

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Winfried Barthlen)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Operatives Management zystischer Prozesse des
Ovars im Kindesalter**
**Retrospektive Analyse vom Zeitraum 1993 bis 2015 aus der Klinik
für Kinderchirurgie der Universität Greifswald**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2020

vorgelegt von:
Sebastian Rentz
geb. am: 08.03.1983
in Berlin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried Barthlen

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie,
Universitäts-Klinikum Greifswald

Ferdinand-Sauerbruch-Straße

17489 Greifswald

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. R.-B. Tröbs

Direktor der Klinik für Kinderchirurgie, Klinikum Duisburg

Helios St. Johannes Klinik

An der Abtei 7-1147166 Duisburg

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Volker Hanf

Chefarzt der Frauenklinik Nathanstift, Klinikum Fürth

Jakob-Henle Str. 1

90766 Fürth

Tag der Disputation: 27.02.2020

Ort: Greifswald, Seminarraum Kinderklinik

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|---------------|
| Tabellenverzeichnis | - 6 - |
| Abkürzungsverzeichnis | - 7 - |
| 1. Einleitung..... | - 8 - |
| 1.1 Allgemeines und Zielsetzung der Arbeit..... | - 8 - |
| 1.2 Das Ovar..... | - 9 - |
| 1.2.1 Anatomie..... | - 9 - |
| 1.2.2 Physiologie | - 10 - |
| 1.3 Zystische Prozesse des Ovars | - 11 - |
| 1.3.1 Definition | - 11 - |
| 1.3.1.1 Funktionelle Zysten (Retentionszysten)..... | - 12 - |
| 1.3.1.2 Echte Neubildungen | - 13 - |
| 1.3.1.3 Polyzystisches Ovar Syndrom (Stein-Leventhal-Syndrom) | - 14 - |
| 1.3.2 Epidemiologie | - 15 - |
| 1.3.3 Klinik und präoperative Diagnostik | - 16 - |
| 1.3.3.1 Bildgebende Verfahren..... | - 17 - |
| 1.3.3.2 Laboruntersuchungen..... | - 21 - |
| 1.3.4 Operationsverfahren..... | - 23 - |
| 1.3.4.1 Operative Grundprinzipien | - 23 - |
| 1.3.4.2 Konventionelle Chirurgie | - 25 - |
| 1.3.4.3 Resektionstypen | - 26 - |
| 2. Methodik und Patienten..... | - 27 - |
| 2.1 Patientinnenkollektiv | - 27 - |
| 2.2 Datenerfassung | - 28 - |
| 2.3 Statistische Auswertung..... | - 30 - |
| 3. Ergebnisse..... | - 30 - |

| | | |
|-----------|--|---------------|
| 3.1 | Altersverteilung..... | - 31 - |
| 3.2 | Lokalisation und Histologie | - 32 - |
| 3.3 | Sonographische Befunde..... | - 36 - |
| 3.4 | Operationsindikation | - 38 - |
| 3.5 | Aufenthaltszeiten..... | - 40 - |
| 3.6 | Operationsdauer und intraoperative Befunde | - 42 - |
| 3.7 | Größe der ovariellen Raumforderung..... | - 44 - |
| 3.8 | Nachsorge | - 45 - |
| 4. | Diskussion..... | - 46 - |
| 4.1 | Patientenkollektiv und Methodik | - 47 - |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | - 49 - |
| 4.2.1 | Altersverteilung..... | - 49 - |
| 4.2.2 | Lokalisation und Histologie | - 50 - |
| 4.2.3 | Sonographische Befunde..... | - 51 - |
| 4.2.4 | Operationsindikation..... | - 54 - |
| 4.2.5 | Aufenthaltszeiten | - 60 - |
| 4.2.6 | Operationsdauer und intraoperative Befunde | - 62 - |
| 4.2.7 | Größe der ovariellen Raumforderungen..... | - 65 - |
| 4.2.8 | Nachsorge | - 66 - |
| 4.3 | Fazit | - 68 - |
| 5. | Zusammenfassung..... | - 70 - |
| 6. | Literaturverzeichnis | - 72 - |
| 7. | Anhang..... | - 80 - |
| | Tumormarker und Hormone und deren Aussagekraft | - 80 - |
| 8. | Danksagung..... | - 81 - |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abb. 1: Einfache Ovarialzyste einer 15-jährigen Patientin (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald)..... | 19 - |
| Abb. 2: Inhomogene und septierte zystische Raumforderung eines 6 Monate alten Mädchens (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald)..... | 19 - |
| Abb. 3: Darstellung einer großen einfachen Ovarialzyste eines 12-jährigen Mädchens in 2 Ebenen mittels MRT (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald) | 20 - |
| Abb. 4: Altersverteilung in den beiden Gruppen mit zwei Altersgipfeln..... | 32 - |
| Abb. 5: Tumorlokalisation in beiden Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv . | 33 - |
| Abb. 6: Histologie der entfernten Raumforderungen in beiden Gruppen | 35 - |
| Abb. 7: Prozentuales Verteilungsmuster aller Läsionen des Untersuchungskollektivs - | 35 - |
| Abb. 8. Darstellung der sonographischen Größe (in cm) der Läsionen beider Untersuchungsgruppen | 37 - |
| Abb. 9: Anzahl der Raumforderungen nach sonographischer Dignität in beiden Gruppen | 38 - |
| Abb. 10: Präoperative Aufenthaltszeit (in Tagen) beider Gruppen | 41 - |
| Abb. 11: Postoperative Aufenthaltszeit (in Tagen) beider Gruppen | 41 - |
| Abb. 12: Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen) beider Gruppen..... | 41 - |
| Abb. 13: Operationsdauer (in Minuten) in beiden Gruppen | 43 - |
| Abb. 14: Größenverteilung (in cm) der Raumforderungen in beiden Gruppen | 44 - |
| Abb. 15: Tumorverteilung in beiden Untersuchungsgruppen bezogen auf die definierte Richtgröße der Läsion von $D = 5$ cm. | 45 - |
| Abb. 16: Ablaufschema bei symptomatischen Ovarialprozesse..... | 58 - |
| Abb. 17: Ablaufschema bei zufällig diagnostizierten asymptomatischen Ovarialprozesse..... | 58 - |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|--------|
| Tab. 1: Unterschiede in der epithelialen Auskleidung funktioneller Zysten (nach (Kühn und Pickartz 2001) | - 13 - |
| Tab. 2: Echte ovarielle Neubildungen beim Kind und deren Histologie (nach Schultz et al. 2006) | - 14 - |
| Tab. 3: Keimzelltumoren des Ovars nach WHO-Klassifikation sowie Tumormarker-Expression und Chemotherapiesensitivität (modifiziert nach Calaminus et al. 2006) | - 21 - |
| Tab. 4: Datenerfassung des Patientenkollektivs | - 28 - |
| Tab. 5: Indikationsgruppen anhand von Sonographie und Symptomatik..... | - 30 - |
| Tab. 6: Altersverteilung in beiden Untersuchungsgruppen | - 31 - |
| Tab. 7: Verteilung in den beiden Gruppen hinsichtlich Art, Anzahl und Lokalisation der Läsionen..... | - 34 - |
| Tab. 8: Sonographische Größe und Dignitätsbeurteilung der Raumforderungen für beide Gruppen | - 36 - |
| Tab. 9: Indikation zur Operation in den Untersuchungsgruppen G.1 und G.2 | - 39 - |
| Tab. 10: Vergleich der einzelnen Aufenthaltszeiten zwischen beiden Untersuchungsgruppen | - 40 - |
| Tab. 11: Vergleich beider Untersuchungsgruppen in Bezug auf Operationsdauer, intraoperative Befunde und intraoperativem Vorgehen..... | - 43 - |
| Tab. 12: Histopathologische Größenverteilung der Raumforderungen in beiden Untersuchungsgruppen | - 44 - |
| Tab. 13: Tumormarker und deren Aussagekraft | - 80 - |
| Tab. 14: Hormone und ihre Aussagekraft..... | - 80 - |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--------------------------------|
| A. | arteria |
| Abb. | Abbildung |
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone |
| HB | Hämoglobin |
| HCG | Humanes Choriongonadotropin |
| Hrsg. | Herausgeber |
| IQR | Interquartile Range (Streuung) |
| Jg. | Jahrgang |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| lig. | ligamentum |
| M | Musculus |
| MHz | Megahertz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Nll. | Nodi lymphatici |
| r. | ramus |
| Tab. | Tabelle |
| V. | vena |
| vgl. | Vergleich |
| vs. | versus |

1. Einleitung

1.1 Allgemeines und Zielsetzung der Arbeit

Mit der Einführung der Sonographie ist die Zahl detektierter zystischer Raumforderungen am Ovar auch in der pädiatrischen Praxis deutlich angestiegen (Buck 2002), wobei sich große Unterschiede (Verlauf, Management, etc.) zwischen erwachsenen Patientinnen und Kindern zeigen. Ca. 3 % aller Mädchen unter 8 Jahren weisen zystische Prozesse der Ovarien auf (Schultz et al. 2006). Allerdings handelt es sich bei den meisten ovariellen Prozessen um benigne Ovarialzysten, die schon pränatal auftreten können und sich häufig spontan ohne Therapie zurückbilden, wenn der mütterliche Hormoneinfluss nachlässt (Harms 2001; Biskup et al. 2006; Pujar et al. 2016). Nur in 4,5-16 % haben ovarielle Raumforderungen im Kindes- und Jugendalter malignen Charakter (Hernon et al. 2009). Die WHO unterteilt diese ovariellen Prozesse in nicht neoplastische (funktionelle) und neoplastische Entitäten und klassifiziert 14 verschiedene histologische Hauptgruppen mit einer Vielzahl von Subtypen (Kurman et al. 2014).

Die therapeutische Vorgehensweise richtet sich nach der Art der zystischen Raumforderung: Bei Malignitätsverdacht erfolgt je nach Größe die primäre Operation in Form eines laparoskopischen oder offenen Vorgehens mit Entfernung des Ovars und eventuell auch der Adnexe. Nach der histologischen Untersuchung und Gradeinteilung der Neoplasie schließt sich je nach Tumorentität eine Chemotherapie oder Radiatio an. Andererseits kann auch eine bioptische Sicherung der Raumforderung im Rahmen einer laparoskopischen Diagnostik vor einer Tumorresektion erfolgen, der auch eine Vorbehandlung vorausgehen kann. Die Behandlung benigner Prozesse hängt von der Größe und Ätiologie der zystischen Raumforderung, aber vor allem von der Klinik der Patientin ab: Bei symptomlosen Zysten sind regelmäßige Kontrollen, das so genannte „watchfull waiting“ ausreichend, während Schmerzen und eine Ovarialtorsion eine rasche operative Intervention erfordern. Bei einer Größenzunahme der zystischen Prozesse oder deren Veränderungen in der Bildgebung wird eine elektive Operation durchgeführt. Als dritte Option ist die Möglichkeit der hormonellen Therapie z. B. bei polyzystischen Ovarien gegeben (Piippo et al. 1999; Hayes-Jorden 2005; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Hernon et al. 2009; Oue et al. 2015).

Ist ein operativer Eingriff notwendig, zielt dieser immer auf ein organerhaltendes Vorgehen zum langfristigen Erhalt der Fertilität ab (Pujar et al. 2016). Während in der Literatur der Vorteil (Kosmetik, postoperatives Erholung, kürzere Liegezeiten, etc.) laparoskopischer Operationen auch bei Kindern eindeutig nachgewiesen wurde (De Silva et al. 2004; Broach et al. 2009; Zhang et al. 2014; Oue et al. 2015; Pujar et al. 2016; Łuczak und Baglaj 2017), ist bei unklaren Befunden (maligne oder benigne) die Diskussion z. B. über die Sicherheit, Einhaltung onkologischer Standards u.s.w. groß. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von Patientinnen im Kindes- und Jugendalter (bis 17 Jahren), die im Zeitraum von 1993 bis 2015 an der Kinderklinik der Universitätsmedizin Greifswald wegen zystischer Prozesse am Ovar operativ behandelt wurden, ausgewertet. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- Von welchen Faktoren hängt die Indikationsstellung zur Operation ab?
- Welche Faktoren beeinflussen die Wahl des operativen Verfahrens?
- Sind den Patientinnen Nachteile durch die Wahl der OP-Methode (minimalinvasiv/offen) entstanden?

Ziel der Studie ist es, ein Schema zum Management ovarieller Prozesse bei Kindern und Jugendlichen zu entwickeln, das im klinischen Alltag eine Leitlinie darstellt, um eine möglichst schonende, aber dennoch sichere Behandlung der Patientinnen zu gewährleisten.

1.2 Das Ovar

In den folgenden beiden Kapiteln wird kurz auf einige Aspekte hinsichtlich der Anatomie und Physiologie eingegangen, auf detaillierte Ausführungen wird aber verzichtet, da diese nicht im Zusammenhang mit der Fragestellung der Arbeit stehen.

1.2.1 Anatomie

Das Ovar des präpubertären und postpubertären Mädchens ist ein mandelförmiges paariges Organ, welches Volumengrößen von 0,4 ml (Neugeborenes) bis 5 ml (postpubertär) erreichen kann (Kühn und Pickartz 2001; Aumüller et al. 2010). Die topographische Lage des Ovars ist bedingt durch den physiologischen Deszensus während der embryonalen Entwicklung. Hierbei kommt das Ovar intraperitoneal in der

Fossa ovarii zum Liegen (Wachtler 2005; Aumüller et al. 2010). Medial des Ovars liegt der Uterus und kranial befindet sich die Tube (Ulfig 2011; Schünke et al. 2012). Um das Ovar in dieser Lage zu halten, ist es durch drei Haltebänder befestigt, die nicht nur eine stabile Lage des Ovars ermöglichen, sondern aufgrund der glatten Muskelzellen auch eine gewisse Beweglichkeit gewährleisten, die für die Eiabnahme in die Tubenöffnung notwendig ist (Kühn und Pickartz 2001; Aumüller et al. 2010; Schünke et al. 2012).

Mikroskopisch besteht das Ovar aus Rinde und Mark. Die Rinde setzt sich aus drei Schichten zusammen. Die äußerste Schicht ist das Ovarialepithel. Ein zylindrisches Epithel geht am Rande des Ovars in Peritonealepithel über. Nachfolgend zeigt sich die Tunica albuginea, eine straffe, kollagenreiche Bindegewebsschicht. Der innere Anteil der Rinde ist das Stroma ovarii, eine parenchymhaltige Schicht, die die unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Follikel und deren umgebene Thecae interna und externa enthält (Kühn und Pickartz 2001; Wachtler 2005; Aumüller et al. 2010). Die einzelnen Follikelstadien sind der Primordialfollikel, Primärfollikel, Sekundärfollikel, Tertiärfollikel und der sprungreife Graaf'sche Follikel sowie die Corpora atreticae. Im Stroma ovarii finden sich Myofibrozyten und je nach Entwicklungsstand Corpora lutea (Ulfig 2011; Schünke et al. 2012). Das Mark besteht aus lockerem Bindegewebe und den in ihm enthaltenen Gefäßen, Nerven, glatten Muskelzellen sowie elastische Fasern (Aumüller et al. 2010; Schünke et al. 2012). Am Hilum befinden sich die Hilumzwischenzellen, die, vergleichbar mit den Leydig-Zwischenzellen des Hodens, Androgene produzieren (Ulfig 2011; Schünke et al. 2012). Trotz dieses einheitlichen Aufbaus bieten sich oft unterschiedliche Bilder an Größe, Form und Beschaffenheit des Ovars, die durch die physiologische Entwicklung, die das Ovar im Laufe seines Reifeprozesses durchläuft, bedingt sind und in der Zyklusfestigung beim Abschluss der Pubertät gipfeln.

1.2.2 Physiologie

Die Physiologie der weiblichen Pubertät ist nicht nur als Beginn der Menstruation und Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu verstehen, sondern ist ein dreiphasiges Geschehen mit dem Beginn bereits intrauterin. Die erste Phase beginnt in der embryonalen Entwicklung und reicht bis etwa zum 4. Lebensjahr. Um das 4.

Lebensjahr bis zum Eintritt der Pubertät (Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Ausbildung des weiblichen Zyklus) besteht eine Ruhephase. Der Eintritt der Pubertät um das 10. Lebensjahr kennzeichnet den Beginn der 3. Phase und der damit verbundenen phänotypischen Ausprägung der Frau (Schmidt et al. 2000; Aumüller et al. 2010).

Alle drei Phasen werden hormonell und neurologisch gesteuert. In der 1. Phase kommt es durch die Entwicklung des Gehirns (besonders des Hypothalamus) zu einer gesteigerten Sekretion des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH) mit nachfolgender Konzentrationserhöhung von FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon). Außerdem wirken die mütterlichen Hormone auf den Fetus (Ulfig 2011; Schünke et al. 2012). Im weiteren Verlauf bis zur Geburt und etwa dem 4. Lebensjahr kommt es zu einer nicht ganz geklärten neuronalen Restriktion des Hypothalamus, die eine Dämpfung der GnRH-Sekretion und damit einen Rückgang der LH- und FSH-Konzentration bewirkt (Hauffa 2002; Schünke et al. 2012).

Diese Entwicklung läuft nicht streng gradlinig. Sie zeigt bis zur endgültigen Festigung der neuronalen Hemmung einen phasenhaften Verlauf (Schmidt et al. 2000). Die daraufhin eintretende Ruhephase ist durch eine minimale Konzentration der Releasing- und Geschlechtshormone gekennzeichnet (Ulfig 2011). Die dritte Phase oder Pubertät im eigentlichen Sinne mit Ausprägung des Phänotyps und Festigung des weiblichen Zyklus beginnt durch den Rückgang der neuronalen Hemmung. Dieser Regelkreislauf gipfelt in den regelmäßigen Menstruationszyklus und dauert im Regelfall bis zur Menopause an (Schmidt et al. 2000).

1.3 Zystische Prozesse des Ovars

1.3.1 Definition

Zystische Prozesse und Neubildungen, die das Ovar betreffen bzw. von ihm ausgehen, sind aufgrund des gewebereichen Aufbaus des Ovars sehr mannigfaltig. Um einen klaren Überblick über diese große Anzahl zu erhalten, teilte die WHO sie hinsichtlich ihres histologischen Aufbaus in 14 Hauptgruppen mit mehreren Subtypen ein (Kurman et al. 2014). Im klinischen Alltag unterscheidet man bei ovariellen

Raumforderungen funktionelle Zysten von echten Neubildungen, die gemäß WHO-Klassifikation in benigne und maligne Neoplasien differenziert werden. Eine Sonderstellung nimmt das polyzystische Ovar-Syndrom (Stein-Leventhal-Syndrom) ein, da es ein pathogenetisch nicht einheitlich definiertes Krankheitsbild darstellt (Dietel 1997; Hauffa 2002; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004), aber den funktionellen Zysten zugerechnet wird (Kantelhardt und Göpel 2013). Zudem treten häufig als benigne Raumforderungen durch eine abnorme Entwicklung paratubare oder parovare Hydatiden (Morgagni-Hydatide) auf, die durch eine zystische Dilatation der verkümmerten Reste des Wolffschen Ganges entstehen. Allerdings können diese kleinen zystischen Strukturen, die zu den häufigsten Tumoren zystischen Veränderungen der Adnexe während der Schwangerschaft zählen, durch eine Größenzunahme eine adnexale oder hydatatale Torsion begünstigen (Parmley 2008). Durch die Größenzunahme infolge einer Flüssigkeitsansammlung kann das ovarielle Gewebe durch den Druck atrophieren, was eine sonographische Abgrenzung von einer einfachen Ovarialzyste erschwert (Kühn und Pickartz 2001; Buck 2002).

1.3.1.1 Funktionelle Zysten (Retentionszysten)

Zu den funktionellen Zysten zählen die einfachen Ovarialzysten, die Corpus luteum Zysten, die Thekaluteinzysten, die Endometriosezysten und die Inklusionszysten des Oberflächenepithels (Dietel 1997; Kühn und Pickartz 2001). Alle funktionellen Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, deren Größe von der Menge des retinierten Sekrets abhängt. Ursächlich liegen ihnen eine Störung der Regulation gonadotroper Hormone oder andere reaktive Veränderungen der Ovarien wie Zirkulationsstörungen oder entzündlichen Prozesse zugrunde (Dietel 1997; Schmidt et al. 2000; Kühn und Pickartz 2001; Garten et al. 2008). Die neonatale Zeit und die Pubertät stellen einen prädisponierenden Faktor dar, da in diesen Zeiträumen ein Hormonungleichgewicht vorliegt (Kehrer und Zuppinger 1982; Schmidt et al. 2000; Kühn und Pickartz 2001; Garten et al. 2008). Die einzelnen Retentionszysten unterscheiden sich in der Art ihrer epithelialen Auskleidung (Tab. 1). Aufgrund ihres intraluminalen Druckes kann es zu Druckatrophien der Epithelauskleidung kommen, die eine histologische Zuordnung

erschweren. Diese Retentionszysten werden dann als einfache Ovarialzysten bezeichnet (Dietel 1997; Schmidt et al. 2000; Kühn und Pickartz 2001).

Tab. 1: Unterschiede in der epithelialen Auskleidung funktioneller Zysten (nach (Kühn und Pickartz 2001))

| Funktionelle Zysten | Epitheliale Auskleidung |
|----------------------------|---|
| Follikelzysten | Abgeflachte oder wenige Granulosazellen |
| Corpus-luteum-Zysten | Wenige Lagen luteinierter Theka-Granulosa-Luteinzellen |
| Theka-Lutein-Zysten | Hyperplastische Thekazellen |
| Inklusionszysten | Flaches endotheliales oder zylindrisches Epithel vom tubaren oder endometrialen Typ |
| Endometriosezysten | Endometriumepithel |

1.3.1.2 Echte Neubildungen

Ovarialtumoren als echte Neubildungen zählen bei den Mädchen zu den häufigsten Tumoren in der Pubertät und treten als benigne sowie potentiell maligne Neoplasien nach der WHO-Klassifikation auf (Tab. 2). Hochmaligne Tumoren wie das Ovarialkarzinom sind dagegen äußerst selten beim Kind. Jeder dieser Tumoren hat seine eigene pathophysiologische Ätiologie. Am häufigsten sind die Keimzelltumoren mit 73 % vertreten, während epitheliale Tumoren wie seröse/muzinöse Zystadenome und Keimstrang-Stroma-Tumoren wie Granulosazelltumoren nur 14 % bzw. 13 % ausmachen (Tröbs 2011). Von den Keimzelltumoren, die histologisch ein sehr heterogenes Bild mit davon abhängigem genetischem Potential bieten (Schneider et al. 2001) und oftmals die differentialdiagnostische Abgrenzung erschweren (Ulbright 2005), treten 2/3 als Teratome auf, die ebenso wie die Dermoidzysten malignes Potenzial besitzen. Allerdings treten maligne Transformationen bei Kindern und Jugendlichen eher selten auf (Harms 2001; Biskup et al. 2006). Dennoch besteht bei erfolgreich behandelten Keimzelltumoren des Ovars ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines andersartigen Tumors im kontralateralen Ovar oder einer malignen

Zweiterkrankung, weshalb der Nachsorge eine besondere Bedeutung zukommt (Göbel et al. 2004). Weiterhin gehören zu den Ovarialtumoren bei Kindern Dermoidzysten, das Thekom, das Dysgerminom und der Dottersacktumor, wovon die beiden Letztgenannten maligne Neoplasien sind (Dietel 1997; Schmidt et al. 2000; Kühn und Pickartz 2001; Willital und Lehmann 2000; Garten et al. 2008). Ovarialkarzinome sind im Kindes- und Jugendalter dagegen von untergeordneter Bedeutung (Tröbs 2011).

Tab. 2: Echte ovarielle Neubildungen beim Kind und deren Histologie (nach Schultz et al. 2006)

| Echte Neubildungen | Histologie |
|---|---|
| Dermoidzysten (malignes Potential) | enthalten epitheliale und mesenchymale Zellen (gehört per se zu den murenen Teratomen) |
| Granulosazelltumor (semimaligne) | gleichförmige granulosaepithelzell ähnliche Zellen Subtypen: mikrofollikulärer Typ, makrofollikulärer Typ, trabekulärer Typ, insulärer Typ, sarkomatöser Typ und der juvenile Typ |
| Adenokarzinom | besteht v. a. aus irregulären tubulären Drüsenformationen |
| Thekom | Thekomzellen: zytoplasmareiche spindelförmige Zellen |
| Teratom: immatur (potentiell maligne) matur (benigne) | unreifes Teratom: unreife (embryonale) Derivate aller drei Keimblätter reifes Teratom: reife Derivate aus allen drei Keimblättern. Subtypen: Zystische und solide Teratome |
| Dysgerminom (maligne) | undifferenzierte Primordialzellen und gelegentlich Synzytiotrophoblasten |
| Dottersacktumor (maligne) | Keimzelltumor mit zystischer Struktur mit nekrotischen und hämorrhagischen Anteilen. In 50% zeigten sich Schiller-Duval-Körper |
| Zystadenom (benigne) | Seröse Zystadenome: enthalten ein klares, seröses eiweißhaltiges Sekret Muzinöse Zystadenome: enthalten intestinales oder zervikales Zylinderepithel, produzieren schleimiges Sekret |

1.3.1.3 Polyzystisches Ovar Syndrom (Stein-Leventhal-Syndrom)

Dieses nicht ganz vollständig geklärte Krankheitsbild zählt zu den tumorähnlichen Läsionen und stellt eine Sonderform der zystischen Erkrankungen des Ovars dar. 2004

wurde in der „Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group“ eine einheitliche Definition dieser Erkrankung erstellt, welche durch weitere Erkenntnisse in den letzten Jahren leicht modifiziert wurde. In der Gesamtschau handelt es sich hierbei um ein Hormonungleichgewicht mit einer funktionellen ovariellen Hyperandrogenämie (Wolf 2002a; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; Allemand et al. 2006; Garten et al. 2008). Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch das gleichzeitige Vorliegen von polyzystisch vergrößerten Ovarien und Oligo- oder Anovulation und/oder klinischen oder laborchemischen Zeichen eines Hyperandrogenismus (Adipositas, Hyperandrogenämie mit Hirsutismus, Akne, Seborrhö und Alopezie). Zusätzlich zeigt sich in den meisten Fällen eine Störung des Fettstoffwechsels mit einhergehender Insulinresistenz und damit verbundener Hyperinsulinämie (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; Hickey et al. 2011). Die primäre Therapie ist auf die Normalisierung des Androgenhaushaltes, des Fettstoffwechsels und der Bekämpfung der Hyperinsulinämie ausgerichtet. Eine operative Therapie kommt nur bei erhöhtem Entartungsrisiko im fortgeschrittenen Alter, bei Verdacht auf ein malignes Geschehen, Ovarialtorquierung und Therapieresistenz unter Hormontherapie zur Anwendung (Wolf 2002a; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; Hickey et al. 2011).

1.3.2 Epidemiologie

Die Hauptzahl der zystischen Prozesse im Kindesalter sind benigne Raumforderungen, zu denen neben den benignen Neoplasien auch die Ovarialzysten gehören, die wegen der hormonellen Veränderungen im Säuglingsalter und besonders häufig in der Adoleszenz auftreten (Al Sheikh et al. 2007; Zhang et al. 2014; Emeksiz et al. 2017). Funktionelle Zysten machen mit etwa 60 bis 70 % den Hauptteil der zystischen Prozesse aus (De Silva et al. 2004; Broach et al. 2009; Zaman et al. 2010), während nur 4,5-16 % maligner Natur sind. Maligne Raumforderungen am Ovar sind beim Kind mit einem Anteil von etwa 1 bis 2,5 % aller Ovarialtumoren vertreten, die wiederum etwa 1,5 % aller kindlichen Tumoren ausmachen (Piippo et al. 1999) und am häufigsten (etwa 73 %) als Keimzelltumoren und hierbei zu 2/3 als Teratome des Ovars in Erscheinung treten (Tröbs 2011). Gleichzeitig sind Ovarialtumoren die

häufigsten gynäkologischen Tumoren im Kindesalter mit einem klinisch sehr heterogenen Erscheinungsbild, was von absoluter Symptomlosigkeit bis hin zu einem akuten Abdomen mit hohem Letalitätsrisiko reicht (Kehrer und Zuppinger 1982; Broach et al. 2009).

1.3.3 Klinik und präoperative Diagnostik

Die zystischen Prozesse der Ovarien bieten im Klinikalltag ein vielfältiges Beschwerdebild, das die Diagnostik erschweren kann und differenzialdiagnostischer Abgrenzungen bedarf. Schon pränatal kann im Rahmen der maternalen sonographischen Schwangerschaftsuntersuchung oder bei anderen bildgebenden Untersuchungen ein symptomloser Zufallsbefund erhoben werden. Andererseits können zystische Prozesse auch unter dem Bild eines akuten Abdomens auftreten, das oftmals auf eine Ovarial- oder Adnextorsion zurückzuführen ist und sich bei älteren Mädchen mit Druckdolenz, Erbrechen und beeinträchtigtem Allgemeinzustand manifestiert (Schultz et al. 2006; Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Hernon et al. 2010). Hier ist eine zeitnahe explorative Laparoskopie dringend angeraten (Tröbs 2011, Bolli et al. 2017). Zudem korreliert die Symptomatik nicht immer mit dem Ausmaß des zystischen Prozesses und einer möglichen Schädigung (Strickland 2002; Schultz et al. 2006; Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Spinelli et al. 2009; Bottomley und Bourne 2009; Hernon et al. 2010). So wird 1/3 aller zystischen Prozesse am Ovar aufgrund einer Torsion diagnostiziert, die aber in den meisten Fällen auf funktionelle Zysten und nur zu einem geringen Anteil auf maligne Ovarialtumoren zurückzuführen ist (Tröbs 2011).

In erster Linie richtet sich die Diagnostik nach dem klinischen Erscheinungsbild, da ein akutes Abdomen anders gehandhabt werden muss als ein symptomloser Zufallsbefund. Neben der umfassenden Anamnese und körperlichen Untersuchung ist auch eine sonographische Untersuchung unabdingbar. Zusätzlich zur abdominalen Untersuchung wird bei Mädchen im geschlechtsreifen Alter eine gynäkologische Exploration durchgeführt, um den tatsächlichen sexuellen Entwicklungsstand und mögliche Entwicklungsstörungen zu eruieren (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital und Lehmann 2000; Hauffa 2002). Weitere bildgebende Verfahren wie die Kernspintomographie oder explorative Laparoskopie sowie Laboruntersuchungen mit

Bestimmung der Tumormarker im Serum bei Tumorverdacht können bei unklaren sonographischen Befunden, aber auch im Hinblick auf mögliche Nebenerkrankungen die präoperative Diagnostik ergänzen (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; Garten et al. 2008; Tröbs 2011). Als ultima ratio in der Diagnostik ist die diagnostische Laparoskopie zu erwähnen. Da sie gleichzeitig eine therapeutische Maßnahme darstellen kann, zählt sie zu den operativen Methoden und wird im folgenden Teil besprochen (Piippo et al. 1999; Garten et al. 2008; Panteli et al. 2009).

1.3.3.1 Bildgebende Verfahren

Die abdominelle Sonographie, MRT und CT gehören aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität zu den wichtigsten diagnostischen Instrumenten. Die Sonographie nimmt dabei eine Sonderstellung ein, denn sie erlaubt eine schnelle und nicht invasive Diagnostik mit einer bis zu 96%igen Treffsicherheit (Hoffmann 1996; Buck 2002; De Silva et al. 2004; Garten et al. 2008). MRT und CT gehören nicht zur Routinediagnostik und werden nur in Ausnahmefällen eingesetzt, da beim CT die jungen Patientinnen einer Strahlenbelastung ausgesetzt sind und das MRT mit einem höheren Zeitaufwand verbunden ist. Des Weiteren ist es in manchen Fällen notwendig, die jungen Patientinnen zu sedieren, um aussagekräftige Bilder zu generieren (Hoffmann 1996; Buck 2002; Layer et al. 2008). Diese zusätzlichen Belastungen für das Kind müssen hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles gut abgewogen werden. Heutzutage wird die MRT als Second-Line-Diagnostik vor allem bei Fehlbildungen und Malignitätsverdacht herangezogen (Tröbs 2011; Sorge und Hirsch 2015). Grundsätzlich gilt bei der Interpretation auffälliger Befunde in der Bildgebung die Kenntnis der altersentsprechenden Normalbefunde, was besonders embryologische Vorgänge und die Detektion möglicher Fehlbildungen betrifft und stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (Sorge und Hirsch 2015). Aufgabe der bildgebenden Diagnostik ist bei der ovariellen Läsion nicht die Beurteilung der Histologie, sondern der Dignität zur Differenzierung zwischen Zyste und Neoplasie. Hierzu gehören die Beurteilung der Wand der Läsion, Nachweis solider Tumoranteile, Verkalkungen oder Fett und möglicher Perfusion. Malignitätskriterien für ovarielle Raumforderungen sind

unregelmäßige Wandverdickungen, solide Tumoranteile und der Nachweis einer Perfusion (Layer et al. 2008).

1.3.3.1.1 Abdominelle Sonographie

Die hohe Auflösung und präzise Darstellung, die moderne Sonographiegeräte bieten, ermöglichen in manchen Fällen anhand von Bildkriterien eine sonographische Einteilung der zystischen Prozesse am Ovar in benigne und maligne Raumforderungen. Die benignen Läsionen zeigen sich im Ultraschall als homogene echofreie und rund-ovale, dünnwandige Strukturen, die keine soliden Anteile aufweisen (Sorge und Hirsch 2015) (Abb. 1). Weiterhin können Septierungen und Sedimente im Sinne einer Einblutung auftreten, die allerdings auch bei malignen Raumforderungen auftreten können und eine klare Abgrenzung erschweren. Weitere Malignitätskriterien in der sonographischen Bildgebung sind Wandverdickungen, Verkalkungen und damit einhergehende Inhomogenität des Inhaltes der Läsion (Abb. 2) sowie Zeichen der Infiltration wie die unklare Abgrenzung zum Organ (Hoffmann 1996; Buck 2002; Hayes-Jorden et al. 2005; Garten et al. 2008; Rousseau et al. 2008). Auch liefert die Sonographie Informationen über eine Mitbeteiligung der Lymphknoten oder anderer Organe (Calaminus et al. 2006).

Die Aussagekraft der sonographischen Beurteilung des Ovars hängt zum einen von der Erfahrung des durchführenden Arztes, zum anderen aber auch von der richtigen Wahl der Geräteeinstellungen wie Schallkopf und Schallfenster (5-MHz-Sektorscanner als Universalschallkopf) ab (Hoffmann 1996; Buck 2002; Garten et al. 2008). Zwar bietet der transvaginale Ultraschall eine bessere Detektierung und Differenzierung suspekter Läsionen als der transabdominale Ultraschall, doch ist dies bei kleinen Patientinnen schwieriger durchführbar und sollte erst bei sexuell aktiven Mädchen Anwendung finden (Hoffmann 1996; Buck 2002). Bei akutem Abdomen ist zur differentialdiagnostischen Abgrenzung z. B. von einer akuten Appendizitis die sonographische Beurteilung des inneren Genitales essentiell (Sorge und Hirsch 2015). Ferner sollte die Blase der Patientinnen gefüllt sein, um eine bessere Übersicht zu ermöglichen. Überlagerungen von Darm und eine geringe Größe pathologischer Prozesse erschweren die Beurteilung (Sorge und Hirsch 2015). Zusätzlich kann eine Duplex-Sonografie Rückschlüsse auf die Durchblutung der Ovarien geben und

Hinweise auf eventuelle Torquierungen oder einen Tumor liefern (Dane et al. 2009; Tröbs 2011).



Abb. 1: Einfache Ovarialzyste einer 15-jährigen Patientin (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald)

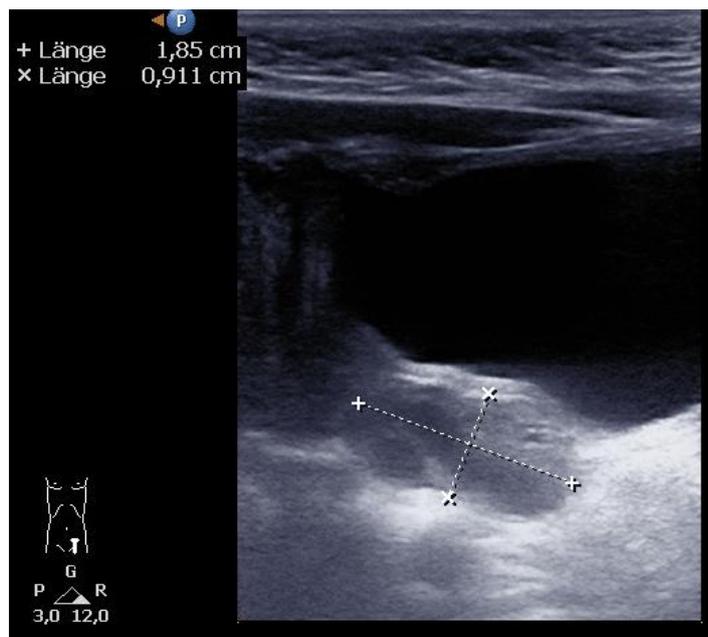


Abb. 2: Inhomogene und septierte zystische Raumforderung eines 6 Monate alten Mädchens (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald)

1.3.3.1.2 MRT und CT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) sind aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität hervorragende Mittel zur Diagnostik bzw. Verifizierung pathologischer Prozesse des Ovars, kommen aber selten in der pädiatrischen Erstdiagnostik zum Einsatz. Bei der MRT ist die lange Liegezeit der

limitierende Faktor. Dies macht bei Neugeborenen bis hin zu Pubertierenden oft eine Sedierung notwendig, um aussagekräftige Bilder zu generieren (Layer et al. 2008). Die Computertomographie wiederum ist zwar ein sehr schnelles Verfahren, das aber im Gegensatz zu den anderen Untersuchungsmöglichkeiten mit einer Strahlenbelastung verbunden ist und deshalb bei der Diagnostik ovarieller Prozesse bei Kindern nur noch für ungewöhnliche Fälle eingesetzt wird. Bei beiden Verfahren kann durch den Einsatz von Kontrastmitteln eine bessere Beurteilung insbesondere der Durchblutung erreicht werden. Allerdings können Kontrastmittel auch Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Schädigung der Nieren oder bei jodhaltigen Kontrastmitteln eine Schädigung der Schilddrüse hervorrufen. Heutzutage ist das MRT bei einer weiterführenden Diagnostik die Schichtbildmethode der Wahl, da sich durch den besseren Weichteilkontrast Fehlbildungen sowie große und/oder maligne Prozesse gut darstellen lassen (Abb. 3) (Tröbs 2011; Sorge und Hirsch 2015) und auch zur Bestimmung der Manifestationsseite z. B. von Ovarialtumoren die MRT der CT und auch der Sonographie überlegen ist. Auch lassen sich Verkalkungen und Fettgewebe im Tumor mit der MRT aufgrund der höheren Auflösung besser darstellen als im Ultraschall (Gabor 2011). Die Sonographie ist zwar ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik. Sie kann aber nicht zwischen benignen und malignen Tumoren unterscheiden (Zhang et al. 2014), weshalb in diesen Fällen die MRT geeignet ist, die Dignität des Tumors zu bestimmen. So kann präoperativ das chirurgische Vorgehen definiert werden, um eine möglichst optimale operative Planung zu erreichen (Layer et al. 2008; Bottomley und Bourne 2009; Garten et al. 2008).

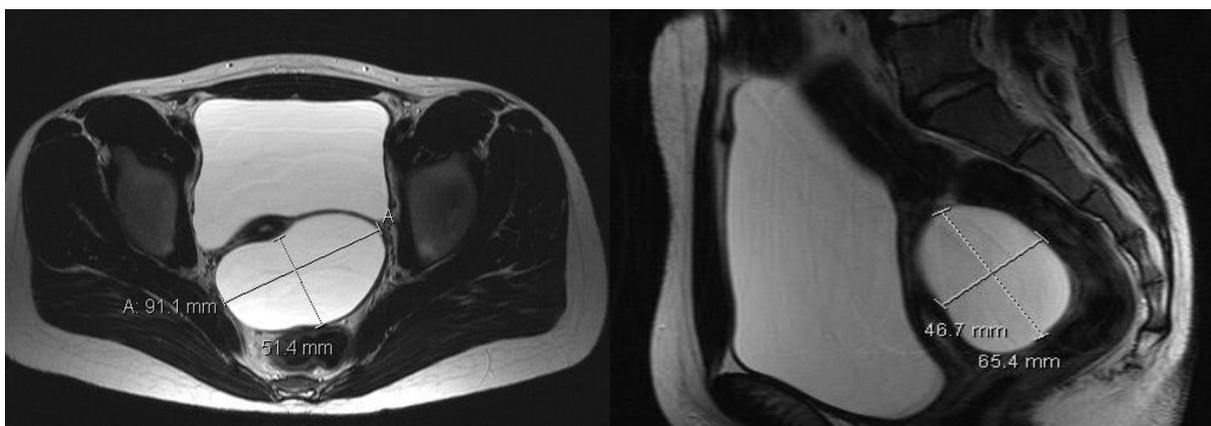


Abb. 3: Darstellung einer großen einfachen Ovarialzyste eines 12-jährigen Mädchens in 2 Ebenen mittels MRT (Bildmaterial der Universitätsmedizin Greifswald)

1.3.3.2 Laboruntersuchungen

In der Labordiagnostik sind bei Raumforderungen des Ovars Standardlaborwerte aus Blut und Urin, wie zum Beispiel Hämoglobin (Hb) und C-reaktives Protein (CRP) obligat. Speziell bei der Urinuntersuchung reicht anfänglich ein Urinteststreifen. Bei Auffälligkeiten muss der Urin labortechnisch weiter untersucht werden (Hoffmann 1996; Schultz et al. 2006; Garten et al. 2008). Des Weiteren können die Laborparameter Hinweise auf die jeweilige Genese der Störung geben und dienen der differentialdiagnostischen Abgrenzung. So ist ein erhöhter CRP-Spiegel ein prädiktiver Wert für das Vorliegen einer Ovarialtorsion (Bolli et al. 2017). Zudem können spezielle Laboruntersuchungen wie die Bestimmung der Tumormarker oder Hormonparameter herangezogen werden (Tumormarker/Hormone siehe Anhang), um bei verdächtigen Befunden Hinweise auf das Vorhandensein von Tumoren oder einer Hormondysfunktion zu erlangen. Auch eignen sie sich als Verlaufsparemeter, um die Wirksamkeit einer Therapie zu überprüfen und ggf. Rezidive zu erkennen (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; Schultz et al. 2006; Garten et al. 2008; Savasi et al. 2009; Spinelli et al. 2009).

Besonders relevant für Ovarialtumoren bei Kindern sind das Glykoprotein alpha-Fetoprotein (AFP) aus den fetalen Zellen des Tumors und das Peptidhorm β -HCG (beta-humanes Choriongonadotropin) aus den Synzythiotrophoblasten der Plazenta. Ihre Erhöhung im Serum kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines Keimzelltumors des Ovars sein (Gluer 2009; Zhang et al. 2014) (Tab. 3), da eine strenge Korrelation zwischen der histologischen Differenzierung sowie dem Krankheitsverlauf und der Produktion dieser Stoffe besteht (Calaminus et al. 2006).

Tab. 3: Keimzelltumoren des Ovars nach WHO-Klassifikation sowie Tumormarker-Expression und Chemotherapiesensitivität (modifiziert nach Calaminus et al. 2006)

| Ovar | Serummarker | Sensitivität gegenüber Chemotherapie |
|---|-------------|--------------------------------------|
| Dysgerminom | HCG -/(+) | +++ |
| Dottersacktumor (Entodermaler Sinustumor) | AFP +++ | +++ |

| | | |
|---|--------------------------------|----------------|
| Embryonales Karzinom | – | |
| Polyembryon | Keine Angaben | Keine Angaben |
| Chorionkarzinom | HCG +++ | +++ |
| Teratom matur immatur Dermoidzyste ± maligne Transformation | AFP – (matur) / (+) immatur | Immatur/matur? |

HCG = Humanes Choriongonadotropin; AFP = alpha-Fetoprotein

Mittlerweile gehören diese beiden Tumormarker zur Standarddiagnostik der seit 1983 etablierten Therapieoptimierungsprotokolle für maligne nicht testikuläre Keimzelltumoren (MAKEI) (Göbel et al. 2004; Calaminus et al. 2006). Wichtig ist hier die Kenntnis der altersbezogenen Normalwerte: So hatte eine frühere Studie gezeigt, dass bei der Geburt Neugeborene einen physiologisch erhöhten AFP-Spiegel von 41,7 ng/ml haben, der in den ersten vier Wochen um 50 % sinkt und im Alter von 2 Jahren Durchschnittswerte von etwas über denen Erwachsener aufweist (Blohm et al. 1998). Dagegen können schon im Kindesalter stark erhöhte AFP-Werte Indikatoren für das Vorliegen ovarieller Tumoren sein. Bei erhöhten Werten für β -HCG muss bei Mädchen im geschlechtsfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (Calaminus et al. 2006). Allerdings hat β -HCG eine deutlich kürzere Halbwertszeit als AFP (20 bis 30 Stunden), sodass sein rasches Verschwinden die komplette Rückbildung des Tumors implizieren kann (Templeman und Fallat 2006). Mit der Untersuchung der Tumormarker kann bei Verdacht auf maligne Keimzelltumoren schon vor der histologischen Bestätigung zur Tumorreduktion eine präoperative Chemotherapie eingeleitet werden, die allerdings bei Kindern wegen der Wachstumsbeeinträchtigung unterbleiben sollte (Göbel et al. 1986). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Keimzelltumoren nicht nur an den Keimdrüsen, sondern auch an anderen Lokalisationen auftreten können. Aus diesem Grund sind eine sorgfältige differentialdiagnostische Abgrenzung und weitere schnittbildgebende Diagnostik erforderlich (Calaminus et al. 2006).

1.3.4 Operationsverfahren

1.3.4.1 Operative Grundprinzipien

An erster Stelle der chirurgischen Intervention steht der Grundsatz „so radikal wie nötig und so gewebsschonend wie möglich“ mit dem Ziel der Erhaltung des Ovars. Eine erfolgreiche Ovarerhaltung ist allerdings stark mit der Tumorgroße, der Histologie des Prozesses sowie dem Grad der Torsion assoziiert (Oue et al. 2015), was sich auch auf die Operationsplanungen auswirkt. Weiterhin muss anhand der Diagnostik und der sich daraus ergebenden Diagnose die Operationsmethode gewählt werden, die diesen Grundsatz am besten erfüllt. Um dies zu entscheiden, ist es nötig, die OP-Indikationen für ovarielle Raumforderungen zu kennen sowie die Vor- und Nachteile der Operationsmethoden zu berücksichtigen. Bei den Indikationen unterscheidet man zwischen harten und weichen Indikationen. Harte Indikationen werden bei symptomatischen Zysten, Zysten mit Malignitätskriterien, Zysten monströser Ausmaße sowie durch Zysten bedingte Ovarialtorsionen gestellt. Die weichen Indikationen gelten nur für benigne asymptomatische Zysten in Abhängigkeit von der Größe. Je nach Literatur schwankt die Zahl, ab welcher Größe operativ eingegriffen werden muss. Dies liegt zu einem daran, dass Ovarialzysten eine starke Tendenz haben, sich spontan zurückzubilden (Kehrer und Zuppinger 1982; Dörfler 2015). Es werden unterschiedliche Risikogrößen postuliert, ab der die Gefahr einer Ovarialtorsion stark erhöht ist. Für die neonatale Zeit werden Zysten größer 2 cm als pathologisch angesehen. Im Kleinkindalter sollte bei einer Größe ab 4 – 5 cm mit stagnierender und/oder zunehmender Tendenz die OP-Indikation gestellt werden (Piippo et al. 1999; Chiamonte et al. 2001; Strickland 2002; Dobremez et al. 2003; Hayes-Jorden 2005; Brandt und Helmrath 2005; Rousseau et al. 2008; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Savasi et al. 2009; Dörfler 2015; Kim et al. 2015). In der präpubertären und adoleszenten Phase wird bei einer Größe von 4 bis 8 cm ein operatives Vorgehen befürwortet, um Komplikationen wie ein erhöhtes Torsionsrisiko und ein gesteigertes Entartungsrisiko zu vermeiden (Piippo et al. 1999; Chiamonte et al. 2001; Strickland 2002; Dobremez et al. 2003; Hayes-Jorden 2005; Brandt und Helmrath 2005; Rousseau et al. 2008; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Savasi et al. 2009). Andererseits wurde bei malignen Keimzelltumoren nach der Auswertung der

MAKEI83-Studie die Empfehlung ausgesprochen, vor der Tumorresektion eine initiale Chemotherapie mit dem Ziel der Tumorreduktion durchzuführen. Dies hat zum Ziel, „ultraradikale Eingriffe“ zu vermeiden, die zu einer „Verstümmelung des Patienten“ führen könnten. Bei Kindern sollten Bestrahlungen auch bei aggressiven Tumoren unterbleiben, um das Wachstum nicht zu beeinträchtigen, weshalb der operativen Resektion besonders maligner Tumoren eine große Bedeutung zukommt (Göbel et al. 1986; Łuczak und Baglaj 2017). Auch konnte nach Auswertung der MAKEI83/86/89-Studien nachgewiesen werden, dass mit einer adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Firstline-Therapie bei immaturren Teratomen die Rezidivgefahr von Dottersacktumoren deutlich verringert wird. Andererseits hatten bei einem abwartenden Verhalten („watch and wait“) mehr als die Hälfte der Kinder ein Tumorrezidiv des Dottersacktumors entwickelt (Göbel et al. 2006).

Da sich nur aufgrund der Indikationen nicht immer entscheiden lässt, welche der beiden Methoden „die Laparotomie“ oder „Laparoskopie“ zur Anwendung kommt, müssen die jeweiligen Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren gut geprüft und gegeneinander abgewogen werden.

Das laparoskopische Vorgehen bietet dem Patienten mehrere Vorteile. Diese lassen sich in operative und postoperative Vorteile einteilen. Zu den operativen gehört in erster Linie die geringere Operationszeit und die kleineren Zugangswege, die von kosmetischer Bedeutung sind (Mettler et al. 2002; Hayes-Jordan et al. 2005; Garten et al. 2008; Savasi et al. 2009; Michelotti et al. 2010). Des Weiteren ermöglicht die Optik eine Vergrößerung der Organe bzw. der pathologischen Gegebenheiten. Postoperativ wirkt sich das gewebsschonende Operieren als Vorteil aus, was sich in einem geringeren Schmerzmittelbedarf, seltener auftretenden Narbenbrüchen und einer schnelleren Mobilisierung der Patientinnen auswirkt. Dies hat zur Folge, dass sich die Aufenthaltszeit deutlich verkürzt (Mettler et al. 2002; Hayes-Jordan 2005; Savasi et al. 2009; Garten et al. 2008; Michelotti et al. 2010). Außerdem verhindert die sofortige postoperative Mobilisierung der Patientinnen eine Darmatonie, die wiederum das Risiko von Adhäsionen verringert (Wolf 2002b).

Die Nachteile zeigen sich eher auf der operativen Seite. Aufgrund der Handhabung mittels Optik und Arbeitsinstrumenten verliert der Operateur die Möglichkeit zur Palpation, die ihm Hinweise auf die Art und Beschaffenheit von Geweben bzw.

Raumforderungen geben kann. Des Weiteren ist durch die eingeschränkte Sicht und den geringen Platz das Arbeiten bei großen Raumforderungen erschwert, weshalb sie bei sehr großen (monströsen) Zysten und bei Malignitätsverdacht keine Anwendung findet (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital und Lehmann 2000; Wolf 2002b; Mettler et al. 2002; Garten et al. 2008).

Im Gegenzug bietet die Laparotomie eine bessere Handlungsfreiheit, einen größeren Überblick und die Möglichkeit des schnelleren Eingreifens bei Komplikationen auch unabhängig von der Größe der Raumforderung. Von Nachteil sind die längere Operationszeit, ein stärkerer Gewebsschaden durch den größeren Zugangsweg sowie der sich daraus ergebende, erhöhte Schmerzmittelbedarf und die langsamere Mobilisierung. Dies hat zur Folge, dass sich die Aufenthaltsdauer verlängert und damit das Risiko von Adhäsionen besteht (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital et al. 2000; Wolf 2002b; Mettler et al. 2002; Garten et al. 2008).

1.3.4.2 Konventionelle Chirurgie

Für die Eröffnung des Abdomens hat der Operateur zwei mögliche Zugänge: Den unteren Medianschnitt oder den suprasymphysären Querschnitt, der auch Pfannenstielschnitt genannt wird. Letzterer wird bevorzugt angewendet, weil er einen schnellen und gewebeschonenden Zugang zu den inneren Genitalien ermöglicht und hierüber ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt wird (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital et al. 2000; Wolf 2002b; Mettler et al. 2002). Daher ist er vor allem bei Vorliegen benignen Tumore der Ovarien geeignet.

Der untere Medianschnitt kommt bei malignen und oder sehr großen Tumoren zur Anwendung, da er dem Operateur einen größeren Überblick und mehr Operationsfreiheit bietet, um die meist notwendige radikale Resektion zu gewährleisten (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital et al. 2000; Wolf 2002b; Mettler et al. 2002). Zudem ist mitunter bei intraoperativen Komplikationen, mangelnder Übersichtlichkeit oder Erfordernis der Vergrößerung des OP-Feldes durch eine Tumorausbreitung die Vergrößerung des Zuganges notwendig. Hierbei kommt die Kombination beider Schnittführungen zur Anwendung. Allerdings sollte sie aus wundheilender und kosmetischer Sicht möglichst vermieden werden, da die

entstehenden Wundecken eine schlechte Heilungstendenz haben (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital et al. 2000; Wolf 2002b; Mettler et al. 2002).

Eine minimalinvasive Operation kann über eine Mini-Laparotomie mit Hilfe eines 10 mm durchmessenden Hasson-Trokars unter Anlegen eines Pneumoperitoneums unter CO₂-Insufflation erfolgen (Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b). Zur Vermeidung einer Kreislaufinstabilität werden bei Kleinkindern nur Drücke von 4-6 mmHg und bei Kindern von 6-8 mmHg verwendet. Bei Mädchen im fast erwachsenen Alter können je nach körperlicher Konstitution höhere Drücke gewählt werden, die aber 14 mmHg nicht überschreiten sollten. (Mettler et al. 2002). Die weitere Vorgehensweise entspricht der der Laparotomie, bei der je nach Befund eine einfache Punktion mit Entdeckung der Zyste, aber auch die Entfernung der Zyste durchgeführt werden kann. Auch kann sich der intraoperative Befund so darstellen, dass eine Konversion mit Umstieg von der Laparoskopie auf die Laparotomie durchgeführt werden muss (Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b).

1.3.4.3 Resektionstypen

Die Art und Weise der Resektion hängt vor allem von der Dignität des Tumors ab. Bei benignen Läsionen sollte ein organerhaltendes Vorgehen immer im Vordergrund stehen. Die Punktion und Abtragung einfacher Zysten oder die Keilexzision anderer gutartiger Tumore sind gewebsschonende Verfahren, die hier zum Einsatz kommen (Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b). Jedoch kann das Ovar so massiv aufgebraucht sein, dass ein Erhalt des Organs nicht möglich ist. Ursachen dieses Organaufbrauches, der zu einer Oophorektomie führen kann, sind Gewebsverdrängung oder Mangel durchblutung durch den Tumor sowie auch die Torquierung des Ovars (Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b). Im Falle einer Torquierung des Ovars kann versucht werden, dieses zu detorquieren. Jedoch muss sich intraoperativ eine Reperfusion des Organs zeigen, die einen Erfolg versprechen lässt. Bei dieser Variante müssen postoperativ engmaschige Sonographiekontrollen durchgeführt werden, insbesondere Duplexsonographie zur

Beurteilung der aktuellen Durchblutungssituation (Karpelowsky et al. 2009). Sollten sich Auffälligkeiten zeigen, muss eine Second-look-OP erfolgen. Je nach Befund muss ggf. eine Ovariectomie vorgenommen werden, um weitere Komplikationen zu verhindern (Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b; Karpelowsky et al. 2009).

Das Vorgehen bei malignen Tumoren ist klar definiert. Unabhängig von der Größe eines Tumors muss grundsätzlich eine Oophorektomie durchgeführt werden (Łuczak und Baglaj 2017). Weiterreichende Resektionen sind abhängig von der Ausbreitung des Tumors und dem Befall von Nachbarorganen. Derartige Resektionen können unter Umständen bis zur Entfernung von Darmanteilen führen (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b). Weiterhin ist darauf zu achten, dass eine Eröffnung des Tumors unterbleibt, um eine Mikrometastasierung zu vermeiden. Zur Klassifizierung des Metastasierungsrisikos müssen die regionären Lymphknoten entnommen werden (Kehrer und Zuppinger 1982; Willital und Lehmann 2000; Mettler et al. 2002; Wolf 2002b).

2. Methodik und Patienten

2.1 Patientinnenkollektiv

Retrospektiv wurden die Daten zum operativen Management bei zystischen Prozessen am Ovar bei Kindern und Jugendlichen ausgewertet, die im Zeitraum von 1993 bis 2015 an der Klinik für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Greifswald chirurgisch versorgt wurden. Einschlusskriterien der Studie waren eine Altersgrenze der Patientinnen bis zum 18. Lebensjahr und eine operative Behandlung in der Kinderklinik aufgrund von raumfordernden Prozessen an den Ovarien. Einbezogen wurden ebenfalls solche Fälle, bei denen eine nicht invasive Diagnostik keine klaren Befunde der Beschwerden ergeben hatte und im Rahmen einer sich anschließenden diagnostischen Laparoskopie Raumforderungen am Ovar detektiert und in gleicher Sitzung operativ entfernt wurden. Insgesamt wurden 73 Fälle untersucht, wovon bei 38 Patientinnen eine Laparoskopie und bei 35 Mädchen eine Laparotomie

durchgeführt worden war. Von den 38 laparoskopischen Operationen fanden 21 Fälle im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie mit anschließender therapeutischer Intervention statt.

2.2 Datenerfassung

Lediglich diagnostische Befunde und Voruntersuchungen wurden von anderen Kliniken mit einbezogen. Ansonsten wurden die OP-Berichte und Krankenakten der Patientinnen aus der Klinik für Kinderchirurgie der Uni Greifswald analysiert und die notwendigen Daten zur Allgemeinanamnese, den Symptomen bei Vorstellung, der durchgeführten Diagnostik sowie den intra- und postoperativer Daten katalogisiert (Tab. 4).

In der Follow-up-Kontrolle konnten insgesamt 27 Patientinnen nachuntersucht werden. Diese Nachuntersuchung schloss eine ausführliche Anamnese anhand eines Aufnahmebogens für Routinepatienten zur Anamnese und Status und eine körperliche Untersuchung ein.

Tab. 4: Datenerfassung des Patientenkollektivs

| Daten | Einzelne Parameter |
|------------------|--|
| Allgemeine Daten | <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Operationsjahr • Operationsart • Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen) |
| Symptome | <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzlokalisierung, -qualität, -dauer • Übelkeit, Erbrechen, Miktionsstörungen, Defäkationsstörungen • Zyklusbeschwerden |

| | |
|----------------------|---|
| Diagnostik | <ul style="list-style-type: none"> • Palpation (Druckschmerz, Resistenzen, Lokalisation, Abwehrhaltung) • Bildgebung (Sonographie, MRT, CT: Lokalisation, Durchmesser, Ruptur, Torsion, freie Flüssigkeit, Zystenstruktur) • Laboruntersuchung (Hb, Leukozyten, CRP) • Hormonstatus (FSH, LH, HCG) • Tumormarker (z. B. α-Fetoprotein, beta-HCG) |
| Intraoperative Daten | <ul style="list-style-type: none"> • Operationsdauer • Resektionsart • Detorsion • Komplikationen (Blutungen, Verletzung von Nachbarorganen) • Umstieg der OP-Methode |
| Postoperative Daten | <ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen (Blutungen, Wundinfektion) • Schmerzsymptomatik • Mobilisierung • Krankenhausverweildauer |

Zur Überprüfung der Indikation für die Operation, die in der Klinik durchgeführt worden war, wurden die Parameter Symptome und Tumorgröße gewählt, die auch in der Literatur als Kriterium für ein operatives Vorgehen beschrieben sind (Schultz et al. 2006; Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Gluer 2009; Tröbs 2011; Bolli et al. 2017). Um eine retrospektive Einteilung vornehmen zu können, wurde in Anlehnung an die in der Literatur beschriebene Tumorgröße zwischen 4 bis 6 cm für die Indikation zur Operation (Hoffman 1996; Buck 2002; Hayes-Jordan et al. 2005; Garten et al. 2008) ein Grenzwert für die Zystengröße von mindestens 5 cm genommen. Aus den Parametern Symptomatik (Vorhandensein ein oder mehrerer Symptome) und festgelegtem Grenzwert der Zystengröße von ≥ 5 cm ergaben sich bei der Analyse der OP-Indikation fünf Patientengruppen (Tab. 5).

Tab. 5: Indikationsgruppen anhand von Sonographie und Symptomatik

| Indikationsgruppen | Erläuterung |
|-----------------------------------|--|
| 1. Sono: $D \geq 5$ cm | sonographischer Durchmesser von ≥ 5 cm ohne Symptomatik |
| 2. Sono: $D \geq 5$ cm + Symptome | sonographischer Durchmesser von ≥ 5 cm mit Symptomatik |
| 3. Sono: $D < 5$ cm | sonographischer Durchmesser von < 5 cm ohne Symptomatik |
| 4. Sono: $D < 5$ cm + Symptome | sonographischer Durchmesser von < 5 cm mit Symptomatik |
| 5. Symptome | unauffälliger sonographischer Befund, nur Symptome |

2.3 Statistische Auswertung

Für die ermittelten Parameter wurden der Median, das untere Quartil, das obere Quartil und somit das Streuungsmaß (Interquartilsabstand, IQR) ermittelt und in einem Boxplot graphisch dargestellt. Zum Vergleich der beiden Operationsmethoden wurden die Daten im Rahmen der Signifikanzanalysen zwischen beiden Operationsmethoden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test für paarige Stichproben und dem Binominal-Test statistisch ausgewertet. Ermittelte Unterschiede wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

In den Jahren von 1993 bis 2015 wurden in der kinderchirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Greifswald 73 Mädchen mit zystischen Prozessen am Ovar operativ behandelt. 38 Patientinnen wurden mittels Laparoskopie (**G.1**) behandelt, bei den anderen 35 Patientinnen kam die offene Abtragung (**G.2**) der ovariellen Prozesse zum Einsatz. Von den 38 laparoskopischen Behandlungen fanden 21 im Rahmen der Diagnosesicherung mit anschließender chirurgischer Entfernung der suspekten Raumforderung statt. In einem Fall kam es aufgrund von massiven intraabdominalen Verwachsungen zur intraoperativen Konversion von der Laparoskopie auf eine Laparotomie und zählt somit in unserer Auswertung zu den Laparotomien (**G.2**).

3.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter in Gruppe **G.1** betrug 13,25 Jahre und in Gruppe **G.2** 11,01 Jahre. Der Median in der Gruppe **G.1** lag bei 14,13 Jahren mit einem Interquartilsabstand (IQR) von 12,90-15,34 Jahren, während im Median die Mädchen der Gruppe **G.2** 13,19 Jahre mit einer Streuung von 9,56-14,56 Jahre alt waren. In beiden Gruppen fanden sich unterhalb des unteren Quartils mehrere Ausreißer (Tab. 6).

Die jüngste Patientin bei den Laparoskopien (**G.1**) war 12 Tage (0,03 Jahre) und bei den Laparotomien (**G.2**) 16 Tage (0,04 Jahre) alt. Die ältesten Patientinnen waren 17,37 Jahre in der Gruppe **G.1** bzw. 17,22 Jahre in der Gruppe **G.2**. Weiterhin zeigten sich in beiden Gruppen jeweils zwei annähernd identische Altersgipfel. Der Erste lag um das 1. Lebensjahr und der Zweite um das 14. Lebensjahr (siehe Abb. 4).

In Bezug auf mögliche Korrelationen zwischen der Altersverteilung beider Gruppen waren Mädchen der Gruppe **G.2** mit einer Laparotomie signifikant jünger als die der Gruppe **G.1** mit einer Laparoskopie ($p = 0,0246$).

Tab. 6: Altersverteilung in beiden Untersuchungsgruppen

| | G.1 Laparoskopie (n=38) | G.2 Laparotomie (n=35) | p-Wert |
|--------------------------------|--|---|---------------|
| Medianes Alter in Jahren (IQR) | 14,13 (12,9-15,34) | 13,19 (9,56-14,56) | 0,0246 |
| Durchschnittsalter (Jahre) | 13,25 | 11,01 | |
| Altersgipfel (Lebensjahr) | 1/14 | 1/14 | |

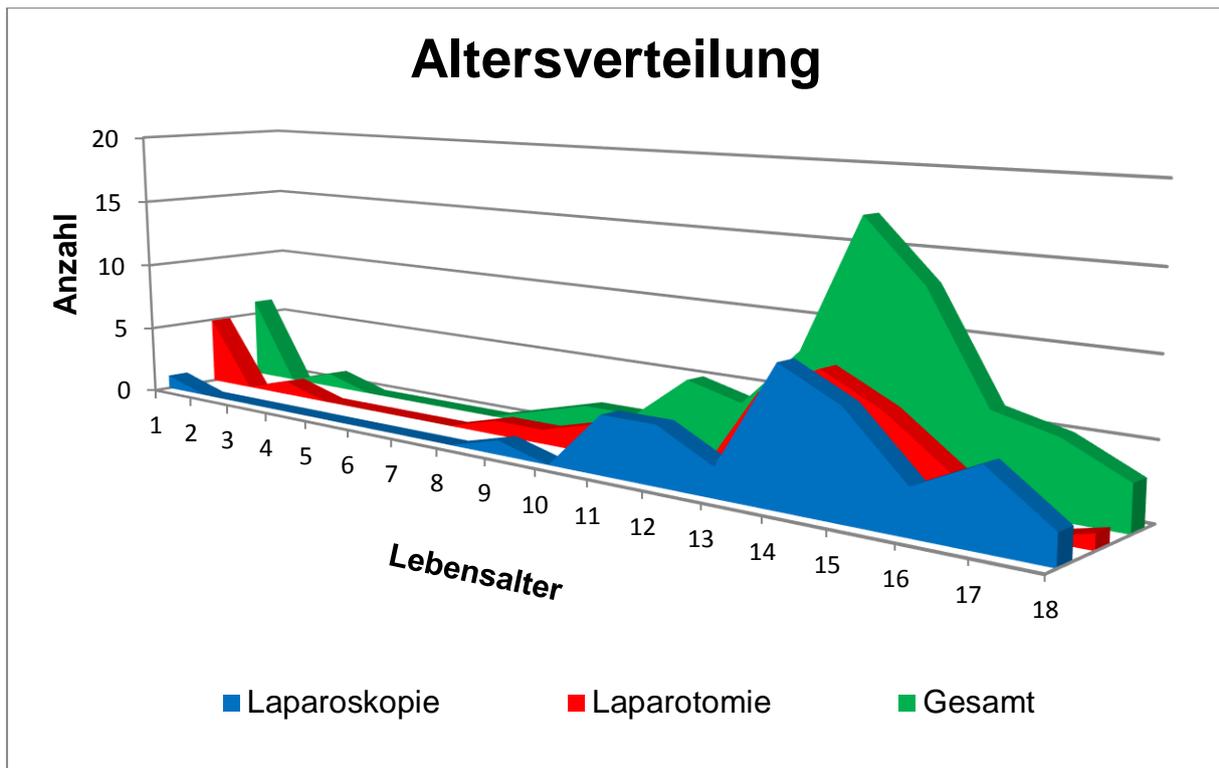


Abb. 4: Altersverteilung in den beiden Gruppen mit zwei Altersgipfeln

3.2 Lokalisation und Histologie

Insgesamt wurden 79 Läsionen chirurgisch entfernt, wobei sich die Mehrzahl ($n = 54$) auf dem rechten Ovar befand. Im gesamten Kollektiv traten am häufigsten benigne Läsionen in Form von Ovarialzysten (35 %) und Hydatiden (27 %) auf, während echte Tumoren nur 6 % ($n = 3$) ausmachten (Abb. 5).

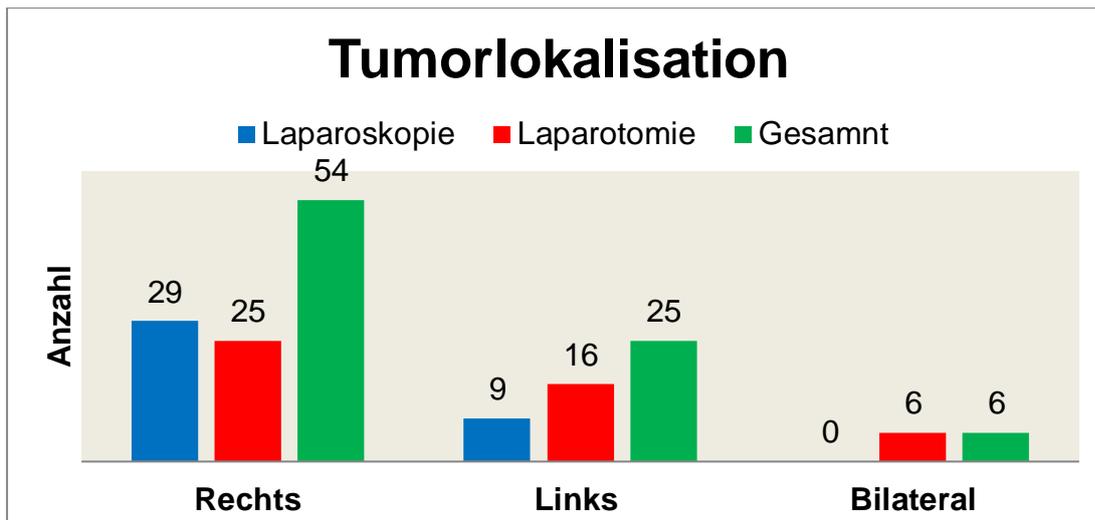


Abb. 5: Tumorlokalisation in beiden Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv

Im Hinblick auf die Anzahl, Art und Lokalisation der Läsionen zeigten sich in Gruppe **G.1** insgesamt 38 Raumforderungen, die in der Mehrzahl den funktionellen Zysten zugeordnet werden konnten. Im Einzelnen handelte es sich um 14 Ovarialzysten, sechs Corpus-luteum-Zysten, ein polyzystisches Ovar und 15 Hydatiden sowie zwei Dermoidzysten. Dabei betrafen 29 dieser Raumforderungen das rechte und 9 das linke Ovar. Bilaterale Läsionen fanden sich nicht in dieser Gruppe (Tab. 7, Abb. 6 und Abb. 7).

In der Gruppe **G.2** wurden 41 ovarielle Prozesse detektiert, von denen sich nur drei als echte Ovarialtumoren darstellten (jeweils ein Granulosazelltumor, Keimzelltumor und Adenokarzinom). Bei den benignen Prozessen handelte es sich um 20 Ovarialzysten, vier Corpus-luteum-Zysten, sechs polyzystische Ovarien, sieben Dermoidzysten und eine Hydatide. Da bei einer Patientin eine Hydatide und auf dem anderen Ovar eine Zyste auftrat, wurde aufgrund der geringen Größe der Hydatide von unter 1 cm dies nur als eine zystische Raumforderung gezählt. Insgesamt waren 25 auf der rechten Seite und 16 auf der linken Seite lokalisiert. Davon traten sie in sechs Fällen bilateral auf, wobei es sich in zwei Fällen um beidseitige Ovarialzysten, in einem Fall um eine Ovarialzyste und einen Granulosazelltumor und in drei Fällen um eine Ovarialzyste der Gegenseite und ein polyzystisches Ovar handelte. (Tab. 7, Abb. 6 und Abb. 7).

Tab. 7: Verteilung in den beiden Gruppen hinsichtlich Art, Anzahl und Lokalisation der Läsionen

| | G.1 Laparoskopie (n = 38) | G.2 Laparotomie (n = 35) | Gesamt % |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Anzahl | 38 (100 %) | 41 (100 %) | 100 |
| Lokalisation | | | |
| rechts | 29 (76,3 %) | 25 (61,0 %) | 68,3 |
| links | 9 (23,7 %) | 16 (39,0 %) | 31,7 |
| Davon bilateral | 0 (0 %) | 6 | |
| Histologie | | | |
| Ovarialzyste | 14 (36,8 %) | 20 (48,9 %) | 43 |
| Hydatide | 15 (39,5 %) | 1 (2,4 %) | 20 |
| Corpus-luteum-Zyste | 6 (15,8 %) | 4 (9,8 %) | 13 |
| Dermoidzyste | 2 (5,3 %) | 7 (17,1 %) | 12 |
| Polyzystisches Ovar | 1 (2,6 %) | 6 (14,6 %) | 9 |
| Ganulosazelltumor | 0 (0 %) | 1 (2,4 %) | 1 |
| Adenokarzinom | 0 (0 %) | 1 (2,4 %) | 1 |
| Keimzelltumor | 0 (0%) | 1 (2,4 %) | 1 |

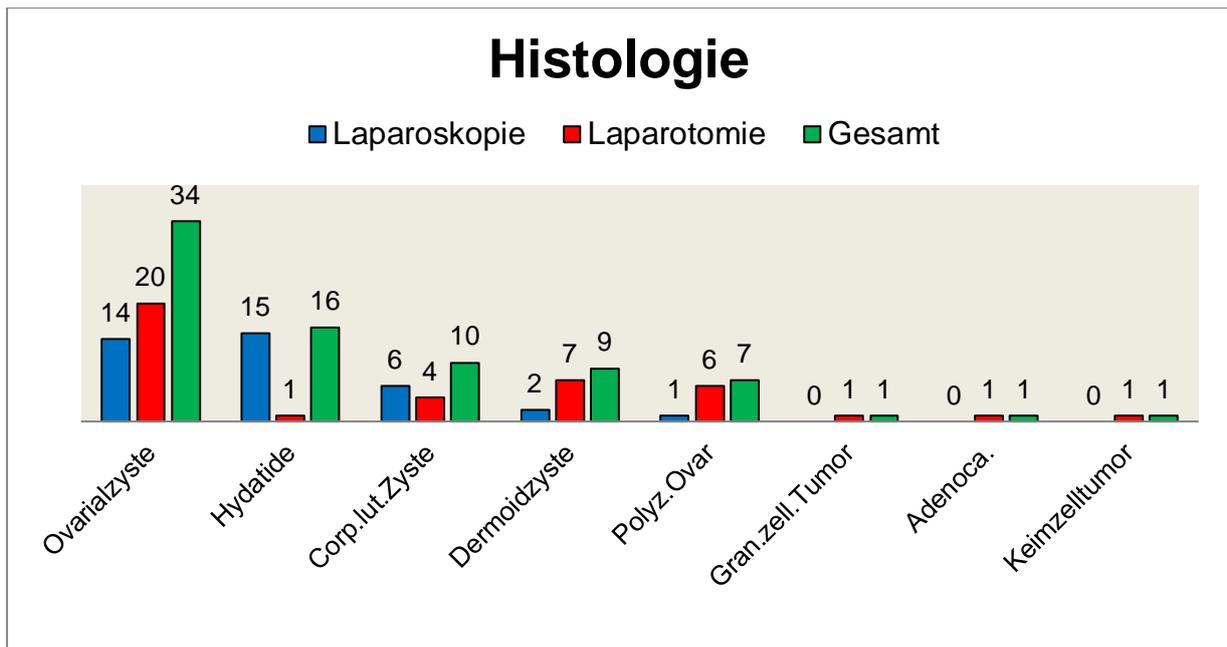


Abb. 6: Histologie der entfernten Raumforderungen in beiden Gruppen

In der Gesamtanalyse aller Fälle zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Rechts-Links-Verteilung mit einem p-Wert < 0,001 zugunsten der rechten Seite. Weiterhin waren die benignen Läsionen prozentual deutlich häufiger vertreten, insbesondere die Ovarialzysten und Hydatiden (Abb. 7).

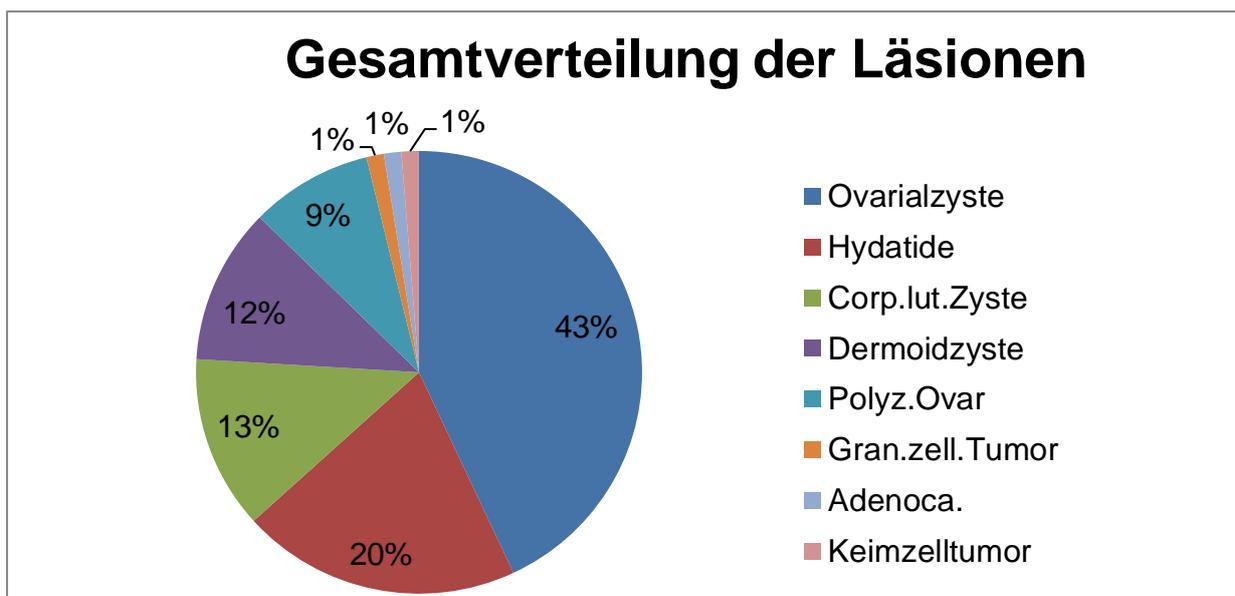


Abb. 7: Prozentuales Verteilungsmuster aller Läsionen des Untersuchungskollektivs

3.3 Sonographische Befunde

In der Laparoskopiegruppe **G.1** wurden bei 17 von 38 Patientinnen in der Sonographie Raumforderungen detektiert, von denen 15 als einfache Zysten und zwei als malignitätsverdächtig gewertet wurden. Die übrigen 21 Patientinnen erhielten eine diagnostische Laparoskopie, da die Sonographie unauffällige Befunde erbracht hatte und auf ein CT oder MRT verzichtet worden war. Die Größe der sonographisch detektierten Raumforderungen betrug im Median 4,60 cm mit einer Streuung (IQR) von 4,00-6,00 cm, wovon sich 13 auf dem rechten und vier auf dem linken Ovar befanden (Tab. 8, Abb. 8).

In der Laparotomiegruppe (**G.2**) wurden bei 29 von 35 Patientinnen sonographisch Raumforderungen entdeckt, von denen 17 als einfache Zysten und 12 als malignitätsverdächtig eingestuft wurden. Bei den restlichen 6 Patientinnen lagen sonographisch unauffällige Befunde vor, doch die Raumforderungen waren durch ein CT bzw. MRT detektiert worden. Die Raumforderungen waren im Median 7,00 cm groß mit einer Streuung von 5,00 bis 10,00 cm. Hier fanden sich 20 Prozesse auf der rechten und 9 Prozesse auf der linken Seite. (Tab. 8, Abb. 8)

In beiden Gruppen sahen wir jeweils einen Ausreißer über der dritten Quartile mit einer Größe von 10 cm in der Gruppe **G.1** bzw. von 23,2 cm in der Gruppe **G.2**. Die benignen Raumforderungen in der Gruppe **G.1** wiesen einen Median von 4,85 cm mit einem Grenzbereich (IQR) von 1,70 bis 8,30 cm auf. In der Gruppe **G.2** lag der Median bei 6,75 cm mit einem Grenzbereich (IQR) von 1,70 bis 12,00 cm. In Bezug auf sonographisch maligne imponierende Raumforderungen zeigten sich in **G.1** nur zwei Tumore mit einer Größe von 2,40 cm bzw. 10,00 cm. In **G.2** betrug der Median dieser malignen Läsionen 9,75 cm mit einer Streuung von 2,80 bis 23,20 cm (Abb. 9).

Hinsichtlich der Größe der Läsionen zeigte sich bei den sonographischen Befunden ein signifikanter Unterschied zwischen **G.1** und **G.2** ($p = 0,0129$). Die Raumforderungen in **G.2** waren signifikant größer als in **G.1**.

Tab. 8: Sonographische Größe und Dignitätsbeurteilung der Raumforderungen für beide Gruppen

| | G.1 Laparoskopie | G.2 Laparotomie | p-Wert |
|--------------------------|------------------|-------------------|---------------|
| Anzahl | 17 | 29 | |
| Größenmedian in cm (IQR) | 4,60 (4,00-6,00) | 7,00 (5,00-10,00) | 0,0129 |
| rechts | 13 | 20 | |
| links | 4 | 9 | |
| benigne Läsion | | | |
| Anzahl | 15 | 17 | |
| Größenmedian in cm (IQR) | 4,85 (1,70-8,30) | 6,75 (1,70-12,00) | |
| maligner Prozess | | | |
| Anzahl | 2 | 12 | |
| Größenmedian in cm (IQR) | 2,40 / 10,00 | 9,75 (2,80-23,20) | |

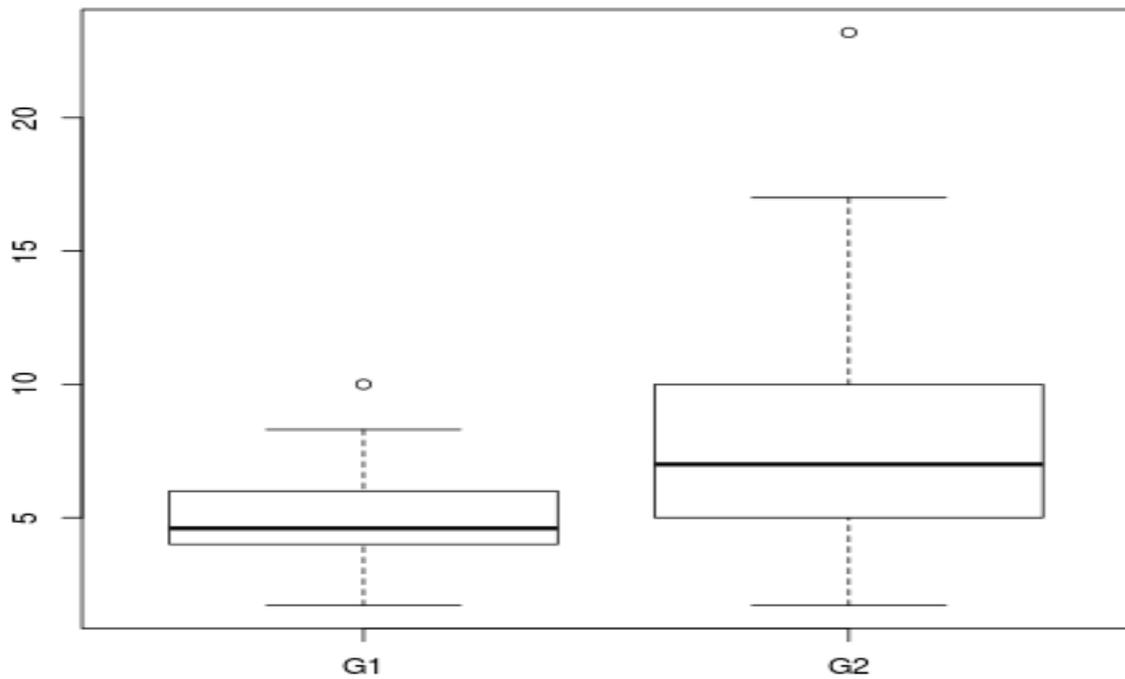


Abb. 8. Darstellung der sonographischen Größe (in cm) der Läsionen beider Untersuchungsgruppen

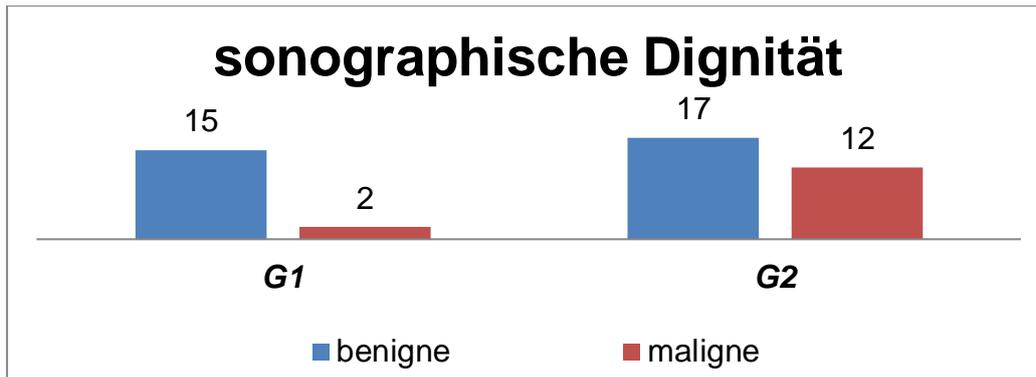


Abb. 9: Anzahl der Raumforderungen nach sonographischer Dignität in beiden Gruppen

3.4 Operationsindikation

Für die Frage nach der Operationsindikation waren die Gruppen nach der sonographischen Größe der Raumforderungen und dem Auftreten von Symptomen gemäß Tab. 5 (s. Kap. 2.2) unterteilt worden. Die klinische Symptomatik zeigte sich in Form von Schmerzen, Druckgefühl, Erbrechen und schlechtem Allgemeinzustand, die in ihrer Gesamtheit für jede Gruppe betrachtet wurde. In beiden Gruppen waren die Patientinnen alle 5 möglichen Indikationsgruppen verteilt. (siehe Tab. 9).

In der Gruppe **G.1** wurden 21 Patientinnen mit der Indikation „symptomatisch“ operiert, d. h. mit Symptomen, aber ohne sonographischen Befund, weshalb eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt worden war, da differentialdiagnostisch eine Appendizitis vermutet werden musste. In 8 Fällen fand sich ein sonographischer Ovarialprozess von weniger als 5 cm Größe, jedoch mit vorliegenden Symptomen. Bei einer symptomlosen Patientin wurde die Laparoskopie wegen einer sonographisch ermittelten Läsion von über 5 cm Größe durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Laparoskopie bei einer Patientin ohne Symptome mit einer sonographisch gesicherten Läsion kleiner als 5 cm. Hierbei handelte es sich um ein Neugeborenes, das am 12. Lebensstag operiert wurde. Bei den restlichen 7 Fällen war bei bestehender Symptomatik eine ovariale Raumforderung von über 5 cm Größe sonographisch detektiert werden. (siehe Tab. 9)

Die Gruppe **G.2** zeigte ein sehr inhomogenes Bild. Insgesamt 10 Fälle wurden bei einer Größe von über 5 cm ohne Symptome laparotomiert und weitere 14 Fälle bei

einer Größe von über 5 cm mit vorhandener Symptomatik. Bei den drei Fällen in der Gruppe der sonographisch kleiner als 5 cm detektierten Raumforderungen ohne Symptome handelte es sich um zwei Säuglinge im Alter von 4 und 6 Monaten sowie ein Neugeborenes, das am 16. Lebenstag operiert wurde. Zwei Patientinnen wiesen Ovarialprozesse kleiner als 5 cm und Symptome auf. Bei einer Patientin handelte es sich um einen sonographisch stark suspekten Befund, der sich intraoperativ als ein polyzystisches Ovar darstellte. Der zweite Fall in dieser Gruppe wies als sonographischen Nebenbefund einen Hämatosalpinx auf. Bei den restlichen 6 Patientinnen bestanden lediglich Symptome, bei denen differentialdiagnostisch der Verdacht auf eine akute Appendizitis bestand.

Im Vergleich beider Operationsmethoden fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Operationsindikation ($p < 0,01$), in der Laparoskopie-Gruppe stand für die OP-Indikation die klinische Symptomatik im Vordergrund, bei der Laparotomie-Gruppe war es in den meisten Fällen die Größe der Läsion.

Tab. 9: Indikation zur Operation in den Untersuchungsgruppen G.1 und G.2

| | G.1 Laparoskopie (n = 38) | G.2 Laparotomie (n = 35) | p-Wert |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| OP-Indikation | | | < 0,01 |
| 1. Sono: D \geq 5 cm | 1 | 10 | |
| 2. Sono: D \geq 5 cm + Symptome | 7 | 14 | |
| 3. Sono: D < 5 cm | 1 | 3 | |
| 4. Sono. D < 5 cm + Symptome | 8 | 2 | |
| 5. Symptome | 21 | 6 | |

3.5 Aufenthaltszeiten

Der mediane präoperative Aufenthalt betrug in Gruppe **G.1** 2,00 Tage mit Streuung (IQR) von 1,00-4,00 Tagen, in Gruppe **G.2** 1,00 Tag mit einer Streuung (IQR) von 1,00-4,00 Tagen. In dieser Gruppe zeigte sich ein einzelner Ausreißer über der dritten Quartile mit mehr als 14 Tage präoperative Aufenthaltszeit (Tab. 10, Abb. 10). Dabei handelte es sich um eine Patientin mit einem monströsen malignen Tumor, der für die nachfolgende Operationsplanung weitere diagnostische Maßnahmen notwendig machte. Die mediane postoperative Aufenthaltsdauer betrug in **G.1** 5,0 Tage mit einer Streuung (IQR) von 4,00-6,75 Tagen, in **G.2** 8,00 Tage mit einer Streuung (IQR) von 7,00-11,00 Tagen. Beide Gruppen **G.1** und **G.2** zeigten jeweils einen Ausreißer im postoperativen Aufenthalt und demzufolge auch im Gesamtaufenthalt (Tab. 10, Abb. 11). In **G.1** handelte es sich um eine 13-jährige Patientin, die postoperativ nur sehr schwer zu mobilisieren war. In **G.2** betraf dies die Patientin mit dem monströsen malignen Tumor. Die mediane Gesamtaufenthaltsdauer lag in Gruppe **G.1** bei 8,00 Tagen mit einem Grenzbereich (IQR) von 7,00-10,75 Tagen, in **G.2** bei 11,00 Tagen mit 9,00-15,00 Tagen Streuung (Tab. 10, Abb. 12).

Die postoperative und Gesamtaufenthaltsdauer war in Gruppe **G.1** signifikant kürzer als in **G.2** (jeweils $p < 0,01$), während der präoperative Aufenthalt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,352$) zwischen den Gruppen zeigte.

Tab. 10: Vergleich der einzelnen Aufenthaltszeiten zwischen beiden Untersuchungsgruppen

| | G.1 Laparoskopie (n = 38) | G.2 Laparotomie (n = 35) | p-Wert |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Aufenthaltszeiten | | | |
| Präoperativer Aufenthalt Median (IQR) | 2,00 (1,00-4,00) | 1,00 (1,00-4,00) | 0,352 |
| Postoperativer Aufenthalt Median (IQR) | 5,00 (4,00-6,75) | 8,00 (7,00-11,00) | < 0,01 |
| Gesamtaufenthaltsdauer Median (IQR) | 8,00 (7,00-10,75) | 11,00 (9,00-15,00) | < 0,01 |

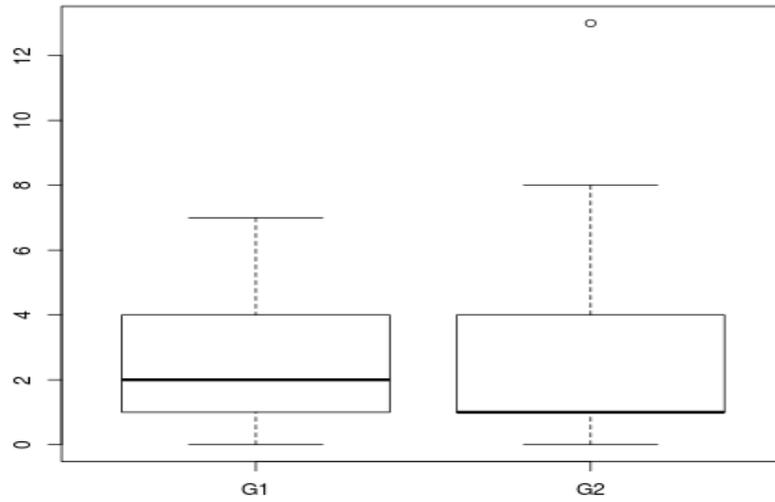


Abb. 10: Präoperative Aufenthaltszeit (in Tagen) beider Gruppen

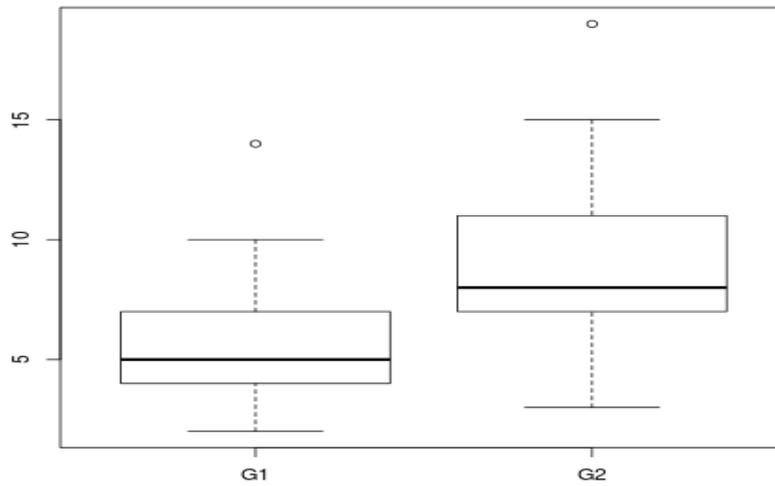


Abb. 11: Postoperative Aufenthaltszeit (in Tagen) beider Gruppen

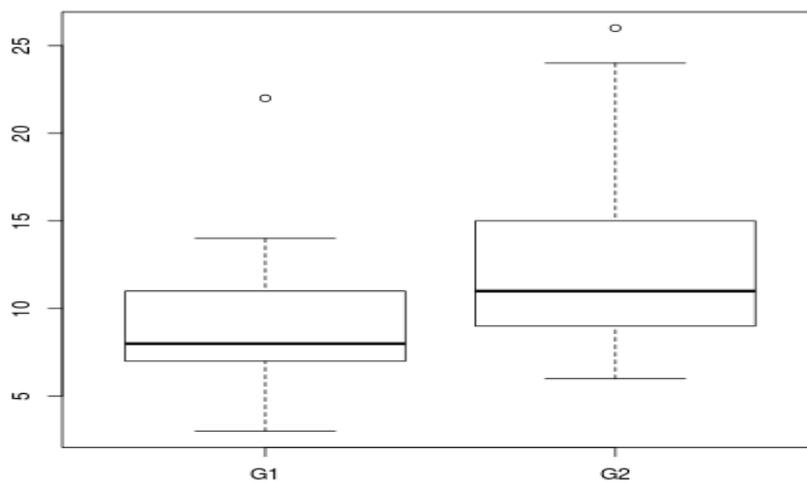


Abb. 12: Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen) beider Gruppen

3.6 Operationsdauer und intraoperative Befunde

Die mediane Operationsdauer betrug in **G.1** 63,00 Minuten mit einer Streuung (IQR) von 46,50-79,75 und in **G.2** 84,00 Minuten mit einer Streuung (IQR) von 60,00-103,50. In beiden Gruppen war jeweils ein Fall aufgetreten, bei dem die OP-Zeit deutlich länger war. In **G.1** handelte es sich um ein Mädchen mit einer sehr großen Ovarialzyste von 10 cm, die organerhaltend operiert wurde, in **G.2** um eine Patientin mit dem monströsen malignen Tumor (Tab. 11, Abb. 13). Intraoperative Komplikationen waren in beiden Gruppen nicht dokumentiert worden.

Von den 38 Raumforderungen, die bei den Laparoskopien (**G.1**) operativ behandelt wurden, stellten sich intraoperativ zwei als ruptierte Zysten und als 36 solide Raumforderung dar. Zudem waren drei Ovarialtorsionen und ein völlig destruiertes Ovar aufgetreten (Tab. 11). Intraoperativ wurden von den 36 soliden Raumforderungen 34 organerhaltend abgetragen, wovon zwei Ovarien nach Abtragung der Raumforderung erfolgreich detorquiert worden waren. In zwei Fällen wurde eine Ovariectomie durchgeführt, wobei es sich in einem Fall um eines der drei Ovarialtorsionen und im anderen Fall um das durch das polyzystische Ovar völlig aufgebrauchte Ovar handelte (Tab. 11).

In der Gruppe der Laparotomien (**G.2**) wurden intraoperativ insgesamt 41 Raumforderungen detektiert, von denen sich 37 als solide und vier als ruptierte Zysten darstellten, zudem wurden 13 Ovarialtorsionen und 10 völlig destruierte Ovarien diagnostiziert (Tab. 11). In dieser Gruppe wurden von den insgesamt 41 Raumforderungen 18 organerhaltend entfernt, wovon 2 Ovarien erfolgreich detorquiert worden waren. Bei den restlichen 21 Läsionen musste eine Ovariectomie durchgeführt werden, die in 11 Fällen aufgrund von Ovarialtorsionen und in den restlichen 10 Fällen bei völlig aufgebrauchten Ovarien indiziert war (Tab. 11). Nur bei der Patientin mit dem Adenokarzinom wurden die Tumormarker bestimmt, weshalb keine Aussagen über eine mögliche Korrelation zwischen Tumormarker und OP-Technik gemacht werden können.

Während im Vergleich der operativen Vorgehensweise zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,024$) bestand, war die Operationsdauer in der Laparoskopie-Gruppe gegenüber der Laparotomie-Gruppe zwar kürzer, dennoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,0635$).

Tab. 11: Vergleich beider Untersuchungsgruppen in Bezug auf Operationsdauer, intraoperative Befunde und intraoperativem Vorgehen

| | G.1 Laparoskopie | G.2 Laparotomie | p-Wert |
|---------------------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Operationsdauer (Min) | 63,00 | 84,00 | |
| Median (IQR) | (46,50-79,75) | (60,00-103,50) | 0,0635 |
| Intraoperativer Befund | | | |
| Pathologischer Befund (n) | 38 | 41 | |
| Solide Raumforderung | 36 | 37 | |
| Zystenruptur | 2 | 4 | |
| Ovartorsion | 3 | 13 | |
| Aufgebrauchte Ovar | 1 | 10 | |
| Intraoperatives Vorgehen | | | 0,024 |
| Detorsion | 2 | 2 | |
| Abtragung der Läsion | 34 | 18 | |
| Ovarektomie | 2 | 21 | |

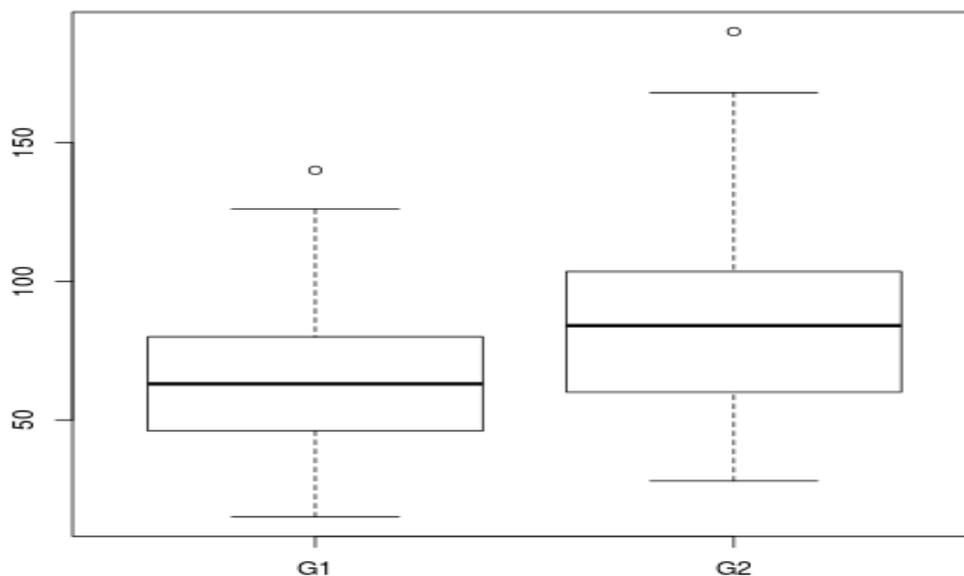


Abb. 13: Operationsdauer (in Minuten) in beiden Gruppen

3.7 Größe der ovariellen Raumforderung

Im Hinblick auf die tatsächliche Größe stellte sich in den pathologischen Befunden in Gruppe **G.1** die Raumforderung mit einer medianen Größe von 1,15 cm und einer Streuung (IQR) von 0,63-3,38 cm und in Gruppe **G.2** von 5,00 cm und einer Streuung (IQR) von 3,00-11,00 cm dar. In **G.1** befanden sich zwei Ausreißer, bei denen es sich um zwei Ovarialzysten von 7 und 10 cm Größe handelte, die beide organerhaltend entdeckt werden konnten (Abb. 14).

Im Vergleich beider Gruppen fand sich ein signifikanter Größenunterschied ($p < 0,001$) der ovariellen Läsionen, die in Gruppe **G.2** signifikant größer waren als in **G.1** (Tab. 12).

Tab. 12: Histopathologische Größenverteilung der Raumforderungen in beiden Untersuchungsgruppen

| | G.1 Laparoskopie (n=38) | G.2 Laparotomie (n=35) | p-Wert |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Mediane Größe der Raumforderung in cm (IQR) | 1,15 (0,63-3,38) | 5,00 (3,00-11,00) | <0,001 |

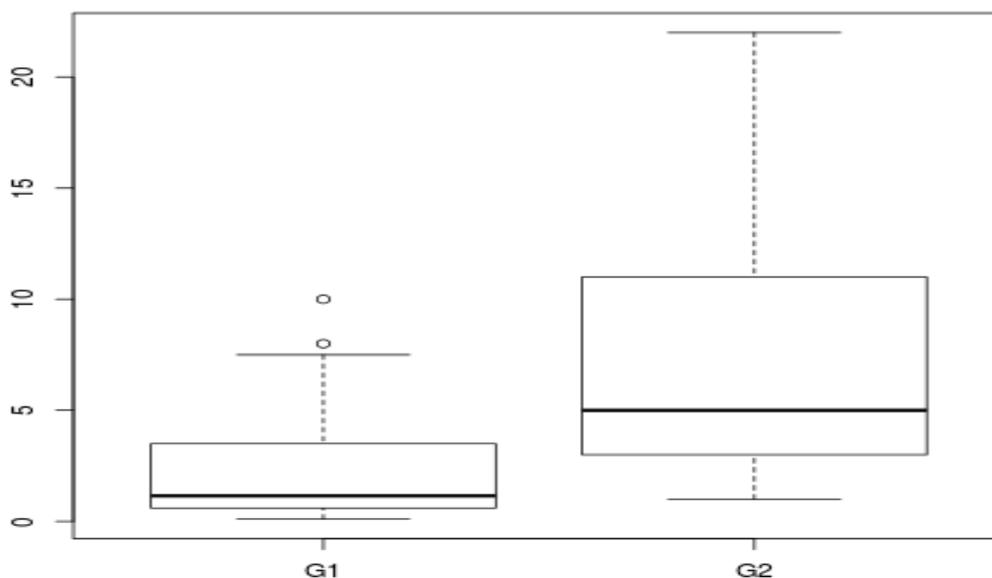


Abb. 14: Größenverteilung (in cm) der Raumforderungen in beiden Gruppen

Im Hinblick auf die von uns für die retrospektive Einteilung definierte Richtgröße für die OP-Indikation von 5 cm Durchmesser waren bei den Laparoskopien (**G.1**) 30 Raumforderungen kleiner und 8 größer als 5 cm. Bei den Laparotomien (**G.2**) waren 17 Raumforderungen kleiner und 24 größer als 5 cm (Abb. 15).

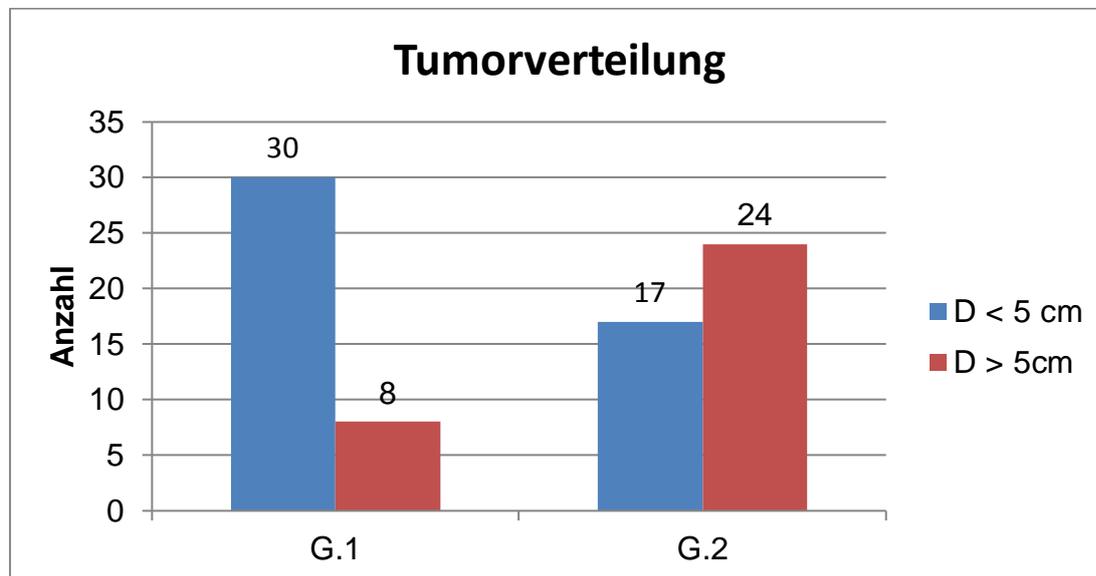


Abb. 15: Tumorverteilung in beiden Untersuchungsgruppen bezogen auf die definierte Richtgröße der Läsion von $D = 5$ cm.

3.8 Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wurden in beiden Gruppen insgesamt 27 Patientinnen klinisch untersucht. Davon gehörten 13 Patientinnen der Gruppe **G.1** und 14 Patientinnen der Gruppe **G.2** an. Bei allen 27 Patientinnen zeigten sich in der Verlaufskontrolle keine Komplikationen im Sinne von postoperativen Blutungen, Wundinfektion, Wundheilungsstörungen, Rezidiven oder anhaltender Schmerzsymptomatik. Postoperative Schmerzen, welche mittels erster Stufe des WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie erfolgreich behandelt wurden, wurden von uns nicht als Komplikation definiert, was laut Dokumentation alle Patientinnen betraf.

Die durchschnittliche Dauer bis zur Wiedervorstellung nach der Entlassung betrug 8 Tage. Im von uns durchgeführten Follow-up konnten 15 Patientinnen für eine Nachuntersuchung gewonnen werden. Hierbei handelte es sich um 8 Patientinnen, die eine Laparoskopie erhielten und um 7 mit einer Laparotomie. Die Zeit bis zur Nachuntersuchung lag im gesamten Patientenkollektiv zwischen 1 und 5 Jahren.

4. Diskussion

Zystische Prozesse des Ovars sind am häufigsten benigne Raumforderungen, die vorrangig bei Kleinkindern und in der Adoleszenz auftreten und sich zu 60 bis 70 % als funktionelle Zysten darstellen (De Silva et al. 2004; Broach et al. 2009; Tröbs 2011; Zhang et al. 2014; Emeksiz et al. 2017). Andererseits machen Ovarialtumoren als echte neoplastische Raumforderungen 1,5 % aller kindlichen Tumoren aus, die z. T. potentiell malignen bis hochmalignen Charakter besitzen (Dietel 1997; Tröbs 2011). Während sich die Mehrzahl der zystischen Läsionen spontan zurückbildet, ist bei unklarer Diagnose, Persistenz der Raumforderung oder einer symptomatischen Patientin eine therapeutische Intervention erforderlich (Kantelhardt und Göpel 2013). Diese wird jedoch bei benignen Raumforderungen kontrovers diskutiert, da sich Epidemiologie und Pathologie dieser ovariellen Läsionen bei Kindern und Jugendlichen sehr stark von denen erwachsener Frauen unterscheiden und demzufolge andere Therapiekonzepte Anwendung finden. Hat zwar eine chirurgische Therapie mit Ausnahme maligner Prozesse das Ziel des Organerhalts, bietet sie bei der Wahl der Operationsmethode (Laparoskopie vs. Laparotomie) aktuell noch keinen einheitlichen Standard, wenngleich von den meisten pädiatrischen Chirurgen die Laparoskopie favorisiert wird (Piippo et al. 1999; Hayes-Jorden 2005; Brandt und Helmroth 2005; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Hernon et al. 2009; Oue et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Daten von Patientinnen bis 17 Jahren mit ovariellen Raumforderungen, die von 1993 bis 2015 an der Kinderklinik der Universitätsmedizin Greifswald operativ behandelt worden waren, ausgewertet. Es wurde der Frage nachgegangen, welche Faktoren die OP-Indikation und die Wahl des chirurgischen Verfahrens (Laparoskopie vs. Laparotomie) beeinflussen und welche Vorteile/Nachteile die jeweilige OP-Methode für die Patientin hat. Ziel war die Ausarbeitung eines Schemas zum Management ovarieller Prozesse bei Kindern und Jugendlichen, das im klinischen Alltag eine Leitlinie darstellt, um eine schonende, aber dennoch sichere Behandlung der Patientinnen zu gewährleisten.

4.1 Patientenkollektiv und Methodik

Das Kollektiv der operierten Patientinnen bestand aus 73 Mädchen im Alter von 3 Tagen bis 17 Jahren mit nahezu gleicher Patientenzahl in beiden Gruppen (**G.1** Laparoskopie vs. **G.2** Laparotomie). Das lag vor allem daran, dass in die Laparoskopie-Gruppe Patientinnen mit einer diagnostischen Laparoskopie eingeschlossen worden waren, bei denen die Sonographie unklare Befunde ergeben hatte. In der sich anschließenden diagnostischen Laparoskopie waren dann zystische Raumforderungen detektiert und in gleicher Sitzung reseziert worden. Mit 55,3 % machte die Laparoskopie zu diagnostischen Zwecken (21 von 38 Fällen) den Hauptteil der laparoskopisch durchgeführten Eingriffe aus, während eine Laparoskopie als OP-Indikation nur bei 17 Patientinnen vorgenommen worden war. Im Gegensatz dazu war eine Laparotomie mit Indikation zur Operation bei 35 Patientinnen mehr als doppelt so oft durchgeführt worden. Allerdings bezieht sich der Untersuchungszeitraum auf 23 Jahre, in dem eine Entwicklung stattgefunden hat, die sich immer mehr einer minimalinvasiven Vorgehensweise mit der Gewichtung auf den Organerhalt zugewandt hat (Brandt und Helmrath 2005) und auch technologischen Neuerungen in der Bildgebung geschuldet ist. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass vor 20 Jahren die Laparoskopie noch nicht als Standardverfahren diente, wäre daher eine Unterteilung des langen Untersuchungszeitraumes sinnvoll gewesen. Łuczak und Baglaj (2017) stellten nämlich in ihrer retrospektiven Studie über die zurückliegenden 24 Jahre fest, dass seit 2003 der Einsatz einer Laparoskopie bei ovariellen Läsionen in ihrer Klinik um 55 % zugenommen hatte und damit Laparotomien deutlich weniger zum Einsatz kamen. Letztlich spiegelt sich dies auch in dem häufigen Einsatz der Laparoskopie als diagnostisches Instrument in der vorliegenden Studie wider, wenn z. B. die Sonographie als diagnostisches Standardverfahren keine eindeutigen Befunde liefert (Piippo et al. 1999; Garten et al. 2008; Panteli et al. 2009).

Um die OP-Indikation zu überprüfen, wurde eine retrospektive Einteilung vorgenommen, unter welchen Kriterien die Indikation zur Operation gestellt worden war. Dabei wurden als Kriterien die Größe der ovariellen Raumforderung sowie die Symptomatik gewählt, sodass sich daraus fünf Indikationsgruppen ergaben (s. Kap. 2.2). Damit sollte der Diskussion Rechnung getragen werden, dass nicht die Zystengröße allein eine OP-Indikation darstellt. Vertrat man früher die Meinung, dass ab einer Zystengröße von mindestens 5 cm eine OP-Indikation aufgrund der erhöhten

Torsionsgefahr besteht (Kehrer und Zuppinger 1982), ist man mittlerweile auf ein abwartendes Verhalten unter sonographischen Kontrollen auch bei größeren symptomlosen Läsionen unter Zuhilfenahme eines prediktiven Scores umgestiegen (Spinelli et al. 2009; Teggiatore et al. 2012; Bolli et al. 2017). Denn auch größere Zysten können spontan remittieren, was besonders häufig bei neonatalen Zysten beobachtet wird, und eine operative Intervention unnötig macht (Piippo et al. 1999; Mittermayer et al. 2002; Pujar et al. 2014). Andererseits können zystische Läsionen am Ovar sich klinisch sehr unspezifisch äußern, was insbesondere für die differentialdiagnostische Abgrenzung von Bedeutung ist (Schultz et al. 2006; Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Hernon et al. 2010). Weil auch die Symptomatik nicht mit der Größe der zystischen Läsion korrelieren muss (Strickland 2002; Schultz et al. 2006; Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Spinelli et al. 2009; Bottomley und Bourne 2009; Hernon et al. 2010), wurden hier zwei unabhängige Parameter für die OP-Indikation gewählt. Da in der Literatur unterschiedliche Tumorgrößen für ein erhöhtes Risiko zur Torquierung des Ovars, seiner Adnexe oder des Tumors selbst und dessen Entartungsrisikos angegeben werden, orientierte sich der retrospektiv gewählte Grenzwert von 5 cm für eine OP-Indikation an den in der Literatur angegebenen Werten bei Kleinkindern von 4-5 cm (Piippo et al. 1999) bzw. präpubertären und adolescenten Mädchen von 4-10 cm (Piippo et al. 1999; Chiamonte et al. 2001; Strickland 2002; Dobremez et al. 2003; Rousseau et al. 2008; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Savasi et al. 2009, Dörfler 2015; Łuczak und Baglaj 2017). Andererseits wurden in der Literatur sogar Durchmesser angegeben, die eine Torquierung unwahrscheinlich werden lassen. Wie in diversen Studien nachgewiesen, scheinen Größen ab etwa 7 cm, besonders aber ab 15 cm aufgrund des intraabdominalen Platzmangels eine Verdrehung nicht mehr zuzulassen (Luzzatto et al. 2000; Mittermayer et al. 2003; Rousseau et al. 2008; Bottomley und Bourne 2009).

Um eine sichere Aussage zur OP-Indikation und Zystengröße treffen zu können, wäre es sicher sinnvoll gewesen, auch die konservativ behandelten Patientinnen mit ovariellen Raumforderungen in das Untersuchungskollektiv einzuschließen. Die Daten dieser Gruppe hätten dann mit jenen der beiden OP-Gruppen verglichen werden können, was aussagekräftigere Ergebnisse zur OP-Indikation und Tumorgröße hätte erwarten lassen können. Da es in der vorliegenden Studie aber explizit um die

operierten Kinder ging, sollte hier retrospektiv überprüft werden, ob die OP-Indikationsstellung begründet war. Andere retrospektive Studien zur operativen Therapie ovarieller Läsionen bedienten sich des gleichen Studienmodells und schlossen ebenfalls die konservativ behandelten Patientinnen aus (Hernon et al. 2009; Zaman et al. 2010; Łuczak und Baglaj 2017).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Altersverteilung

Das mediane Alter der Patientinnen beider Gruppen lag bei 13-14 Jahren, wobei die Mädchen mit einer Laparotomie (**G.2**) signifikant jünger waren als jene aus der Gruppe der Laparoskopie (**G.1**) (14,1 vs. 13,2 Jahre). In dem Gesamtkollektiv der 3 Tage bis 17 Jahre alten Patientinnen zeigten sich zwei Häufigkeitsgipfel, die in der Neugeborenenzeit (1-3 Monat) und in der Adoleszenz (um das 14. bis 16. Lebensjahr) lagen und die Altersverteilung größerer Erhebungen widerspiegeln (De Silva et al. 2004; Strickland 2002; Sheikh et al. 2007; Michelotti et al. 2010, Zhang et al. 2014). Sie lassen sich am ehesten mit den hormonellen Veränderungen in Zusammenhang bringen. Im ersten Zeitraum steht die postnatale Umstellung des Hormonhaushaltes des weiblichen Neugeborenen durch den Wegfall der mütterlichen Hormone im Vordergrund. Der zweite Gipfel während bzw. nach der Pubertät ist gekennzeichnet durch den sich langsam festigenden Zyklus der jungen Mädchen und dem damit einhergehenden schwankenden Hormonaushalt und Dysfunktionen in der Ovulation (Murray und London 1995; Spinelli et al. 2009). Normalerweise sind Ovarialzysten in der Pubertät symptomlos und sonographische Zufallsbefunde von ca. 3 cm Durchmesser, die sich in der Regel spontan zurückbilden. Liegt dagegen eine Symptomatik in dieser Altersgruppe vor, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Möglichkeit des Auftretens zystischer Prozesse des Ovars mit möglicherweise malignem Potential gelegt werden (Sorge und Hirsch 2015). Im Gegensatz zu Cass et al. (2001) und Zhang et al. (2014) wiesen Łuczak und Baglaj (2017) in ihrer retrospektiven Studie mit 214 Patientinnen nach, dass neben positiven Tumormarkern und Tumorgröße auch ein Alter unter 14 Jahren unabhängige Variablen waren, maligne von nicht malignen Läsionen zu unterscheiden. In unserer Studie konnte dagegen keine Korrelation zwischen Alter und Malignitätsgrad der Läsion festgestellt

werden, weil keine altersbezogene Differenzierung zwischen maligner und benigner Läsion vorgenommen worden war.

Interessant ist, dass die Mädchen mit einer Laparotomie signifikant jünger waren als die mit einer Laparoskopie und im Kleinkindalter mehr Laparotomien durchgeführt worden waren als Laparoskopien (s. Abb. 4). Da ovarielle Prozesse im Säuglingsalter wegen der hormonellen Veränderungen häufig, aber meistens benigne sind und sich spontan rückbilden (Al Sheikh et al. 2007; Zhang et al. 2014; Pujar et al. 2016; Emeksiz et al. 2017), ist die operative Intervention in den vorliegenden Fällen kritisch zu betrachten. Gründe für die Entscheidung zur offenen Vorgehensweise könnten in der Tumorgroße oder dem Vorliegen einer Ovarialtorsion liegen, die in dieser Untersuchungsgruppe gehäuft aufgetreten war.

4.2.2 Lokalisation und Histologie

Zystische Prozesse zeigten sich in der vorliegenden Studie signifikant häufiger unilateral am rechten Ovar, während beidseitige Raumforderungen nur in einer geringen Zahl und nur bei der Gruppe der laparotomierten Mädchen auftraten. Diese Häufung rechtsseitiger ovarieller Raumforderung und nur wenigen beidseitigen Pathologien findet sich auch in diversen anderen Studien (Cass et al. 2001; Panteli et al. 2009; Zhang et al. 2014; Łuczak und Baglaj 2017; Emeksiz et al. 2017). Beidseitige Ovarialzysten können bei Patientinnen mit Pubertas praecox, d. h. dem Auftreten erster Pubertätszeichen vor dem 8. Lebensjahr (Tröbs 2011), durch eine vorzeitige Gonadotropinstimulation bedingt sein (Wolf 2002b; Kantelhardt und Göpel 2013). Über die Prädisposition für die rechte Seite wurde spekuliert, dass das Colon sigmoideum eine Torsion der linken Adnexe verhindert, sodass linksseitige zystische Prozesse ohne Torsion symptomlos und damit unentdeckt bleiben (Cass et al. 2001).

Bei den Raumforderungen handelte es sich überwiegend um funktionelle Zysten und nur in drei Fällen, dies in der Laparotomie-Gruppe, um echte Tumoren. Die Verteilung der histologischen Ergebnisse entspricht denen diverser Studien (Cass et al. 2001; Spinelli et al. 2009; Broach et al. 2009; Hernon et al. 2010, Łuczak und Baglaj 2017) und bestätigt, dass es sich bei zystischen Läsionen des Ovars am häufigsten um benigne Raumforderungen handelt und zu 60 bis 70 % um funktionelle Ovarialzysten

(Cass et al. 2001; De Silva et al. 2004; Broach et al. 2009; Tröbs 2011; Emeksiz et al. 2017). Die von Spinelli und Kollegen (2009) festgestellte starke Häufung von Follikelzysten gegenüber Corpus Luteum-Zysten konnte auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden, bei der die Follikelzysten weitaus häufiger gegenüber den anderen funktionellen Zysten aufgetreten waren. Trotz der typischen Verteilung der histologischen Ergebnisse mit einem geringen Anteil maligner Prozesse muss eine bildgebende Diagnostik (Sonographie und/oder MRT) stets in Hinblick auf ein mögliches bösartiges Geschehen durchgeführt werden. Prinzipiell ist zwar bei Verdacht auf ein malignes Geschehen die offene Resektion zu empfehlen (Kehrer und Zuppinger 1982; Mettler et al. 2002; Mayer et al. 2009), doch lassen sich maligne Prozesse unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. kleine Läsionen) auch laparoskopisch sicher entfernen, wie die Studie von Savasi et al. (2009) gezeigt hat.

4.2.3 Sonographische Befunde

Die Raumforderungen in der Sonographie stellten sich in der Laparotomie-Gruppe signifikant größer dar mit im Median 7 cm und einem Maximalwert von 23,2 cm gegenüber der Laparoskopie-Gruppe mit 4,6 cm. Im Gesamtkollektiv wurden die Läsionen sonographisch vorrangig als benigne Läsionen bewertet (32 benigne vs. 14 maligne Läsionen), was anderen Studien entspricht (Cass et al. 2001; Zhang et al. 2014; Emeksiz et al. 2017; Łuczak und Baglaj 2017). Läsionen, die sonographisch als maligner Prozess befundet wurden, fanden sich deutlich häufiger in der Gruppe **G.2** (12 vs. 2), was die chirurgische Intervention als Laparotomie erklären könnte. Aufgrund der technischen Entwicklung und der damit einhergehenden besseren bildlichen Darstellung nimmt die Sonographie durch ihre geringe Invasivität die erste Stelle in der apparativen Diagnostik ein. Ab einer Größe von etwa 1 cm Durchmesser können Tumoren sicher detektiert werden, was allerdings auch abhängig ist vom Gerät, der Erfahrung des Untersuchers und dem Zustand der Patienten (Hoffmann 1996). In der vorliegenden Studie war der kleinste sonographisch detektierte Tumor 1,7 cm groß. Allerdings gab es einige Läsionen, die mittels Ultraschall nicht detektiert wurden, jedoch symptomatisch waren und im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie entdeckt und entfernt werden konnten. Trotz der hohen Signifikanz, Spezifität und standardisierten Malignitätskriterien hat die Sonographie den Nachteil,

dass eine sichere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren nicht möglich ist (Zhang et al. 2014, Sorge und Hirsch 2015). Dies bestätigte sich auch in der Histologie, da wesentlich mehr Läsionen sonographisch als maligne eingestuft wurden, die es histopathologisch nicht waren. So können Hämorrhagien aufgrund ihrer soliden und komplexen Struktur im Ultraschall zu einer falschen Diagnose führen, da sie häufig als hoch verdächtige maligne Läsion eingestuft werden (Spinelli et al. 2009). In diesen Zusammenhang sollte bei nicht eindeutig benignen Befunden eine zusätzliche Diagnostik mittels MRT erfolgen. Die CT sollte wegen der Strahlenbelastung nicht mehr oder nur noch für ungewöhnliche Fälle eingesetzt werden (Tröbs 2011). Allerdings müssen auch beim Einsatz der MRT die Risiken durch den Einsatz von Kontrastmittel sowie die Nachteile einer eventuell notwendigen Narkose berücksichtigt werden. Außerdem können zeitliche Aspekte in der jeweiligen klinischen Situation eine Rolle spielen und bei einer Akutsymptomatik mit Notfallcharakter wie z. B. einer Ovarialtorsion, Ruptur oder Hämorrhagien eine schnelle und effiziente Diagnostik erforderlich machen. Diese bietet sich am besten im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie an. Sollten sich während des Eingriffs Befunde darstellen, die ein offenes Vorgehen erfordern (z. B. Tumorgroße), kann dann auf eine Laparotomie umgestiegen werden (Sorge und Hirsch 2015), wie es auch in der vorliegenden Studie bei einem Mädchen der Fall war. Unter Berücksichtigung der altersbezogenen Normalwerte und Ausschluss einer Schwangerschaft (Blohm et al. 1998; Calaminus et al. 2006) können zudem die Tumormarker β -HCG und AFP bestimmt werden, um ein malignes Geschehen auszuschließen. Allerdings sind diese Serummarker nur Indikatoren für Keimzelltumoren (Calaminus et al. 2006) und würden in Bezug auf andere Tumorentitäten nicht aussagekräftig sein. Berücksichtigt man allerdings die Tatsache, dass Keimzelltumoren die häufigsten Ovarialtumoren bei Kindern darstellen (Göbel et al. 2004) und gehäuft nach dem 9. Lebensjahr auftreten (Calaminus et al. 2006), könnte deren Vorliegen durch die Bestimmung der Serummarker ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden. Dies ist unter dem Aspekt, dass das Durchschnittsalter der Kinder in beiden Kollektiven (13 bzw. 11 Jahre) die prädestinierte Altersgruppe betraf, ebenfalls bedeutsam, zumal ein Keimzelltumor in der Laparotomie-Gruppe diagnostiziert worden war. Allerdings muss auch die kürzere Halbwertszeit von β -HCG berücksichtigt werden, die eine komplette Rückbildung des Tumors implizieren kann (Templeman und Fallat 2006).

Wie bereits erwähnt, bestimmen die Größe und Ätiologie der Raumforderung sowie die Klinik der Patientin und Erfahrung des Operateurs die Wahl des chirurgischen Vorgehens (Piippo et al. 1999; Hayes-Jorden 2005; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Oue et al. 2015). Als entscheidender Parameter in der Diskussion zur besten Therapie wird die Größe der zystischen Raumforderung, die bei der bildgebenden Diagnostik ermittelt wird, gewertet. In diversen Studien wurde ein Größenbereich von 4 bis 8 cm im Durchmesser benannt, bei dem einerseits die Möglichkeit der spontanen Rückbildung, andererseits aber auch die Gefahr der Ovarialtorsion besteht (Chiaromonte et al. 2001; Strickland 2002; Dobremez et al. 2003; Hayes-Jorden 2005; Garten et al. 2008; Rousseau et al. 2008; Savasi et al. 2009; Dörfler 2015; Kim et al. 2015). Doch dieser Grenzbereich ist kein absoluter Wert hinsichtlich der Entscheidung für eine der möglichen Therapieoptionen, da Beobachtungen zeigten, dass selbst Zysten mit größeren Durchmessern in 70 bis 90 % der Fälle spontan remittieren (Sakala et al. 1991; Laufer 2011). Andere Studien dagegen wiesen ein erhöhtes Risiko für eine Ovarialtorsion bei bis zu 50 % der Ovarialzysten mit einem Durchmesser von 4 bis 8 cm nach (Chiaromonte et al. 2001; Dobremez et al. 2003; Rousseau et al. 2008; Savasi et al. 2009; Dörfler 2015).

Selbstverständlich ist nicht allein der Sonographiebefund für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der anzuwendenden Operationsmethode von Bedeutung, sondern die Kombination aus Symptomen und Bildkriterien wie Größe, Lage und Beschaffenheit der zystischen Prozesse in der weiteren bildgebenden Diagnostik. Prinzipiell ist ein symptomatischer Prozess immer eine OP-Indikation, lediglich die Operationsmethode muss entsprechend gewählt werden (Hoffmann 1996; Buck 2002). Auch müssen morphologische Veränderungen in der sonographischen Beurteilung des Ovars immer im Kontext von Alter, endokrinem Status und Zyklus der Patientin gesehen werden. Allerdings zeigen die vorliegenden Daten sowie jenen aus der Literatur (Hernon et al. 2009), dass bei der sonographischen Beurteilung ovarieller Raumforderungen aus Angst vor dem Übersehen maligner Tumoren häufig die Indikation für eine Operation gestellt wird, obwohl insbesondere bei funktionellen Zysten dieses invasive Vorgehen oftmals nicht notwendig ist (Osmers 1998).

Aufgabe der bildgebenden Diagnostik bei der ovariellen Läsion ist zwar die Beurteilung der Dignität zur Differenzierung zwischen Zyste und Neoplasie (Layer et al. 2008), doch ist anhand der Sonographie nicht immer eine eindeutige Dignitätsbeurteilung

möglich (Zhang et al. 2014). Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie auch darin, dass in 21 Fällen die Sonographie keine eindeutigen Befunde in der Laparoskopie-Gruppe lieferte, weshalb dann eine diagnostische Laparoskopie folgte. Bei den 17 sonographisch detektierten Läsionen wurden zwei als maligne eingestuft, deren histologische Beurteilung letztlich doch einen gutartigen Befund erbrachte. Auch in der Laparotomie-Gruppe waren sonographisch 12 Läsionen als maligne eingestuft worden, in der nachfolgenden Histologie konnten aber de facto nur drei Ovarialtumoren nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der histomorphologischen Klärung bei sonographischen Befunden unklarer Dignität (Wolf 2002b), bei denen auch immer das Ziel des Organerhalts angestrebt wird. Essentiell ist die sonographische Diagnostik vor allem bei klinischen Symptomen, um eine differentialdiagnostische Abgrenzung einer akuten Appendizitis vorzunehmen (Sorge und Hirsch 2015).

4.2.4 Operationsindikation

Mit der Frage nach der Grundlage der jeweiligen gewählten OP-Methode wurde eine retrospektive Einteilung anhand der Parameter Tumorgröße und Symptomatik vorgenommen, sodass letztlich für die OP-Indikation 5 Gruppen vorlagen. In der Laparoskopie-Gruppe war bei den meisten Patientinnen aufgrund vorherrschender Symptome ohne sonographische Befunde zur Abklärung eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt worden. Hier stand eine große Anzahl an Differentialdiagnosen wie z. B. die akute Appendizitis im Raum. In diesem Zusammenhang zählte die Laparoskopie als ultima ratio der Diagnostik (Piippo et al. 1999; Garten et al. 2008; Panteli et al. 2009) und wurde aus diesem Grund am häufigsten durchgeführt, da eine sichere Ursache der Symptome im Vorfeld nicht gefunden werden konnte. Dieses Vorgehen ist ein bewährtes Mittel in der Diagnostik unklarer intraabdomineller Symptome. In fast allen Studien wird auf die potenziellen Gefahren der Folgen möglicher Differentialdiagnosen hingewiesen. Die akute Appendizitis steht auch hier an erster Stelle (Brandt und Helmrath 2005; Broach et al. 2009; Hernon et al. 2009). Auch bei fast allen anderen laparoskopierten Fällen waren die Symptome das Leitmotiv für eine Laparoskopie, wie es auch in vielen Studien beschrieben wurde (Spinelli et al. 2009; Panteli et al. 2009; Hernon et al. 2009;

Tessiatore et al. 2012). In der Gruppe **G.2** wurde in den meisten Fällen eine Indikation zur Laparotomie wegen einer Tumorgöße von ≥ 5 cm gestellt, die mit oder ohne Symptome einhergehen konnte. Es lag ein signifikanter Unterschied in der OP-Indikationsstellung vor. So bestimmte also die Wahl der OP-Methode bei der Laparotomie eher die Tumorgöße, bei der Laparoskopie eher die Symptomatik, allerdings bei der Laparoskopie auch zu diagnostischen Zwecken.

Mit der Differenzierung im Hinblick auf Größe und Symptome konnte gezeigt werden, dass die Größe einer zystischen Raumforderung nicht immer von Bedeutung für die Wahl der OP-Methode ist. Die vorherrschende Meinung ist, dass symptomatische Prozesse eine absolute OP-Indikation darstellen (Sheikh et al. 2007; Garten et al. 2008; Bottemley und Bourne 2009; Spinelli et al. 2009). Bei Raumforderungen, die asymptomatisch sind und eine Größe von 5 cm nicht überschreiten sowie eine benigne Struktur aufweisen, ist ein abwartendes und beobachtendes Vorgehen möglich, da sie eine starke Rückbildungstendenz haben (Mittermayer et al. 2005). In Hinblick auf die symptomatischen, größeren Läsionen und jene, die keine Rückbildungstendenz zeigen, hängt die Wahl der OP-Methode von mehreren Faktoren ab. Dabei handelt es sich um ein Zusammenspiel aus Dignität, Beschaffenheit und Lage der Raumforderung sowie dem Habitus der Patientin (Łuczak und Baglaj 2017). Bei der Dignität und Beschaffenheit der Raumforderung handelt es sich um klar differenzierbare Größen. In Bezug auf die Dignität sind alle maligne erscheinenden Tumoren offen zu operieren, um die Vollständigkeit der Resektion zu gewährleisten und ein Höchstmaß an Therapiesicherheit zu bieten, wie es die Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe diesbezüglich vorgeben (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe-DGGG 2016). In Bezug auf die Größe der Läsion, die früher immer ein Kriterium für das offene Vorgehen war, haben diverse Studien gezeigt, dass auch bei größeren Zysten sogar über 10 cm die Laparoskopie keine Kontraindikation darstellt, da eine intraoperative Punktion möglich ist (Dobremez et al. 2003; Panteli et al. 2009; Hernon et al. 2009; Łuczak und Baglaj 2017). In der vorliegenden Studie hatte sich dennoch gezeigt, dass bei den größeren Läsionen immer eine Laparotomie durchgeführt worden war. Dies ist aber vor dem Hintergrund zu sehen, dass in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes die Laparoskopie noch nicht als chirurgisches Standardverfahren etabliert war, weshalb bei größeren Läsionen üblicherweise eine Laparotomie durchgeführt wurde. Auch hier wäre eine

zeitliche Unterteilung des Beobachtungszeitraumes sinnvoll gewesen, um der technischen Entwicklung Rechnung zu tragen und die beiden Operationsmethoden besser differenzieren zu können. Bei malignen Prozessen ist das Ziel der operativen Therapie die komplette Tumorentfernung und ein genaues Staging zur intraoperativen Ausbreitungsdiagnostik sowie – wenn möglich - der Erhalt der hormonellen und reproduktiven Funktion des Ovars. Werden bei Ovarialtumoren die komplette Entfernung des betroffenen Ovars und möglicherweise der zugehörigen Tube (Salpingoophorektomie) angeraten, kann bei synchron bilateralen Ovarialtumoren auch ein organerhaltender Eingriff in Betracht gezogen werden, um nach Möglichkeit die Fertilität zu erhalten (Tröbs 2011). Vorteil der Laparoskopie ist hierbei die komplette Exploration der Bauchhöhle und die Untersuchung des gegenüberliegenden Ovars (Panteli et al. 2009). Nachteilig bei der Laparoskopie können eine Verletzung des Tumors mit nachfolgender Tumoraussaat sowie eine Zystenruptur mit Auslaufen des Zysteninhaltes sein, was zu einem Upstaging maligner Prozesse führen kann (Savasi et al. 2009). Allerdings scheint eine maligne Transformation von maturen Ovarialteratomen hin zu einem Ovarialkarzinom bei Kindern eher selten aufzutreten (Biskup et al. 2006). Zudem soll das Rezidivrisiko bei der Laparoskopie größer sein als bei der Laparotomie, hängt aber entscheidend von der Erfahrung des Operateurs ab (Savasi et al. 2009).

Bei den benignen Läsionen spielen die Kombination aus Beschaffenheit und Lage der zystischen Raumforderung sowie die Konstitution der Patientin die entscheidende Rolle für die Wahl der Operationsmethode, die immer organerhaltend erfolgen sollte (Zhang et al. 2014). Die Größe der zystischen Raumforderung allein spielt hierbei eine untergeordnete Rolle, da auch sehr große zystische Raumforderungen mit einfacher Beschaffenheit mittels Laparoskopie erfolgreich behandelt werden konnten (Savasi et al. 2009; Panteli et al. 2009; Tröbs 2011). Bei progredienten oder stagnierenden Läsionen sollte eine elektive Laparoskopie auch bei größeren Raumforderungen erfolgen, ggf. kann im Verlauf des Eingriffs eine Konversion zur Laparotomie erfolgen, wie dies auch von Cass et al. (2001) empfohlen wurde.

Da nicht nur das präoperative Management (Symptome und Diagnostik) die Entscheidung der Operationsmethode beeinflusst, muss der Operateur auch die intra- und postoperativen Komplikationen kennen und berücksichtigen. Zwar sind diese bei der Wahl der Operationsmethode nicht ausschlaggebend, haben jedoch eine

Relevanz für die Nachbetreuung und das Risikomanagement der Patientin. Neben den genannten beeinflussen aber auch andere Faktoren wie das Alter der Patientin, vorliegende Nebenerkrankungen und die Schwere der bestehenden Symptomatik die Therapieentscheidung. In Zusammenschau aller Fakten muss jeder Fall einzeln bewertet und die für die Patientin beste OP-Methode gewählt werden. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie lassen lediglich Empfehlungen zu, die mit der aktuellen Literatur und den neuesten Leitlinien konform gehen (Luzzatto et al. 2000; Strickland 2002; Mittermayer et al. 2003; Hayes-Jordan 2005; Garten et al. 2008; Kim et al. 2015; DGGG 2016). Diesbezüglich wurden zwei Ablaufschemen entwickelt (Abb. 16 und 17), die sich an den bereits vorhandenen Management-Vorschlägen anderer Studien orientiert und Akutsituationen sowie asymptomatische Zufallsbefunde unterscheidet (Strickland 2002; Hayes-Jordan 2005; Garten et al. 2008; Kim et al. 2015; DGGG 2016; Łuczak 2017).

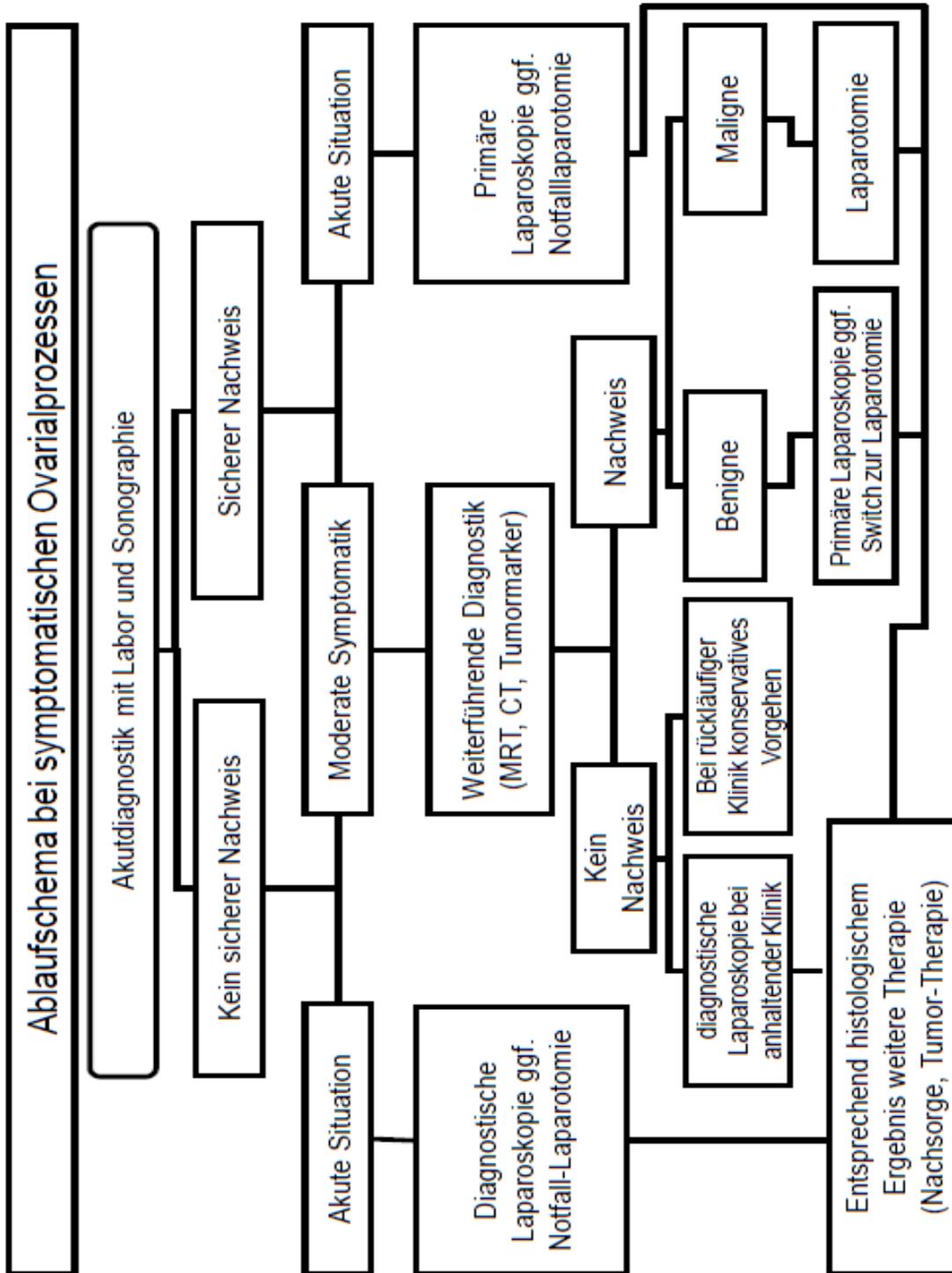


Abb. 16: Ablaufschema bei symptomatischen Ovarialprozesse

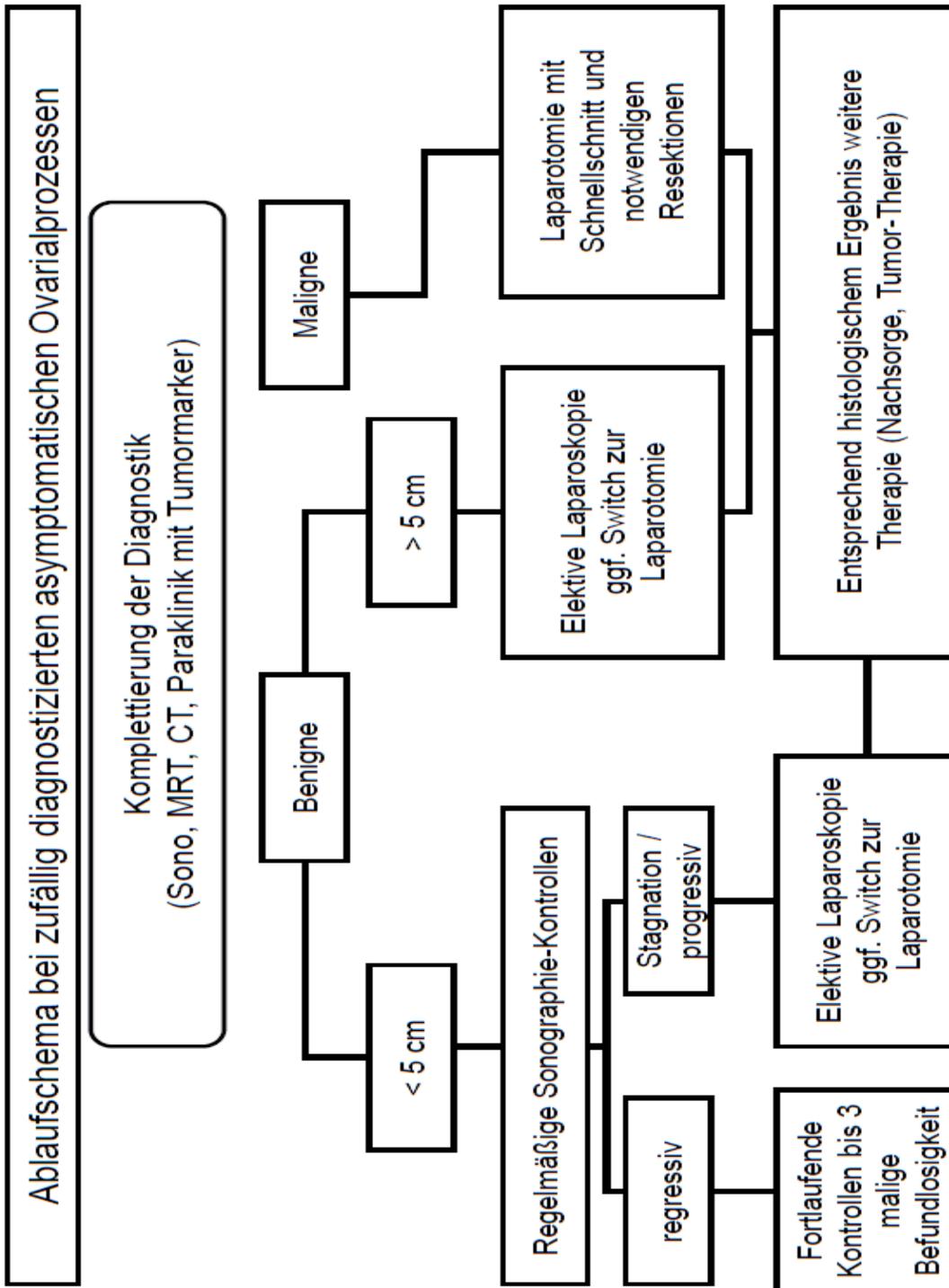


Abb. 17: Ablaufschema bei zufällig diagnostizierten asymptomatischen Ovarialprozesse

4.2.5 Aufenthaltszeiten

Der postoperative Aufenthalt und die Gesamtaufenthaltsdauer waren in der Laparoskopie-Gruppe mit 5 bzw. 8 Tagen signifikant kürzer als bei den Mädchen mit einer Laparotomie (8 bzw. 11 Tage), was einen der Vorteile der Laparoskopie gegenüber der Laparotomie darstellt (Tröbs 2011). Auch in einer Studie zum operativen Management von Borderline-Ovarialtumoren war die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant kürzer beim laparoskopischen gegenüber dem offenen Vorgehen. Durch die spätere Mobilisation ist das Zeitintervall bis zur Wiederkehr der Darmperistaltik bei den laparotomierten Patientinnen länger, weshalb sie sich länger in stationärer Behandlung befinden (Jung et al. 2018). In anderen Studien war der postoperative Krankenhausaufenthalt nach der Laparoskopie ovarieller Läsionen mit im Median 2,3 Tage (Panteli et al. 2009) bzw. 1,1-2,3 Tagen (Park et al. 1999) sogar noch kürzer als in der vorliegenden Studie. Diese Unterschiede können einerseits in dem Patientenkollektiv liegen, das bei Park et al. (1999) auch Erwachsene einschloss, bei denen bessere Sichtverhältnisse bestehen. Andererseits kann die kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer auch dem späteren Untersuchungszeitraum bei Panteli et al. (2009), in dem die Laparoskopie schon etablierter war und schneller durchgeführt werden konnte, geschuldet sein. In der präoperativen Aufenthaltsdauer konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,352$). So waren die jungen Patientinnen mit einer Laparoskopie im Schnitt 2 Tage präoperativ stationär und bei der Laparotomie 1 Tag aufgenommen worden. Der eintägige Unterschied ist durch die präoperative Diagnostik bzw. durch den Versuch der konservativen Behandlung bei nicht gesicherter Diagnose bedingt (Panteli et al. 2009). Dies entspricht dem Prinzip, dass bei Patientinnen mit asymptomatischen Prozessen ohne aktuell bestehendes Letalitätsrisiko eine Operation nicht notwendig ist (Spinelli et al. 2009; Tessitore et al. 2012; Bolli et al. 2017). Hier ist eine detaillierte Diagnostik zur Wahl der besten Behandlung indiziert. Bei Patientinnen mit akuter Lebensbedrohung hingegen ist eine Notoperation oft angezeigt, welche zuweilen mit einer weniger detaillierten Diagnostik auskommen muss. Prinzipiell ist eine differenzierte Diagnostik möglichst immer durchzuführen, um eine klare Diagnose zu stellen und andere Differentialdiagnosen auszuschließen. Zudem ist dies die Grundlage für die Wahl der möglichen Operationsmethode, was bei den diagnostischen Laparoskopien deutlich

wurde. In diesen Fällen erbrachte die präoperative Diagnostik keine klare Diagnose. Letztlich muss aber angemerkt werden, dass der Vergleich des präoperativen Aufenthalts zwischen den beiden Operationsmethoden keine Relevanz für die Überlegenheit einer der beiden Methoden darstellt. Daraus erklärt sich auch, dass es in der vorliegenden Studie 6 Fälle gab, die bei einer reinen Symptomatik laparotomiert wurden. Hierbei handelte es sich jeweils um Fälle eines subakuten wie akuten Abdomens, welche weiterführende Diagnostiken nicht zuließen, und in denen die behandelnden Ärzte eine Laparotomie als operatives Vorgehen wählten.

Die kürzeren postoperativen Zeiten zugunsten der laparoskopierten Kinder (5 vs. 8 Tage) waren durch die sofortige Mobilität der Patientinnen postoperativ begründet, wodurch auch das Risiko einer Darmatonie minimiert werden kann (Wolf 2002b). Da keine intra- und postoperativen Komplikationen auftraten, werden neben dem Allgemeinzustand besonders die Mobilität der Patientin den Zeitpunkt der Entlassung beeinflusst haben. Weiterhin ist natürlich zu erwähnen, dass eine Laparotomie im Vergleich zur Laparoskopie immer mit einer größeren Wundfläche einhergeht und dadurch die Wundheilung längere Zeit benötigt, wodurch sich dann auch der postoperative Aufenthalt verlängert. Im Vergleich mit anderen Publikationen lag die postoperative Liegedauer in beiden Gruppen leicht über denen anderer Studien. So zeigte sich bei Savasi et al. (2009) eine mediane postoperative Liegedauer bei den Laparoskopien von 0 Tagen, welche somit ambulant durchgeführten wurden, und bei den Laparotomien von 3 Tagen. Bei Michelotti et al. (2010) waren es in der Gruppe der Laparoskopien 1,85 Tage und bei den Laparotomien 4,54 Tagen. Bei Panteli et al. (2009) betrug die postoperative Liegezeit nach dem laparoskopischen Eingriff auch nur 2,3 Tage und bei Dobremez et al. (2003) 1-5 Tage. Andererseits lag die postoperative Verweildauer der vorliegenden Studie unter der von Mayer et al. (2009), die 6 Tage nach der Laparoskopie angegeben hatten. Allerdings spielt auch hier wieder der lange Beobachtungszeitraum im Hinblick auf das Therapiekonzept im stationären Bereich eine Rolle. Dieses hat sich im Laufe der Jahre deutlich gewandelt und entlässt Patienten schon viel eher als das noch vor 20 Jahren der Fall war.

Auch die kürzere Gesamtaufenthaltsdauer bei den Laparoskopien ist neben der im Vorfeld erwähnten möglichen Verzögerung der Operation z. B. durch schwankende Symptomatik und zeitlich aufwändigere Diagnostik (z. B. MRT mit Narkose) zum größten Teil durch die postoperative Liegezeit bedingt. Zwar ist der längere stationäre

Aufenthalt aus ökonomischer Sicht ungünstiger, hinsichtlich der sicheren medizinischen Versorgung und der allgemeinen menschlichen und ärztlichen Fürsorge für die jungen Patientinnen jedoch durchaus vertretbar.

4.2.6 Operationsdauer und intraoperative Befunde

Die Operationsdauer ist ein wichtiger Aspekt bei der Wahl der Operationsmethode, denn je länger eine Operation dauert, desto größer ist das Risiko intraoperativer Komplikationen. So war die Operationsdauer bei der Laparoskopie kürzer als bei der Laparotomie (63 vs. 84 Min), was keinen signifikanten Unterschied darstellte, aber andere Studienergebnisse bestätigte (Jung et al. 2018). Generell dauerte die Operation bei der Gruppe **G.2** länger als bei der Gruppe **G.1**, was natürlich an der Operationstechnik liegt und bei der Laparoskopie einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Laparotomie darstellt, wie er in verschiedenen Studien schon beschrieben wurde (Mettler et al. 2002; Hayes-Jordan et al. 2005; Garten et al. 2008; Savasi et al. 2009; Michelotti et al. 2010).

Im Vergleich zu anderen Studien bestand bezüglich der Operationszeit kein wesentlicher Unterschied. So gab Kim et al. (2015) eine Operationsdauer von 61,6 und 66,0 Minuten in zwei Laparoskopie-Gruppen unterschiedlicher Altersspanne an. Bei Park et al. (1999) betrug die OP-Zeit für die Laparoskopie 80-100 Minuten, bei Takeda et al. (2005) zeigte sich eine Zeitspanne bei den Laparoskopien von 37 bis 93 Minuten und bei Dobremez et al. (2003) sogar nur von 20 bis 75 Minuten. Andererseits lagen in anderen Studien die angegebenen Zeiten in beiden Gruppen über den Werten der vorliegenden Studie. So wurden bei Michelotti et al. (2010) bei den Laparotomien ein Median von 127 Minuten und bei den Laparoskopien von 84 Minuten angegeben. Diese Unterschiede in den Operationszeiten hängen zum einen von der eingesetzten Technik ab, zum anderen beeinflusst natürlich auch die Erfahrung des Operateurs die Dauer des Eingriffs. Trotz der nicht bestehenden Signifikanz wurde dies als klarer Vorteil der Laparoskopie gegenüber der Laparotomie gewertet, nicht nur weil diese im Schnitt 20 Minuten schneller waren, sondern auch dahingehend, dass man die entsprechende Rüstzeit für eine Laparoskopie mit abziehen muss. Die Rüstzeit kann unter Umständen bis zu 5 Minuten betragen und somit nochmals die Operationszeit

deutlich verkürzen, wenngleich die reelle OP-Zeit (Schnitt-Naht-Zeit) davon unberührt bleibt.

In beiden Gruppen fanden sich vor allem solide Raumforderungen und nur wenige Zystenrupturen, die bei Savasi et al. (2009) bei der Laparoskopie mit einer Rate von 0-100 % aufgetreten waren und nach Meinung der Autoren diese chirurgische Vorgehensweise demzufolge ein erhöhtes Risiko darstellt. In der vorliegenden Untersuchung lagen dagegen in der Laparoskopie-Gruppe nur zwei Zystenrupturen vor, in der Laparotomie-Gruppe dagegen 4, was für die Laparoskopie als sichere OP-Methode spricht. Andererseits können die Zysten natürlich auch schon präoperativ z. B. aufgrund ihrer Größe ruptiert sein (Piippo et al. 1999; Panteli et al. 2009). In der Laparotomie-Gruppe traten deutlich, aber nicht signifikant mehr Ovarialtorsionen und aufgebrauchte Ovarien auf, die im Sonographiebefund vielleicht schon als suspekte Läsionen in Erscheinung traten, weshalb hier vorrangig diese OP-Technik gewählt worden war. Die Ovarialtorsionen könnten vermehrt in dieser Gruppe aufgetreten sein, da nach Dörfler (2015) und Emeksiz et al. (2017) die Gefahr der Ovarialtorsion stark von der Größe der zystischen Läsion abhängt und in der Gruppe **G.2** die Raumforderungen im Median signifikant größer waren als in Gruppe **G.1**.

Im Gesamtkollektiv erfolgten überwiegend organerhaltende Operationen (54/79) mit Abtragung der Läsion, die in fast allen Fällen, soweit Informationen diesbezüglich vorlagen, vollständig entfernt wurden. In zwei Fällen waren die Läsionen organerhaltend entdeckt worden. Die Gruppen unterschieden sich allerdings signifikant hinsichtlich der chirurgischen Vorgehensweise: Während bei der Laparoskopie die meisten Läsionen organerhaltend abgetragen wurden, fand bei der Laparotomie dagegen häufiger eine Ovarrektomie als eine Abtragung der Raumforderung statt (21 vs. 20). Derartige Unterschiede hatten sich auch in der groß angelegten Studie von Łuczak und Baglaj (2017) gezeigt, bei der ovarerhaltende Eingriffe dreimal so häufig im Rahmen einer Laparoskopie gegenüber einer Laparotomie durchgeführt worden waren. Dies ist zum einen durch die größeren Läsionen in dieser Gruppe bedingt. Zudem können die Läsionen auch zu groß gewesen sein, um das Ovar zu erhalten. Aber auch wenn bei der Zystektomie besonders großer Läsionen viel Ovargewebe mit entfernt wurde, ist oftmals noch genug für eine vitale Funktion vorhanden. Das Ovar scheint sich nach der chirurgischen Intervention recht gut zu regenerieren, weshalb der Zystektomie mit

Präservierung der Gonade nach Möglichkeit der Vorzug zu geben ist (Hernon et al. 2009). Zum anderen können die vielen Ovar torsionen (n = 13) in dieser Laparotomie-Gruppe für die Ovarrektomien verantwortlich sein, denn nur in zwei Fällen fand eine Detorsion statt. Die nekrotischen Schädigungen am Ovar waren durch die Torsion wahrscheinlich zu groß, als dass das Ovar hätte detorquiert werden und so erhalten bleiben können. Dies spiegelt die positive Korrelation zwischen Zystendurchmesser und Auftreten einer Torsion in der Studie von Dörfler (2015) wider, bei denen das Risiko einer Ovarialtorsion in den meisten Fällen (86,67 %) bei einem Zystendurchmesser zwischen 2 und 8 cm auftrat. Auch ging man früher von einer Malignitätsrate von ca. 10 % bei Ovarialtorsionen aus, weshalb bei vergrößerten Ovarien mit Ovarialtorsion aufgrund des Risikos einer zugrundeliegenden Malignität eine Salpingo-Oophorektomie gerechtfertigt schien. Oltmann und Kollegen (2010) dagegen konnten in einem groß angelegten Review zur Inzidenz und Relevanz von Ovarialtorsionen Malignitätsraten von nur 1,8 % nachweisen, weshalb sie die Indikation für eine Ovarrektomie oder Salpingo-Oophorektomie für nur noch bedingt indiziert ansahen und organerhaltende Maßnahmen befürworteten. Nach neueren Überlegungen ist eine Ovarialtorsion heute nicht zwingend ein Grund zur Ovarrektomie, sodass einige Autoren stattdessen die Detorsion sogar bei ischämischen Ovarien empfehlen (Hernon et al. 2009). Zudem könnte die recht hohe Zahl an Ovarrektomien in der Gruppe der Laparotomien auch auf die sonographisch als maligne Prozesse diagnostizierten Raumforderungen in dieser Gruppe (12 vs. 2) zurückzuführen sein, denn bei einer inkompletten Tumorsektion bleibt immer das Risiko eines Rezidivs, weshalb bei diesen Entitäten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie angeraten wird (Harms 2001; Göbel et al. 2006). Zudem kann bei diesen malignen Prozessen der Verdacht auf einen Keimzelltumor vorgelegen haben, bei dem nach den Therapieempfehlungen der MAKEI-Studien eine Laparotomie mit Ovarrektomie und uni- bzw. bilateraler Tubenentfernung bei bilateralen Ovarialtumoren durchgeführt werden sollte. Auch bei fehlender Erhöhung der Tumormarker, aber entsprechender Klinik sollte eine primäre Laparotomie als diagnostisches Verfahren mit einer Tumorsektion erst nach zytostatischer Behandlung durchgeführt werden. Andererseits beschrieben Panteli und Kollegen (2009) erfolgreiche Zystektomien oder Ovarrektomien bei maternen Teratomen. Von einer laparoskopischen Entfernung wird bei großen Tumoren wegen der Möglichkeit der Ruptur, Teilung oder Punktion abgeraten, weshalb der Tumor dann unter onkologischen Gesichtspunkten nur als

teilreseziert gilt und eine Nachresektion erforderlich macht (Calaminus et al. 2006). Wie die Daten zeigten, lagen zwar drei maligne Raumforderungen vor, es wurde jedoch in keinem Fall eine Salpingo-Oophorektomie, sondern nur eine Ovarektomie durchgeführt, was u. a. auf die Größe und Ausdehnung des malignen Prozesses zurückzuführen ist und den Erhalt der Eileiter rechtfertigen könnte. Andere Autoren rieten dagegen zu einer vollständigen Salpingo-Oophorektomie, um die spätere Gefahr einer ektopen Schwangerschaft zu verhindern (Dobremez et al. 2003). Die geringere Anzahl von Ovarektomien lässt sich auch dahingehend erklären, dass unter Berücksichtigung des Untersuchungszeitraumes von 23 Jahren auch in Bezug auf das Therapiemanagement eine Entwicklung weg von einer Komplettresektion und hin zu einer organerhaltenden Therapie stattgefunden hat, da früher aufgrund fehlender Maßgaben die Therapieregimens bei erwachsenen Patientinnen von den pädiatrischen Chirurgen einfach auf deren Patientenkollektive übertragen wurden (Łuczak und Baglaj 2017).

4.2.7 Größe der ovariellen Raumforderungen

Während die Größe der resezierten Raumforderungen bei der Laparoskopie im Median 1,15 cm betrug, war sie bei der Laparotomie mit 5 cm im Median signifikant größer. Auch in einer Studie, in der diese beiden Vorgehensweisen bei Borderline Ovarialtumoren verglichen wurden, waren die Läsionen beim offenen Vorgehen signifikant größer (Jung et al. 2018), was sich auch in anderen Studien so darstellte (Hernon et al. 2009; Tessiatore et al. 2012; Łuczak und Baglaj 2017). Zudem fanden sich in der Laparotomie-Gruppe mehr Läsionen mit einer Größe über 5 cm als solche, die kleiner waren. Bei der Laparoskopie-Gruppe wurde der Grenzwert von 5 cm von einer relevanten Anzahl von Kindern unterschritten, was offenbar darin begründet liegt, dass in dieser Gruppe 21 Kinder mit einer diagnostischen Laparoskopie eingeschlossen waren, um bei akutem Abdomen unklare Pathologien abzuklären. In einer anderen Studie zeigten sich die operierten Läsionen deutlich größer als in der vorliegenden Studie und deren maligne Raumforderungen deutlich größer als ihre benignen ($13,6 \pm 7,5$ vs. $9,5 \pm 4,9$ cm), was erklären könnte, dass in jener Studie bei nur 9 malignen Tumoren wesentlich häufiger Salpingo-Oophorektomien und Oophorektomien (64 v. 102) als Zystektomien (33 v. 102) durchgeführt worden waren

(Cass et al. 2001). In der vorliegenden Studie wurden zwei Säuglinge im Alter von 4 bzw. 6 Monaten, die zwar eine < 5 cm große Raumforderung aufgewiesen hatten, dennoch mittels Laparotomie operativ versorgt. Da Ovarialzysten jenseits der Neugeborenenperiode eher selten sind, muss bei einer Raumforderung am Ovar von einer malignen Läsion ausgegangen werden (Gluer 2009). Hier könnte der Verdacht auf einen potentiell malignen Ovarialtumor bestanden haben, weshalb dann die operative Behandlung als Laparotomie gewählt wurde.

4.2.8 Nachsorge

In Bezug auf mögliche operative Spätkomplikationen gleich welcher Art, z.B. hypertrophe Narbenbildung oder anhaltende Schmerzsymptomatik, erfolgte der Vergleich anhand der Daten aus den poststationären Nachuntersuchungen, bei der 27 Patienten zur Verfügung gestanden hatten. 13 Patientinnen hatten eine Laparoskopie und 14 eine Laparotomie erhalten. Die durchschnittliche Zeit von der OP bis zur poststationären Nachuntersuchung betrug 8 Tage. In beiden Gruppen traten laut Aktenlage keine Komplikationen auf. In der durchgeführten Follow-up-Nachuntersuchung ließen sich nur 15 Patientinnen einbestellen, 8 aus der Laparotomie-Gruppe und 7 aus der Laparoskopie-Gruppe. Die Nachuntersuchungszeit betrug zwischen 1 bis 5 Jahren, was den Nachsorgeempfehlungen von bis zu 5 Jahren bei Keimzelltumoren entspricht (Göbel et al. 2004). Hierbei zeigten sich in beiden Gruppen keine postoperativen Spätkomplikationen oder Rezidive der malignen Tumoren. Die lange Nachuntersuchungszeit von bis zu 5 Jahren spricht dafür, dass keine Spätfolgen aufgetreten sind. Andererseits erfolgt üblicherweise die Nachsorge im ambulanten Bereich, weshalb diesbezüglich keine Daten vorlagen. Allerdings lässt dieser Umstand auch die Vermutung zu, dass im Patientenkollektiv keine Rezidive aufgetreten sind, denn ansonsten wären diese Patientinnen wieder in der Klinik vorstellig gewesen, was dann dementsprechend dokumentiert worden wäre. Allerdings lassen sich aufgrund der geringen Beteiligung der ehemaligen Patientinnen aus diesen Daten keine statistisch relevanten Erkenntnisse eruieren. Grundsätzlich gilt aufgrund der Möglichkeit der Regression von zystischen Prozessen oftmals ein abwartendes Verhalten (Hernon et al. 2009). Dennoch sind auch hierbei engmaschige

Nachsorgeuntersuchungen notwendig, um eine progrediente Entwicklung oder maligne Transformationen frühzeitig zu detektieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten. So werden in diesen Fällen sonographische Kontrollen alle 3 Monate angeraten (Sorge und Hirsch 2015). Wie in dem hier entwickelten und in Abb. 16 dargestellten Ablaufschema bei zystischen Ovarialprozessen werden bei positivem sonographischen Befund in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Nachsorgeprotokolle (Luzzatto et al. 2000; Strickland 2002; Mittermayer et al. 2003; Hayes-Jordan 2005; Garten et al. 2008; Kim et al. 2015) und bei regressiven Prozessen fortlaufende sonographische Kontrollen empfohlen. Erst nach dreimaliger Befundlosigkeit sollten sie eingestellt werden.

Besonders bei malignen Prozessen ist die engmaschige Nachsorge von entscheidender Bedeutung, da z. B. Keimzelltumoren ein hohes Proliferationspotential haben und zu frühzeitigen Rezidiven von beträchtlicher Größe neigen, was nach der Auswertung in der vorliegenden Studie nicht der Fall war. Zum anderen können sie bifokal oder nach erfolgreicher Resektion am kontralateralen Ovar auftreten, was sich aber erst nach mehreren Jahren manifestieren kann (Göbel et al. 2004). Laut Nachsorgeempfehlungen für resezierte Keimzelltumoren sollte die Bestimmung der Tumormarker postoperativ wöchentlich bis zur Normalisierung erfolgen. Im ersten Jahr sollten klinische Verlaufskontrollen, Bestimmung der Tumormarker und eine Sonographie monatlich, im zweiten Jahr alle 2 Monate und im 3. bis 5. Jahr alle 3 Monate erfolgen. Hiermit wird dem Rechnung getragen, dass einige Keimzelltumoren wie z. B. Teratome nicht durch erhöhte Tumormarker auffallen und nur durch die Sonographie nachgewiesen werden können (Göbel et al. 2004). Ob diese empfohlene Nachsorge im vorliegenden Fall eines Keimzelltumors bei einer Patientin durchgeführt wurde, war aus den Akten nicht ersichtlich, könnte aber im ambulanten Bereich stattgefunden haben.

4.3 Fazit

Insgesamt belegen die Daten (Aufenthaltszeiten, OP-Zeit und Komplikationsrate) einen deutlichen Vorteil für die Laparoskopie und bestätigen damit bisherige Einschätzungen (Piippo et al. 1999; Hayes-Jorden 2005; Brandt und Helmrath 2005; Garten et al. 2008; Broach et al. 2009; Hernon et al. 2009; Tröbs 2011; Oue et al. 2015; Łuczak und Baglaj 2017; Jung et al. 2018). Neben den schon erwähnten Vorteilen der Laparoskopie sind geringere Gewebeschädigungen und natürlich der ästhetische Aspekt (Narbenverhältnisse) ein zusätzlicher Vorteil. So sollte die Laparoskopie bei gesicherter benigner zystischer Raumforderung des Ovars und bei unklarer Akutsymptomatik (als ultima ratio zur Diagnostik und Therapie) an erster Stelle stehen, was auch aktuelle Studien befürworten (Łuczak und Baglaj 2017). Aufgrund des technologischen Fortschritts in der Laparoskopie können mittlerweile auch benigne Tumoren mit einem Durchmesser von 10 bis zu 20 cm erfolgreich laparoskopisch operiert werden, wie vorangegangene Studien belegen (Karpelowsky et al. 2009; Panteli et al. 2009; Savasi et al. 2009; Kim et al. 2015). So zeigten sich auch in der vorliegenden Studie zwei Fälle mit einem Durchmesser von 8,3 und 10 cm, welche erfolgreich laparoskopisch behandelt wurden. Aber auch bei malignen Prozessen wie Borderline-Ovarialtumoren wurde bei Frauen unter Wahrung onkologischer Standards der Laparoskopie gegenüber der Laparotomie der Vorzug gegeben (Jung et al. 2018). Auch gab es in der Gruppe der Laparotomien mehr benigne als maligne Tumore, die wahrscheinlich auch laparoskopisch zu operieren gewesen wären. Hierzu muss aber auch angemerkt werden, dass die Studie einen Zeitraum von 23 Jahren betrachtet und somit Einzelentscheidungen auch dem damaligen Wissenstand entsprachen. Zudem sind auch die operativen Fähigkeiten der behandelnden Ärzte, besonders der pädiatrischen Chirurgen, z. B. im Hinblick auf die Gefahr einer Zystenruptur und der technische Fortschritt zu berücksichtigen (Spinelli et al. 2009). Dennoch ist hervorzuheben, dass bei gesicherter Malignität die Laparotomie an erster Stelle steht, da eine vollständige Resektion gewährleistet sein muss, um auch die Gefahr eines Rezidivs zu minimieren (Göbel et al. 2004).

Besonders die präoperative Diagnostik spielt eine entscheidende Rolle zur Bestimmung der geeignetsten und personalisierten Therapie. Die heutigen Sonographie-, MRT- und CT-Geräte besitzen eine weitaus bessere Auflösung als vor 10 Jahren, weshalb eine Beurteilung der Malignitätsmerkmale zystischer

Raumforderungen heute eindeutig sicherer ist als noch vor 10 Jahren. Die Video-Optik der Laparoskopie auf ein „HD“-Niveau hat eine deutliche Verbesserung in der Situsübersicht gebracht. Neben der Bildgebung könnte die präoperative Abnahme von Tumormarkern, die in der vorliegenden Studie nur in einem Fall erfolgte, helfen, die Dignität der Ovarialläsion zu bestimmen und danach das therapeutische Vorgehen auszurichten. Ähnlich wie in der gynäkologischen Praxis bei Frauen sollten derartige präoperative diagnostische Testverfahren standardmäßig durchgeführt werden, um nach Möglichkeit ovarerhaltend zu behandeln, was nicht nur eine chirurgische Intervention, sondern auch ein abwartendes Verhalten bedeuten kann. Auch bei benignen Tumoren den Erhalt des Ovars und auch der Adnexe anzustreben, ist insofern ein wichtiges Therapieziel, als die am häufigsten beim Mädchen vorkommenden reifen Teratome bis zu 16 % bilateral auftreten können (Hernon et al. 2009). Bei Neugeborenen sollte immer versucht werden, konservativ zu behandeln, da die meisten Läsionen, die häufig als Ovarialzysten schon pränatal bestanden haben, sich spontan zurückbilden. Sollte dennoch ein chirurgisches Vorgehen notwendig sein, z. B. bei einer Ovarialtorsion, stellt die Laparoskopie als sichere und effiziente Methode die Behandlung der Wahl dar (Pujar et al. 2016).

Anhand der vorgelegten Auswertung zum operativen Management ovarieller Läsionen bei Kindern und Jugendlichen sollte ein Schema zum Management entwickelt werden, das als Leitlinie im klinischen Alltag dienen kann. Damit ist die Möglichkeit gegeben, einheitliche Behandlungskonzepte für diese Pathologien zu schaffen, da es bis jetzt eine Vielzahl an doch teilweise sehr abweichenden Therapieempfehlungen weltweit gibt. Analog zur S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe-DGGG 2016) sollte das zukünftige Ziel sein, in einem fachübergreifenden Diskurs mit nationalen sowie internationalen Spezialisten der Pädiatrie, Gynäkologie und Kinderchirurgie Richtlinien für die Behandlung ovarieller Läsionen bei Patientinnen im Kindesalter und der Adoleszenz (also auch die benignen Tumoren und tumorähnlichen Läsionen) auf der Basis prospektiver randomisierter Multizenter-Studien zu kreieren und zeitnah zu etablieren. Damit werden einheitliche Standards geschaffen, die dann auch die Quote der Organerhalte in den pädiatrisch-chirurgischen Zentren verbessern können (Zhang et al. 2014).

5. Zusammenfassung

Mit der Einführung der Sonographie hat die Zahl detektierter zystischer Raumforderungen am Ovar deutlich zugenommen. Vielen dieser zystischen Läsionen sind benigner Natur und bilden sich oftmals spontan zurück, sodass sie keiner therapeutischen Intervention bedürfen. Andererseits stellen Ovarialtumoren die häufigste gynäkologische Tumorentität im Kindesalter dar, die in jeden Fall ein chirurgisches Vorgehen erfordern. Allerdings besteht nach wie vor kein standardisiertes Konzept bezüglich des therapeutischen Vorgehens. Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand der Faktoren, die die OP-Indikation und die Wahl des chirurgischen Vorgehens (Laparoskopie vs. Laparotomie) beeinflussen und möglicher Vorteile/Nachteile der jeweiligen OP-Methode ein Schema zum Management ovarieller Prozesse im Kindes- und Jugendalter zu entwickeln, das als Leitlinie in der klinischen Praxis dienen kann.

Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 73 Patientinnen ausgewertet, die in einem Zeitraum von 23 Jahren (1993-2015) im Alter von 0 bis 17 Jahren an der Universitätsklinik Greifswald wegen zystischer Prozesse des Ovars operativ behandelt wurden. 38 Patientinnen hatten eine Laparoskopie (**G.1**), hiervon 17 im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie, und 35 eine Laparotomie (**G.2**) erhalten. In beiden Kollektiven fand sich eine zweigipfelige Altersverteilung im 1. und 14. Lebensjahr sowie das unilaterale, vorwiegend rechtsseitige Auftreten (n = 54) einer zystischen Läsion. Im gesamten Kollektiv waren Ovarialzysten vorherrschend (43 %), während maligne Tumoren (n = 3) nur in der Laparotomie-Gruppe aufgetreten waren. Im Vergleich des minimalinvasiven gegenüber dem offenen Vorgehen hatten sich für die Patientinnen mit einer Laparoskopie keine Nachteile ergeben. Bei besseren Sichtverhältnissen waren 94,7 % organerhaltend durchgeführt worden mit einer signifikant kürzeren Operationsdauer von im Median 63 Minuten. Ein weiterer Vorteil der Laparoskopie lag in der postoperativen und Gesamtkrankenhausverweildauer, die hier signifikant kürzer war als bei den laparotomierten Patientinnen (5 vs. 8 Tage; 8 vs. 11 Tage). Dagegen hatten sich in der Laparotomie-Gruppe drei maligne Tumoren und größere Läsionen dargestellt, weshalb hier die offene Vorgehensweise gerechtfertigt war. Dabei wurde bei 48,8 % der Läsionen eine Ovariectomie durchgeführt, da in dieser Gruppe deutlich mehr verbrauchte Ovarien und Ovar torsionen aufgetreten waren als in der Laparoskopie-Gruppe (13 vs. 3; 10 vs. 1). Zudem waren in dem

Nachuntersuchungszeitraum von bis zu 5 Jahren keine Rezidive aufgetreten waren, was die richtige Wahl des operativen Vorgehens bestätigt.

Zusammenfassend ist anhand der Ergebnisse der Laparoskopie bei benignen, auch größeren Läsionen aufgrund der kürzeren Operationsdauer und Krankenhausverweildauer der Vorzug zu geben. Weiterhin liegt ein Vorteil in den ästhetischen Aspekten. Dagegen sollte bei gesicherter Malignität die Laparotomie an erster Stelle stehen, um eine größtmögliche Sicherheit der operativen Therapie zu gewährleisten und onkologische Standards nicht zu unterschreiten. Damit die optimale Therapie unserer jungen Patientinnen entsprechend ihres Befundes gewählt wird erarbeiteten wir anhand unserer gewonnenen Erkenntnisse und älterer Studien zwei Managementkonzepte (Abb. 16 und 17). Das Erste beschreibt die symptomatischen Prozesse und soll ein Wegweiser für die Akutsituation bieten, in der oft wenig Zeit bleibt die entsprechende Therapie zu treffen. Das Zweite ist für die asymptomatischen Raumforderungen, welche im Rahmen anderer Untersuchungen wie Vorsorgeuntersuchungen gefunden wurden und uns einen zeitlich größeren Raum zur Wahl der bestmöglichen Therapie geben.

In Zukunft sollten prospektive Multizenter-Studien durchgeführt werden, um Richtlinien zur Behandlung ovarieller Läsionen bei Kindern und Jugendlichen zu etablieren. Diese können dann einheitliche Standards zum Management schaffen und so dazu beitragen, die Rate erhaltender Ovarien in den pädiatrischen Kliniken zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

Al Sheikh M, Akhtar J, Batool T, Naqvi R, Taqvi R, Jalil S, Soomro A, Ahmed S, Mirza F (2007): A study of ovarian lesions in pre-menarche girls. *J Coll Physicians Surg Pak.* 17(3): 162-165.

Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR (2006): Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril.* 85(1): 214-219.

Aumüller G, Aust G, Doll A (2010): Weibliche Genitalorgane. In: Bob A, Bob K (Hrsg.): *Duale Reihe Anatomie.* 2 Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 715-736.

Biskup W, Calaminus G, Schneider DT, Leuschner I, Göbel U (2006): Teratoma with malignant transformation: experiences of the Cooperative GPOH Protocols MAKEI 83/86/89/96. *Klin Pädiatr.* 218: 303–308.

Blohm MEG, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U (1998): Alpha-Fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 year of age. *Pediatr Hematol Oncol.* 15(2): 135-142.

Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P (2017): Ovarian torsion in children: Development of a predictive score. *Medicine (Baltimore).* 96(43): e8299.

Bottomley C, Bourne T (2009): Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 23(5): 711-724.

Brandt ML, Helmrath MA (2005): Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 14(2): 78-85.

Broach AN, Mansuria SM, Sanfilippo JS (2009): Pediatric and adolescent gynecologic laparoscopy. *Clin Obstet Gynecol.* 52(3): 380 - 389.

Buck G (2002): Sonographische Untersuchungen des Genitales im Kindes- und Jugendalter. In: Wolf AS, Esser Mittag J (Hrsg.): *Kinder und Jugendgynäkologie, Atlas und Leitfaden für die Praxis.* 2. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 25-57.

Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Wessalowski R (2006): Keimzelltumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter R (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Verlag, Heidelberg, S. 922-938.

Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, Minifee PK, Wesson DE, Nuchtern JG (2001): Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. J Pediatr Surg. 36(5): 693-699.

Chiaramonte C, Piscopo A, Cataliotti F (2001): Ovarian cyst in newborns. Pediatr Surg Int. , 17(2): 171-174.

Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A (2009): Sonographic findings in adnexal torsion: a report of 34 cases. Arch Gynecol Obstet. 279(6): 841-814.

De Silva KSH, Kanumakala S, Grover SR, Chow CW, Warne GL (2004): Ovarian lesions in children and adolescents – an 11-year review. J Pediatr Endocrinol Metab. 17(7). 951-957.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2016): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 2.0. In: Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe (Hrsg.): Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.0 - Oktober 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL

Dietel M (1997): Ovar. In: Remmele W (Hrsg.): Weibliches Genitale; Mamma; Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen; Infektionskrankheiten des Fetus und des Neugeborenen; Tumore des Kindesalters; Endokrine Organe. Bd. 4, 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin, S. 84-123

Dobremez E, Moro A, Bondonny JM, Vergnes P (2003): Laparoscopic treatment of ovarian cyst in the newborn. Surg Endosc. 17(2): 328-332.

Dörfler D (2015): Ovarialzysten im Kindes- und Jugendalter: Wie hoch ist die Torsionsgefahr? Geburtshilfe Frauenheilkd. 75: P005 (Congress Abstract).

Emeksiz HC, Derinöz O, Akkoyun EB, Pinarli FG, Bideci A (2017): Age-specific frequencies and characteristics of ovarian cysts in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 9(1): 58-62.

Gabor IK (2011): Vergleich der bildgebenden Verfahren Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei Keimzelltumoren des Ovars und Steißbeins in Bezug auf Tumorlokalisation, -größe, -ausdehnung und -gewebe sowie Beurteilung der Tumormorphologie. Diss. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.

Garten L, Schmid O, Degenhardt P (2008): Neonatale Ovarialzysten, Diagnostisches und therapeutisches Management. *Monatsschr Kinderheilkd.* 156: S. 677-682.

Glüer S (2009): Erkrankungen der weiblichen inneren Genitalorgane. In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): *Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters.* Springer Verlag, Berlin, S. 517-525.

Göbel U, Calaminus C, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D (2006): The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klein Pädiatr.* 218(6): 309-314.

Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Löning T (2004): Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars. *Gynäkologe* 37: 806-814.

Harms D (2001): Pathologie der Keimzelltumoren unter besonderer Berücksichtigung von Dottersacktumoren und unreifen Teratomen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 149: 424.

Hauffa BP (2002): Normale und gestörte Pubertät. In: Wolf AS, Esser Mittag J (Hrsg.): *Kinder und Jugendgynäkologie, Atlas und Leitfaden für die Praxis.* 2. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 73-98.

Hayes-Jordan A (2005): Surgical management of the incidentally identified ovarian mass. *Semin Pediatr Surg* 14(2): 106-110.

Hernon M, McKenna J, Busby G, Sanders C, Garden A (2010): The histology and management of ovarian cysts found in children and adolescents presenting to a

children's hospital from 1991 to 2007 : a call for more paediatric gynaecologists. BJOG. 117(2): 181-184.

Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R (2011): Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. Hum Reprod. 26(6): 1469-1477.

Hoffmann V (1996): Kleines Becken. In: Hoffmann V, Deeg KH, Hoyer PF (Hrsg.): Ultraschaldiagnostik in der Pädiatrie und Kinderchirurgie, Lehrbuch und Atlas. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 439-450.

Jung HJ¹, Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH (2018): Comparison of Laparoscopic and Open Surgery for Patients With Borderline Ovarian Tumors. Int J Gynecol Cancer. 28(9): 1657-1663.

Kantelhardt EJ, Göpel C (2013): Ovarialzyste. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW (Hrsg.): Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl., Springer, Berlin, S. 212-214.

Karpelowsky JS, Hei ER, Matthews K (2009): Laparoscopic resection of benign ovarian tumours in children with gonadal preservation. Pediatr Surg Int. 25(3): 251-254.

Kehrer B, Zuppinger K (1982): Ovarialzysten und -tumoren. In: Bettex M, Genton N, Stockmann M (Hrsg.): Kinderchirurgie, Diagnostik, Indikation, Therapie, Prognose. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 8.223-8.232

Kim HB, Cho HY, Park SH, Park ST (2015): Laparoscopic ovarian surgery in children and adolescents. JSLS. 19(1): e2014.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (2014): WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4. Aufl. IARC, Lyon/Frankreich.

Kühn W, Pickartz H (2001): Klinische Pathologie des weiblichen Genitale. 1. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsges., Stuttgart, S. 213-214 und 220-222.

Laufer MR (2011): Ovarian cysts and neoplasms in infants, children and adolescents. UpToDate 19.3; <https://www.uptodate.com/contents/ovarian-cysts-and-neoplasms-in-infants-children-and-adolescents> (Zugriff 21.03.2018).

Layer G, van Kaick G, Delorme S (2008): Radiologische Diagnostik in der Onkologie Bd. 2: Gastrointestium, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum. Springer Verlag, Berlin, S. 286-289.

Łuczak J, Baglaj M (2017): Selecting treatment method for ovarian masses in children – 24 years of experience. *J Ovarian Res.* 10(1):59-68.

Łuczak J, Baglaj M (2018): Ovarian teratoma in children: a plea for collaborative clinical study. *J Ovarian Res.* 11: 75-83.

Luzzatto C, Midrio P, Toffolutti T, Suma V (2000): Neonatal ovarian cysts: management and follow-up. *Pediatr Surg Int.* 16(1): 56-59.

Mayer JP, Bettolli M, Kolberg-Schwerdt A, Lempe M, Schlesinger F, Hayek I, Schaarschmidt K (2009): Laparoscopic approach to ovarian mass in children and adolescents: already a standard in therapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 19(Suppl 1): S111-115.

Mettler L, Semm K, Gebhardt JH, Schollmeyer T, Meyer P, Ternamian A (2002): Chirurgie an der Adnexe. In: Mettler L (Hrsg.): Endoskopische Abdominalchirurgie in der Gynäkologie. Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 81-102

Michelotti B, Segura BJ, Sau I, Perez-Bertolez S, Prince JM, Kane TD (2010): Surgical Management of Ovarian Disease in Infants, Children and Adolescents: A 15-Year Review *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 20(3): 261-264.

Mittermayer C, Blaicher W, Grassauer D, Horcher E, Deutinger J, Bernaschek G, Ulm B (2003): Fetal Ovarian Cysts: Development and Neonatal Outcome. *Ultraschall Med.* 24(1): 21-26.

Murray S, London S (1995): Management of ovarian cysts in neonates, children and adolescents. *Adolesc Pediatr Gynecol* 8(2): 64-70.

Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N (2010): Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg.* 45(1): 135-139.

Oue T, Uehara S, Sasaki T, Nose S, Saka R, Yamanaka H, Ueno T, Tazuke Y, Okuyama H. (2015): Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 50(12): 2116-2118.

Panteli C, Minocha A, Kulkarni MS, Tsang T (2009): The role of laparoscopy in the management of adnexal lesions in children. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 19(6): 514-517.

Parmley T (2008): Benign Neoplasms of the Ovary, Fallopian Tube, and Parovarian Region. *The Global Library of Women's Medicine.* ISSN: 1756-2228; DOI 10.3843/GLOWM.10008.

Piippo S, Mustaniemi L, Lenko H, Aine R, Mäenpää J (1999): Surgery for ovarian masses during childhood and adolescence: a report of 79 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 12(4): 223 - 227.

Pujar VC, Joshi SS, Pujar YV, Dhumale HA (2016): Role of laparoscopy in the management of neonatal ovarian cysts. *J Neonatal Surg.* 3(2):16 eCollection.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004): Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81(1): 19-25.

Rousseau V, Massicot R, Darwish AA, Sauvat F, Emond S, Thibaud E, Nihoul-Fékété C (2008): Emergency management and conservative surgery of ovarian torsion in children: a report of 40 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 21(4): 201-206.

Sakala EP, Leon ZA, Rouse GA (1991): Management of antenatally diagnosed fetal ovarian cyst. *Obstet Gynecol Surv.* 46: 407-414.

Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, Stephens D, Kives S, Allen L (2009): Management of Ovarian Dermoid Cysts in the Pediatric and Adolescent Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 22(6): 360-364.

Schmidt RF, Thews, G, Lang F (2000): *Physiologie des Menschen.* 28. Aufl., Springer Verlag, Berlin, S. 379-389.

Schneider DT, Perlman EJ, Calaminus G, Harms D, Göbel U (2001): Genetik der Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd.* 149: 424.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2012): Innere weibliche Genitalorgane: Überblick. 3.Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 312-327.

Schultz KAP, Ness KK, Nagarajan R, Steiner ME (2006): Adnex masses in infancy and childhood. Clin Obstet Gynecol 49(3): 464-479.

Sheikh MA, Akhtar J, Batool T, Naqvi R, Taqvi R, Jalil S, Soomro A, Ahmed S, Mirza F (2007): A study of ovarian lesions in pre-menarche girls. J Coll Physicians Surg Pak. 17(3): 162-165.

Sorge I, Hirsch FW (2015): Bildgebende Diagnostik des inneren weiblichen Genitales bei Kindern. Radiologie up2date 2(15): 139-155.

Spinelli C, Di Giacomo M, Cei M, Mucci N (2009): Functional ovarian lesions in children and adolescents: when to remove them. Gynecol Endocrinol. 25(5): 294-298.

Strickland JL (2002): Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol. 14(5): 459-465.

Takeda A, Manabe S, Hosono S, Nakamura N (2005): Laparoscopic surgery in 12 cases of adnexal disease occurring in girls aged 15 years or younger. J Minim Invasive Gynecol 12(3): 34-40.

Templeman CL, Fallat ME (2006): Ovarian tumors. In: Grosfeld JL, O'Neill JA Jr, Fonkalsrud EW, Coran AG (Hrsg.): Pediatric surgery. Vol. 1, 6. Aufl., Mosby Elsevier, Philadelphia, S. 593-621.

Tessiatore P, Guanà R, Mussa A, Lonati L, Sberveglieri M, Ferrero L, Canavese F (2012): When to operate on ovarian cysts in children? J Pediatr Endocrinol Metab. 25(5-6): 427-433.

Tröbs R-B (2011): Ovarialtumoren beim Mädchen. Pädiat Prax. 77: 399-409.

Ulbricht TM (2005): Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. Mod Pathol (2005) 18, S61–S79.

Ulfig N (2011): Kurzlehrbuch Histologie. 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 185-198

Wachtler F (2005): Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 7. Aufl., Facultas Verlag, Wien, S. 411-433

Willital GH, Lehmann RR (2000): Chirurgie im Kindesalter. Spitta Verlag, Balingen, S. 921-934.

Wolf AS (2002a): Juveniles PCO-Syndrom und PCO-HAIR-Syndrom. In: Wolf AS, Esser Mittag J (Hrsg.): Kinder und Jugendgynäkologie, Atlas und Leitfaden für die Praxis. 2. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 128-132.

Wolf AS (2002b): Minimalinvasive Chirurgie in der Kinder- und Jugendgynäkologie. In: Wolf AS, Esser Mittag J (Hrsg.): Kinder und Jugendgynäkologie, Atlas und Leitfaden für die Praxis. 2. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 197-211.

Zaman S, Majid S, Hussain M, Chughtai O, Mahboob J, Chughtai S (2010): A retrospective Study of ovarian tumors and tumor-like lesions. J Ayub Med Coll Abbottabad. 22(1): 104 – 108.

Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C (2014): Ovarian masses in children and adolescents - an analysis of 521 clinical cases. J Pediatr Adolesc Gynecol. 27(3): e73-77.

7. Anhang

Tumormarker und Hormone und deren Aussagekraft

Tab. 13: Tumormarker und deren Aussagekraft

| Tumormarker | Aussagekraft/Hinweise auf |
|------------------|--------------------------------------|
| • beta HCG | Schwangerschaftstest/Ovarialkarzinom |
| • AFP | Keimzelltumore des Ovars |
| • CA-125 | Ovarialkarzinom |
| • CEA | Adenokarzinom des Ovars |
| • MIS | Granulosazelltumor |
| • CA 15-3 | Ovarialkarzinom |
| • CA 549 | Ovarialkarzinom |
| • CA 72-4 | Ovarialkarzinom |
| • Progesteron | Hormonproduzierender Ovarialtumor |
| • Topoisomerase2 | Zellproliferationsmarker |
| • VEGF | Wachstumsfaktor |
| • HE4 | Ovarialkarzinom |
| • OVX1 | Ovarialkarzinom |

Tab. 14: Hormone und ihre Aussagekraft

| Hormone | Aussagekraft über |
|------------|--|
| • LH | McCune-Albright-Syndrom, Pubertas praecox |
| • FSH | polyzystische Ovarien, Turner-Syndrom... |
| • Estrogen | Keimstrang-Stroma-Tumore |
| • Gestagen | Ovarialzysten, Gestagen produzierender Tumor |
| • beta HCG | HCG produzierender Tumor/ Schwangerschaft |

8. Danksagung

Nach Beendigung meiner kumulativen Dissertation möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Winfried Barthlen für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung der Arbeit mit hilfreichen Anregungen und Ratschlägen im Verlauf der Fertigstellung.

Insbesondere gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen der Klinik für Kinderchirurgie, Frau Peters und Frau Wolff für die tatkräftige Unterstützung bei den Recherche-Arbeiten.

Weiterhin bedanke ich mich für die sehr hilfreiche Unterstützung der Mitarbeiter des Institutes für Biomathematik der Univ. Greifswald für die statistischen Berechnungen.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meiner Lebensgefährtin sowie meinen Eltern und Freunden, die mich in dieser Zeit tatkräftig unterstützt und ermutigt haben.