werden üblicherweise Eingriffe zur Resektion nach den Maßstäben der onkologischen Chirurgie durchgeführt, da alle prä-operativen diagnostischen Maßnahmen nach derzeitigem Stand die Dignität nicht sicher voraussagen können. Ein Tumor kann – wie auch für die Einzelfallkohorte dieser Arbeit beschrieben – verschiedene Tumoranteile mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden enthalten. Auch eine prä-operative Feinnadelbiopsie könnte daher falsch-negative Befunde liefern und so im ungünstigsten Fall den malignen Anteil einer Geschwulst nicht nachweisen. Die Revision pathologischer Diagnosen in den Arbeiten von De Bernardi (21,2%) und Retrosi (16,7%) könnte diesen Umstand belegen (22,29).

Bei Bestätigung des histologischen Befundes eines Ganglioneuroms ist es zwar unwahrscheinlich, dass es zu einem Rezidiv bzw. tumor-bedingten Beschwerden kommt (29).

Ein operativer Eingriff erscheint auch dann vorteilhaft, wenn keine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden kann: die Ergebnisse der Arbeit von Decarolis et al. legen nahe, dass das ereignisfreie Überleben (event-free-survival, EFS) bei Patienten mit einem Tumor-Rest von weniger als 2 cm im größten Durchmesser dem von Patienten mit kompletter Resektion gleichkommt (25). Diese Überlegungen beziehen sich allerdings nur auf Ganglioneurome ohne weitere Tumorentität.

Bei zusätzlicher maligner Komponente ist es wichtig, deren histologischen Befund für die operative Versorgung in Betracht zu ziehen: gegebenenfalls ist eine Reduktion der Tumormasse dann nicht ausreichend.

Eine Arbeit von Anderson et al. (114) aus dem Jahr 2013 ermittelte nach einer Metaanalyse unter Einschluss von 16.424 Patienten eine allgemeine Komplikationsrate von 14,4% bezogen auf alle möglichen chirurgischen Eingriffe. Retrosi et al. diskutierten vor dem Hintergrund einer deutlich höheren post-operativen Komplikationsrate von 30%, ob Ganglioneurome als benigner Tumor überhaupt primär chirurgisch versorgt werden sollten. Hierzu muss angemerkt werden, dass Retrosi Arbeit (19) mit 58,3% die höchste Quote an Ganglioneuromen im Thorax-Bereich enthielt. Im Vergleichskollektiv der hier vorgelegten Arbeit waren thorakale Eingriffe mit einer post-operativen Komplikationsrate von 18,0% mit dem zweithöchsten Risiko nach Eingriffen im Kopf-Hals-Situs behaftet. Daher erscheint die gesamte Komplikationsrate in der Untersuchung von Retrosi et al. mit 30% sehr hoch. Dieser Wert entspricht etwa der Komplikationsrate von 32,2%, die in der Auswertung der Einzelfallberichte dieser Arbeit nach Eingriffen im Kopf-Hals-Situs (besonders häufig: Horner-Syndrom) aufgetreten waren und so den komplikationsträchtigsten Eingriffsort darstellten.

Kumulativ lag die post-operative Komplikationsrate nur bei 9,6% und damit noch unter dem Wert, der von Anderson et al. beschrieben wurde (114). Zwar gingen in diese Quote keine Hochrisiko-Eingriffe an Herz oder zentralem Nervensystem ein, dennoch kann der Eingriff zur Entfernung eines Ganglioneuroms auf Basis der o.g. Zahlen im Allgemeinen als sicher gelten: bei Entfernung eines adrenalen Ganglioneuroms lag das Risiko unter 1%. Einem abwartenden, konservativen Vorgehen wie von Retrosi et al. (19) und Sanchez-Galan et al. (21) diskutiert, stehen die folgenden Argumente entgegen:

- relativ niedrige Komplikationsrate nach chirurgischem Eingriff in Abhängigkeit vom Tumorlokus
- keine sichere Diagnose durch prä-operative Bildgebung und (falschnegative, unrepräsentative) histologische Sicherung (z.B. via Feinnadelbiopsie)
- Restrisiko der malignen Entartung
 - durch verbliebene Neuroblastom- oder Ganglioneuroblastom-Anteile des Tumors bei unvollständiger Resektion

-
- durch Transformation/Dedifferenzierung von Ganglioneuromen selbst
 - Tumorrest unter 2 cm mit ähnlichem Ereignis-freiem Überleben (Event-Free-Survival) wie bei vollständiger Resektion (R0)
 - auch verdrängendes Wachstum kann zu bleibenden Organdysfunktionen führen (z.B. Nervenausfälle, Kompression von Organen mit konsekutivem Funktionsausfall).

Auch Retrosi et al. sowie Sanchez-Galan et al. befürworten daher am Ende ihrer Diskussion den operativen Ansatz in der Therapie des Ganglioneuroms (19,21).

Die Rate von Resektionen mit verbliebenem makroskopischem Tumorrest war in dem für die hier vorgelegte Arbeit analysierten Kollektiv mit knapp 10% wesentlich geringer als in den Kollektiven von Georger (1) und Retrosi (18) und sogar niedriger als die von Sanchez-Galan (20) angegebenen 16,7%. Möglicherweise spielt hier die hohe Rate thorakaler Ganglioneurom-Manifestationen in den pädiatrischen Arbeiten eine Rolle (Retrosi et. al 58,35%; Sanchez-Galan et al. 45,8%; Georger et al. 37,5%). Im Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit waren nur 47 von 366 Patienten von thorakalen Ganglioneuromen betroffen, entsprechend einer Quote von 12,8% und so deutlich seltener vertreten als in den oben angeführten pädiatrischen Kollektiven.

5. Zusammenfassung

Ganglioneurome sind aufgrund ihrer Seltenheit bisher nur in Einzelfallberichten, Fallserien und Registerauswertungen – zumeist getrennt nach Kindern und Erwachsenen – beschrieben worden. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, Ganglioneurome anhand eines größtmöglichen Patientenkollektivs besser zu charakterisieren. Mit Hilfe einer systematischen Literatur-Recherche wurden 366 Patienten identifiziert, die das bisher größte untersuchte Kollektiv darstellen. Anhand dieser Kohorte ließ sich zeigen, dass Ganglioneurome nicht wie bisher angenommen zum Großteil nur ältere Kinder (Schulkinder, ab dem 7. Lebensjahr), sondern auch erwachsene Patienten betreffen. Das mediane Diagnosealter war 28 Jahre (Intervall 0 bis 93 Jahre) und nur 35,5% der Patienten waren bei der Erstdiagnose unter 18 Jahre alt. Am häufigsten traten Ganglioneurome im Abdomen/Becken-Bereich auf (61,0%), je zur Hälfte intra- und extra-adrenal (30,0% und 31,0%). Zweithäufigste Manifestation waren Ganglioneurome im Kopf-Hals- (17,0%) und Thorax-Bereich (13,0%). Ganglioneurome waren bei der Erstdiagnose relativ groß (Median 6,0 cm; Intervall: 0,2 – 33,0 cm). Wie bereits in einigen kleineren Kohorten beobachtet wurde, zeigte sich eine signifikante Präferenz für das weibliche Geschlecht (61,7%). Die Patientinnen waren bei Erstdiagnose 5 Jahre jünger als betroffene Männer. Entgegen der bisherigen Auffassung basierte die Diagnose der meisten Patienten auf tumor-bedingten Symptomen (75,7%), vorwiegend „Schmerz“ (35,4%) und „Raumforderung“ (11,1%). Zwischen dem Auftreten von allgemeinen Symptomen und Tumorgröße oder Hormonproduktion konnte kein Zusammenhang hergestellt werden. Erhöhter Blutdruck trat in 17 von 25 Fällen bei einer Tumor-Lokalisation innerhalb der Nebenniere auf. Von diesen 17 Tumoren produzierten 10 Katecholamine. Ein Anteil von 79,0% der Tumore war histologisch als reines Ganglioneurom beschrieben worden. In 4,0% bestand der anamnestische Verdacht, dass sich das Ganglioneurom aus einer anderen Tumorentität entwickelt haben könnte. Siebzehn Prozent waren zusammengesetzte Tumore, wovon 13% eine Zweitkomponente aus der Neuralleiste enthielten (Komposit-Tumore). Komposit-Tumore traten signifikant häufiger in der Nebenniere als in anderen Körperregionen auf, führten aber nicht zu vermehrten Symptomen. Sie

wurden vor allem bei älteren Patienten diagnostiziert (im Mittel $44,7 \pm 3,1$ vs. $29,0 \pm 1,2$ Jahre). Zusammengesetzte Tumore traten signifikant häufiger bei Patienten mit Neurofibromatose-1 (NF1) oder MEN2 auf. Hormone wurden insgesamt nur selten sezerniert (16,1%), dann vorwiegend Katecholamine (82,8%). Die Katecholamin-Sekretion ging in etwa der Hälfte der Fälle mit einer Paragangliom-Komponente einher. Die Sekretion von VIP, ADH, Androgenen, Aldosteron oder ACTH wurde nur sehr selten berichtet. Die prä-operative Sicherung der Diagnose ist aufgrund fehlender spezifischer bildmorphologischer Abgrenzung gegen malignere Entitäten (Neuroblastom, Ganglioneuroblastom, Paragangliom), die auch als Zweitkomponente vorliegen und dem bioptischen Nachweis entgehen können, nicht möglich. Eine positive Tracer-Aufnahme in der I-MIBG-Szintigraphie korrelierte mit dem Nachweis einer Katecholamin-Produktion. Bei einer Operationsquote von 93,4% traten in 9,9% postoperative Komplikationen auf. Am komplikationsreichsten waren Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich (32,2%) und Thorax (18,0%).

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass Ganglioneurome durchaus nicht nur Kinder, sondern auch erwachsene Patienten betreffen können und Frauen häufiger und früher zu erkranken scheinen. Die Symptome, die zur Erstdiagnose führen sind zum größten Teil unspezifisch. Ein arterieller Hypertonus tritt vermehrt bei Nebennierenlokalisation auf. Dann ist auch das Vorliegen einer Zweitkomponente, die Sekretion von Katecholaminen und damit die I-MIBG-Avidität wahrscheinlicher als bei anderen Manifestationsorten. Die Wahrscheinlichkeit eines Komposit-Tumors ist bei Vorliegen von Multi-Neoplasie-Syndromen wie NF1 oder MEN2 deutlich erhöht.

6. Literaturverzeichnis

1. Georger B, Hero B, Harms D. Metabolic Activity and Clinical Features of Primary Ganglioneuromas. *Cancer*. 2011 Feb 11;(91):1905–13.
2. DasGupta S, Das RN, Mishra PK, Chatterjee U, Datta C. Metastatic ganglioneuroma: a misnomer. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014 Jul;57(3):445–6.
3. Shawa H, Elsayes KM, Javadi S, Morani A, Williams MD, Lee JE, et al. Adrenal ganglioneuroma: features and outcomes of 27 cases at a referral cancer centre. *Clin Endocrinol*. 2013 Sep 18;80(3):342–7.
4. Xie J, Dai J, Zhou W-L, Sun F-K. Adrenal Ganglioneuroma: Features and Outcomes of 42 Cases in a Chinese Population. *World J Surg*. 2018 Jan 30;91:1905.
5. Götz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 Oct;6(10):777–88.
6. Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, et al. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci*. 2006 Jun 14;26(24):6627–36.
7. Hartenstein V, Stollewerk A. The evolution of early neurogenesis. *Dev Cell*. 2015 Feb 23;32(4):390–407.
8. Huber K, Kalcheim C, Unsicker K. The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest. *Auton Neurosci*. 2009 Nov 17;151(1):10–6.
9. Saito D, Takase Y, Murai H, Takahashi Y. The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science*. 2012 Jun 22;336(6088):1578–81.
10. Shtukmaster S, Schier MC, Huber K, Krispin S, Kalcheim C, Unsicker K. Sympathetic neurons and chromaffin cells share a common progenitor in the neural crest in vivo. *Neural Dev*. 2013 Jun 18;8:12.
11. Furlan A, Dyachuk V, Kastrić ME, Calvo-Enrique L, Abdo H, Hadjab S, et al. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*. 2017 Jul 7;357(6346).
12. Evans AE, Gerson J, Schnauffer L. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1976 Nov;44:49–54.
13. Raaf JH, Cangir A, Luna M. Induction of neuroblastoma maturation by a new chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10(3):275–82.
14. Ogita S, Tokiwa K, Arizono N, Takahashi T. Neuroblastoma: Incomplete

- Differentiation on the Way to Maturation or Morphological Alteration Resembling Maturity. *Oncology*. 2004 Jul 1;45(3):148–52.
15. Mow TC, Navadgi S, Jackett L, Galloway S, Banting S. Malignant peripheral nerve sheath tumour arising de novo from ganglioneuroma. *Pathology*. Elsevier; 2015 Oct 1;47(6):595–8.
 16. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*. 1984 Aug;73(2):405–16.
 17. Beckwith JB, Martin RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. *Journal of Pediatric Surgery*. 1968 Feb;3(1):106–10.
 18. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK. Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer*. 1974 Nov;34(5):1706–11.
 19. Retrosi G, Sebire NJ, Bishay M, Kiely EM, Anderson J, De Coppi P, et al. Brain lipid-binding protein: a marker of differentiation in neuroblastic tumors. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011 Jun;46(6):1197–200.
 20. Li J, Yang LH, Li LM. Diagnosis and treatment of 29 cases of adrenal ganglioneuroma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May 3;17:1110–3.
 21. Sánchez-Galán A, Barrena S, Vilanova-Sánchez A, Martín S, Lopez-Fernandez S, García P, et al. Ganglioneuroma: To Operate or Not to Operate. *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Jan 27;24(01):025–30.
 22. De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, Granata C, Rizzo A, Conte M, et al. Retrospective Study of Childhood Ganglioneuroma. *JCO*. 2008 Apr;26(10):1710–6.
 23. Okamoto C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: A report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct;53(4):563–9.
 24. Sgourakis G, Lanitis S, Karaliotas C. Electronic Clinical Challenges and Images in GI. *YGASt*. Elsevier Inc; 2010 Oct 1;139(4):e5–e7.
 25. Decarolis B, Simon T, Krug B, Leuschner I, Vokuhl C, Kaatsch P, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer*. 2016 Jul 27;16:542.
 26. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2002 Jul;22(4):911–34.
 27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):e123–30.

28. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUOROM Statement. *Onkologie*. 2000 Dec;23(6):597–602.
29. Retrosi G, Bishay M, Kiely EM, Sebire NJ, Anderson J, Elliott M, et al. Morbidity after ganglioneuroma excision: is surgery necessary? *Eur J Pediatr Surg*. 2011 Jan;21(1):33–7.
30. Lee J-H, Chai YJ, Kim T-H, Choi JY, Lee KE, Kim H-Y, et al. Clinicopathological Features of Ganglioneuroma Originating From the Adrenal Glands. *World J Surg*. 2016 Jul 18;40(12):2970–5.
31. Papavramidis TS, Michalopoulos N, Georgia K, Kesisoglou I, Valentini T, Georgia R, et al. Retroperitoneal ganglioneuroma in an adult patient: a case report and literature review of the last decade. *South Med J*. 2009 Oct;102(10):1065–7.
32. Linos D, Tsirlis T, Kapralou A, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Papaioannou D. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features. *Surgery*. 2011 Jan;149(1):99–105.
33. Abe T, Asano T, Manabe T, Matsuura H, Furuta T, Taguchi K. Trigeminal ganglioneuroma. *Brain Tumor Pathol*. 1999;16(1):49–53.
34. Mounasamy V, Thacker MM, Humble S, Azouz ME, Pitcher JD, Scully SP, et al. Ganglioneuromas of the sacrum—a report of two cases with radiologic–pathologic correlation. *Skeletal Radiol*. 2005 Nov 29;35(2):117–21.
35. Kulkarni AV, Bilbao JM, Cusimano MD, Muller PJ. Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult. Case report. *J Neurosurg*. 1998 Feb;88(2):324–7.
36. Miura K, Mineta H, Yokota N, Tsutsui Y. Olfactory neuroblastoma with epithelial and endocrine differentiation transformed into ganglioneuroma after chemoradiotherapy. *Pathol Int*. 2001 Dec;51(12):942–7.
37. Kimura S, Kawaguchi S, Wada T, Nagoya S, Yamashita T, Kikuchi K. Rhabdomyosarcoma arising from a dormant dumbbell ganglioneuroma of the lumbar spine: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Dec 1;27(23):E513–7.
38. Navarro O, Nunez-Santos E, Daneman A, Faria P, Daltro P. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2000 Mar;30(3):176–80.
39. Dai X, Zhang R, Li Y, Wu G. Multiple ganglioneuromas: a report of a case and review of the ganglioneuromas. *Clin Neuropathol*. 2009 May;28(3):193–6.
40. Mithofer K, Grabowski EF, Rosenberg AE, Ryan DP, Mankin HJ. Symptomatic ganglioneuroma of bone. A case report. *J Bone Joint Surg Am*.

- 1999 Nov;81(11):1589–95.
41. de Chadar vian J-P, Pascasio JM, Halligan GE, Katz DA, Locono JA, Kimmel S, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from an adrenal ganglioneuroma in a 6-year-old boy. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 May;7(3):277–84.
 42. Kulkarni AV, Bilbao JM, Cusimano MD, Muller PJ. Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult. Case report. *J Neurosurg*. 1998 Feb;88(2):324–7.
 43. Miura K, Mineta H, Yokota N, Tsutsui Y. Olfactory neuroblastoma with epithelial and endocrine differentiation transformed into ganglioneuroma after chemoradiotherapy. *Pathol Int*. 2001 Dec;51(12):942–7.
 44. Linos D, Tsirlis T, Kapralou A, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Papaioannou D. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features. *Surgery*. 2011 Jan;149(1):99–105.
 45. Papavramidis TS, Michalopoulos N, Georgia K, Kesisoglou I, Valentini T, Georgia R, et al. Retroperitoneal ganglioneuroma in an adult patient: a case report and literature review of the last decade. *South Med J*. 2009 Oct;102(10):1065–7.
 46. Candito M, Soler C, Deville A, Bekri S, Chambon P, Thyss A. Urinary excretion of methylated catecholamine metabolites in a child with neuroblastoma maturing into ganglioneuroma. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Jan;26(1):57–60.
 47. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252–60.
 48. Boutron I, Ravaud P. Misrepresentation and distortion of research in biomedical literature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 12.
 49. Henderson J. Google Scholar: A source for clinicians? *CMAJ*. 2005 Jun 7;172(12):1549–50.
 50. Giustini D. How Google is changing medicine. *BMJ*. 2005 Dec 24;331(7531):1487–8.
 51. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug;366(9486):665–75.
 52. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Apr 1;102(4):1122–32.
 53. McCormick A, Charlton J, Fleming D. Assessing health needs in primary care. Morbidity study from general practice provides another source of information. *BMJ*. 1995 Jun 10;310(6993):1534.

54. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993 Oct;77(4):885–8.
55. van der Meer SB, Forget PP, Arends JW, Kuijten RH, van Engelshoven JM. Diagnostic value of ultrasound in children with recurrent abdominal pain. *Pediatr Radiol*. 1990;20(7):501–3.
56. Schulman H, Laufer L, Barki Y, Philip M, Mares AJ, Maor E, et al. Ganglioneuroma: an “incidentaloma” of childhood. *Eur Radiol*. 1998;8(4):582–4.
57. Mylonas KS, Schizas D, Economopoulos KP. Adrenal ganglioneuroma: What you need to know. *World J Clin Cases*. 2017 Oct 16;5(10):373–7.
58. Zografos GN, Kothonidis K, Ageli C, Kopanakis N, Dimitriou K, Papaliodi E, et al. Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma. *JLS*. 2007 Oct;11(4):487–92.
59. Ghali VS, Gold JE, Vincent RA, Cosgrove JM. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising spontaneously from retroperitoneal ganglioneuroma: a case report, review of the literature, and immunohistochemical study. *Human Pathology*. 1992 Jan;23(1):72–5.
60. Acin-Gandara D, Carabias A, Bertomeu A, Gimenez-Alvira L, Colao L, Limones M. Giant retroperitoneal ganglioneuroma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010 Mar;102(3):205–7.
61. Chen P-Y, Chen WY-K, Ho DMT, Pan C-C. Malignant Ganglioneuroma Arising from Mediastinal Mixed Germ Cell Tumor. *Journal of the Chinese Medical Association*. Elsevier; 2007 Feb 1;70(2):76–9.
62. Hayat J, Ahmed R, Alizai S, Awan MU. Giant ganglioneuroma of the posterior mediastinum. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011 Aug 28;13(3):344–5.
63. Corcuff J-B, Deminiere C, Trouillas J, Puel O, Perel Y, Barat P. Ectopic Cushing’s Syndrome due to an Adrenal Ganglioneuroma. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):405–8.
64. Sia C-H, Kua J, Seow S-C. Abnormal screening chest radiograph in a 21-year-old male. *Heart*. 2016 Jun 15;102(12):918.
65. Osterhouse MD, Kettner NW, Birrer PT, Mankamyer K. Ganglioneuroma masquerading as spinal pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2002 Mar;25(3):184–7.
66. Kara T, Oztunali C. Radiologic findings of thoracic scoliosis due to giant ganglioneuroma. *Clinical Imaging*. 2013 Jul;37(4):767–8.
67. D'Eufemia P, Properzi E, Palombaro M, Lodato V, Mellino L, Tetti M, et al. Scoliosis secondary to ganglioneuroma: a case report and up to date literature review. *J Pediatr Orthop B*. 2014 Jul;23(4):322–7.

68. Yang Y, Ren M, Yuan Z, Li K, Zhang Z, Zhang J, et al. Thoracolumbar paravertebral giant ganglioneuroma and scoliosis: a case report and literature review. *World J Surg Onc. World Journal of Surgical Oncology*; 2016 Mar 4;:1–6.
69. Eberhardt SC, Johnson JA, Parsons RB. Oncology imaging in the abdomen and pelvis: where cancer hides. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):647–71.
70. Trenker C, Görg C, Jenssen C, Klein S, Neubauer A, Wagner U, et al. [Ultrasound in oncology, current perspectives]. *Z Gastroenterol*. 2017 Oct;55(10):1021–37.
71. Aslan A, Inan I, Orman S, Aslan M, Acar M. Radiological and endoscopic imaging methods in the management of cystic pancreatic neoplasms. *Acta Gastroenterol Belg*. 2017 Apr;80(2):283–91.
72. Armstrong EA, Harwood-Nash DC, Ritz CR, Chuang SH, Pettersson H, Martin DJ. CT of neuroblastomas and ganglioneuromas in children. *AJR Am J Roentgenol*. 1982 Sep;139(3):571–6.
73. Ichikawa T, Ohtomo K, Araki T, Fujimoto H, Nemoto K, Nanbu A, et al. Ganglioneuroma: computed tomography and magnetic resonance features. *The British Journal of Radiology*. 1996 Feb;69(818):114–21.
74. Meyer S, Reinhard H, Ziegler K, Gottschling S, Aliani S, Krenn T, et al. GANGLIONEUROMA: Radiological and Metabolic Features in 4 Children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;19(7):501–8.
75. Radin R, David CL, Goldfarb H, Francis IR. Adrenal and extra-adrenal retroperitoneal ganglioneuroma: imaging findings in 13 adults. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):703–7.
76. Zhang Y, Nishimura H, Kato S, Fujimoto K, Ohkuma K, Kojima K, et al. MRI of ganglioneuroma: histologic correlation study. *J Comput Assist Tomogr*. 2001 Jul;25(4):617–23.
77. Cardona S, Schwarzbach M, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Attigah N, Mechtersheimer section sign G, et al. Evaluation of F18-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) to assess the nature of neurogenic tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Aug;29(6):536–41.
78. Miyake M, Tateishi U, Maeda T, Arai Y, Seki K, Hasegawa T, et al. A case of ganglioneuroma presenting abnormal FDG uptake. *Ann Nucl Med*. 2006 Jun;20(5):357–60.
79. Melzer HI, Coppenrath E, Schmid I, Albert MH, Schweinitz von D, Tudball C, et al. (1)(2)(3)I-MIBG scintigraphy/SPECT versus (1)(8)F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;38(9):1648–58.
80. Lenders JWM, Eisenhofer G. Pathophysiology and diagnosis of disor-

- ders of the adrenal medulla: focus on pheochromocytoma. *Compr Physiol*. 2014 Apr;4(2):691–713.
81. Stenström G, Waldenström J. Positive correlation between urinary excretion of catecholamine metabolites and tumour mass in pheochromocytoma. Results in patients with sustained and paroxysmal hypertension and multiple endocrine neoplasia. *Acta Med Scand*. 1985;217(1):73–7.
 82. Eisenhofer G, Lenders JWM, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem*. 2005 Apr;51(4):735–44.
 83. Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, Larkin EW, Neill JS, Shuster JJ, et al. Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Shimada classification. A clinicopathologic study of 213 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1992 Apr 15;69(8):2183–96.
 84. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):349–63.
 85. Hayes FA, Green AA, Rao BN. Clinical manifestations of ganglioneuroma. *Cancer*. 1989 Mar 15;63(6):1211–4.
 86. Bhattacharyya I, Williamson A, Cohen DM, Bever JL. Metastatic neuroblastoma with ganglioneuromatous differentiation and mandibular involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Nov;88(5):586–92.
 87. Patterson AR, Barker CS, Loukota RA, Spencer J. Ganglioneuroma of the mandible resulting from metastasis of neuroblastoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 Feb;38(2):196–8.
 88. Kushner BH, Helson L, Lane JM, Hajdu SI. Metastatic neuroblastoma after 52 years of apparent dormancy. *N Engl J Med*. 1986 Jul 17;315(3):196–7.
 89. Okita Y, Narita Y, Yoshida A, Miyakita Y, Ohno M, Saio M, et al. The late recurrence of ganglioneuroma 21 years after initial presentation with neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2012 Sep 26;29(7):647–51. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=22966943&retmode=ref&cmd=prlinks>
 90. Jung HR, Kang K-J, Kwon JH, Kang YN. Adrenal ganglioneuroma with hepatic metastasis. *J Korean Surg Soc*. 2011 Apr;80(4):297–300.
 91. Srinivasan R, Koliyadan KSV, Krishnand G, Bhat SS. Retroperitoneal ganglioneuroma with lymphnode metastasis: a case report. *Indian J Pa-*

- thol Microbiol. 2007 Jan;50(1):32–5.
92. Ricci A, Parham DM, Woodruff JM, Callihan T, Green A, Erlandson RA. Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas. *Am J Surg Pathol*. 1984 Jan;8(1):19–29.
 93. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002 May;39(5):311–4.
 94. Moschovi M, Arvanitis D, Hadjigeorgi C, Mikraki V, Tzortzatou-Stathopoulou F. Late malignant transformation of dormant ganglioneuroma? *Med Pediatr Oncol*. 1997 May;28(5):377–81.
 95. Drago G, Pasquier B, Pasquier D, Pinel N, Rouault-Plantaz V, Dyon JF, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a “de novo” ganglioneuroma: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Mar;28(3):216–22.
 96. Smith SL, Slappy ALJ, Fox TP, Scolapio JS. Pheochromocytoma producing vasoactive intestinal peptide. *Mayo Clin Proc*. 2002 Jan;77(1):97–100.
 97. Atapattu N, Imalke KACP, Madarasinghe M, Lamahewage A, de Silva KSH. Pheochromocytoma presenting with polyuria: an uncommon presentation of a rare tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140060.
 98. Sparagana M, Feldman JM, Molnar Z. An unusual pheochromocytoma associated with an androgen secreting adrenocortical adenoma. Evaluation of its polypeptide hormone, catecholamine, and enzyme characteristics. *Cancer*. 1987 Jul 15;60(2):223–31.
 99. Young WF. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec;8(4):309–20.
 100. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Jun;40(2):295–311–vii.
 101. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr Oncol*. 2014 Feb;21(1):e8–e17.
 102. Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttorp M, Kremens B, Dickerhoff R, et al. Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies. *Eur J Cancer*. 2004 Dec;40(18):2760–5.
 103. Sweetser DA, Froelick GJ, Matsumoto AM, Kafer KE, Marck B, Palmiter RD, et al. Ganglioneuromas and renal anomalies are induced by activated RET(MEN2B) in transgenic mice. *Oncogene*. 1999 Jan

- 28;18(4):877–86.
104. Lora MS, Waguespack SG, Moley JF, Walvoord EC. Adrenal Ganglioneuromas in Children with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Report of Two Cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jul;90(7):4383–7.
 105. Gullu S, Gursoy A, Erdogan MF, Dizbaysak S, Erdogan G, Kamel N. Multiple endocrine neoplasia type 2A/localized cutaneous lichen amyloidosis associated with malignant pheochromocytoma and ganglioneuroma. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2005 Sep;28(8):734–7.
 106. Shojaie M, Abbas Z, Luck NH, Mubarak M. Ampullary ganglioneuroma: an unusual feature of neurofibromatosis type 1--a case report. *J Pak Med Assoc*. 2005 Jul;55(7):299–300.
 107. Geraci AR, de Csepe J, Shlasko E, Wallace SA. Ganglioneuroblastoma and Ganglioneuroma in Association With Neurofibromatosis Type I: Report of Three Cases. *Journal of Child Neurology*. 1998 Jul 1;13(7):356–8.
 108. Tei R, Morimoto T, Miyamoto K, Aketa S, Shimokawara T, Shin Y, et al. Intradural extramedullary ganglioneuroma associated with multiple hamartoma syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007 Nov;47(11):513–5.
 109. Wilzén A, Krona C, Sveinbjörnsson B, Kristiansson E, Dalevi D, Øra I, et al. ERBB3 is a marker of a ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma-like expression profile in neuroblastic tumours. *Mol Cancer*. 2013 Jul 8;12(1):70.
 110. Nonaka D, Wang BY, Edmondson D, Beckett E, Sun C-CJ. A study of gata3 and phox2b expression in tumors of the autonomic nervous system. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1236–41.
 111. Ordóñez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol*. 2013 Sep;20(5):352–60.
 112. Shiohama T, Fujii K, Hino M, Shimizu K, Ohashi H, Kambe M, et al. Coexistence of neuroblastoma and ganglioneuroma in a girl with a hemizygous deletion of chromosome 11q14.1-23.3. *Am J Med Genet A*. 2015 Oct 13;170(2):492–7.
 113. Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttorp M, Kremens B, Dickerhoff R, et al. Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies. *Eur J Cancer*. 2004 Dec;40(18):2760–5.
 114. Anderson O, Davis R, Hanna GB, Vincent CA. Surgical adverse events: a systematic review. *Am J Surg*. 2013 Aug;206(2):253–62.
 114. Gabriele A Krombach, Andreas H Mahnken. *Radiologische Diagnostik*

Abdomen und Thorax: Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatom. Landmarken u. klin. Symptome, Georg Thieme Verlag, 2015

115. Herold, Gerd. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel Im Text Und Stichwortverzeichnis. Herold, 2015
116. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2016 (1980-2015). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2016

7. Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Akquise und Auswahl der Einzelfallberichte	25
Abb. 2: Altersverteilung in der Einzelfallkohorte	26
Abb. 3: Verteilung auf die Körperregionen	27
Abb. 4: Verteilung auf anatomische Räume	28
Abb. 5: Verteilung der Symptome	30
Abb. 6: absolute Symptommhäufigkeit in Bezug auf die Tumorlokalisierung	32
Abb. 7: relative Symptommhäufigkeit in Bezug auf die Tumorlokalisierung	33
Abb. 8: durchgeführte Schnittbildgebung	36
Abb. 10: Verteilung der histologischen Ergebnisse	38
Abb. 11: postoperative Komplikationen bezogen auf die Tumor-Region	45
Abb. 12: Akquise und Auswahl der publizierten Fallserien	48
Tab. 1: relative Symptommhäufigkeit in Bezug zur Tumorregion	33
Tab. 2: Histologie bei Zweitneoplasien	39
Tab. 3: Tumorlokalisationen und Hormonsekretion	42
Tab. 4: Übersicht der einbezogenen Fallserien	51
Tab. 5: Verteilung von Ganglioneuromen in Bezug zur Körperregionen	58

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CADM1	Cell Adhesion Molecule
CGA	Glykoprotein-Untereinheit A
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computer-Tomographie
EFS	Event free survival
FDG-PET	¹⁸ Fluordesoxy-Glucose-Positronen-Emissionstomographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GN	Ganglioneurom
GNB	Ganglioneuroblastom
k. A.	keine Angaben
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor, Triton-Tumor
MeSH	Medical Subject Headings
MIBG	Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MYCN	N-myc Proto-Onkogen-Protein
NB	Neuroblastom

NCAM1	Neural Cell Adhesion Molecule
NF	Neurofibromatose
NIH	National Institutes of Health
PROSPERO	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses
QUOROM	Quality of Reporting of Metaanalyses
R0	vollständige Tumorresektion
R1	mikroskopisch unvollständige Tumorresektion
R2	makroskopisch unvollständige Tumorresektion
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase Ret
S100	Synaptophysin
Tab.	Tabelle
VIP	Vasoinsteinales Peptid
X	Tumorausdehnung, 1. Maß
Y	Tumorausdehnung, 2. Maß
Z	Tumorausdehnung, 3. Maß

9. Anhang

PROSPERO-Grundsätze nach Moher et al. (28)

Table 1. Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis.

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Flow-Chart des PROSPERO-Akquise-Ablaufs nach Moher et al. (27)

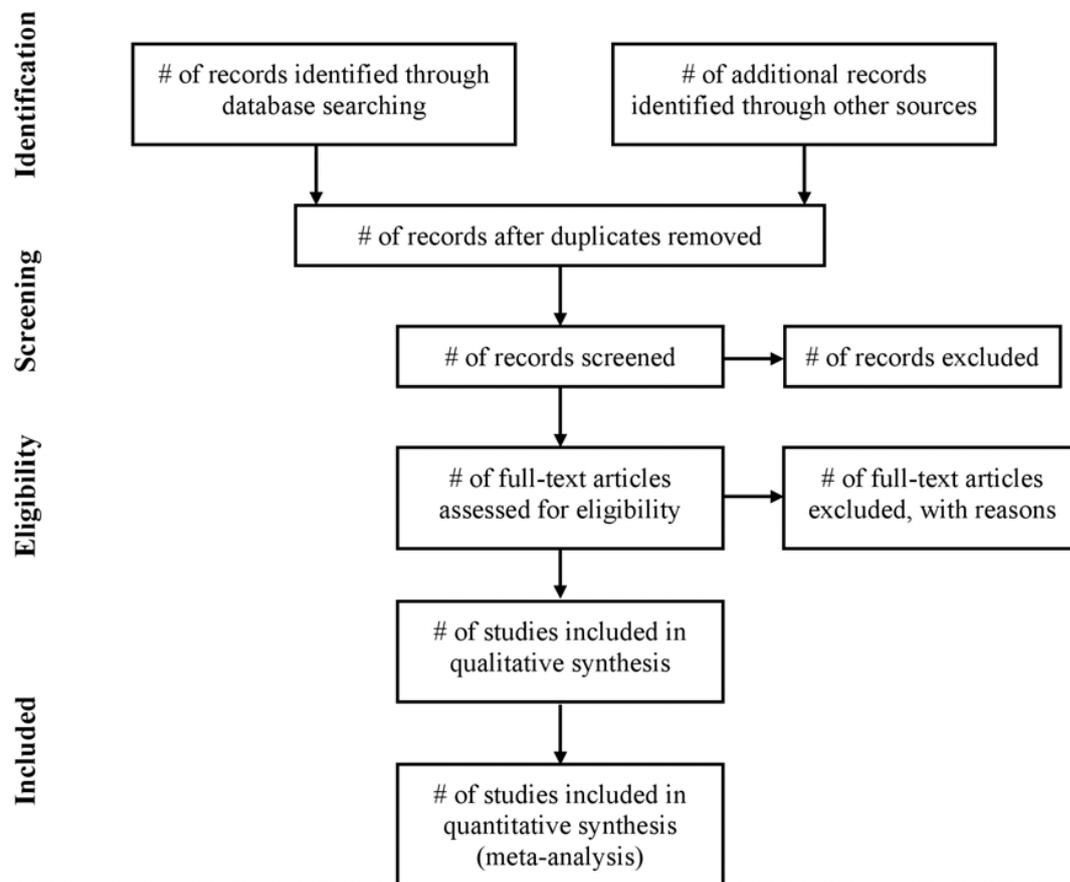


Figure 1. Flow of information through the different phases of a systematic review.

10. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Hendrik Lehnert, danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Stephanie Fliedner, die mich während der gesamten Zeit über mit Kompetenz und Geduld betreut hat und mir immer wieder wertvolle Hinweise und Anregungen gab.

Ich danke Mrs Karen M. Stakes, MLS, Lead Librarian der National Institutes of Health Library, Division of Library Services, Office of Research Services, Bethesda, MD USA für die Bereitstellung des Großteils der verwendeten Publikationen im Volltext.

Des weiteren bedanke ich mich sehr herzlich bei Mr. Ph.D. Dr. Robert Wesley, Former Head of Biostatistics and Clinical Epidemiology Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD USA für seinen geduldigen Umgang mit Nichtmathematikern und seine Hilfe in allen Fragen der medizinischen Statistik.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein, Dipl.-Stat. (Univ.), Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Besonders dankbar bin ich auch Herrn Dr. Tobias Bartscht, der häufig den entscheidenden Impuls gab und mir jederzeit tatkräftige Unterstützung zukommen ließ.

Ich danke meinen Eltern, Dagmar und Volker Winkelmann die mich in jeder Hinsicht zu der Person gemacht haben, die ich heute bin, meiner Frau Noa Winkelmann, ohne deren Liebe, Geduld und Verständnis ich meinen Weg nicht hätte gehen können und meiner Tochter Rosa für das Geschenk, ihr Vater zu sein.

11. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Mark Philipp Ephraim Raphael Winkelmann
Wohnort: Fleischhauerstr. 53
23552 Lübeck
Geburtstag und -ort: 26.12.1973 in Marl, Nordrhein-Westfalen
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1980 – 1984 St. Agatha-Grundschule in Dorsten
1984 – 1993 St. Ursula-Gymnasium in Dorsten
07.06.1993 Allgemeine Hochschulreife

Akademische Laufbahn

1993 – 1998 Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau
18.01.00 Approbation als Apotheker
SoSe 2000 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Humboldt-Universität/Charité zu Berlin
06.03.07 Approbation als Arzt

Berufserfahrung

1998 – 1999 Praktisches Jahr in der Fontane- und der Falken-Apotheke in Berlin
01-04/00 Beschäftigt als approbierter Apotheker in der Falken-Apotheke, Berlin von

- ab 04/00 zeitweise Tätigkeit als Apotheker in der Falken-Apotheke, Berlin und der Kloster-Apotheke, Dorsten
- 08 – 09/02 Famulatur je zwei Wochen auf der kardiologischen und der gastroenterologischen Station des St. Elisabeth-Krankenhauses in Dorsten
- 03 – 04/04 Famulatur je zwei Wochen auf der orthopädischen und der traumatischen Station des St. Franziskus-Hospitals in Köln
- 07 – 08/04 Famulatur in der Ersten Hilfe/Chirurgischen Ambulanz des Jüdischen Krankenhauses in Berlin
- 08 – 09/04 Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der DRK Kliniken Berlin Westend
- 10/05 –
09/06 Praktisches Jahr
1. Terial im Jüdischen Krankenhaus Berlin, in den Abteilungen Gastroenterologie und Kardiologie
 2. Terial in den Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum
 3. Terial in der Klinik für Traumatologie und der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum

Ärztliche Tätigkeit

- 07/07 –
12/08 Assistenzarzt in den DRK Kliniken Berlin Köpenick, Frauenklinik
- 01/09 –
12/11 Assistenzarzt im St. Gertrauden Krankenhaus, Abteilung für Innere Medizin
- 01/12 –
03/13 Assistenzarzt in der Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin
- seit 04/13 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I und der Klinik für Hämatologie und Onkologie am UKSH Campus Lübeck

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Mark Philipp Ephraim Raphael Winkelmann, geboren am 26.12.1973 in Marl versichere an Eides statt, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen sowie personellen und sachlichen Hilfsmittel verfasst habe. Alle Stellen, die den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen wurden, sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorgenannten Angaben nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe, dass die Angaben der Wahrheit entsprechen und ich nichts verschwiegen habe.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Lübeck, am 27.02.19