

Aus der
Klinik für Neurochirurgie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

**Die Bedeutung der Wachoperation und des intraoperativen
Neuromonitoring bei Glioblastomen: Funktionelles
Outcome und Grad der Resektion**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Helena Hibbe

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Michael Sabel

Zweitgutachter: PD DR. med. Jörg Felsberg

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	4
Zusammenfassung	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Gliome.....	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Histopathologie und Klassifikation	8
1.4 Diagnostik	11
1.5 Therapieverfahren.....	12
1.6 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring/ Passives Monitoring.....	16
1.7 Direkte kortikale und subkortikale Stimulation/ Aktives Monitoring.....	18
1.8 Ablauf der Wachoperation.....	20
1.9 Definition und Einfluss des Resektionsausmaßes	21
1.9.1 Ziele der Dissertation	22
2 Material und Methodik.....	24
2.1 Studienmodell	24
2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	24
2.3 Datenerhebung	24
2.3.1 Erstdiagnose	24
2.3.2 Alter.....	25
2.3.3 Tumorhistologie	25
2.3.4 Erhebung des klinischen Allgemeinzustandes.....	25
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	25
Karnofsky-Performance-Score (KPS)	26
2.3.5 Prä- und postoperatives Tumolvolumen.....	27
2.3.6 Klassifizierung des Resektionsausmaßes	27
2.4 Statistik.....	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv - Datenbasis	30
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung.....	30
3.2 Tumorcharakteristik.....	31
3.2.1 Lokalisation	31
3.3 Resektionsausmaß	31
3.4 Funktionelles Outcome	33
3.4.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	33
3.4.2 Karnofsky-Performance-Score (KPS).....	36
4 Diskussion.....	38
4.1 Diskussion von Studiendesign und Methoden	38

4.2	Auswertung des Resektionsausmaßes	38
4.3	Ermittlung des Funktionellen Outcomes	39
5	Literaturverzeichnis	43
6	Abbildungsverzeichnis.....	48
7	Anhang	49
8	Danksagung	50
9	Eidesstattliche Versicherung	51

Abkürzungen

ALA	Aminolävulinsäure
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
EOR	Resektionsausmaß – „extent of resection“
DES	Direkte elektrische Stimulation
DWI	Diffusionsbildgebung
GBM	Glioblastoma multiforme
GS	Gliosarkom
GTR	Vollständige Resektion – „gross total resection“
HF	Hochfrequentiert
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IR	Inkomplette Resektion
IONM	Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Performance Score
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
NC	Neurochirurgie
NOS	Nicht näher bezeichnet – „not otherwise specified“
OAS	Allgemeines Überleben – „overall survival“
PFS	Progressionsfreies Überleben – „progression free survival“
PWI	Perfusionsbildgebung
SR	Subtotale Resektion
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
TTFields	Alternierende elektrische Felder – „tumor treating fields“
VEP	Visuell evozierte Potentiale
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Das Glioblastom ist ein hirneigener Tumor, der infiltrativ in das umliegende Gewebe des Gehirns wächst und ausnahmslos tödlich ist. Viele Studien haben gezeigt, dass Patienten, die an einem Glioblastom erkrankt sind, eine schlechte Prognose aufweisen. Das mittlere Überleben liegt zw. 12-15 Monaten.

Ein wichtiger prognostischer Faktor für das allgemeine Überleben ist das Resektionsausmaß. Nicht selten liegt das Tumorgewebe subkortikal, so dass man, um an den Tumor zu gelangen, durch gesundes funktionelles Gewebe operieren muss. Der Operateur steht somit vor einem Problem. Auf der einen Seite ist er bestrebt, das gesunde Hirngewebe konsequent zu schonen, auf der anderen Seite verfolgt er das Ziel, den Tumor möglichst vollständig zu entfernen.

Die Auswirkung der radikalen Resektion auf das funktionelle Outcome der Patienten wurde besonders eindrücklich bei Glioblastomen gezeigt.

Gold-Standard in der heutigen modernen Neuroonkologischen Neurochirurgie ist die Kombination aus Wacheingriff und der direkten elektrischen Stimulation (DES) und dem Intraoperativen Neurophysiologischen Monitoring (IONM).

Zur Visualisierung des Tumors hat sich der Gebrauch der Aminolävulinsäure etabliert. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch den Synergismus aus fluoreszenzgestützter Resektion und intraoperativem Neuromonitoring die Entfernung des KM anreichernden Tumors gesteigert werden konnte.

Die vorliegende Arbeit vergleicht das Resektionsausmaß und das postoperative Outcome der an einem Glioblastom erkrankten Patienten, die mittels Wacheingriff und bipolarer Stimulation operiert wurden mit denen, die mittels intraoperativem Neuromonitoring unter Anwendung somatosensorisch evozierter und motorisch evozierter Potentiale mit monopolarer Stimulation operiert wurden, wobei in dem zuletzt genannten Monitorverfahren ein Teil der Patienten unter Allgemeinanästhesie und ein anderer Teil der Patienten wach operiert wurde.

Hinsichtlich des Resektionsausmaßes ließen sich in Bezug auf die verschiedenen Monitoringverfahren (wach vs. IONM vs. IONM/wach) keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Das mediane postoperative Tumolvolumen lag bei 1,09 ml. Alle Patienten wiesen ein Resektionsausmaß von ≥ 70 % auf. 97,7 % der Patienten hatten ein postoperatives Tumolvolumen < 5 ml. Ab diesen Grenzwerten ist laut aktueller Studienlage von einer Verbesserung des Überlebens der Patienten auszugehen.

Somit konnte mit allen Monitorverfahren eine prognostisch relevante Zytoreduktion erreicht werden.

Hinsichtlich des funktionellen Outcomes ergaben sich für das IONM, unabhängig von der Wahl des Anästhesieverfahrens (wach vs. Allgemeinanästhesie), ein im Schnitt um 2 Punkte besserer National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und um ca. 18 Punkte besserer Karnofsky- Performance Score (KPS).

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die meisten Wachoperationen zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden haben (zw. 2006-2012). Das IONM ergänzte erst ab 2012 das intraoperative Monitoring. In diesem Fall kann ein Lerneffekt das postoperative Outcome der Patienten, die wach operiert wurden, negativ beeinflussen. Des Weiteren ist zu betonen, dass eine Differenz im NIHSS von 2 Punkten nicht zwingend mit einer für den Patienten maßgeblich reduzierten Lebensqualität einhergeht. Zudem konnte festgehalten werden, dass ca. 70% der Patienten, die neurologisch unauffällig in die Operation gingen, nach 3 Monaten ebenfalls einen unauffälligen neurologischen Status aufwiesen. Defizite postoperativ waren nur temporär festzustellen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Studie dokumentiert, dass sowohl die Wachoperation als auch die Operation unter Anwendung somatosensorisch und motorisch evozierter Potentiale und monopolarer Stimulation, unabhängig von der Wahl des Anästhesieverfahrens (wach vs. Allgemeinanästhesie), dem Patienten eine maximale Tumorsektion sowie ein hohes Maß an Lebensqualität durch einen möglichst vollständigen Erhalt neurologischer Funktionen ermöglichen.

Ob das IONM (IONM/Allgemeinanästhesie vs. IONM/wach) hinsichtlich des postoperativen Outcomes dem Patienten eine relevant größere Sicherheit bietet als die Kontrolle durch die Wach-OP, lässt sich aufgrund der geringen Differenz von nur 2 Punkten im NIHSS nicht eindeutig beurteilen.

Die Tatsache, dass bei den eingeschlossenen Patienten die Indikation für ein Monitoringverfahren gestellt wurde, implementiert, dass es sich um eloquent gelegene Tumore gehandelt hat, bei denen bei ausreichend zytoreduktiven Resektionsanspruch eine hohe Gefahr eines permanenten neurologischen Ausfalls bestanden hätte. Das dokumentierte Ergebnis von einerseits erfolgter ausgedehnter Resektion und Erhalt der Funktionen unterstreicht die Bedeutung der Monitoringverfahren.

1 Einleitung

1.1 Gliome

Gliome zählen zu den hirneigenen Tumoren und haben ihren Ursprung in den Stützzellen des Gehirns. Man unterscheidet zwischen Gliomen, die ihren Ursprung in den Astrozyten oder Oligodendrozyten haben, folgende Tumore (Egger, et al., 2011):

- Diffuses Astrozytom
- Anaplastisches Astrozytom
- Glioblastom
- Diffuses Mittelliniengliom
- Oligodendrogliom
- Anaplastisches Oligodendrogliom
- Oligoastrozytom
- Anaplastisches Oligoastrozytom

Gliome wachsen infiltrativ in das umliegende Gewebe des Gehirns, rezidivieren immer und transformieren zur höhergradigen Gliomen. Sie sind ausnahmslos tödlich (Hamer, Robles, Zwindermann, Duffau, & Berger, 2012).

1.2 Epidemiologie

Gliome sind mit 81 % die häufigsten bösartigen intrakraniellen Tumore. Die am meisten auftretenden histologischen Typen bei den Erwachsenen sind die anaplastischen Astrozytome (Grad II-IV) und Oligodendrogliome (Grad II-III) (Ostrom, et al., 2014).

Das Glioblastom (Grad IV) ist mit 60-70 % der häufigste und bösartigste Tumor in der Gruppe der Gliome (Patrick Y. Wen & Santosh Kesari M.D., 2008). Die Inzidenz der malignen Gliome liegt bei 2-3 pro 100.000 Einwohner. 26.000 Neuerkrankungen sowie 15.000 Todesfälle werden jährlich in den USA beschrieben (Montserrat Lara-Velazquez, 2017). Die Inzidenz der bösartigen Gliome ist in den letzten zwei Jahrzehnten leicht angestiegen, was auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist (Patrick Y. Wen & Santosh Kesari M.D., 2008). Maligne Gliomen treten bei Männern 40 % häufiger auf als bei Frauen und doppelt so häufig in der weißen im Vergleich zu der farbigen Bevölkerung (Patrick Y. Wen & Santosh Kesari M.D., 2008). Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose eines Glioblastoms beträgt 64 Jahre, das bei anaplastischen Gliomen 45 Jahre. Das mittlere Überleben für Glioblastome

liegt zwischen 12-15 Monaten (Patrick Y. Wen & and Santosh Kesari M.D., 2008). Patienten mit einem anaplastischen Gliom weisen ein mittleres Überleben von 2-5 Jahren auf (Patrick Y. Wen & and Santosh Kesari M.D., 2008).

1.3 Histopathologie und Klassifikation

In den letzten Jahrzehnten basierte die Klassifikation der Hirntumore auf der Unterscheidung der histologischen Eigenschaften, die sich lichtmikroskopisch zeigten, wie z. B. auf den zellulären Ursprung und den Grad der Differenzierung.

Histologisch handelt es sich bei dem Glioblastom um einen zellreichen Tumor mit einer hohen Mitoserate und Anaplasie, häufig in Form mehrkerniger Riesenzellen. Nekrosen und Gefäßproliferationen sind ein entscheidendes diagnostisches Kriterium. Charakteristisch für das Riesenzellglioblastom sind die mehrkernigen, oft bizarr geformten Riesenzellen. Ebenfalls auffällig ist das dichte Retikulinfaser-Netz. Kommt ein eher biphasisches Gewebemuster mit glialen und sarkomatösen Anteilen zur Darstellung, ist von einem Gliosarkom mit einer hohen genomischen Instabilität auszugehen (Kleihues, 2007). Die Epitheloidzellen mit einem ausgeprägten eosinophilen Zytoplasma und die prominenten Zellkerne sind kennzeichnend für das epitheloide Glioblastom (Louis, et al., 2016).

Die seit dem Jahr 2016 neu veröffentlichte Version der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems beinhaltet nun auch molekulargenetische und immunhistochemische Eigenschaften (Louis, et al., 2016).

Entscheidend dabei ist die Mutation in dem Isocitrat-Dehydrogenase-Gen (IDH-Gen), der 1p/19q-Status, die MGMT- Promotormethylierung sowie die H3K27M-Mutation, welche bei den diffusen Mittellinien-Gliomen auftritt (Bent, et al., 2017).

IDH-Mutation

Man unterscheidet zwei verschiedenen Typen der IDH-Mutation, die in dem IDH1- und die in dem IDH-2-Gen, wobei die IDH1-Mutation mit 90 % die häufigere ist. Die IDH1-Mutation wirkt sich auf das Codon 132, die IDH2-Mutation auf das Codon 172 aus. IDH mutierte Tumore haben ein verbessertes Outcome im Vergleich zu nicht mutierten, da sie eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Chemotherapien aufweisen (Bent, et al., 2017).

Fehlt eine der o. g. genetischen Veränderungen spricht man von einem Wildtyp, z. B. IDH-Wildtyp. Liegen keine ausreichenden Informationen hinsichtlich einer genetischen

Veränderung vor, erhält die Diagnose die Bezeichnung NOS „not otherwise specified“ (Louis, et al., 2016).

Bei dem Glioblastom unterscheidet man den IDH-Wildtyp von dem IDH-mutierten Glioblastom. Das Glioblastom, IDH-Wildtyp nimmt 90 % der Glioblastome ein und ist vor allem mit dem primären Glioblastom assoziiert. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 62 Jahre. Die Prognose der Patienten mit dem des Wildtyps ist insgesamt schlechter als derjenigen, die eine IDH-Mutation aufweisen. Liegt eine IDH-Mutation vor, ist meistens von einem sekundären Glioblastom auszugehen. Das mittlere Alter der Patienten mit Nachweis einer IDH-Mutation ist mit 44 Jahren insgesamt niedriger. Bei dem Glioblastom IDH-Wildtyp unterscheidet man das Riesenzellglioblastom von dem Gliosarkom. Neu hinzugekommen zu der WHO Klassifikation ist das epitheloide Glioblastom (Louis, et al., 2016).

1p/19q-Ko-Deletion

Die 1p/19q-Ko-Deletion wurde erstmalig im Jahr 1994 als häufigste genetische Variation/Läsion in Oligodendrogliomen identifiziert. Dabei handelt es sich um eine Translokation, bei der der gesamte p-Arm auf Chromosom 1 und der gesamte q-Arm auf Chromosom 19 verloren gehen. Die neue Datenlage weist darauf hin, dass diese Ko-Deletion immer mit einer Mutation des IDH-Gens in Zusammenhang steht. Eine 1p/19q-Ko-Deletion ohne Nachweis einer IDH-Mutation schließt die Diagnose eines Oligodendroglioms aus.

Das Auftreten dieser Ko-Deletion ist ein prognostischer und prädiktiver Marker, da es die Prognose und das Ansprechen auf die Chemo- und Radiotherapie verbessert (Bent, et al., 2017).

MGMT- Promotormethylierung

Das O⁶- Methylguanin- DNS- Methyltransferase (MGMT)- Gen verschlüsselt ein gleichnamiges DNS- Reparaturprotein, welches Alkylgruppen von der O⁶ Position des Guanins der DNS entfernt (Monika E. Hegi, 2004) (Monika E.Hegi, 2005).

Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Temozolomid, führen zu einer Apoptose der Tumorzellen durch das Anfügen von Alkylgruppen an diese Position O⁶ (neuropathologie.med.uni-muenchen.de, 2021).

Eine erhöhte Reparaturaktivität des MGMT- Gens schützt voraussichtlich die Tumorzellen vor Chemotherapeutika wie Temozolomid und Carmustine (Monika E. Hegi, 2004).

Durch eine Methylierung des Promotors des MGMT- Gens kommt es zu einem Funktionsverlust des Reparaturenzyms. Hegi et al zeigten in einer Studie, dass Patientin mit einer MGMT- Promotor- Methylierung von einer Chemotherapie mit Temozolomid profitieren (Monika E.Hegi, 2005). Auch Stupp et al konnten in einer Studie belegen, dass eine MGMT- Promotor- Methylierung zu einem besseren Überleben führt (Roger Stupp M. E., 2009).

Tabelle 1 WHO Klassifikation von Gliomen

Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren		Grad	Code
1.1.	Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert	II	9400/3
1.1.1	Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mutiert		9411/3
1.2.	Diffuses Astrozytom, IDH-Wildtyp		9400/3
1.3.	Diffuses Astrozytom, NOS		9400/3
<hr/>			
1.4.	Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert	III	9401/3
1.5.	Anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp		9401/3
1.6.	Anaplastisches Astrozytom, NOS		9401/3
<hr/>			
1.7.	Glioblastom, IDH-Wildtyp	IV	9440/3
1.7.1.	Riesenzellglioblastom		9441/3
1.7.2.	Gliosarkom		9442/3
1.7.3.	Epitheloides Glioblastom		9440/3
1.8.	Glioblastom, IDH-mutiert	IV	9445/3
1.9.	Glioblastom, NOS		9440/3
<hr/>			
1.10.	Diffuse Mittelliniengliome, H3 K27M-mutiert	IV	9385/3
<hr/>			
1.11.	Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-codeletiert	II	9450/3
1.12.	Oligodendrogliom, NOS		9405/3
<hr/>			
1.13.	Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-codeletiert	III	9451/3
1.14.	Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS		9451/3
<hr/>			
1.15.	Oligoastrozytom, NOS		9382/3
1.16.	Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS		9382/3

1.4 Diagnostik

Klinisch fallen Gliome häufig aufgrund eines fokalen oder generalisierten Krampfanfalles auf (Freyschlag, et al., 2017). Weitere Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, die meist auf einen erhöhten Hirndruck zurückzuführen sind. Sind die Tumore in eloquent gelegenen Arealen, wie z. B. in dem Wernicke- oder Broca-Zentrum lokalisiert, ist das Sprachverständnis oder die Sprachproduktion gestört. Motorische Störungen sind zu beobachten, wenn der Tumor im Motorcortex/Gyrus praecentralis gelegen ist. Bei Tumoren im Frontallappen treten häufig Persönlichkeitsveränderungen auf.

Die MRT ist der Gold-Standard zur Darstellung hirneigener Tumore im klinischen Alltag (An Claes, 2007).

Niedrig-gradige diffuse Gliome zeigen sich in der T1-Wichtung der MRT hypointens mit einem geringen Ödem sowie fehlender Kontrastmittelaufnahme. In der T2-Wichtung sowie FLAIR-Sequenz kommen sie hyperintens zur Darstellung (An Claes, 2007). Hochgradig maligne Gliome sind in der radiologischen Darstellung deutlich heterogener und weisen ein größeres Ödem auf. Zudem zeigt sich eine Kontrastmittelaufnahme, welche meist ringförmig erscheint. Zentral sind Nekrosen zu erkennen (An Claes, 2007).

Herkömmliche radiologische Darstellungen, wie die o. g. funktionelle MRT geben das Ausmaß des infiltrativen Wachstums nicht wieder. So befinden sich in der T2-Wichtung Tumorzellen auch außerhalb des Kontrastmittel-aufnehmenden Bereiches (An Claes, 2007) (Ida Blystad, 2017). Neue Methoden wie die Diffusionsbildgebung (DWI), die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) oder die Perfusionsbildgebung (PWI) können helfen, mehr Informationen über die Qualität und das Ausmaß des Tumors zu erlangen (An Claes, 2007) (Ida Blystad, 2017). Dabei misst die DWI Veränderungen in der Wasser-Diffusion des Hirngewebes. Die PWI misst die Durchblutung des Hirngewebes. Da die Tumordinfiltrationszone sowohl mit Veränderungen in der Diffusion als auch in der Durchblutung einhergeht, lässt sie sich indirekt durch die DWI bzw. PWI darstellen (An Claes, 2007). Die MR-Spektroskopie ermöglicht die Analyse unterschiedlicher metabolischer Substanzen im Hirngewebe (An Claes, 2007). Da sich die verschiedenen Therapieverfahren wie Radio- und Chemotherapie auf die Ödembildung und KM-Aufnahme auswirken, werden dadurch die Beurteilungen der radiologischen Verlaufskontrollen (Tumorprogress gegenüber therapieinduzierter

Veränderungen) erschwert. Auch in diesem Fall sollen die o. g. Methoden eine Hilfe zur genaueren Beurteilung sein (Ida Blystad, 2017).

1.5 Therapieverfahren

Maligne Gliome sind lokal infiltrierende Tumore, die trotz einer kombinierten Therapie aus Resektion, Radio- und Chemotherapie eine schlechte Prognose haben (Stummer, et al., 2006). Das Gewebe der hirneigenen Tumore lässt sich während der Operation nur schwer vom gesunden Hirn abgrenzen. Nicht selten liegt das Tumorgewebe tief im Zentrum des Gehirns, so dass man, um an den Tumor zu gelangen, durch gesundes funktionelles Gewebe operieren muss. Der Operateur steht somit vor einem Problem. Auf der einen Seite ist er bestrebt, das gesunde Hirngewebe konsequent zu schonen, auf der anderen Seite verfolgt er das Ziel, den Tumor möglichst vollständig zu entfernen. Zurückliegende Studien haben gezeigt, dass eine komplette Resektion eines Kontrastmittel-aufnehmenden Tumors in nur weniger als 20 % der Fälle erreicht werden konnte (Stummer, et al., 2006). Durch das Operationsmikroskop, die Mikroinstrumente und die zuletzt eingeführte Neuronavigation konnten die Operationsbedingungen in der Hirnchirurgie erleichtert und verbessert werden.

Intraoperativ haben sich inzwischen verschiedene Verfahren zur Visualisierung des Tumors etabliert. So liegt für die fluoreszenzgestützte Operation mittels ALA und dem Gebrauch einer intraoperativen MRT die Evidenzklasse I vor (Jan Coburger, 2014).

Der Gebrauch einer intraoperativen MRT zur Resektion von Glioblastomen erfolgt bereits seit 1996 (Sonja B. Hauser, 2016). Senft et al. hat in einer prospektiven, randomisierten Studie gezeigt, dass mit dem Gebrauch einer intraoperativen MRT im Vergleich zu einer konventionellen Mikrochirurgie die Anzahl kompletter Resektionen gesteigert werden konnte (96 % in der Gruppe der intraoperativen MRT gegenüber 68 % in der konventionellen Mikrochirurgie) (Christian Senft A. B., 2011). Das mittlere postoperative Tumolvolumen durch Kontrastmittel-aufnehmenden Tumor lag bei 0,0 ml in der Gruppe der intraoperativen MRT und in der konventionellen Gruppe bei 0,03 ml (Christian Senft A. B., 2011). Nach 6 Monaten war in der intraoperativen MRT-Gruppe bei nur 33 % der Patienten ein Progress zu verzeichnen, im Gegensatz zu 64 % in der konventionellen Gruppe (Christian Senft A. B., 2011). Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Patienten, die vollständig reseziert werden konnten, ein längeres Progressionsfreies Überleben (PFS = „progression free survival“) aufwiesen als Patienten mit einem Residualtumor (Median 226 Tage gegenüber 98 Tage) (Christian Senft A. B., 2011). Andere prognostische Faktoren, wie zum Beispiel

der Karnofsky-Performance-Score (KPS) oder das Alter, beeinflussten das PFS nicht signifikant wie das Resektionsausmaß (Christian Senft A. B., 2011).

Anhand der intraoperativen MRT lässt sich folglich nicht nur das Resektionsausmaß (EOR – „Extent of resection“) steigern, sondern auch das progressionsfreie Überleben (Christian Senft A. B., 2011).

Eine weitere wichtige Methode zur Darstellung des Tumorgewebes und Verbesserung der Operationsbedingungen ist die Anwendung von 5- Aminolävulinsäure. Dabei handelt es sich um eine natürliche biochemische Vorstufe des Haemoglobins, die in Krebszellen zu einer Synthese und Akkumulation von fluoreszierenden Porphyrinen führt. Diese fluoreszierenden Porphyrine können durch ein modifiziertes neurochirurgisches Mikroskop dargestellt werden und leuchten unter Fluoreszenzlicht hellrot. Die ALA wird in Form einer Flüssigkeit 2-4 Stunden vor der Operation von dem Patienten eingenommen (Stummer, et al., 2006). Eine single-center-Phase-II-Studie aus fluoreszenzgestützter Resektion unter Gebrauch von ALA hat gezeigt, dass 63 % der Patienten, die eine Resektion mit Hilfe von ALA erhielten, komplett reseziert werden konnten (Stummer, et al., 2006). Durch den Gebrauch von ALA konnte nicht nur die Anzahl der kompletten Resektionen gesteigert werden, sondern auch das progressionsfreie Überleben. Hinsichtlich postoperativer neurologischer Defizite und toxischer Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede (Stummer, et al., 2006).

Im Vergleich zur oben genannten intraoperativen MRT hat Coburger et al. zeigen können, dass die Anwendung der 5- Aminolävulinsäure eine signifikant höhere Sensitivität zur Darstellung des Tumorgewebes in der Infiltrationszone aufweist (Jan Coburger, 2014). Dieses spielt in Hinblick auf eine komplette Resektion eine wichtige Rolle. Auf der anderen Seite ist die Spezifität zur Darstellung soliden Tumorgewebes bei der intraoperative MRT höher als bei der ALA (Jan Coburger, 2014), sodass schlussendlich eine Kombination beider Verfahren zur Maximierung des Resektionsausmaßes entscheidend ist (Jan Coburger, 2014). Allerdings steht eine flächendeckende Anwendung des intraoperativen MRTs nicht zur Verfügung.

Seit 1980 wird der intraoperative Ultraschall zur Beurteilung des Resektionsergebnisses verwendet. Es ist ein immer noch weit verbreitetes, kostengünstiges und schnell anwendbares intraoperatives diagnostisches Tool. Eine Studie von Munkvold et al konnte zeigen, dass die Spezifität des intraoperativen Ultraschalls zwar oft gut, die Sensitivität zur Beurteilung von Resttumor jedoch niedrig ist sowie der intraoperativen MRT unterlegen (Bodil Karoline Ravn Munkvold, 2018).

Die Visualisierung des Tumors löst aber nicht das Problem die Funktionalität des Gewebes zu beurteilen. Hierzu haben sich passive und aktive Monitoringverfahren etabliert, wie zum Beispiel das IONM und die direkte kortikale und subkortikale Stimulation, siehe nachfolgende Kapitel.

Postoperativ hat sich die konkomitante Radiochemotherapie nach dem STUPP-Protokoll etabliert. Stupp zeigte in einer großen Studie mit 573 Patienten, dass das mittlere Überleben unter der konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid mit 14,6 Monaten höher lag als bei der Kontrollgruppe (12,1 Monate), die eine Radiomonotherapie erhielt (Roger Stupp, et al., 2005).

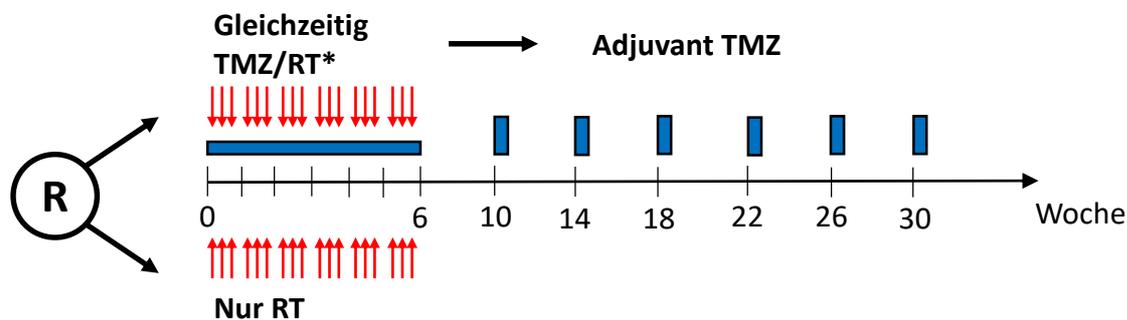
Auch das Zwei-Jahres-Überleben zeigte mit 26,5 % unter der konkomitanten Radiochemotherapie einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu der Radiomonotherapie mit 10,4 % (Roger Stupp, et al., 2005).

Die kombinierte Radio- und Chemotherapie sollte innerhalb von 4 Wochen postoperativ beginnen (Oberndorfer & Grisold, 2009). Zunächst erfolgt eine Radiotherapie mit einer Fraktion von 2 Gy täglich an 5 Tagen in der Woche (Mo-Fr), über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen mit einer Gesamtdosis von 60 Gy. Diese wird von einer Chemotherapie aus Temozolomid mit 75 mg/m² KOF (Körperoberfläche) an 7 Tagen in der Woche ab dem 1. Tag der Radiotherapie begleitet. Die Chemotherapie sollte nicht länger als 49 Tage erfolgen.

Nach einer Pause von 4 Wochen folgen 6 Zyklen der Chemotherapie aus Temozolomid über 5 Tage, alle 28 Tage. Die Dosis des ersten Zyklus beträgt 150 mg/m² KOF. Ab dem 2. Zyklus wird die Dosis auf 200 mg/m² KOF gesteigert. Regelmäßige Kontrollen der Laborparameter, wie Blutbildkontrollen, sind obligat. Zusätzlich erfolgt aufgrund des erhöhten Risikos für opportunistische Infektionen eine Pneumocystis-carinii Prophylaxe. Eine antiemetische Therapie während der fünftägigen Einnahme der Chemotherapie wird ebenfalls empfohlen (Roger Stupp, et al., 2005).

Weitere Analysen bewiesen, dass Patienten, die im Vorfeld komplett reseziert werden konnten, den größten Nutzen aus der konkomitanten Radiochemotherapie zogen, im Vergleich zu denen, die nur inkomplett reseziert wurden (Stummer, et al., 2006).

Behandlungsschema



- **Temozolomide** 75 mg/m² po qd für 6 Wochen, dann 150-200 mg/m² po qd d1-5 alle 28 Tage für 6 Zyklen
- ⇓⇓ **Focal RT** täglich – 30 x 200 cGy, vollständige Dosis 60 cGy

* PCP Prophylaxe für Patienten welche TMZ erhielten während der Begleitenden Phase

Abb. 1 Stupp-Protokoll (investorvillage.com, 2020)

Auch wenn die Resektion des Glioblastoms, gefolgt von der Radiochemotherapie, nach dem STUPP-Protokoll weiterhin der Gold-Standard (An Claes, 2007) ist, gibt es weitere Therapieverfahren, die sich positiv auf das PFS und das allgemeine Überleben (OAS = „overall survival“) auswirken, wie zum Beispiel „tumor treating fields“ (TTFields). Dabei handelt es sich um alternierende elektrische Felder niedriger Intensität ($> 0,7\text{-}3\text{ V/cm}$) mit einer Frequenz von 200 kHz, die über Elektroden, welche mittels eines Pflasters auf dem rasierten Schädel platziert sind, auf die Tumor befallene Hirnregion übertragen werden (M. Mehta, 2017). Sie produzieren antimitotische Effekte und verursachen in der Tumorzelle eine Apoptose (M. Mehta, 2017). Die erste Studie, die diese Eigenschaft zeigte, erfolgte 2004 (Sandeep Mittal, 2017). Die TTFields-Therapie ist ein für Glioblastome gut geeignetes Therapieverfahren, da sie lokal wirkt und Glioblastome nicht metastasieren (Sandeep Mittal, 2017). In einer internationalen Phase-III-Studie stellte sich heraus, dass die TTFields-Therapie genauso effektiv ist wie eine Monotherapie, jedoch eine geringere Toxizität aufweist und mit einer besseren Lebensqualität einhergeht (Sandeep Mittal, 2017) (Roger Stupp, et al., 2015; Roger Stupp M. E., 2009). Stupp et al. konnte in einer großen klinischen Studie zeigen, dass durch die Anwendung von TTFields parallel zu Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid alleine das mittlere PFS (7,1 Monate gegenüber 4,0 Monate) und das mittlere OAS (20,5 Monate gegenüber 15,6 Monate)

signifikant gesteigert werden konnte (Roger Stupp, et al., 2015). In einem kritischen Review wurde deshalb der Nutzen von TTFIELDS ergänzend zu Temozolomid bei Patienten, die eine gute Übereinstimmung aufweisen und auf die Therapie ansprechen, empfohlen (M. Mehta, 2017).

Begonnen wird die TTFIELDS-Therapie 4-7 Wochen nach der letzten Dosis der konkomitanten Radiochemotherapie und sollte mindestens 18 Stunden pro Tag getragen werden (Roger Stupp, et al., 2015).

Hinsichtlich zielgerichteter Therapieverfahren ist die Datenlage noch unzureichend. Nach Oberndorfer werden aufgrund der Heterogenität der Gliome in Bezug auf die Molekularbiologie aktuell verschiedene Signaltransduktionswege untersucht, die zum Beispiel Angriffspunkte für alternative Therapien (z. B. monoklonale Antikörper, Tyrosinkinasehemmer) sein können. Genutzt werden diese zielgerichteten Therapien vor allem beim Nachweis eines Rezidivs oder Tumorprogression im Rahmen von Studien (Oberndorfer & Grisold, 2009). Versuche die Standardtherapie zu verbessern, indem ergänzend Bevacizumab verabreicht bzw. die Dosis von Temozolomid modifiziert wurde, scheiterten und konnten das allgemeine Überleben nicht verbessern (M. Mehta, 2017).

Nicht zuletzt erwähnt werden sollte die Neurorehabilitation, die seit Jahren Teil des multimodalen Therapiekonzeptes ist und einen entscheidenden Beitrag zur Neurorehabilitation und Erhalt der Lebensqualität leistet (Oberndorfer & Grisold, 2009).

1.6 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring/ Passives Monitoring

Das IONM dient zur Überwachung des zentralen Nervensystems bzw. einzelner Nerven während einer Operation. Es weist elektrische Aktivität im Zielorgan z.B. eines Muskels nach, die sich durch Veränderungen im Membranpotential zeigt. Dabei misst es die elektrische Spannung zwischen zwei Elektroden. Es handelt sich um einen dynamischen Prozess, der von Temperaturwechseln, Blutgerinnseln und Spülwasser beeinflusst wird (Sabel, 2021).

SSEP

Das SSEP dient zur Überwachung des somatosensorischen Systems. Es können u. a. auch Aussagen über die Durchblutung und die mechanische Belastung des Gewebes getroffen werden (J.Sarnthein, 2012).

Durch die Stimulation eines peripheren Nervs werden Signalwellen ausgelöst, die über den peripheren Nerv, den Plexus, das Rückenmark, das Stammhirn, den Thalamus bis zum Kortex weitergeleitet werden. Dabei wird die Zeit beurteilt, die das Signal vom

Stimulationspunkt bis zum Kortex (Latenz) benötigt als auch die Morphologie/ Größe der Amplitude. Die Latenzzeit wird länger, wenn es zu Verletzungen in funktionellem Gewebe kommt (Sabel, 2021).

Bevorzugte Stimulationsorte sind für die obere Extremität der Nervus medianus, für die untere Extremität der Nervus tibialis. Um einen anodalen Block (Hyperpolarisation) zu vermeiden, sollte die Anode 2-3 cm distal der Kathode lokalisiert sein.

Das kortikale Signal wird durch Elektroden erfasst, die nach dem Prinzip des EEG-Systems (10-20 System) gesetzt werden (Sabel, 2021).

SSEP sind durch ihre Amplitude und Latenz charakteristisch. Veränderungen in diesen Parametern werden dem Operateur direkt mitgeteilt. Ein 50%iger Verlust der Amplitude und eine um 10% verlängerte Latenz werden als signifikant betrachtet.

Die Morphologie und Latenz der Signalwellen sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Deshalb ist ein Seitenvergleich mit der nicht betroffenen Seite des somatosensorischen Systems essentiell. Es ist des Weiteren relevant die Signale aus anderen „Blickwinkeln“ zu betrachten: Cz/ Fz mag eine bessere Amplitude darstellen als Cz/ C4 (Sabel, 2021).

Veränderungen im Anästhesieprotokoll, der Position der Elektroden/des Gitters müssen ebenfalls in der Beurteilung berücksichtigt werden.

MEP

Die MEPs werden bei Eingriffen an der motorischen Hirnrinde, der Pyramidenbahn, der Hirnnerven und des Rückenmarks abgeleitet und dienen zur Überwachung der Muskelaktivität (J.Sarnthein, 2012).

Der Mechanismus, der durch kortikale und subkortikale Stimulation eine messbare Muskelkontraktion auslöst, beruht auf ein lokal induziertes Aktionspotential. Dafür muss der Neurostimulator die Membran der Pyramidenzellen depolarisieren. Bei der kortikalen Stimulation von MEP wird der Kortex mit der Anode stimuliert (Sabel, 2021). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das IONM ein wichtiges Hilfsmittel zur Verbesserung des postoperativen funktionellen Outcomes der Patienten geworden ist (Parastou Fatemi, 2018), das u.a. auch die Operationszeit verkürzt. (J.Sarnthein, 2012). Des Weiteren ermöglicht das IONM eine vollständigere Entfernung des Tumors und führt dadurch bedingt zu einer verlängerten Lebensdauer (Parastou Fatemi, 2018). In einer veröffentlichten Arbeit von Talacchi et al. konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Totalresektionen während der Operationen, in denen das IONM angewandt wurde, höher lag (73 %) als ohne Gebrauch des IONM (40 %) (Talachchi A,

2010). Das 5-Jahres-Überleben lag mit Anwendung des IONM bei 47 %, im Vergleich zu den Operationen ohne IONM nur bei 12 % (J.Sarnthein, 2012).

1.7 Direkte kortikale und subkortikale Stimulation/ Aktives Monitoring

Das fundamentale Prinzip der kortikalen und subkortikalen Stimulation ist die Identifizierung von Funktionalität bzw. noch entscheidender der Ausschluss funktionellen Gewebes. Es liegt hinsichtlich dieser Operationsmethode eine deutliche Evidenz für das Resektionsausmaß vor (Sabel, 2021). Das IONM ist dabei eine große Hilfe um nicht nur neurologische Defizite zu reduzieren, sondern auch um das Ausmaß der Resektion zu steigern. In dem Moment, in dem der Operateur jedoch entscheiden muss, ob es sich um funktionelles Gewebe handelt, gerät das IONM an seine Grenzen. Es ist daher als Neurochirurg unabdingbar sich mit der Technik der direkten kortikalen und subkortikalen Stimulation zu beschäftigen (Sabel, 2021).

Es gibt zwei Möglichkeiten für die kortikale und subkortikale Stimulation:

1. niedrig- frequentierte (bipolare) Stimulation
2. hoch- frequentierte (monopolare) Stimulation

Das Prinzip der positiven Kontrolle ist dabei entscheidend. Positive Kontrolle bedeutet, dass eine negative Stimulation einer wirklich negativen Stimulation entspricht (Sabel, 2021).

Hochfrequente (HF)- Stimulation / Monopolare Stimulation

Die HF- Stimulation erfolgt durch den Gebrauch einer monopolen Probe mit einer Referenzelektrode, die typischerweise an der Fz Position lokalisiert ist. Dadurch entsteht ein großes elektrisches Feld, das von der Seite des Stimulationsortes bis zur Referenzelektrode reicht und nicht nur die kortikalen, sondern auch die subkortikalen Strukturen mit einbezieht (Sabel, 2021).

Die HF- Stimulation erfolgt während der Schlafphase und verursacht MEP. Somit kann mit dieser Stimulation lediglich das motorische System überprüft werden (Sabel, 2021).

In der Regel können von allen angeschlossenen Muskeln, in Abhängigkeit vom Stimulationsort, Potentiale abgeleitet und zur Resektionssteuerung verwendet werden. Die Variabilität der MEP-Antworten ist größer als die der SEP-Antworten, weshalb es kein allgemein anwendbares Kriterium gibt (J.Sarnthein, 2012). Bei spinalen Eingriffen

zum Beispiel gilt eine durchgehende stark reduzierte Amplitude noch als gute Prognose für die Muskelkraft, während bei intrakraniellen Operationen bereits eine Amplitudenreduktion ein Warnzeichen ist (J.Sarnthein, 2012).

Niedrigfrequentierte Stimulation/ Bipolare Stimulation

Bei der bipolaren Stimulation liegen die Anode und Kathode nur 5-10 mm auseinander. Die volumenbezogene Ladung, die auf das Gehirn abgegeben wird, ist zwischen den beiden Spitzen der Stimulationselektrode lokalisiert. Dadurch entsteht ein homogenes und lokal begrenztes elektrisches Feld (Sabel, 2021).

Um mit der bipolaren Stimulation ein MEP auszulösen, werden hohe Frequenzen benötigt (bis zu 40mA vs, < 12mA bei monopolarer Stimulation), was zu einem erhöhten Risiko von Krampfanfällen führt.

Bei niedrigen Frequenzen führt die bipolare Stimulation zu einem Block neurologischer Funktionen, was Mittel der Wahl bei dem sensorischen und sprachlichen Mapping während eines Wacheingriffes ist. Dabei ist der neurophysiologische Hintergrund des Blocks noch nicht gänzlich geklärt (Sabel, 2021) .

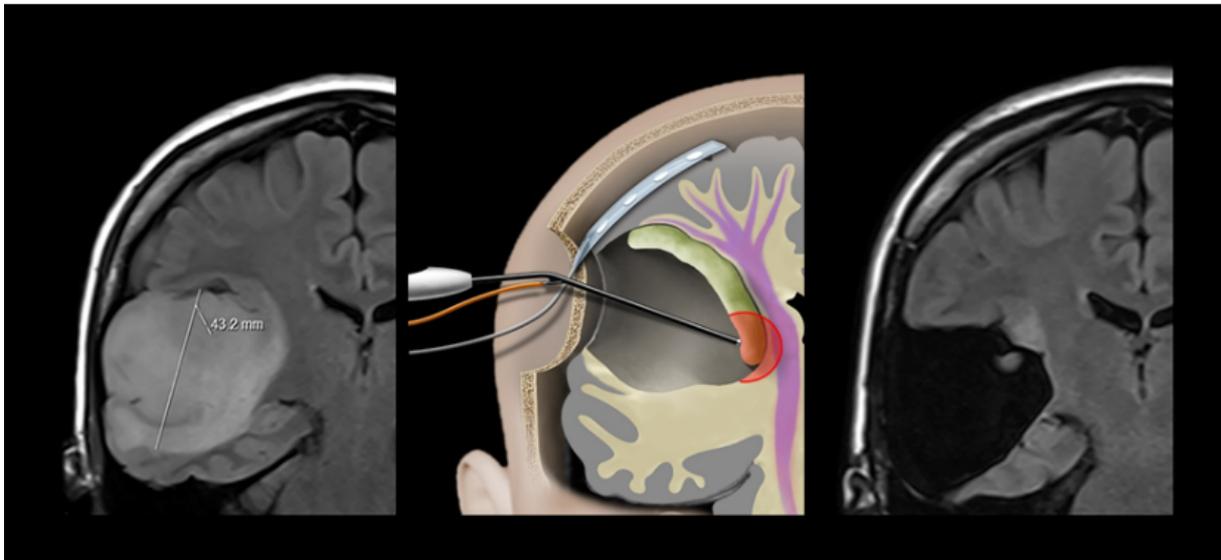


Abb. 2 Motorisches Mapping (neurochirurgie.insel.ch, 2021)

1.8 Ablauf der Wachoperation

Wacheingriffe ermöglichen während der Tumorresektion eine Kommunikation mit den Patienten und sind inzwischen ein wesentlicher Bestandteil in der neurochirurgischen Therapie von Tumoren in eloquent gelegenen Arealen (Picht, Kombos, Gramm, Brock, & Suess, 2006).

Zu Beginn des Wacheingriffes erfolgt zunächst eine Allgemeinanästhesie, üblicherweise bestehend aus Propofol und Remifentanyl oder Fentanyl (Pirjo H. Manninen, Mrinalini Balki, Karolina Lukitto, & and Mark Bernstein, 2006). Anschließend wird eine Larynxmaske eingeführt (Picht, Kombos, Gramm, Brock, & Suess, 2006).

Um eine bestmögliche Interaktion mit dem Patienten sowie jederzeit einen Zugriff zu den Atemwegen zu ermöglichen, wird der Patient nach Einleitung der Narkose in Seitenlage (Park-Bench-Lagerung) gelagert (Michael D. Taylor & and Mark Bernstein, 1999) (Picht, Kombos, Gramm, Brock, & Suess, 2006).

Je nach Lokalisation des Tumors kann auch eine andere Art der Lagerung, wie zum Beispiel die Rückenlage erforderlich sein.

Danach erfolgt ein Feldblock der beidseitigen Hautnerven und der Ansatzstellen der Mayfield-Klemme, welche den Kopf während der Tumorresektion an 3 Punkten fixiert (Stefan S.Kim, et al., 2009). Eine Absprache der Positionierung des Patienten, vor allem aber des Kopfes, mit den Kollegen der Anästhesie ist wichtig, damit sowohl vor als auch nach der Wachphase die Larynxmaske entfernt bzw. nach Ende der Stimulation wieder problemlos eingeführt werden kann.

Während der Operation werden folgende Parameter kontinuierlich überwacht (Picht, Kombos, Gramm, Brock, & Suess, 2006):

- Atemfrequenz
- Oxygenierung
- Kohlenstoffdioxid-Gehalt in der Ausatemluft
- Elektrokardiogramm
- Blutdruck
- Temperatur

Sobald die Dura eröffnet ist, wird die Narkose gestoppt. Bei Schmerzen wird lediglich das Remifentanyl weiter verabreicht. Die Larynxmaske wird entfernt, sodass eine gute Kommunikation mit dem Patienten möglich ist. Weist der Patient eine ausreichende Compliance auf, erfolgt die motorische und sprachliche Testung mittels bipolarer kortikaler und subkortikaler Stimulation. Am Ende der Resektion wird die Narkose

wieder begonnen und die Larynxmaske eingeführt. Es gibt auch Operationsregime, in denen der Patient komplett wach ist bzw. nach der Testung wach bleibt, welches das häufigste Operationsregime darstellt.

Manninen et al. zeigten in ihrer Studie, dass trotz der besonderen Narkosebedingungen während einer Wachoperation eine hohe Patientenzufriedenheit besteht (Pirjo H. Manninen, Mrinalini Balki, Karolina Lukitto, & and Mark Bernstein, 2006). Beez et al konnten in einer multizentrischen Studie bestätigen, dass die Mehrzahl der Patienten sich während der Operation wohl fühlen. Unwohlsein entsteht durch die Fixierung des Kopfes und die Position auf dem Operationstisch (Thomas Beez, 2013). Respiratorische und hämodynamische Komplikationen wie z. B. eine respiratorische Obstruktion oder Hypotension können auftreten, sind jedoch meist kurzzeitig und gut steuerbar. Ebenfalls gut steuerbar sind intraoperative Krampfanfälle (Pirjo H. Manninen, Mrinalini Balki, Karolina Lukitto, & and Mark Bernstein, 2006).

Ein wichtiger Vorteil der Wachoperation ist das hohe Maß an Totalresektionen unter Erhalt neurologischer Funktionen. Kim et al. zeigten in einer groß angelegten Studie mit 309 Patienten eine Totalresektionsrate (Definition: > 95 % Resektionsvolumen) von insgesamt 64 % (199 Patienten). Eine vollständige Tumorresektion reduziert das Auftreten neurologischer Defizite. Kommt es zu einer Tumorresektion < 95 % ist die Inzidenz postoperativer neurologischer Defizite doppelt so hoch (Stefan S. Kim, et al., 2009).

Ein weiterer Vorteil dieses Operationsverfahren ist, wie Taylor et al. zeigen konnten, die verkürzte postoperative Liegezeit auf der Intensivstation und die insgesamt verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu Patienten, welche unter Vollnarkose operiert wurden. Zudem können Tumore, die zuvor aufgrund ihrer Lokalisation inoperabel erschienen, durch dieses Verfahren sicher und vollständig entfernt werden (Michael D. Taylor & and Mark Bernstein, 1999).

Die beste Strategie postoperative Defizite zu vermeiden, ist die des intraoperativen funktionellen Monitorings (Picht, Kombos, Gramm, Brock, & Suess, 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Wacheingriff ein sicheres, effektives und ökonomisches chirurgisches Therapieverfahren eloquent gelegener Tumore ist.

1.9 Definition und Einfluss des Resektionsausmaßes

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Komplettresektion bzw. nahezu vollständige Resektion das Überleben der Patienten, die an einem Glioblastom erkrankt sind, verbessert (Al-Wala Awad, 2017) (Nader Sanai M. M.-Y., 2011) (Michel

Lacroix, 2001) (Nader Sanai M. M., 2008) (Walter Stummer, et al., 2008) (Yan Michael Li, 2015).

Shahid und Hussain konnten außerdem nachweisen, dass Patienten, die möglichst vollständig reseziert wurden, einen größeren Benefit aus der adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid zogen als diejenigen, die nur unvollständig reseziert wurden (Shahid & Hussain, 2017).

Der Begriff der Komplettresektion wird jedoch unterschiedlich definiert. Senft et al. bezeichnen eine Komplettresektion als eine fehlende KM- Anreicherung in der postoperativen MRT- Aufnahme (Christian Senft, et al., 2010). Andere Studien definieren eine Tumorsektion von über 95 % des KM-anreichernden Tumors als eine Komplettresektion (Orin Bloch, 2012) (Mustafa Aziz Hatiboglu, 2009). Stummer et al. sprechen von einer Komplettresektion, wenn sich postoperativ ein Tumolvolumen von weniger als 0,175 ml zeigt (Walter Stummer, et al., 2008). Sanai et al. stellten schließlich fest, dass bereits ein Resektionsausmaß von über $\geq 78\%$ dem Patienten ein Überlebensvorteil bietet. Dabei konnte der größte Effekt auf das Überleben bei einem Resektionsausmaß von bereits $\geq 95\%$ festgestellt werden (Nader Sanai M. M.-Y., 2011). Bisher hatten andere Studien ein Resektionsausmaß von $\geq 98\%$ als notwendig erachtet (Michel Lacroix, 2001) (Yan Michael Li, 2015) (Shahid & Hussain, 2017). Chaichana et al. definierten 2014 schließlich neue Grenzwerte. Eine Verbesserung des Überlebens sei bereits ab einem Resektionsausmaß von 70 % und bis zu einem postoperativen Restvolumen von 5 ml nachweisbar (Kaisorn L. Chaichana, 2014).

1.9.1 Ziele der Dissertation

Das Glioblastom ist ein infiltrativ wachsender, aggressiver hirneigener Tumor (Stummer, et al., 2006). Als Standardtherapie hat sich eine möglichst vollständige Resektion, gefolgt von einer konkomitanten Radiochemotherapie, dem STUPP-Protokoll, etabliert (Roger Stupp, et al., 2005). Viele Studien haben gezeigt, dass das allgemeine Überleben durch eine möglichst vollständige Resektion des Tumors gesteigert werden kann (Al-Wala Awad, 2017). Da sich das Gewebe der hirneigenen Tumore nur schwer vom gesunden Hirn abgrenzen lässt, steht der Operateur vor folgender Herausforderung: Auf der einen Seite ist er bestrebt, das gesunde Hirngewebe zu schonen. Auf der anderen Seite verfolgt er das Ziel, den Tumor möglichst vollständig zu entfernen.

In dieser Studie, basierend aus der Auswertung von 126 Patientendaten (2007 bis 2016), vergleichen wir das Resektionsausmaß und das postoperative Outcome von an einem Glioblastom erkrankten Patienten, die mittels Wacheingriff und bipolarer Stimulation operiert wurden mit denen, die mittels intraoperativem Neuromonitoring unter Anwendung somatosensorisch evozierter und motorisch evozierter Potentiale mit monopolarer Stimulation operiert wurden, wobei in dem zuletzt genannten Monitorverfahren ein Teil der Patienten unter Allgemeinanästhesie und ein anderer Teil der Patienten wach operiert wurde.

Zur Visualisierung des Tumors erfolgte einheitlich die Anwendung der Aminolävulinsäure, im Sinne einer fluoreszenzgestützten Resektion.

Daraus resultieren 3 Patientengruppen:

1. Alleinige Wachoperation
2. Monopolare Stimulation + SSEP/MEP
3. Wach + monopolare Stimulation + SSEP/MEP

In dieser Arbeit soll gezeigt werden, inwieweit die Wahl des Monitoringverfahrens Einfluss auf den Resektionsgrad des Tumorgewebes nimmt. Außerdem wird das postoperative Outcome der Patienten untersucht und beurteilt.

2 Material und Methodik

2.1 Studienmodell

Diese retrospektive Studie bezieht sich auf 126 Patienten, von denen 58 wach und mittels bipolarer Stimulation operiert wurden und 68 unter Anwendung des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings (SSEP/MEP) und monopolarer Stimulation (30 wach und 39 unter Anwendung einer Allgemeinanästhesie).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der HHU Düsseldorf unter der Studiennummer 4329 geprüft und genehmigt (04. Juli 2013).

2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Von Oktober 2007 bis Dezember 2016 wurden 126 Patienten, die an einem primären Glioblastom erkrankt waren, an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf mittels Wacheingriff und bipolarer Stimulation bzw. unter Anwendung des IONM und monopolarer Stimulation behandelt.

Einschlusskriterien für die Operation:

1. Alter über 18 Jahre
2. Gesicherte Diagnose eines primären Glioblastoms WHO Grad IV.
3. Einwilligung der Patienten für die Verwendung des Hirntumorgewebes zu diagnostischen Zwecken (ZNS- Tumorgewebebank).

Es erfolgte bei allen Patienten eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf, die Vorteile und Risiken des Verfahrens. Zudem wurden die Patienten detailliert über alternative Operationsmethoden aufgeklärt.

Patienten, die an einem Rezidiv erkrankt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Erstdiagnose

Der operative Eingriff, der durch die Gewebeentnahme erstmalig die Diagnose eines Glioblastoms erbrachte, gibt den Zeitpunkt und folglich das Datum der Erstdiagnose an.

2.3.2 Alter

Das Alter der Patienten errechnet sich aus der Differenz zwischen dem Operations- und dem Geburtsdatum des Patienten und entspricht somit dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Angabe erfolgt in Jahren als gerundeter Wert.

2.3.3 Tumorhistologie

Die histologische Differenzierung der Gewebeprobe erfolgte gemäß der WHO Kriterien und wurde dem neuropathologischen Bericht des Institutes für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit der Leitung von Prof. Dr. med. Guido Reifenberger entnommen.

Die Befunde von Patienten, die auswärts voroperiert bzw. eine Biopsie erhielten, wurden angefordert und archiviert.

In die Studie aufgenommen wurden primäre Glioblastome WHO Grad IV mit der Differenzierung Glioblastoma multiforme (GBM) und Gliosarkom (GS). Patienten mit einem Rezidiv wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3.4 Erhebung des klinischen Allgemeinzustandes

Die neurologische Testung, bestehend aus dem

- National Institute of Health Stroke-Scale (NIHSS) und
- Karnofsky-Performance-Score (KPS),

erfolgte sowohl prä- und postoperativ als auch im Verlauf (nach ca. 3 Monaten).

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der NIHSS („National Institutes of Health Stroke Scale“ - NIHSS) ist ein Untersuchungsverfahren, das eine quantitative Beurteilung neurologischer Defizite, verursacht durch einen ischämischen Insult, ermöglicht. Die detaillierte neurologische Analyse ist mit diesem Verfahren sowohl in der Akutphase, als auch im weiteren Verlauf möglich. Der NIHSS ist ein einfaches, valides und bewährtes Untersuchungsverfahren, das von Ärzten, Pflegekräften und Therapeuten gleichermaßen durchgeführt werden kann (Brott, et al., 1989).

Der NIHSS stellt eine generelle Untersuchung zur Beurteilung des neurologischen Status dar und ist somit auch als eine orientierende Untersuchung und im Rahmen einer Verlaufskontrolle bei Hirntumorpatienten geeignet.

Untersucht werden insgesamt 13 verschiedene Faktoren. Dazu zählen der Bewusstseinszustand, Blickbewegungen der Augen, das Gesichtsfeld, die Funktion des N. facialis, die Motorik der Arme und der Beine, die Ataxie der Extremitäten, die Sensibilität, die Sprache, die Dysarthrie und der Neglect. Jede Testung wird mit 0-2, 0-3 oder 0-4 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte einen unauffälligen neurologischen Status angeben. In diesem Fall besteht keine Einschränkung in der Durchführung der Übung. Ist eine Übung nur eingeschränkt bzw. gar nicht ausführbar, werden die Defizite nach einem bestimmten Punktesystem, welches zuvor festgelegt wurde, bewertet. Dadurch wird die Einstufung für den Testenden vereinfacht. Zum Ende der Untersuchung werden alle Punkte addiert, insgesamt sind maximal 42 Punkte möglich. Der NIHSS wurde präoperativ (einen Tag vor der Operation), postoperativ innerhalb von 72 Stunden und nach ca. 3 Monaten erhoben.

Die deutsche Übersetzung des englischen Originaltests ist valide und besitzt eine hohe Reliabilität.

Karnofsky-Performance-Score (KPS)

Der KPS, erstmalig beschrieben 1949 von Karnofsky und Burchenal, bewertet anhand einer 11-Punkte-Skala den funktionellen Status des Patienten, wie z. B. die Einschränkung der Aktivität, der Selbstversorgung und der Selbstbestimmung. Die Skala reicht von maximal 100 % (keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit) bis 0 % (Tod) (Péus, Newcomb, & Hofer, 2013). Es handelt sich bei dem KPS um ein zuverlässiges und valides Messverfahren für Krebspatienten (Chambless, et al., 2015).

Chambless et al. zeigte, dass der zeitliche Einsatz des KPS dabei eine wichtige Rolle spielt. Der postoperativ (innerhalb von 1-7 Wochen post OP) durchgeführte KPS zeigte hinsichtlich eines verlängerten Überlebens eine statistische Signifikanz. Je höher der Score, desto länger das Überleben. Auch in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Präoperativ ließ sich dieses nicht bestätigen (Chambless, et al., 2015).

Zusammenfassend wurde dargestellt, dass der postoperative durchgeführte KPS ein zuverlässiger Prädiktor des Überlebens bei Patienten mit Glioblastomen ist und somit ein wichtiger Faktor zur Bestimmung des weiteren Therapieverfahrens.

Durch die Erhebung des KPS können Therapiepläne erstellt werden, wobei der Ausgangswert des Patienten wegweisend ist (Chambless, et al., 2015).

Der KPS wurde wie der NIHSS ein Tag vor OP, postoperativ (innerhalb von 72 Stunden) und nach ca. 3 Monaten erhoben.

2.3.5 Prä- und postoperatives Tumolvolumen

Alle Patienten erhielten prä- und postoperativ eine MRT, in der die Gabe eines Kontrastmittels zur Darstellung des Tumorgewebes erfolgte.

Aus der praeoperativen MRT wurde das Tumolvolumen vor OP mittels u. g. Technik ermittelt, welches in ml angegeben wurde. Die postoperative MRT erfolgte zwischen 24 und 72 Stunden nach der Operation. Nach Bestimmung des postoperativen Restvolumens, konnte eine Beurteilung des Resektionsausmaßes vorgenommen werden. Die gesamte Bildanalyse erfolgte im Neuroonkologischen Labor der NC.

Eine einfache und schnelle Methode zur Bestimmung des Tumolvolumens, die ursprünglich zur Bestimmung des Volumens intrakranieller Blutungen diente, ist die bekannte ABC/2 Methode (Rashmi U.Kothari, 1996) (James M. Gebel, et al., 1998). Sie basiert auf der Annahme, dass sich intrakranielle Blutungen und auch hirneigene Tumore räumlich als Ellipsoid präsentieren (Rashmi U.Kothari, 1996).

Das Volumen des Ellipsoids beträgt $\frac{4}{3} \pi (A/2)(B/2)(C/2)$, wobei A, B und C die drei Achsen des Ellipsoiden darstellen. Wenn π auf 3 gerundet wird, berechnet sich das Volumen mittels der Formel ABC/2 (Rashmi U.Kothari, 1996).

$$\text{Tumolvolumen} = \frac{\text{Länge} \cdot \text{Breite} \cdot \text{Höhe (des Tumors)}}{2} \text{ cm}^3 \quad (1)$$

Zur Bestimmung der Länge, Breite und Höhe wird der Kontrastmittel aufnehmende Tumor in 3 verschiedenen Ebenen in der T1-Wichtung ausgemessen, z. B. in der axialen, sagittalen und koronaren Ebene.

Lagert die Wand einer Resektionshöhle, die sich postoperativ hypointens darstellt, Kontrastmittel an, wird sie in das Tumolvolumen einbezogen, da davon ausgegangen werden muss, dass es sich in diesem Fall um Tumorbestandteil handelt.

Komplexe sowie multifokale Tumoren wurden aufgeteilt, getrennt ausgemessen und die einzelnen Tumolvolumina zu einem Gesamtvolumen addiert.

2.3.6 Klassifizierung des Resektionsausmaßes

Zur Bewertung des Resektionsausmaßes wurde zunächst ein Mittelwert über alle gemessenen postoperativen Tumolvolumina gebildet. Dabei ergab sich ein Mittelwert

von 1,09 ml. Die Einteilung der Subgruppen zur Bewertung des Resektionsgrades erfolgte schließlich in 0 ml, was einer vollständigen Resektion entspricht, in > 0 ml bis 1,09 ml und in > 1,09 ml. In diesem Fall wird das postoperative Tumolvolumen als absoluter Wert analysiert.

Eine weitere Möglichkeit, das Resektionsausmaß zu untersuchen, ist die Beurteilung des relativen Resektionserfolges. In diesem Fall wird das postoperative Volumen prozentual mit dem praeoperativen Volumen verglichen.

Daraus ergibt sich folgende Formel für das Resektionsausmaß („Extent of resection“ - EOR):

$$EOR = \frac{\text{präope. Tumolvolumen} - \text{postope. Tumolvolumen}}{\text{prop. Tumolvolumen}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

2.4 Statistik

Die während dieser Arbeit aufgenommenen Daten wurden mit Hilfe von Statistik Programmen (SPSS) ausgewertet. Dabei wurden in Abhängigkeit der Daten verschiedene Auswertungsmethoden, wie der t-Test oder Wilcoxon-Test, genutzt, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

Ein t-Test ist ein weit verbreitetes Testverfahren, welches üblicherweise verwendet wird, um zu untersuchen, ob ein Unterschied der Mittelwerte der abhängigen Variablen zwischen zwei Gruppen existiert. In diesem Fall ist der Begriff der Gruppe als Patientenkollektiv zu verstehen. Der Unterschied der Mittelwerte der Variabel zweier Gruppen bedeutet in dieser Arbeit den Unterschied des Mittelwertes der Variable zu zwei Zeitpunkten. Beispielhaft kann dies die Veränderung des Mittelwertes des NIHSS Scores für den Zeitpunkt postOP und nach 3 Monaten für einen Patienten aufzeigen. Wesentliche Fragestellungen welche aus dem t-Test beantwortet werden, sind zum einen, ob der Unterschied der Variablen, bzw. die Veränderung der Variable, eine statistische Signifikanz aufweisen und ob der Wert gestiegen oder gesunken ist.

Der t-Test stellt Voraussetzungen und trifft Annahmen, die erfüllt werden müssen. Sind diese nicht erfüllt, kann durch andere Auswertemethoden dennoch eine statistische Auswertung der Daten erfolgen. Dies ist z. B. der Fall, wenn die Daten nicht normalverteilt sind oder nur kleine Stichproben und Ausreißer besitzen, was eine Voraussetzung für den t-Test ist. Dann kann dennoch eine Auswertung durch den Wilcoxon-Test erfolgen. Der Wilcoxon-Test überprüft, ob die Tendenz zweier sogenannter abhängiger Stichproben verschieden ist. Abhängig ist eine Stichprobe

z. B., wenn Messwerte von der gleichen Person stammen. Eine weitere Methode, Normalverteilung der Daten zu erreichen, ist auch, diese um natürliche Logarithmen zu erweitern.

Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einer unabhängigen und einer abhängigen Variablen existiert, wird üblicherweise die lineare Regression verwendet. Dabei wird versucht, die Frage zu beantworten, inwieweit die unabhängige Variable die abhängige beeinflusst. Ein wesentliches Merkmal dafür ist der Regressionskoeffizient.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv - Datenbasis

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 126 Patienten, von denen 58 Patienten wach und mittels bipolarer kortikaler und subkortikaler Stimulation operiert wurden. Bei 68 Patienten erfolgte die Operation unter Bestimmung der SSEP und MEP und monopolarer Stimulation. Eine Allgemeinanästhesie erhielten 39 dieser Patienten, 30 Patienten wurden wach operiert.

Im Folgenden wird der Begriff Patient/Patienten verwendet. Dieser ist geschlechterneutral zu verstehen.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Betrachtung der Altersverteilung der untersuchten Patienten stellt dar, dass das Alter des jüngsten Patienten 25 Jahre betrug, das des ältesten Patienten 82 Jahre. Das mittlere Alter lag bei 56,3 Jahren (im Mittel bei 68 Jahren). Den größten prozentualen Anteil aller Patienten nahmen die 60-70 Jährigen mit 34,9 % ein, gefolgt von den 50-60 Jährigen mit 23,8 % und den 70-80 Jährigen mit 15,9 %, dicht gefolgt von den 40-50 Jährigen mit 15,1 %, siehe Abb. 3. Diese Altersverteilung zeigt deutlich, dass 74,6 % aller Patienten älter als 50 Jahre waren. Bei den Männern lag das mittlere Alter bei 57,4 Jahren, bei den Frauen bei 58,1 Jahren.

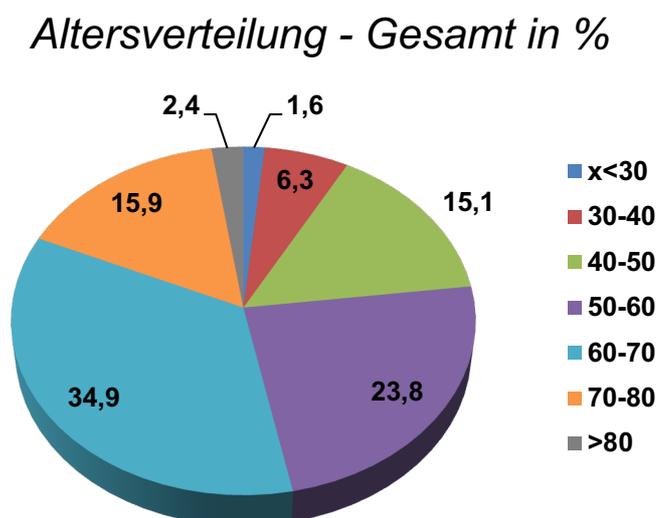


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten

Das behandelte Patientenkollektiv setzte sich mehrheitlich aus Männern zusammen. Es wurden 64,3 % (Anzahl = 81) Männer und 35,7 % (45) Frauen behandelt.

3.2 Tumorcharakteristik

3.2.1 Lokalisation

Von den 126 behandelten primären Glioblastomen hatten die meisten ihren Ursprung in dem Frontal- und Temporallappen sowie der Zentralregion. Weitere häufigere Lokalisationen waren der Parietallappen und der Gyrus angularis, sowie der Occipitallappen. Linksseitig waren 55,5 % (70) Tumore, rechtsseitig 41,3 % (52) und beidseitig 3,2 % (4) lokalisiert.

3.3 Resektionsausmaß

Von den insgesamt 126 Patienten wiesen 70 (55,6 %) Patienten postoperativ ein Tumolvolumen von 0 ml auf, was einer vollständigen Tumorresektion entspricht.

Ein postoperatives Tumolvolumen von größer 0 ml bis 1,09 ml hatten 32 (25,4 %) Patienten, bei 24 (19 %) Patienten wurde ein Volumen größer 1,09 ml ermittelt.

Betrachtet man die 58 Patienten, die alleinig wach operiert wurden, zeigten 31 (53,4 %) Patienten eine komplette Tumorresektion, entsprechend 0 ml postoperatives Tumolvolumen. Ein postoperatives Tumolvolumen von > 0 ml bis 1,09 ml wiesen 19 (32,8 %) Patienten auf, 8 (13,8 %) Patienten lagen über 1,09 ml, siehe Abb. 4.

Bei den 38 Patienten, die mittels IONM und unter Allgemeinanästhesie operiert wurden, hatten 20 (52,6 %) Patienten postoperativ ein Tumolvolumen von 0 ml, 9 (23,7 %) Patienten ein postoperatives Tumolvolumen > 0 ml bis 1,09 ml und 9 (23,7 %) Patienten ein Tumolvolumen von größer 1,09 ml, siehe Abb. 4.

Insgesamt 30 Patienten wurden unter der Kombination beider Operationsverfahren (wach und IONM) operiert. Unter diesem Verfahren wurden 19 (63,3 %) Patienten mit einem postoperativen Tumolvolumen von 0 ml ermittelt, 4 (13,3 %) Patienten mit einem postoperativen Tumolvolumen > 0 ml bis 1,09 ml und 7 (23,3 %) Patienten wiesen ein postoperatives Tumolvolumen größer 1,09 ml auf, siehe Abb. 4.

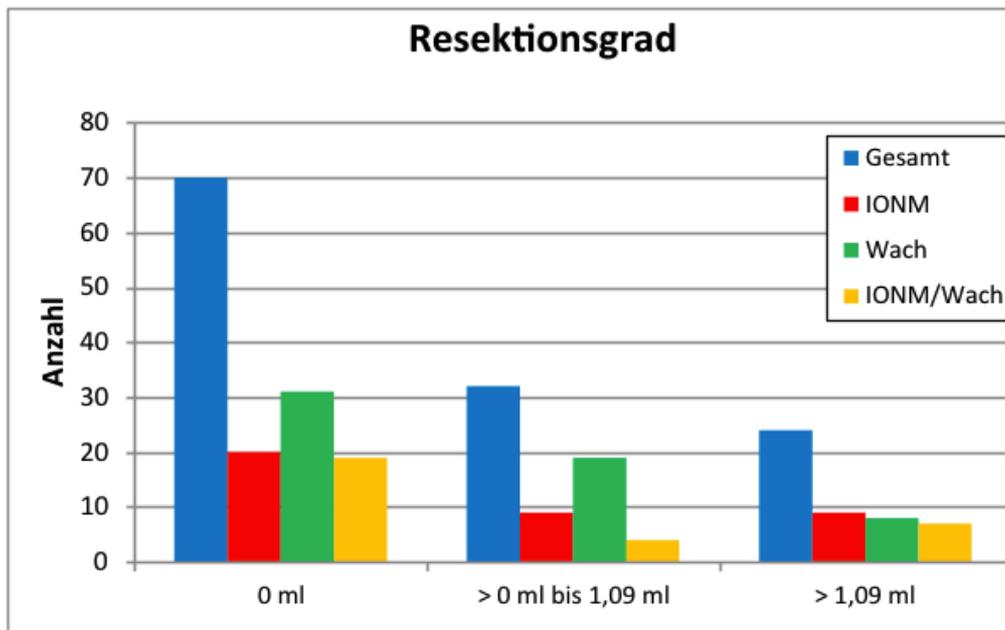


Abb. 4: Vergleich der Resektionsgrade in ml basierend auf dem Operationsverfahren (IONM, wach, IONM/wach)

Zusammenfassend lässt sich kein Unterschied hinsichtlich des Resektionsausmaßes abhängig von den angewandten Operationsverfahren feststellen, siehe Abb. 5. Dies zeigt der Signifikanztest, da sowohl die Operationsmethodik der Wach-OP mit einem p-Wert von 0,5739 als auch das OP Verfahren mittels SSEP und MEP = IONM (p-Wert = 0,4575) und die Kombination beider Verfahren IONM/wach (p-Wert = 0,336) keine Signifikanz bezüglich des Resektionsausmaßes aufweisen, siehe Abb. 5.

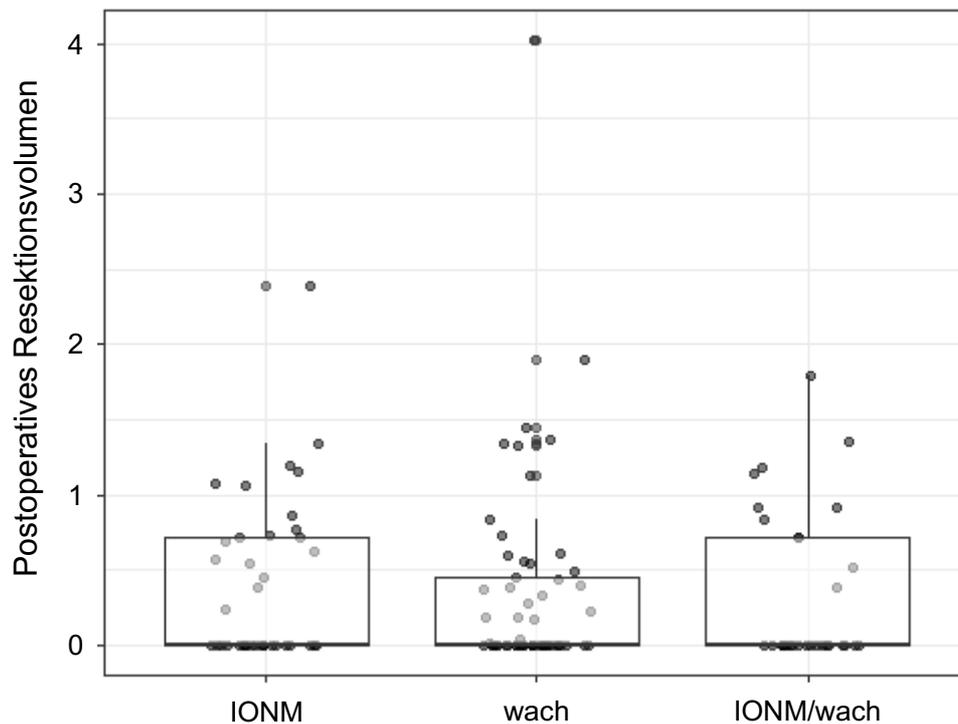


Abb. 5: Postoperative Resektionsvolumina bei IONM, wach und IONM/wach

Betrachtet man das Resektionsausmaß ergeben sich folgende Ergebnisse (ausgehend von den Grenzwerten festgelegt von Chaichana et al. 2014):

- Von insgesamt 126 Patienten wiesen alle Patienten ein Resektionsausmaß von $\geq 70\%$ auf.
- Bei 123 (97,7%) Patienten konnte ein postoperatives Tumolvolumen $< 5\text{ml}$ erreicht werden.
- Ein Patient, der mittels IONM operiert wurde und zwei Patienten, die wach operiert wurden, wiesen ein postoperatives Tumolvolumen größer 5 ml auf.

3.4 Funktionelles Outcome

3.4.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Unterscheidet man die verschiedenen intraoperativen Monitoringverfahren (wach gegenüber IONM gegenüber IONM/wach) kommt man zu folgenden Ergebnissen: Bei der Gruppe des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings (IONM und monopolare Stimulation) unter Allgemeinanästhesie lag der Mittelwert des praeoperativen NIHSS bei 1,13 Punkten. Zum Zeitpunkt der Entlassung war eine Verbesserung um 0,29 Punkte auf 0,84 Punkte zu verzeichnen. Nach 3 Monaten beobachtete man eine weitere Verbesserung des neurologischen Status auf

0,66 Punkte. Die Differenz des praeoperativen NIHSS und des NIHSS nach 3 Monaten betrug 0,47 Punkte.

Im Vergleich dazu lag der Mittelwert des praeoperativen NIHSS bei den Patienten, die wach operiert wurden, bei 1,59 Punkten. Zum Zeitpunkt der Entlassung war eine Verschlechterung um 1,22 Punkte auf 2,81 Punkte zu verzeichnen. Nach 3 Monaten zeigte sich keine relevante Dynamik, es kam zu einer minimalen Verschlechterung auf 2,84 Punkte. Die Differenz des praeoperativen NIHSS und des NIHSS nach 3 Monaten betrug in dieser Gruppe 1,25 Punkte.

Bei der Kombination beider Verfahren (wach/IONM und monopolare Stimulation) ließ sich feststellen, dass der Mittelwert des NIHSS zum Zeitpunkt der Entlassung (0,56 Punkte) mit 0,3 Punkten besser als der des praeoperativen NIHSS (0,86 Punkte) war, nach 3 Monaten zeichnete sich jedoch eine leichte Verschlechterung der Patienten ab. Der NIHSS nach 3 Monaten entsprach mit 0,80 Punkten fast dem des praeoperativen NIHSS. Die Differenz war mit 0,06 Punkten sehr niedrig, siehe Abb. 6.

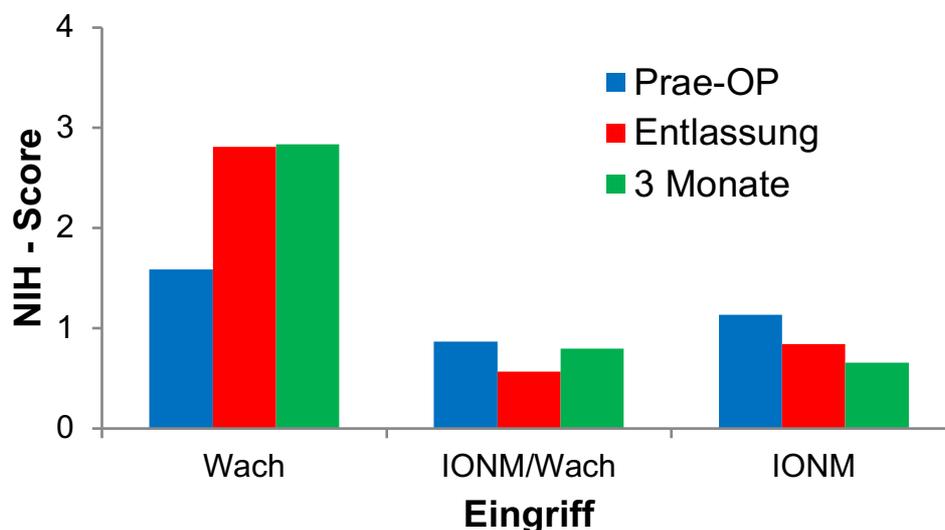


Abb. 6: Übersicht der verschiedenen NIHSS bei dem IONM, der Wach-OP und der Kombination beider Verfahren

Einflussanalyse auf den NIHSS

In der statistischen Auswertung mittels Varianzanalyse zeigten sich folgende Einflussgrößen auf den postoperativen NIHSS, siehe Abb 7. Dieser war hoch signifikant abhängig von dem praeoperativen NIHSS (p -Wert = $3,55e-0,7$) und auch

sehr signifikant von dem IONM+ monopolare Stimulation + Allgemeinanästhesie (p -Wert = 0,00334; t-test p -Wert= 0,00057).

Dabei war festzustellen, dass es keine Rolle spielte, ob während der Messung der SSEP und MEP der Patient wach war oder in Allgemeinanästhesie operiert wurde.

Auch der NIHSS nach 3 Monaten zeigte eine hohe Signifikanz zu dem IONM (p -Wert = 2,42e-05).

Hinsichtlich der Wachoperation konnte keine Signifikanz sowohl bei dem postoperativen NIHSS (Wilcoxon-test: p = 0,2551) als auch nach 3 Monaten (p = 0,09549) festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Patienten, die mittels IONM operiert wurden, im Durchschnitt um 2 Punkte besser im postoperativen NIHSS abschnitten im Vergleich zu den Patienten, die nur wach operiert wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen denen, die in Allgemeinanästhesie mittels IONM operiert und denen, die auch wach operiert wurden.

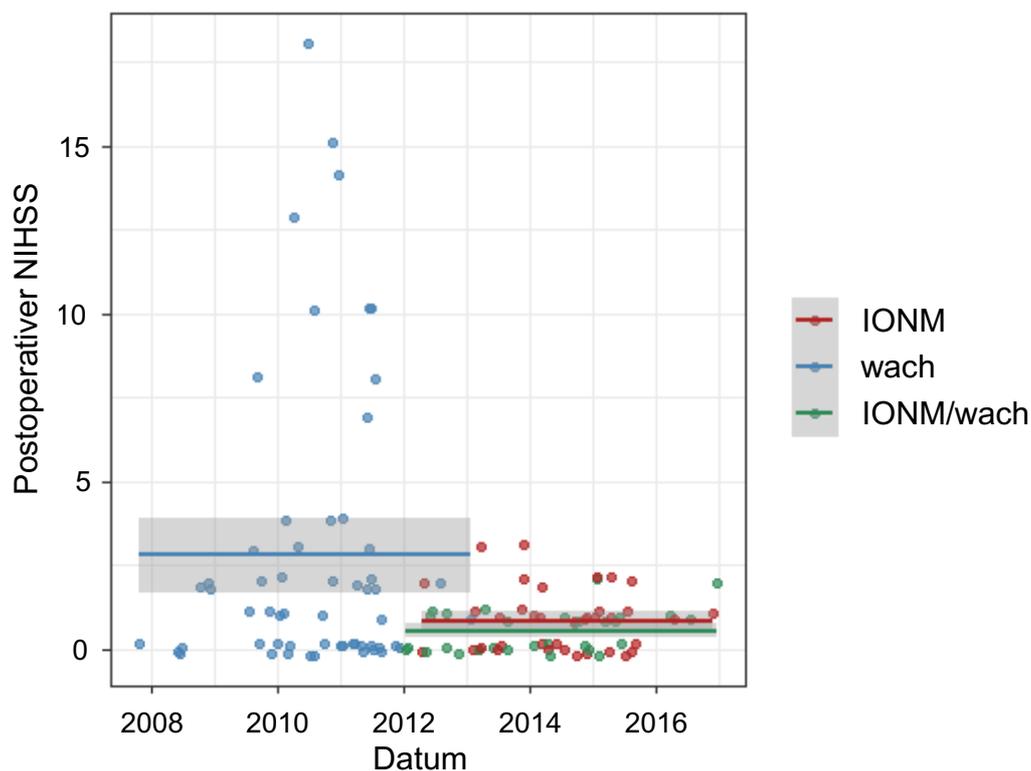


Abb. 7: Postoperativer NIHSS bei der Wach-OP (wach), dem IONM und der Kombination beider Verfahren (IONM/wach)

Betrachtet man in dieser Studie allein die Patienten, die wach operiert wurden (58 Patienten), wiesen präoperativ 30 Patienten ein neurologisches Defizit auf. Präoperativ neurologisch unauffällig waren 28 Patienten.

Bei den Patienten, die praeoperativ bereits ein Defizit aufwiesen, kam es postoperativ bei 11 Patienten (36,7 %) zu einer Verschlechterung des neurologischen Status. Einen unveränderten Befund wiesen 16 (53,3 %) Patienten auf. Eine Verbesserung wurde bei 2 Patienten (6,7 %) beobachtet. Nach 3 Monaten konnte jedoch bei 13 Patienten eine Verbesserung festgestellt werden (46,4 %). Von 2 Patienten konnte nach 3 Monaten keine Verlaufskontrolle erhoben werden.

Von den Patienten, die praeoperativ einen unauffälligen neurologischen Status aufwiesen, wurde bei 19 Patienten (67,9 %) postoperativ eine Verschlechterung festgestellt. In der klinischen Verlaufskontrolle nach 3 Monaten postOP konnte jedoch bei 13 (68,4 %), die sich postoperative verschlechtert hatten, wieder ein komplett unauffälliger neurologischer Status ermittelt werden. 13 Patienten (68,4 %) wiesen weiterhin ein Defizit auf, bei 2 Patienten war keine Verlaufsbeobachtung möglich.

3.4.2 Karnofsky-Performance-Score (KPS)

Bei den Patienten, die mittels IONM und monopolarer Stimulation unter Allgemeinanästhesie operiert wurden, zeigte sich zum Zeitpunkt der Entlassung eine leichte Besserung des KPS im Vergleich zu praeoperativ von 91 % auf 93 %. Nach 3 Monaten bestand weiterhin ein gutes neurologisches Ergebnis mit 92 %.

Patienten, die wach operiert wurden, wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zum praeoperativen Status eine Verschlechterung um 12 % auf, von 86 % auf 74 %. Auch nach 3 Monaten war keine relevante Besserung zu verzeichnen. Der KPS betrug zu diesem Zeitpunkt 75 %.

Bei dem Operationsverfahren mittels Messung der SSEP/ MEP und monopolarer Stimulation während einer Wach-OP war zum Zeitpunkt der Entlassung eine Verbesserung des neurologischen Status um 2 % zu erkennen, von 92 % auf 94 %. Nach 3 Monaten war eine Verschlechterung um 5 % zu beobachten, der KPS lag jedoch mit 89 % insgesamt sehr hoch.

Einflussanalyse auf den KPS

Bei dem postoperativen KPS zeigt sich, dass eine signifikante Abhängigkeit zu folgenden Einflussgrößen bestand:

- zum praeoperativen KPS (p-Wert = 0,0457)
- zum praeoperativen NIHSS (p-Wert = 0,028)
- zum IONM (p-Wert = 3,09e-11)

In der unten aufgeführten Abb. 8 wird deutlich, dass die Streubreite bei den Operationstechniken IONM bzw. IONM/wach maßgeblich geringer war. Es zeigten sich postoperativ bessere KPS-Werte. Die Varianzanalyse zeigte, dass insbesondere das IONM einen großen Einfluss auf den KPS aufwies. Nach 3 Monaten bestand für den KPS eine sehr signifikante Abhängigkeit zu dem postoperativen Volumen (p -Wert = 0,00285) und eine hohe Signifikanz zu dem IONM (p -Wert = 2,36e-07). Dabei ist es auch in diesem Fall nicht entscheidend, ob der Patient während des IONM/wach oder in Allgemeinanästhesie operiert wurde. Bezüglich der Wachoperation zeigte die Varianzanalyse, dass sowohl zu dem postoperativen KPS (p -Wert = 0,4088) als auch zu dem KPS nach 3 Monaten (p -Wert = 0,1291) keine Signifikanz bestand. Zusammenfassend sehen wir bei dem KPS ein gleiches Ergebnis wie bei der Auswertung des NIHSS. Die Patienten, die mittels IONM operiert wurden, egal ob in Allgemeinanästhesie oder als Wachoperation, hatten einen um 18 bzw. 17 Punkte besseren KPS.

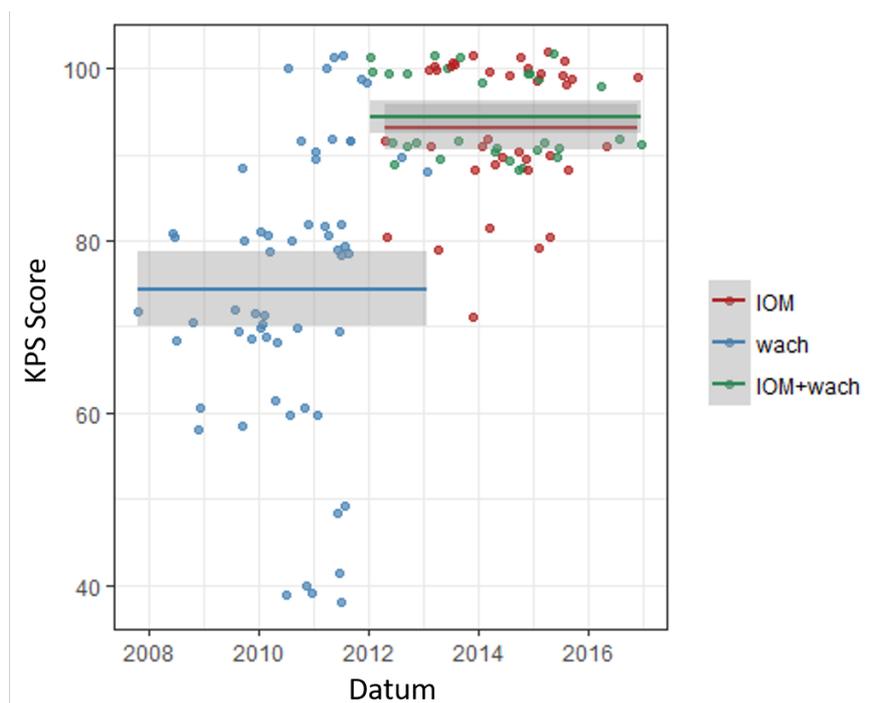


Abb. 8: Postoperativer KPS bei der Wach-OP (wach), dem IONM und der Kombination beider Verfahren (IOM/wach) →

4 Diskussion

4.1 Diskussion von Studiendesign und Methoden

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 126 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Die Bildung von weiteren Untergruppen (Wach vs. IONM vs. IONM/wach) führt zu noch kleineren betrachteten Fallzahlen wodurch bestehende signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ggf. nicht erkannt werden können.

Im Vergleich zu anderen Studien wurde ein Alter von über 18 Jahren als Einschlusskriterium definiert. Eine Obergrenze wurde bewusst nicht gesetzt, wie es zum Beispiel Stupp et al. getan haben. Sie schlossen Patienten mit über 70 Jahren aus (Roger Stupp, et al., 2005). Des Weiteren führte ein schlechter praeoperativer Allgemeinzustand nicht zu einem Ausschluss aus der Studie, wie es bei anderen festgelegt wurde. Stummer et al. nahmen zum Beispiel nur Patienten mit einem KPS von über 60 % in ihre Studie auf (Stummer, et al., 2006).

Schlussendlich weist diese Studie ein heterogenes Patientenkollektiv auf. Dieses kann auf der einen Seite dazu führen, dass es in Kombination mit der relativ kleinen Fallzahl zu einem nachteiligen Einfluss auf die Ergebnisbeurteilung und somit Signifikanz kommt. Auf der anderen Seite muss man jedoch betonen, dass keine Vorselektion des Patientengutes stattgefunden hat und Ergebnisse dadurch nicht verzerrt wurden.

4.2 Auswertung des Resektionsausmaßes

Betrachtet man das postoperative Tumolvolumen, so wiesen von den insgesamt 126 Patienten 70 Patienten (55,6 %) ein Tumolvolumen von 0 ml auf, was einer vollständigen Tumorresektion entspricht. Das mediane postoperative Tumolvolumen lag bei 1,09 ml. Damit ergibt sich ein besseres medianes postoperatives Tumolvolumen als Sanai in ihrer Studie zeigen konnte, welches bei 2,3 ml lag (Nader Sanai M. M.-Y., 2011). Das mit 0,68 ml ermittelte postoperative Tumolvolumen von Lacroix war jedoch geringer (Michel Lacroix, 2001).

Chaichana legte 2014 neue Grenzwerte für das Resektionsausmaß und das postoperative Tumolvolumen fest. Eine Verbesserung des Überlebens sei bereits ab einem Resektionsausmaß von 70 % und bis zu einem postoperativen Restvolumen von 5 ml nachweisbar. Der Grund, warum diese niedrigeren Grenzwerte gesetzt werden können, liege daran, dass sowohl Lacroix und Sanai ein Patientenkollektiv rekrutierten, das viele Patienten einbezog, die bereits vor Beginn des Stupp-Protokolls

im Jahre 2005 aufgenommen worden sind. Temozolomid und auch die neuen adjuvanten Therapien seien effektiver und sprächen damit besser auf ein größeres Restvolumen an, sodass eine weniger aggressive Resektion erforderlich sei (Kaisorn L. Chaichana, 2014).

Wenn man die Daten dieser Studie auf die von Chaichana festgelegten Grenzwerte bezieht, konnte bei allen Patienten ein Resektionsausmaß von $\geq 70\%$ und bei 123 (97,7 %) Patienten ein postoperatives Tumolvolumen < 5 ml erreicht werden. Lediglich ein Patient, der mittels IONM operiert wurde und zwei Patienten, die wach operiert wurden, wiesen ein postoperatives Tumolvolumen größer 5 ml auf.

Zusammenfassend lässt sich daraus ableiten, dass alle 3 Operationsmethoden trotz der eloquenten Lage des Tumors zu einem überlebensrelevanten Resektionsausmaß führen. Signifikante Unterschiede in Bezug auf das Resektionsausmaß zeigen sich unter den verschiedenen Operationstechniken (wach vs. IONM vs. IONM/wach) nicht.

4.3 Ermittlung des Funktionellen Outcomes

Gliome, welche in eloquent gelegenen Arealen lokalisiert sind, werfen bestimmte Schwierigkeiten in dem gesamten onkologischen Therapiemanagement auf, da sie die Lebenszeit verkürzen und zu funktionellen Einschränkungen führen und damit die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigen (J. Pallud, 2017).

Das Ziel der Chirurgie infiltrativ wachsender Gliome in eloquent gelegenen Arealen ist es, den Grad der Resektion zu maximieren und gleichzeitig das Risiko neurologischer und kognitiver Defizite zu reduzieren, um die Lebensqualität und -erwartung der Patienten zu erhalten (J. Pallud, 2017).

Die Auswirkung der radikalen Resektion auf das funktionelle Outcome der Patienten wurde besonders eindrücklich bei Glioblastomen gezeigt (J.Sarnthein, 2012).

Obwohl das neurophysiologische intraoperative Monitoring schon seit 20 Jahren existiert, gibt es immer noch verschiedene Meinungen in der neurochirurgischen Gemeinschaft, in welchem Umfang postoperative Defizite dadurch verhindert werden können (Helmut Wiedemayer, 2002).

Dabei hat sich unter anderem der Wacheingriff als eine Operationsmethode erwiesen, um den Grad der Resektion unter Erhalt der neurologischen Funktionen zu erhöhen. Außerdem konnte durch diese Operationsmethode im Vergleich zu der Allgemeinanästhesie das funktionelle Outcome verbessert, die Morbidität reduziert und die Länge des Krankenhausaufenthaltes verkürzt werden (Parastou Fatemi, 2018) (Eseonu, et al., 2017).

Gold-Standard in der heutigen modernen Neurochirurgie ist die Kombination aus Wacheingriff und der direkten elektrischen Stimulation (DES) und dem IONM (Nico Sollmann, 2018).

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die Auswertung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse bzgl. des prae- und postoperativen klinischen Allgemeinzustandes zeigt, dass der postoperative NIHSS sehr signifikant von dem IONM + monopolare Stimulation + Allgemeinanästhesie (p -Wert = 0,00334) abhängig ist. Eine Signifikanz lässt sich auch nach 3 Monaten feststellen (p -Wert = $2,42e-05$). Hinsichtlich der Wachoperation zeigt sich keine Signifikanz.

Durch die Anwendung des IONM im Vergleich zur Wach-OP lässt sich ein um 2 Punkte niedrigerer NIHSS erreichen. Dabei spielte es keine Rolle ob der Patient wach oder in Allgemeinanästhesie operiert wurde.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Differenz von 2 Punkten nicht zwingend mit einer für den Patienten maßgeblich reduzierten Lebensqualität einhergeht. Eine solche Differenz kann zum Beispiel durch das Auftreten von einer partiellen Fazialisparese entstehen bzw. durch eine Sensibilitätsstörung.

Es ist in diesem Fall außerdem zu berücksichtigen, dass der Großteil der Wachoperationen zwischen 2006 und 2012 erfolgte. 2012 wurde das Monitoring um das IONM ergänzt. Somit könnte in diesem Fall auch ein Lerneffekt die Auswertung des postoperativen Outcomes hinsichtlich der Wacheingriffe negativ beeinflussen, siehe Abb. 9

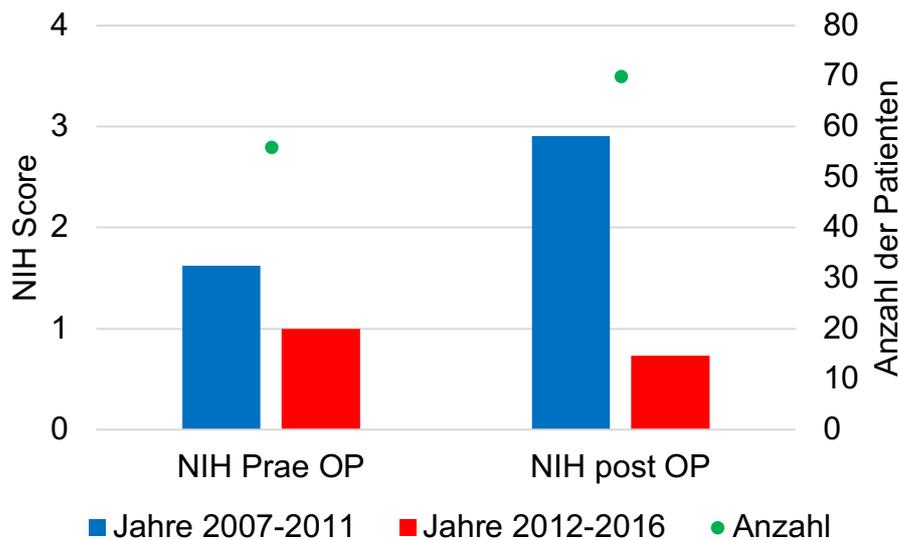


Abb. 9: Zeitlicher Vergleich aller Mittelwerte des praeoperativen und postoperativen NIHSS

Es ist unumstritten, dass die Wachoperation zu einer Reduzierung postoperativer neurologischer Defizite führt und eine radikalere Resektion von eloquent gelegenen Hirntumoren ermöglicht (Stefan S.Kim, et al., 2009).

Ob das IONM hinsichtlich des postoperativen Outcomes dem Patienten eine relevant größere Sicherheit bietet als die Kontrolle durch die Wach-OP, lässt sich aufgrund der geringen Differenz von 2 Punkten nicht eindeutig beurteilen, in jedem Fall zählt das IONM zu einem wichtigen Hilfsmittel in der modernen Neurochirurgie, was durch verschiedene Studien belegt wird (J.Sarnthein, 2012) (Fabio Barone, 2018).

Karnofsky-Performance-Score (KPS)

Die Einflussanalyse für den KPS zeigt ebenfalls bessere Ergebnisse für das IONM im Vergleich mit der alleinigen Wachoperation. Patienten, die mittels IONM, egal ob als Wacheingriff oder in Allgemeinanästhesie, operiert wurden, hatten einen um ca. 18 Punkte besseren KPS. Der postoperative KPS zeigte eine hohe Signifikanz zu dem IONM (p -Wert = $3,09e-11$). Dieses galt auch für die Verlaufskontrolle nach 3 Monaten (KPS 3 Monate: p -Wert = $2,36e-07$). Des Weiteren konnte in der Einflussanalyse festgestellt werden, dass der KPS nach 3 Monaten sehr signifikant von dem postoperativen Volumen abhängig war (p -Wert = $0,00285$). Dieses entspricht der aktuellen Studienlage und bestätigt, dass eine möglichst vollständige Resektion zu einem guten funktionellen Ergebnis führt (Michel Lacroix, 2001) (J. Pallud, 2017) (Philippe Schucht, 2014) (Yan Michael Li, 2015).

In einer Studie von Schucht et. al wurden 72 Patienten mittels MEP unter ALA-gestützter Resektion operiert (Philippe Schucht, 2014). Der praeoperative KPS lag im Mittel bei 80 Punkten (50-100). Nach 3 Monaten betrug der KPS im Mittel weiterhin 80 Punkte (40-100). Dieses belegt, dass der neurologische Status unter dem o. g. Operationsverfahren erhalten werden konnte.

Auch in unserer Studie zeigt sich ein konstantes Ergebnis. Der praeoperative KPS lag unter Anwendung des IONM und monopolarer Stimulation unter Allgemeinanästhesie mit 91 % hoch. Postoperativ war eine leichte Verbesserung auf 93 % zu verzeichnen. Nach 3 Monaten bestand mit 92 % ein weiterhin gutes und konstantes Ergebnis.

Die Patienten, die wach operiert wurden, wiesen im Vergleich zu dem IONM, unabhängig von der Wahl des Anästhesieverfahrens (wach vs. Allgemeinanästhesie) schlechtere Werte auf. Postoperativ kam es unter diesem OP-Verfahren zu einer Verschlechterung um 12 % auf 74 %. Nach 3 Monaten zeigte sich keine relevante Besserung. Der KPS betrug weiterhin nur 75 %.

Auch hier kann eine Ursache der Differenz der verschiedenen KPS der Lerneffekt sein, da die meisten Wachoperationen in früheren Jahren (zw. 2006 und 2012) im Vergleich zu dem IONM (ab 2012) stattgefunden haben.

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass das intraoperative neurophysiologische Monitoring im Vergleich zu der bipolaren Stimulation neue Möglichkeiten bei der Resektion von im Motorcortex gelegenen Hirntumoren bietet (P. Schucht, 2017).

Diese Arbeit unterstützt die These von Schucht et al, dass das IONM in Hinblick auf das postoperative Outcome eine gute Ergänzung bzw. Alternative zu der Wach-Operation darstellt (P. Schucht, 2017).

5 Literaturverzeichnis

- Al-Wala Awad, M. K. (2017). Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma. *J Neurooncol*.
- An Claes, A. J. (2007). Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathologica*.
- Bent, M. J., Weller, M., Wen, P. Y., Kros, J. M., Aldape, K., & Chang, a. S. (2017). A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro- Oncology*, S. 614-624.
- Bodil Karoline Ravn Munkvold, A. S. (July 2018). The Diagnostic Properties of Intraoperative Ultrasound in Glioma Surgery and Factors Associated with Gross Total Tumor Resection. *World Neurosurg*.
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., . . . Walker, a. M. (1989). Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke*, S. 864-870.
- Chambless, L. B., Kistka, H. M., Parker, S. L., Malani, L. H., McGirt, M. J., & Thompson, R. C. (2015). The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, S. 359-364.
- Christian Senft, A. B. (2011). Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, S. 997-1003.
- Christian Senft, M., Kea Franz, M., Stella Blasel, M., Agi Oszvald, M., Julian Rathert, M., Volker Seifert, M. P., & Thomas Gasser, M. P. (2010). Influence of iMRI-Guidance on the Extent of Resection and Survival of Patients with Glioblastoma Multiforme. *Technology in Cancer Research & Treatment*.
- Egger, J., Bauer, M. H., Kuhnt, D., Carl, B., Kappus, C., Freisleben, B., & Nimsky, C. (2011). *Evaluation of a Novel Approach for Automatic Volume Determination of Glioblastomas Based on Several Manual Expert Segmentations*. Von <https://arxiv.org/abs/1103.1474> abgerufen
- Eseonu, C., Rincon-Torroella, J., ReFaey, K., Lee, Y., J., N., Vivas- Buitrago, T., & Quinones- Hinojosa, A. (2017). Awake craniotomy vs. craniotomy under general anesthesia for peritumoral gliomas: Evaluating perioperative complications and extent of resection. *Neurosurgery*(81).
- Fabio Barone, N. A. (2018). Brain Mapping as Helpful Tool in Brain Glioma Surgical Treatment-Toward the "Perfect Surgery"? *Brain Sciences*.
- Freyschlag, C., Kerschbaumer, J., Pinggera, D., G, B., E, M., & Thomé, C. (2017). Structured evaluation of glioma patients by an occupational therapist- is our clinical examination enough? *World Neurosurgery*.

- Hamer, P. C., Robles, S. G., Zwindermann, A. H., Duffau, H., & Berger, M. S. (10. July 2012). Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *Journal Of Clinical Oncology*, S. 2559-2565.
- Helmut Wiedemayer, M. B. (2002). The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases. *J . Neurosurg*(96).
- Hirntumorhilfe*. (kein Datum). Abgerufen am 17. Juni 2017 von <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/klassifikation/who/>
- Ida Blystad, J. B.-M. (2017). Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas. *PLOS one*.
- investorvillage.com*. (19. April 2020). Von <https://www.investorvillage.com/smbd.asp?mb=6543&mn=1605&pt=msg&mid=14510412> abgerufen
- J. Pallud, E. D. (2017). *Neurochirurgie*.
- J.Sarnthein, N. K. (2012). Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring verbessert das Outcome in der Neurochirurgie.
- James M. Gebel, M., Cathy A. Sila, M., Michael A. Sloan, M. C., Weisenberger, J. P., Cindy L. Green, M., Eric J. Topol, M., & Kenneth W. Mahaffey, M. (1998). Comparison of the ABC/2 Estimation Technique to Computer- Assisted Volumetric Analysis of Intraparenchymal and Subdural Hematomas Complicating the GUSTO-1 Trial. S. 1799-1801.
- Jan Coburger, J. E. (2014). Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus*.
- Kaisorn L. Chaichana, I. J.-T.-R.-G.-H. (2014). Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro- Oncology*, S. 113-122.
- Kleihues, P. (Mai 2007). Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome, Astrozytome und Oligodendrogliome. *Onkologie*, S. 5-9.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Deimling, A. v., Branger, D. F., Cavenee, W. K., . . . Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, S. 803-820.
- M. Mehta, P. W. (2017). Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, S. 60-65.
- Michael D. Taylor, M., & and Mark Bernstein, M. (. (January 1999). Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with

- supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg*, S. 35-41.
- Michel Lacroix, M. D.-S. (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg*(95).
- Monika E. Hegi, A. C.-Y. (15. 3 2004). Clinical Trial Substantiates the Predictive Value of O-6-Methylguanine- DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Glioblastoma Patients Treated with Temozolomide. *Clinical Cancer Research*, S. 1871-1874.
- Monika E.Hegi, P. A.-C.-F. (10. 03 2005). MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, S. 997-1003.
- Montserrat Lara-Velazquez, R. A.-K.-R.-H. (2017). Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sciences*.
- Mustafa Aziz Hatiboglu, M. J. (June 2009). *IMPACT OF INTRAOPERATIVE HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING GUIDANCE IN GLIOMA SURGERY: A PROSPECTIVE VOLUMETRIC ANALYSIS*, S. 1073-1081.
- Nader Sanai, M. M. (April 2008). GLIOMA EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON PATIENT OUTCOME. *Neurosurgery*.
- Nader Sanai, M. M.-Y. (2011). An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*, S. 3-8.
- neurochirurgie.insel.ch*. (11. April 2021). Von <https://neurochirurgie.insel.ch/erkrankungen-spezialgebiete/funktionsueberwachung-sicherheit/motorisches-mapping-monitoring-abgerufen>
- neuropathologie.med.uni-muenchen.de*. (04. 07 2021). Von https://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/genetik/mgmt_methoden/index.html abgerufen
- Nico Sollmann, M. P. (2018). Setup presentation and clinical outcome analysis of treating highly language-eloquent gliomas via preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and tractography. *Neurosurgical Focus*(44(6)).
- npcrc.org*. (11. April 2021). Abgerufen am 31. Januar 2020 von http://www.npcrc.org/files/news/karnofsky_performance_scale.pdf
- Oberndorfer, S., & Grisold, W. (2009). Behandlungskonzepte für Patienten mit malignen Gliomen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, S. 32-35.
- Orin Bloch, M. S. (2012). Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg*, S. 1032-1038.

- Ostrom, Q. T., Bauchet, L., Davis, F. G., Deltour, I., Fisher, J. L., Langer, C. E., . . . Sloan, a. J. (2014). The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro- Oncology*, S. 896-913.
- P. Schucht, K. S. (2017). A review of monopolar motor mapping and a comprehensive guide to continuous dynamic motor mapping for resection of motor eloquent brain tumors. S. 175-180.
- Parastou Fatemi, M. Z. (2018). How Intraoperative Tools and Techniques Have Changed the Approach to Brain Tumor Surgery. *Curent Oncology Reports*.
- Patrick Y. Wen, M., & Santosh Kesari M.D., P. (31. July 2008). Malignant Gliomas in Adults. *The New England Journal of Medicine*, S. 492-507.
- Péus, D., Newcomb, N., & Hofer, a. S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics & Decision Making*, S. 1-7.
- Philippe Schucht, M. K. (2014). *Neurosurg Focus*.
- Picht, T., Kombos, T., Gramm, H., Brock, M., & Suess, a. O. (2006). Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochirurgica*, S. 127-138.
- Pirjo H. Manninen, M., Mrinalini Balki, M., Karolina Lukitto, M., & Mark Bernstein, M. (2006). Patient Satisfaction with Awake Craniotomy for Tumor Surgery: A Comparison of Remifentanyl and Fentanyl in Conjunction with Propofol. *Neurosurgical Anesthesia*, S. 237-242.
- Rashmi U.Kothari, T. B. (08. August 1996). The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes . *Stroke*, S. 1304-1305.
- Roger Stupp, M. E. (05 2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. S. 459-466.
- Roger Stupp, M., Sophie Taillibert, M., Andrew A. Kanner, M., Santosh Kesari, M. P., David M. Steinberg, P., Steven A. Toms, M. F., . . . Zvi Ram, M. (2015). Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma A Randomized Clinical Trial. S. 2535-2543.
- Roger Stupp, M., Warren P. Mason, M., Martin J. van den Bent, M., Michael Weller, M., Barbara Fisher, M., Martin J.B. Taphoorn, M., . . . and Rene O. Mirimanoff, M. (10. March 2005). Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, S. 987-996.
- Sabel, M. (2021). *Video Atlas of Neurophysiological Monitoring in Surgery of Infiltrating Brain Tumors*. Georg Thieme .

- Sandeep Mittal, N. V. (2017). Alternating electric tumor treating elds for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies . *J Neurosurg*.
- Shahid, S., & Hussain, K. (2017). Role of Glioblastoma Craniotomy Related to Patient Survival: A 10-Year Survey in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *J Neurol Surg*, S. 132-138.
- Sonja B. Hauser, R. A.-L. (2016). Combining 5- Aminolevulinic Aci Fluorescence and Intraoperative Magnetic Resonanca Imaging in Glioblastoma Surgery: A Histology- Based Evaluation. *Neurosurgery*, S. 475-483.
- Stefan S.Kim, M., Ian E. McCutcheon, M., Dima Suki, P., Jeffrey S. Weinberg, M., Raymond Sawaya, M., Frederick F. Lang, M., . . . Sujit S. Prabhu, M. (May 2009). Awake Craniotomy For Brain Tumors Near Eloquent Cortex: Correlation Of Intraoperative Cortical Mapping With Neurological Outcomes In 309 Consecutive Patients. *Neurosurgery*, S. 836-846.
- stroke.nih.gov*. (11. April 2021). Abgerufen am 31. Januar 2020 von https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf
- Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., & Reulen, H. J. (May 2006). Fluorescence- guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*, S. 392-401.
- Talacchi A, T. S. (2010). Surgical Treatment of high- grade gliomas in motor areas. The impact of different supportive technologies: a 171-patient series. *Journal of Neuro- Oncology*(3).
- Thomas Beez, K. B. (18. April 2013). Tolerance of awake surgery for glioma: a prospective European Low Grade Glioma Network multicenter study. *Acta Neurochir*, S. 1301-1308.
- Walter Stummer, M., Hanns- Jürgen Reulen, M., Thomas Meinel, M., Uwe Pichlmeier, P., Wiebke Schumacher, M., Jörg- Christian Tonn, M., . . . Torsten Pietsch, M. (2008). EXTENT OF RESECTION AND SURVIVAL IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME: IDENTIFICATION OF AND ADJUSTMENT FOR BIAS. *Neurosurgery*.
- Yan Michael Li, M. P. (2015). The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *Journal of Neurosurgery*.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Stupp-Protokoll (investorvillage.com, 2020)
- Abb. 2 Motorisches Mapping (neurochirurgie.insel.ch, 2021)
- Abb. 3: Altersverteilung der Patienten
- Abb. 4: Vergleich der Resektionsgrade in ml basierend auf dem Operationsverfahren (IONM, wach, IONM/wach)
- Abb. 5: Postoperative Resektionsvolumina bei IONM, wach und IONM/wach
- Abb. 6: Übersicht der verschiedenen NIHSS bei dem IONM, der Wach-Op und der Kombination beider Verfahren
- Abb. 7: Postoperativer NIHSS bei der Wach-OP (wach), dem IONM und der Kombination beider Verfahren (IONM/wach)
- Abb. 8: Postoperativer KPS bei der Wach-OP (wach), dem IONM und der Kombination beider Verfahren (IOM/wach)
- Abb. 9: Zeitlicher Vergleich aller Mittelwerte des praeoperativen und postoperativen NIHSS

7 Anhang

NIH Score (stroke.nih.gov, 2021)

KPS (npcrc.org, 2021)

8 Danksagung

Großer Dank gilt Prof. Dr. Michael Sabel, der mich während der gesamten Zeit mit großem Engagement begleitet und mich bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Daten unterstützt hat. Gerne erinnere ich mich an die Zeit während meiner Tätigkeit als studentische Hilfskraft unter seiner Leitung in der Klinik für Neurochirurgie zurück.

Bedanken möchte ich mich auch bei der neuroonkologischen Arbeitsgruppe, bestehend aus Marian Preetham, Martha Wallocha, Kira- Sophie Boge und Pia Hartmann, ohne deren Hilfe eine lückenlose Dokumentation der Patientendaten nicht möglich gewesen wäre.

In meinen Dank einbeziehen möchte ich ebenfalls all die Patienten, die der erforderlichen Datenerhebung und Auswertung für meine Dissertation zugestimmt haben.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Familie, besonders meinem Mann, meinen Eltern und meinem Bruder Paul, die mich immer motivierend begleitet haben.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den 06.04.2022

Helena Hibbe