

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Neurochirurgische Klinik und Poliklinik**

**Klinikum rechts der Isar**

**(Direktor: Univ.- Prof. Dr. B. Meyer)**

**Intraoperatives Neuromonitoring bei der Resektion  
supratentorieller Metastasen**

Michael Anton Schäffner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. F. Ringel

2. Univ.- Prof. Dr. B. Meyer

Die Dissertation wurde am 10.04.2014 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014  
angenommen.

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Florian Ringel, für die Bereitstellung des Themas bedanken. Auch die Verfügbarkeit von Arbeitsräumen in der Klinik darf hier nicht unerwähnt bleiben; so wurde die Erhebung und die Auswertung der nötigen Daten und die Anfertigung meiner Dissertation ungemein erleichtert.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Sandro Krieg. Mit seinem unermüdlichen Einsatz konnte ich viele Probleme schnell und unkompliziert lösen. Selbst abends und am Wochenende stand er mir mit Rat und Tat stets zur Seite. Eine bessere Betreuung hätte ich mir für diese Arbeit nicht wünschen können!

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Klinikteam – allen voran Frau Doris Dröse – danken, die bei der Erhebung der Daten beteiligt waren.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern und meiner gesamten Familie danken, die mir nicht nur abseits meiner Dissertation immer den Rücken freihielten, sondern auch durch das Korrekturlesen maßgeblichen Anteil an der Arbeit selbst hatten. Ohne sie wäre es mir nicht möglich gewesen, mein Studium zu absolvieren, geschweige denn zu promovieren.

Als weiterer Korrekturleserin und Ansprechpartnerin in fachlichen Fragen möchte ich Julia Schenzinger ebenfalls einen besonderen Dank aussprechen. Hoch anzurechnen ist ihr auch, dass sie mich in frustrierenden Situationen immer wieder aufgebaut hat und mir stets neuen Mut gegeben hat.

# INHALTSVERZEICHNIS

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | Intrazerebrale Metastasen .....                                   | 1         |
| 1.1.1    | Epidemiologie .....   | 1         |
| 1.1.2    | Biologie .....  | 2         |
| 1.1.3    | Klinisches Vorgehen.....  | 3         |
| 1.1.3.1  | Diagnostik.....   | 3         |
| 1.1.3.2  | Therapiestrategien .....  | 4         |
| 1.1.4    | Prognose und prognostische Einschätzung .....                     | 8         |
| 1.2      | Intraoperatives Neuromonitoring (IOM).....                        | 10        |
| 1.2.1    | Ziele des IOM .....   | 10        |
| 1.2.2    | Arten des IOM .....   | 10        |
| 1.2.3    | Voraussetzungen für die Ableitung von MEPs .....                  | 11        |
| 1.3      | Derzeitige Evidenz zum motorischen IOM.....                       | 12        |
| 1.3.1    | MEP-Monitoring als Warnkriterium .....                            | 12        |
| 1.3.2    | Verminderung der postoperativen Morbidität.....                   | 12        |
| 1.3.3    | Zuverlässigkeit des MEP-Monitorings.....                          | 13        |
| 1.4      | Fragestellungen .....   | 13        |
| <b>2</b> | <b>MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>                              | <b>15</b> |
| 2.1      | Patienten.....  | 15        |
| 2.1.1    | Patienten der Monitoring-Gruppe.....                              | 15        |
| 2.1.2    | Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen.....                    | 16        |
| 2.2      | Präoperative Untersuchungen.....                                  | 18        |
| 2.3      | Anästhesie .....  | 19        |
| 2.4      | Intraoperative Monitoringtechnik .....                            | 20        |
| 2.5      | Tumorchirurgie.....   | 22        |
| 2.6      | Postoperative Untersuchungen .....                                | 22        |
| 2.7      | Auswertung der Monitoringdaten .....                              | 23        |
| 2.8      | Statistische Auswertung .....                                     | 25        |
| 2.9      | Ethischer Standard .....  | 25        |
| <b>3</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>   | <b>26</b> |
| 3.1      | Allgemeine Auswertungen.....                                      | 26        |
| 3.1.1    | Evaluation des RPA-Scores.....                                    | 26        |
| 3.1.2    | Präoperative Behandlung und postoperative Defizite .....          | 28        |
| 3.1.3    | Auswertung der postoperativen MRT-Aufnahmen .....                 | 29        |
| 3.1.4    | Präoperatives Defizit und postoperativer motorischer Status ..... | 30        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.1.5    | Tumordurchmesser und postoperativer motorischer Status .....          | 32        |
| 3.1.6    | Tumorlokalisierung und postoperatives Defizit .....                   | 33        |
| 3.1.7    | Anzahl der Metastasen und mittleres Überleben.....                    | 34        |
| 3.2      | Auswertung der Monitoringdaten .....                                  | 35        |
| 3.2.1    | Amplitudenabfälle und postoperative Defizite .....                    | 35        |
| 3.2.2    | Latenzzunahmen und postoperative Defizite.....                        | 37        |
| 3.2.3    | Reversibilität der Amplitudenabfälle und postoperatives Defizit ..... | 38        |
| 3.2.4    | Falsch positives Monitoring und Resttumor .....                       | 41        |
| 3.2.5    | Vergleich des Monitorings bei Metastasen und Gliomen .....            | 42        |
| 3.2.5.1  | Resektionsausmaß.....   | 42        |
| 3.2.5.2  | Präoperative Defizite und Defizite in der Nachsorgeuntersuchung ..... | 42        |
| 3.2.5.3  | Intraoperative Stabilität der MEP-Ableitung.....                      | 44        |
| 3.2.5.4  | Zuverlässigkeit des IOM.....  | 45        |
| 3.2.6    | Überleben mit und ohne Monitoring.....                                | 46        |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>48</b> |
| 4.1      | Epidemiologie .....   | 48        |
| 4.2      | Bewertung der intrazerebralen Metastasen Chirurgie .....              | 48        |
| 4.2.1    | RPA-Score.....  | 48        |
| 4.2.2    | Präoperative Therapie .....   | 49        |
| 4.2.3    | Größe und Lokalisation der Metastasen .....                           | 49        |
| 4.2.4    | Postoperatives Ergebnis .....   | 50        |
| 4.2.5    | Schlussfolgerung .....  | 50        |
| 4.3      | Prognose und prognostische Scores .....                               | 51        |
| 4.3.1    | Überleben .....   | 51        |
| 4.3.2    | Prognose bei mehreren intrazerebralen Metastasen .....                | 51        |
| 4.3.3    | RPA-Score.....  | 52        |
| 4.4      | Infiltrativität von Metastasen .....                                  | 53        |
| 4.5      | Bewertung des IOM .....   | 53        |
| 4.5.1    | Methodik .....  | 53        |
| 4.5.2    | IOM und postoperative Defizite.....                                   | 54        |
| 4.5.3    | Überleben .....   | 58        |
| 4.5.4    | Fehlerquellen des IOM .....   | 58        |
| 4.5.5    | Vergleich des Monitorings bei Metastasen und bei Gliomen .....        | 59        |
| 4.5.6    | Schlussfolgerung .....  | 60        |
| <b>5</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>61</b> |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                     | <b>63</b> |

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| <b>7</b> | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b> | <b>69</b> |
| <b>8</b> | <b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>    | <b>71</b> |

# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 Intrazerebrale Metastasen

### 1.1.1 Epidemiologie

Unter den intrakraniellen Neoplasien machen Metastasen die überwiegende Mehrheit aus. Bis zu viermal häufiger als hirneigene Tumore, wie zum Beispiel Gliome, treten zerebrale Filiae von peripheren Tumoren auf (1). Das bedeutet, bis zu 80% aller Hirntumoren sind Metastasen.

Mehr als zwei Drittel aller zerebralen Filiae lassen sich auf nur drei Karzinomtypen zurückführen. Dabei handelt es sich um das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Maligne Melanom (49). Ein nicht unerheblicher Teil von 15% der Metastasen stellt die Erstmanifestation eines bis dato noch nicht bekannten Primarius dar (73). Bleibt die Suche nach dem Primärherd erfolglos, so bezeichnet man die Erkrankung als „cancer of unknown primary“- Syndrom (CUP-Syndrom).

Die größte Inzidenz tritt im Alter von 55 - 65 Jahren auf und fällt danach relativ rasch wieder ab. In der Altersgruppe der 75 - 80-Jährigen ist sie dann auf vergleichbarem Niveau wie bei den 20- 25-Jährigen (68).

Die Inzidenz von intrazerebralen Metastasen bei peripheren Malignomen beträgt bis zu 17%. Steigende Raten lassen sich dabei neben verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und verbesserter Bildgebung auch auf neue lebensverlängernde Therapien zurückführen (49). Der genannte Wert stellt hierbei allerdings einen Mittelwert dar. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Gehirnmetastasen ist vor allem vom Primarius abhängig. So treten diese Sekundärtumore am häufigsten bei Malignen Melanomen (in circa 48% der Fälle) auf – beim Nierenzellkarzinom dahingegen nur in circa 11% der Fälle (Abbildung 1.1 (68)).

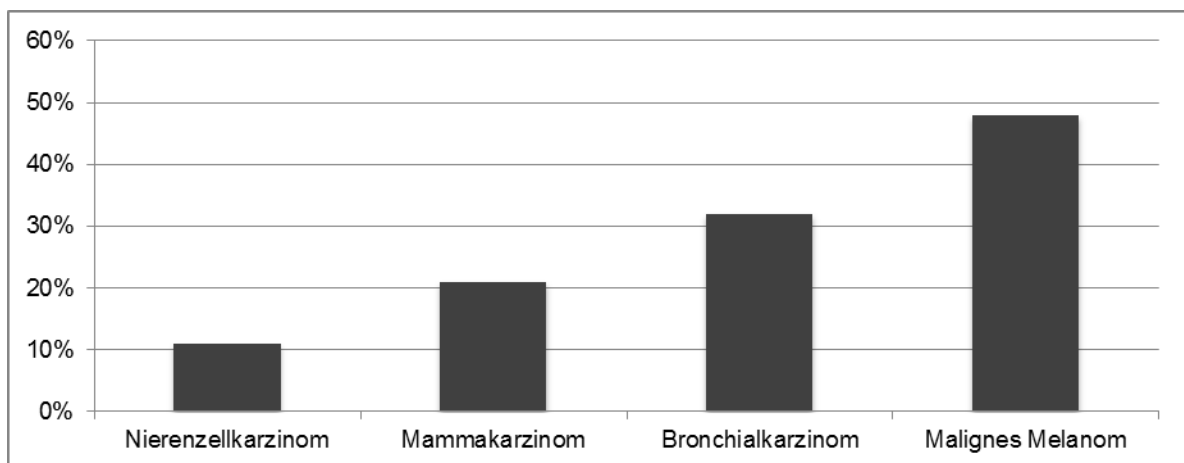


Abbildung 1.1 - Auftreten von Gehirnmetastasen bei verschiedenen Malignomen (nach Sawaya et al. (68))

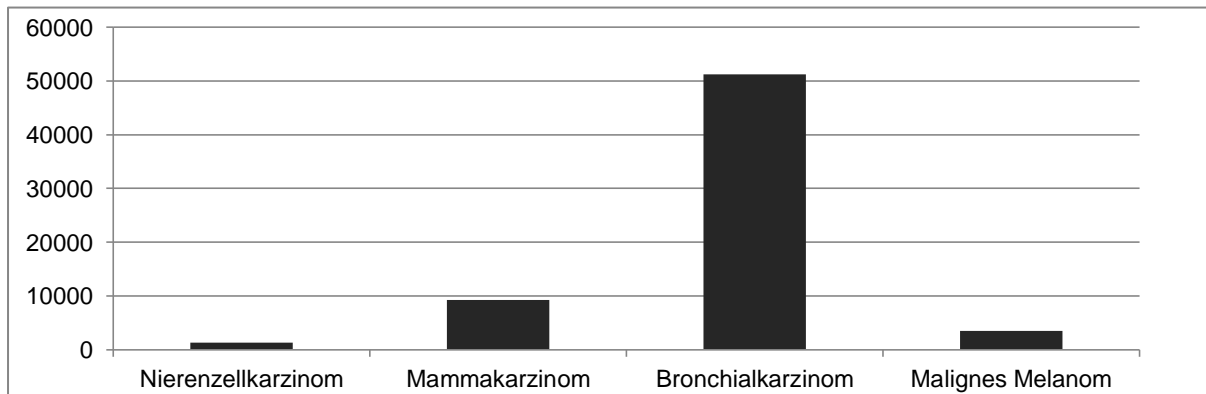


Abbildung 1.2 - Absolute Anzahl von Gehirnmastasen aufgrund verschiedener Malignome in den USA pro Jahr (nach Sawaya et al. (68))

Dennoch ist das Bronchialkarzinom mit Abstand die häufigste Ursache für das Auftreten von zerebralen Metastasen (Abbildung 1.2). Zur weiteren gezielteren Betrachtung der Inzidenzen hat sich auch die geschlechtsspezifische Unterscheidung der Patienten als sinnvoll herausgestellt. Während beim Bronchialkarzinom Frauen ein signifikant höheres Risiko für zerebrale Metastasen aufweisen, ist diese Komplikation beim Malignen Melanom bei Männern häufiger festzustellen (5). Genaue Prozentwerte dazu fehlen allerdings in der Veröffentlichung von Barnholtz-Sloan et al.

### 1.1.2 Biologie

Die Metastasierung ist ein komplexer Prozess, für den Stephen Paget schon im Jahr 1889 als einer der ersten mit seiner „Seed- and Soil- hypothesis“ erste Erklärungsversuche unternommen hat (58). Mit „Seed“ bezeichnet er die Tumorzellen des Primarius und „Soil“ definiert er als das Gewebe, in dem sich die Metastase absiedelt. Dieses „empfangende Gewebe“ muss einige Voraussetzungen erfüllen, damit Tumorzellen dort anwachsen und sich vermehren können. Im Folgenden werden diverse für das Gehirn spezifische Aspekte beleuchtet.

Bis zu 80% der ZNS-Metastasen werden in den Großhirnhemisphären gefunden. Dem gegenüber ist in 15% der Fälle das Kleinhirn, in lediglich 5% der Fälle der Hirnstamm betroffen. Diese spezifische Verteilung korreliert mit dem vorhandenen Gewebenvolumen und möglicherweise mit dem Blutfluss (15, 20, 68, 83). Dafür sprechen auch tierexperimentelle Daten, die zeigen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit von zerebralen Metastasen wesentlich von der Expression des Gefäßwachstumsfaktors VEGF abhängt und blutgefäßnahe Tumorzellen proliferieren, während weiter entfernte in die Apoptose eintreten (25, 90).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der die Ansiedlung von Hirnmetastasen begünstigt, ist der Grad der Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke. Es konnte – ebenfalls im Mausmodell – gezeigt

werden, dass bei größeren Metastasen eine beschädigte Blut-Hirn-Schranke vorlag. Bei kleinere Metastasen war die Blut-Hirn-Schranke meist unversehrt (25).

Immense Bedeutung bei der metastatischen Ansiedlung von Zellen im Gehirn hat außerdem das sogenannte „Microenvironment“. Damit sind im Wesentlichen andere Zellarten, wie zum Beispiel Stromazellen oder Gliazellen gemeint, die ein Milieu schaffen, in dem sich Tumorzellen ausbreiten können. Zunächst zu nennen sind Stromazellen, wie beispielsweise Fibroblasten, die aus der Umgebung des Primärtumors stammen und sich neben den eigentlichen Tumorzellen ebenfalls an den neuen Herden absetzen können. Dadurch nähern sich die Bedingungen in der metastatischen Umgebung denen des Primärtumors an (20). Darüber hinaus spielen Astrozyten eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung des Metastasenwachstums. So gibt es Hinweise darauf, dass Astrozyten in den Tumorzellen Abläufe aktivieren, die zu ihrer Proliferation und zu ihrem Überleben beitragen. Im In-Vitro-Experiment führten sie dazu, dass in kokultivierten Bronchialkarzinomzellen ERK 1 und 2 (*extracellular signal-related kinases*) phosphoryliert und aktiviert wurden (45). ERK 1/2 ist an der Regulation des Zellüberlebens, der Proliferation, der Ausbreitung und der Gefäßneubildung beteiligt (17). Außerdem scheinen Astrozyten, deren physiologische Funktion der Schutz des Gehirns vor toxischen Substanzen ist, die Wirkung von Chemotherapeutika auf zerebrale Foliae deutlich herabzusetzen (24). Auch die Mikroglia, die physiologisch der zerebralen Immunabwehr dient, ist bei der Metastasierung beteiligt. Zwar konnte in vitro gezeigt werden, dass sie Bronchialkarzinomzellen abtötet, jedoch in niedrigeren Konzentrationen auch paradoxe Reaktionen auftreten können. So wurden wachstumsfördernde Effekte an gegenüber den zytotoxischen Effekten der Mikroglia resistenten Karzinomzellen nachgewiesen (31).

Insgesamt wird deutlich, dass der Prozess der Ausbreitung von Tumorzellen im Körper – gerade im Gehirn – ein überaus vielschichtiger Vorgang ist, der noch wenig im Detail verstanden ist.

### **1.1.3 Klinisches Vorgehen**

#### **1.1.3.1 Diagnostik**

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) beschreibt in ihren Leitlinien die für die Diagnostik von soliden Hirnmetastasen unentbehrlichen Handlungsschritte (16). Dazu zählt zunächst eine klinisch neurologische Untersuchung, welche vor allem darauf abzielt, intrakranielle Druckerhöhungen festzustellen. Weiterhin ist eine allgemeine körperliche Untersuchung unabdingbar – gerade bei vorliegendem CUP-Syndrom (*cancer of unknown primary*). Insofern keine Kontraindikationen vorliegen, ist auch immer eine Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium indiziert. Ansonsten kann in Ausnahmefällen auf eine kraniale Computertomographie ausgewichen werden. Ferner



besteht vor allem bei singulären Metastasen und wiederum bei CUP-Syndromen die Indikation, eine histologische Diagnosesicherung durchzuführen. „Singulär“ bedeutet dabei, dass eine Gehirnetastase bei weiteren extrakraniellen Tumormanifestationen vorliegt, wohingegen die als „solitär“ eingestufte die einzige nachgewiesene Metastase im gesamten Körper bezeichnet. Immerhin fast 10% aller Verdachtsdiagnosen „Metastase“ stellen sich als anderweitige Läsionen wie Meningeome, Entzündungen oder Gliome heraus (59).

Für ein ausgesuchtes Patientenkollektiv können weitere diagnostische Maßnahmen indiziert sein. Vor allem bei vorher unbekanntem Primarius ist die Suche nach dem Primärtumor an den gängigsten Lokalisationen erforderlich. Dazu zählen grundsätzlich Röntgenaufnahmen des Thorax, eine Mammographie, eine Abdomensonographie oder eine Stuhluntersuchung auf okkultes Blut. Weitergehende Untersuchungen stellen eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken und ein Ganzkörper-Scan mittels einer Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) dar. Bei Verdacht auf beispielsweise eine Meningeosis neoplastica oder auf spinale Läsionen müssen Liquoruntersuchungen oder weitere MRT-Aufnahmen der Neuroachse in Erwägung gezogen werden (16).

#### 1.1.3.2 Therapiestrategien

Die Therapie solider zerebraler Metastasen stützt sich auf die drei Pfeiler Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Grundlage sind hierbei die derzeit in Deutschland geltenden Leitlinien der DGN (16, 71).

Chirurgische Interventionen haben sich in den letzten Jahren als durchaus sinnvoll erwiesen (86). Vor allem die Kombination mit Strahlentherapie macht die operative Resektion zur wertvollen Stütze des Behandlungsschemas. Dadurch kann nicht nur eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Die Kombination aus Resektion und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie kann das Überleben um fünf Monate steigern (59, 84). Bei der Darlegung der Indikationsstellungen für die operative Therapie von Gehirnetastasen bezieht sich die Deutsche Gesellschaft für Neurologie auf ein Cochrane Review, das von Hart et al. 2004 verfasst wurde. Darin ist eine zentrale Forderung, dass singuläre oder solitäre Metastasen vorliegen. Wichtige Beiträge zur Entscheidung gegen oder für eine Operation stellen außerdem klinische Untersuchungsbefunde dar. Dazu zählt neben dem Allgemeinzustand des Patienten auch die Ausprägung der neurologischen Defizite – geringe Defizite sprechen eher für ein operatives Vorgehen; wesentliche Einschränkungen eher dagegen. Die Gefahr einer Verschlechterung der neurologischen Ausfälle sollte zudem möglichst klein sein. Meist kann die Operation allerdings die neurologischen Symptome bessern, weswegen symptomatische Metastasen generell eine wichtige Operationsindikation sind. Ferner dürfen radiologische Befunde nicht außer Acht

gelassen werden. In den folgenden Fällen wird eine chirurgische Intervention favorisiert: keine oder über mehr als drei Monate stabile Tumormanifestationen außerhalb des Gehirns, nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsionen, eine gute Zugänglichkeit der Läsion und ein hohes raumforderndes Potential der Metastase. Ist kein Primärtumor bekannt oder liegt eine Strahlenresistenz der Filia vor, muss ebenfalls eine Operation in Erwägung gezogen werden. In Ausnahmefällen kann bei Vorhandensein anderer der oben genannten Kriterien – allen voran einer guten Zugänglichkeit – individuell auch bei zwei oder drei zerebralen Metastasen über einen chirurgischen Eingriff nachgedacht werden (16).

Fortschritte in der Strahlentherapie haben mittlerweile die Möglichkeit geschaffen, Hirnmetastasen radiochirurgisch zu behandeln. Dabei handelt es sich um eine hochfokussierte (= stereotaktische), meist einzeitige Bestrahlung der Läsion. Die Applikation der Strahlendosen erfolgt perkutan durch Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife und ist je nach Indikation eine wirkungsvolle Alternative zur Chirurgie, weil sie sowohl bei strahlensensiblen als auch bei strahlenresistenten Tumoren Wirkung zeigt (27). Vor allem scheinen kleinere Läsionen und Hirnstammbefall (32, 91) sinnvolle Anwendungsgebiete zu sein (16).

Ein weiterer zentraler Pfeiler des Therapiemanagements von soliden Hirnmetastasen ist die fraktionierte Strahlentherapie im Sinne einer Ganzhirnbestrahlung (*whole brain radiation therapie*; WBRT). Sie ist angezeigt, weil davon ausgegangen werden muss, dass sich bei der Diagnose einer oder mehrerer Makrometastasen schon zahlreiche noch nicht bildgebend darstellbare Mikrometastasen im Gehirn befinden (35). Solche Herde werden auf diese Art und Weise nicht ausgespart und effektiv mitbehandelt. Primär sollte die WBRT bei multipler Metastasierung eingesetzt werden. Auch bei bestimmten Karzinomarten, wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, lymphohämatopoetischen Neoplasien und dem Germinom, welche besonders strahlensensibel sind und zur disseminierten Aussaat neigen, ist die Ganzhirnbestrahlung die Therapie der Wahl. Wesentlich ist sie jedoch, wie oben bereits erwähnt, zur postoperativen Sekundärbehandlung (59, 84). Völlig unumstritten ist die adjuvante Strahlentherapie allerdings nicht. Vor allem der optimale Zeitpunkt der WBRT bleibt unklar. Fraglich ist beispielsweise, ob ein Aufschub der Strahlentherapie im Rezidivfall eine weitere Interventionsmöglichkeit offenhält. Problematisch ist des Weiteren die Neurotoxizität der Strahlentherapie, die durch immer längere Gesamtüberlebenszeiten mehr und mehr Patienten betrifft (22). Derzeit untersucht die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie (53) die Fragestellung „Operation versus Operation plus Ganzhirnbestrahlung bei solitären/singulären Hirnmetastasen“. Die Ergebnisse der Studie sollen genauere Daten liefern und die Erstellung neuer Leitlinien ermöglichen (16).

Die chemotherapeutische Behandlung von Patienten mit soliden Hirnmetastasen nimmt bei den Therapieoptionen einen deutlich niedrigeren Stellenwert ein als die bereits erwähnten Interventionsmöglichkeiten. Das liegt zum Einen daran, dass zerebralen Metastasen nicht selten aggressive, chemotherapieresistente Primärtumore zugrunde liegen und zum Anderen, dass die Blut-Hirn-Schranke die Entstehung ausreichend hoher Wirkspiegel verhindern kann. Sinnvoll kann die Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie sein, da sie durch partielle und lokalisierte Öffnung der Blut-Hirn-Schranke die Ansprechraten der Strahlentherapie erhöhen kann. Besonders geeignet dafür ist Temozolomid (3, 16). Dennoch haben Chemotherapeutika im Kampf gegen Hirnmetastasen nicht nur positive Auswirkungen, sondern oftmals auch paradoxe Effekte. Das zeigt sich am Beispiel eines HER2-positiven Mammakarzinoms, das mit Trastuzumab behandelt wurde. Da der Antikörper die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, werden zwar periphere Metastasen wirkungsvoll verhindert, aber durch das verlängerte Überleben treten vermehrt zerebrale Filiae auf (4).

Deutlich mehr klinische Relevanz haben supportive Therapeutika. Im Vordergrund stehen dabei die Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks und die Verhinderung von symptomatischen epileptischen Anfällen. Zur Kontrolle des perifokalen Ödems wird im Wesentlichen auf Kortikosteroide zurückgegriffen. Bei ihrer Anwendung gilt der Grundsatz: „So viel wie nötig, so wenig wie möglich.“(16) In der Anfallsprophylaxe kommen gängige Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproinsäure oder Carbamazepin zum Einsatz. Mehr und mehr werden auch Antikonvulsiva neuerer Generationen angewendet. Beispiele hierfür sind Gabapentin, Levetiracetam und Lamotrigin. In späten Stadien der Erkrankung ist es durchaus auch gerechtfertigt Benzodiazepine einzusetzen (16).

Abbildung 1.3 zeigt zusammenfassend das Vorgehen bei zerebralen Metastasen. Ausgeklammert sind dabei supportive Therapiemaßnahmen, die selbstverständlich bei jedem Behandlungsalgorithmus ebenso angewendet werden müssen.

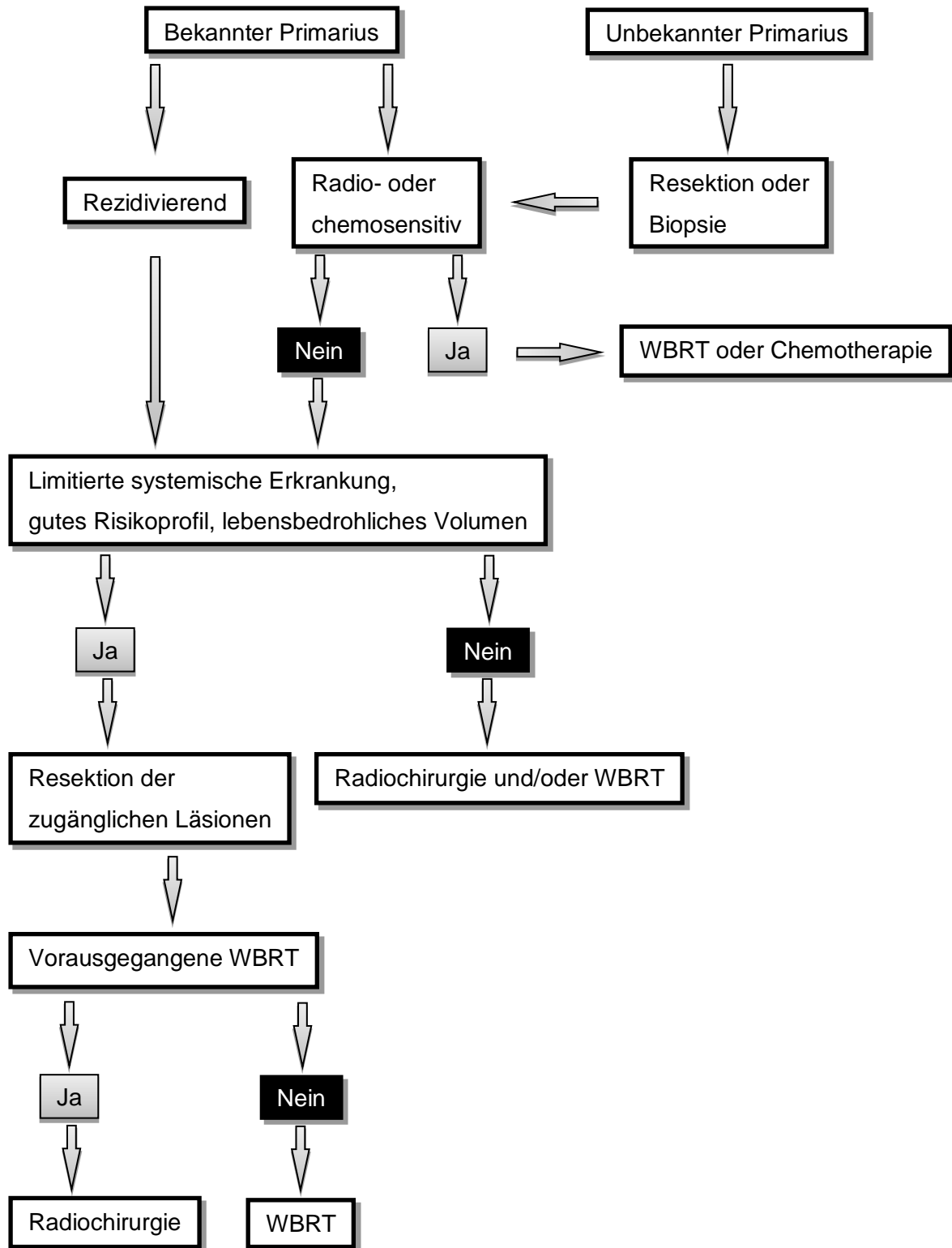


Abbildung 1.3 - Behandlungsalgorithmus bei zerebralen Metastasen (nach Sawaya et al. (68))

### 1.1.4 Prognose und prognostische Einschätzung

Generell geht das Auftreten von Gehirnmastasen mit einer sehr schlechten Prognose einher. In der Literatur wird das mediane Überleben ohne Behandlung auf ein bis zwei Monate beziffert – bei therapeutischer Intervention kann es sich auf über vier Monate verlängern (24, 85). Dabei können mit alleiniger Ganzhirnbestrahlung mediane Überlebenszeiten bis zu sechs Monaten erreicht werden. Nach Resektionen sind sogar mediane Überlebenszeiten von zwölf Monaten beschrieben (59, 68, 84).

Da allerdings verschiedene Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich diverser Merkmale unterscheiden, auch in andere Prognoseklassen fallen, wurden in der Vergangenheit Scores entwickelt, die der Abschätzung des individuellen Risiko- und Überlebensprofils besser gerecht werden.

Einen der bedeutendsten Scores stellt der *Recursive Partitioning Analysis*-Score (RPA-Score) dar, den Gaspar et al. 1997 entwickelten (28). Sie werteten über eine Regressionsanalyse – der RPA – 18 Merkmale, welche vor der Therapie vorlagen und drei mit der Therapie in Zusammenhang stehende Parameter von 1200 Patienten aus. Über diesen Weg wurden drei Prognoseklassen identifiziert, die sich wie folgt zusammensetzen: In Klasse 1 fallen Patienten, die einen *Karnofsky-Performance-Score* (KPS) von mindestens 70% aufweisen, zudem jünger als 65 Jahre sind und bei denen keine extrakraniellen Metastasen diagnostiziert wurden. Darüber hinaus wird gefordert, dass der Primärtumor gut unter Kontrolle ist. Klasse 2 wird lediglich über den KPS definiert, welcher unter 70% liegen muss. Alle übrigen Patienten werden der Klasse 3 zugeordnet. Dies zeigt auch Tabelle 1.1. In erneuten Studien konnte die Validität und Reliabilität des RPA-Scores bestätigt werden (29, 82).

| RPA-Klasse | KPS   | Alter      | Extrakranielle Metastasen | Kontrolle des Primarius |
|------------|-------|------------|---------------------------|-------------------------|
| 1          | > 70% | < 65 Jahre | keine                     | gut                     |
| 2          | > 70% | > 65 Jahre | egal                      | egal                    |
| 2          | > 70% | egal       | vorhanden                 | egal                    |
| 2          | > 70% | egal       | egal                      | schlecht                |
| 3          | < 70% | egal       | egal                      | egal                    |

Tabelle 1.1 - RPA-Score (nach Gaspar et al. (28))

Vor allem Klasse-1-Patienten scheinen eine deutlich bessere Prognose zu haben als die anderen; ihr medianes Überleben beträgt bei nur einer zerebralen Metastase 21,4 Monate (82). Eingeschränkt anwendbar ist der RPA-Score allerdings bei Patienten mit vier oder mehr Gehirnetastasen. Diese haben offensichtlich grundsätzlich eine schlechtere Prognose und die Einteilung in Klassen nach dem RPA-System wird als nicht sinnvoll angesehen (55).

Nachdem der RPA-Score veröffentlicht wurde, folgten weitere Klassifizierungssysteme. Darunter findet sich beispielsweise ein Raster, das die Patienten nach ihrem KPS, ihrem Ansprechen auf Steroide und dem Grad der Ausbreitung ihrer systemischen Erkrankung einteilt (44). Des Weiteren kam der SIR (*Score Index for Radiosurgery*) hinzu, dessen wesentliche Neuerung darin bestand, dass er das Volumen und die Anzahl der Läsionen mit einbezog (88). Der BSBM (*Basic Score for Brain Metastases*) versuchte wiederum die bisherigen prognostischen Indizes zu vereinfachen und beschränkte sich auf die drei Parameter KPS, extrakranielle Metastasen und Kontrolle des Primarius (48). Um bei Patienten, die eine WBRT erhalten, präzisere Vorhersagen treffen zu können, entwickelten Rades et al. einen Score, der sich auf dem Alter, dem KPS, extrakraniellen Metastasen und der Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Strahlentherapie basiert (63).

Das *Graded Prognostic Assessment* (GPA) stellt die Hoffnung auf einen neuen einfachen Score dar, der das Überleben in den Gruppen genau vorhersagen kann. Dabei werden Punktwerte von 0, 0,5 oder 1 für vier Kategorien vergeben: Zunächst wird das Alter (>60, 50-59, <50) bewertet; weiterhin der KPS (<70, 70-80, 90-100), die Anzahl der Hirnmetastasen (>3, 2-3, 1) und das Vorhandensein extrakranieller Filiae (vorhanden, nicht anwendbar, keine) (74). Der von Sperduto et al. veröffentlichte Index wird in ihrer Publikation mit dem SIR, dem BSBM und dem RPA-Score verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass das GPA von gleicher prognostischer Relevanz ist wie der RPA. SIR und BSBM sind beiden unterlegen (74). Auch in weiteren Vergleichsstudien zwischen dem GPA und RPA schnitt der neue Score gleichwertig ab. Eventuell ist er sogar in der Prognose von kurzen Überlebenszeiten den anderen überlegen (56, 85).

Von beträchtlicher Bedeutung bei der Prognostik ist allerdings auch die karzinomspezifische Betrachtung. Unterschiedliche Karzinomtypen gehen mit unterschiedlichen für die Prognose wichtigen Parametern einher. Beispielsweise ist für gastrointestinale Tumoren lediglich der KPS entscheidend, während beim Malignen Melanom und bei Nierenzellkarzinomen zusätzlich die Anzahl der zerebralen Metastasen eine Rolle spielt. Für das Bronchialkarzinom hingegen sind die vier Parameter Alter, KPS, Anzahl der Hirnmetastasen und extrakranielle Filiae als prognostisch relevant anzusehen (75).

## **1.2 Intraoperatives Neuromonitoring (IOM)**

### **1.2.1 Ziele des IOM**

Das übergeordnete Ziel aller intraoperativen Neuromonitoringverfahren ist die Verhinderung von iatrogenen Verletzungen während Operationen im Bereich funktionell relevanter Areale des Gehirns, des Rückenmarks, aber auch an peripheren Nerven (23). Studien von Duffau et al. bestätigten dies und fanden heraus, dass das IOM den Nutzen-Risiko-Quotienten erhöhen kann (18, 19). Fehlings et al. wagten daher schon im Jahr 2009 die Prognose, es sei wahrscheinlich, dass das IOM in den nächsten Jahren zu einer intraoperativ routinemäßig eingesetzten Überwachungstechnik werden wird (23). Daneben kann man mit Hilfe des IOM radikalere Resektionen von Läsionen durchführen und dabei das Defizitrisiko gering halten (62).

### **1.2.2 Arten des IOM**

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Methoden des Monitorings. Bei sensorisch evozierten Potentialen wird ein peripherer Stimulus appliziert, was dazu führt, dass im Elektroenzephalogramm (EEG) ein ableitbares elektrisches Korrelat sichtbar wird. Dazu zählen visuell evozierte Potentiale (VEP), bei denen optische Reize eingesetzt werden, akustisch evozierte Potentiale (AEP), die über akustische Signale hervorgerufen werden und somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP), welche ihren Ursprung in der elektrischen Stimulation peripherer sensibler Nerven haben. Im Gegensatz dazu dienen motorisch evozierte Potentiale (MEP) der zentralen Stimulation der Pyramidenbahn. Sie beruhen darauf, dass durch kortikale Stimulation motorischer Strukturen Reize an peripheren Muskeln abgeleitet werden können – beim MEP handelt es sich dabei um die Ableitung des Elektromyogramms (EMG). Dies ist ein Vorteil gegenüber der Aufzeichnung eines für die erstgenannte Herangehensweise notwendigen EEGs. Bei diesem ist aufgrund der hohen zerebralen Grundaktivität eine Mittelung von 500 bis 1000 Stimulationen notwendig. Da die Spontanaktivität zufällig auftritt, entsteht durch Addition idealerweise ein Nulllinien-EEG. Nur das immer zur gleichen Zeit erscheinende evozierte Potential summiert sich auf höhere Werte und kann schließlich vom „Grundrauschen“ differenziert werden (26, 46). Daraus ergibt sich jedoch ein entscheidender Unterschied zum MEP. Da im EMG keine relevante Spontanaktivität aufgezeichnet wird, reicht eine einzige Messung, um ein verwertbares Signal zu erhalten – es kann also ein Monitoring in Echtzeit stattfinden, was in den anderen Fällen nicht möglich ist.

Die Wahl des Monitoringverfahrens hängt bei operativen Interventionen vom Ort des Eingriffs ab. Das SSEP-Monitoring ist vorwiegend bei Operationen in der hinteren Schädelgrube, zerebrovaskulären Eingriffen und in der spinalen Chirurgie indiziert. Zudem kommt bei

chirurgischen Interventionen in der hinteren Schädelgrube auch das AEP-Monitoring zum Einsatz. Letzteres eignet sich ebenso hervorragend, um Eingriffe in der Nähe des VIII. Hirnnervs zu überwachen. Eine kontinuierliche intraoperative Ableitung von VEPs ist möglich, wenn das Operationsgebiet mit dem Chiasma opticum oder anderen Strukturen der visuellen Bahn in Bezug steht (46). Das MEP-Monitoring ist vor allem bei kortikalen Eingriffen in der Nähe von motorisch eloquenten Arealen – beispielsweise dem Gyrus praecentralis, aber auch in allen Abschnitten der Pyramidenbahn – von Bedeutung (43).

Ferner bieten evozierte Potentiale (EPs) auch außerhalb des Operationssaals wichtige, vorwiegend diagnostische Einsatzmöglichkeiten. Dazu zählen unter anderem die Diagnostik von demyelinisierenden Erkrankungen wie Multipler Sklerose, von Neurinomen wie dem Akustikusneurinom oder von Hörstörungen bei Kindern (26). Darüber hinaus können sie wichtige Hilfestellungen bei der Feststellung des Hirntodes bieten und zur Einschätzung der Narkosetiefe herangezogen werden (26, 65).

Bei der Beurteilung von EPs müssen grundsätzlich drei Parameter evaluiert werden: die Morphologie der abgeleiteten Kurve, die Latenzzeit vom Stimulus bis zum Auftreten der ersten Signale und die Amplitude der Ausschläge (26). Abweichungen von den Normalwerten sind Indizien für pathologische Befunde und sollten kritisch beurteilt werden. Dabei darf man allerdings inter- und intraindividuelle Unterschiede nicht außer Acht lassen. So beeinflussen Alter, Körpertemperatur und Medikation die Potentialableitungen (26). Das Geschlecht (47) und die Bewusstseinslage haben dahingegen keine Effekte auf die hier beschriebenen evozierten Potentiale (26).

### **1.2.3 Voraussetzungen für die Ableitung von MEPs**

Da sich die vorliegende Studie mit der Resektion supratentorieller Metastasen beschäftigt, die vorwiegend im Bereich motorisch eloquenter Areale lagen, wurde als intraoperatives Monitoringverfahren die kontinuierliche MEP-Ableitung gewählt. Daher soll nun das motorische IOM näher beleuchtet und vor allem zentrale – besonders anästhesiologische – Voraussetzungen für funktionierende Ableitungen erläutert werden.

Durch die elektrische Stimulation des motorischen Kortex erreicht der Strom die apikalen Dendriten und depolarisiert die Axone an den proximalen Ranvier-Schnürringen (2). So wird durch die anodale monopolare kortikale Stimulation ein messbares Muskelsummenpotential in den Extremitäten und im Rumpf erzeugt (81), welches zum IOM herangezogen werden kann (38). Wichtig für ein gelungenes motorisches IOM ist die korrekte Wahl des Stimulationsmusters. Dabei hat sich herausgestellt, dass eine Stimulation durch drei oder mehr elektrische Reize mit einer Frequenz von bis zu 1000 Hertz und einer Spannung von 150 Volt die besten Ergebnisse liefern (64, 70). Das *train of five*-Muster hat sich etabliert: Mit einer Frequenz von 350 Hertz wird der Kortex fünf Mal stimuliert; die Impulszeit beträgt 0,3 Millisekunden (8, 78, 81).



Nicht nur die Stimulationsmuster, sondern auch Narkotika beeinflussen die MEP-Ableitung. So liefert eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) bessere Ergebnisse als eine Narkose mit Inhalationsnarkotika (61). Favorisiert werden dabei Propofol, Remifentanyl, Ketamin und Midazolam (69). Scheufler et al. konnten zeigen, dass die abgeleiteten MEP-Kurven vorwiegend durch das Stimulationsmuster und weniger durch Änderungen der Propofolkonzentration verändert wurden (70). Ganz im Gegensatz dazu sind Halothan, Enfluran und Isofluran schlecht geeignet, wenn ein motorisches Monitoring stattfinden soll (93). Etwas anders verhält es sich allerdings mit Sevofluran, welches wohl weniger in den Ablauf der MEP-Ableitung eingreift (64). Dennoch ist es aufgrund der Datenlage weiterhin üblich bei motorischem IOM eine Narkose mittels TIVA anzustreben.

### **1.3 Derzeitige Evidenz zum motorischen IOM**

#### **1.3.1 MEP-Monitoring als Warnkriterium**

Das motorische IOM fungiert während zerebraler Eingriffe als Warnkriterium. Vor allem Veränderungen der Amplitudenhöhe und der Latenzzeiten sind Hinweise auf Ereignisse, die irreversible Folgeschäden nach sich ziehen können. Bei den Amplituden muss man dabei auf kleiner werdende Ausschläge achten und für die Latenzen gilt, dass Verlängerungen als kritisch angesehen werden müssen (40). Bello et al. beschreiben darüber hinaus am Beispiel der Gliom-Chirurgie, dass durch die dargelegten Veränderungen der MEP-Ableitungen drohende zerebrale Ischämien frühzeitig entdeckt werden können und somit gegebenenfalls intraoperative Maßnahmen – seien es Pausen oder aktive Interventionen – ergriffen werden können (7). Das bestätigt sich auch in einer weiteren Studie von Wiedemayer et al., die den Nutzen des IOM unter anderem darin sehen, dass der Operateur in seinen Entscheidungen positiv beeinflusst wird und somit postoperative neurologische Ausfälle vermieden werden können (89).

#### **1.3.2 Verminderung der postoperativen Morbidität**

Viele Studien zeigen, dass die intraoperative Anwendung von motorischem Neuromonitoring die postoperative Morbidität der Patienten signifikant verringert (67).

Dies wurde unter anderem in der Aneurysma-Chirurgie untersucht. Dabei ergaben sich Hinweise darauf, dass das IOM die Rate an postoperativen Defiziten senken kann (52). Neuloh et al. stellten zudem fest, dass die MEP-Ableitung in diesem Fall der Kombination aus SSEP und mikrovaskulärem Dopplerultraschall in Bezug auf die Entdeckung motorischer Störungen überlegen ist (52). Weitere Belege dafür liefern die Daten von Szelenyi et al. Ihrer Meinung nach ist die kontinuierliche MEP-Ableitung ein sinnvolles Mittel, um die Intaktheit des motorischen Systems zu gewährleisten und eine Vorhersage über den postoperativen motorischen Status machen zu können (79).

Ähnliches gilt in der Gliomchirurgie. Auch hier geht man davon aus, dass das motorische IOM eine Defizitreduktion bei den Patienten erreichen kann (92). Laut Neuloh et al. ist die Hauptursache von postoperativen motorischen Störungen die intraoperative Ischämie. Diese kann durch kontinuierliches Monitoring verhindert werden. Es kommt nicht zu manifesten Schlaganfällen während der Operation (7, 51). Das IOM hilft darüber hinaus, die Resektionen der Gliome maximal auszudehnen (66). Das mag unter anderem daran liegen, dass der Chirurg bei Operationen ein sichereres Gefühl hat, aber auch daran, dass er ein objektives Instrumentarium besitzt, um über das zu resezierende Gewebe funktionelle Aussagen machen zu können. So werden radikalere Eingriffe möglich. Diese Thesen stellen Gläsker et al. auf, die das IOM in der Hirnstammchirurgie untersuchten. Auch sie stellten dabei fest, dass die Patienten postoperativ signifikant weniger Defizite aufwiesen (30).

### **1.3.3 Zuverlässigkeit des MEP-Monitorings**

Sicherlich muss das motorische IOM in gewisser Weise auch kritisch betrachtet werden. Seine Relevanz ist neben vielen anderen Faktoren abhängig von der Erfahrung des Operateurs. Mit dem Monitoring vertraute Chirurgen wissen, auf welche Veränderungen sie reagieren müssen und welche sie ohne Konsequenz zur Kenntnis nehmen können. Zudem ist es von immenser Bedeutung, beispielsweise aus kritischen Amplitudenabfällen die richtigen Schlüsse für das weitere Vorgehen zu ziehen (11, 76).

Allerdings beschreiben Krieg et al. in ihrer Studie über Gliomresektionen, die mittels motorischem IOM überwacht wurden, dass keine echt falsch negativen Monitoringergebnisse auftraten. Als falsch negativ wurde dabei ein unauffälliges Monitoring eingestuft, welches dennoch einen verschlechterten postoperativen motorischen Status zur Folge hatte. Bei den Patienten, bei denen dies der Fall war, konnte das Defizit einer postoperativen Komplikation wie zum Beispiel einer Nachblutung zugeordnet werden (43). Das wiederum spricht für die Zuverlässigkeit des Monitorings: Es weist eine sehr hohe Sensitivität auf.

## **1.4 Fragestellungen**

Da Metastasenresektionen unter IOM bis dato nicht untersucht wurden, stellt sich nun die Frage, ob das Monitoring auch hier einen Nutzen zeigt.

Interessant ist dabei die Untersuchung des neurologischen Verlaufs der Patienten. Kann man beispielsweise aus einem unauffälligen Monitoringbefund schließen, dass kein postoperatives Defizit vorliegen wird? Auch soll herausgearbeitet werden, inwieweit die intraoperative kontinuierliche MEP-Ableitung das mittlere Überleben beeinflusst. Denkbar wäre hierbei eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Möglichkeit radikalerer Resektionen. Daneben ist ein weiteres Ziel der Arbeit, herauszufinden, welche Parameter sich bei der Kurvenauswertung als prognostisch relevant erweisen.

Neben den mit dem Monitoring assoziierten Fragestellungen, sollen aber auch die allgemeinen Daten über die Metastasenresektionen genutzt werden, um neue Erkenntnisse zu gewinnen. Dazu zählen beispielsweise epidemiologische Schlussfolgerungen, Risikofaktoren für postoperative Defizite, die erneute Evaluation des RPA-Scores oder die Bewertung von prä- und postoperativer Strahlen- beziehungsweise Chemotherapie.

## 2 MATERIALIEN UND METHODEN

### 2.1 Patienten

Zwischen Dezember 2006 und August 2011 wurden in der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum rechts der Isar in München 206 Resektionen supratentorieller Metastasen durchgeführt. 56 (27%) davon waren in motorisch eloquenten Arealen lokalisiert und wurden mittels kontinuierlicher intraoperativer MEP-Ableitung überwacht. Die anderen 150 Patienten (73%) erhielten kein Monitoring.

#### 2.1.1 Patienten der Monitoring-Gruppe

Die IOM-Gruppe setzte sich aus 24 Frauen (43%) und 32 Männern (57%) zusammen. Das mediane Alter betrug 62,5 Jahre (Bandbreite: 23,9 – 88,8 Jahre; Mittelwert: 61,4 Jahre) (Tabelle 2.1).

In 17 Fällen (30%) war der Primarius ein Bronchialkarzinom, in 12 Fällen (22%) ein Mammakarzinom, in 5 Fällen (9%) ein Malignes Melanom und in jeweils 4 Fällen (7%) ein Kolon- beziehungsweise Nierenzellkarzinom. Vier weitere Fälle (7%) hatten ein CUP-Syndrom und der Rest (10 Fälle; 18%) anderweitige Tumorerkrankungen.

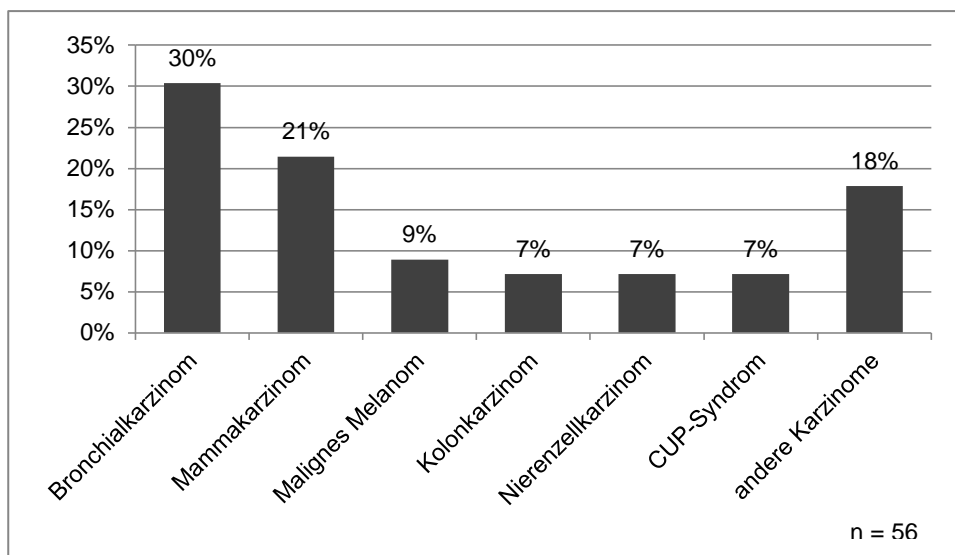


Abbildung 2.1 - Primärtumoren in der IOM-Gruppe

25 Tumore (45%) waren in der rechten, 31 (55%) in der linken Hemisphäre lokalisiert. Die Metastasen waren motorisch eloquent lokalisiert (Abbildung 2.2). Die meisten Metastasen wurden im präzentralen Gyrus (37%) gefunden. Die zweithäufigste Gruppe (27%) stellten Metastasen dar, die frontodorsal mit engem Bezug zum anterioren Anteil der Kapsula interna gelegen waren. Weitere 14% wuchsen im postzentralen Gyrus, die restlichen 22% lagen im oder in der Nähe vom Pyramidaltrakt (*corticospinal tract*; CST).

Der Großteil der Patienten (32 Fälle; 57%) hatte nur eine zerebrale Metastase, 10 (18%) hatten zwei, 6 (11%) hatten drei und weitere 8 (14%) hatten vier oder mehr. In 45 Fällen (80%) wurden die intrakraniellen Filiae neu diagnostiziert und ohne Vorbehandlung operiert, während die restlichen 11 Patienten (20%) initial eine Radiotherapie erhielten. Die häufigsten primären Symptome waren Paresen in 32 (57%), epileptische Anfälle in 17 (30%) und Schwindel in 5 (9%) Fällen. In 2 (4%) Fällen waren die Metastasen asymptomatisch und wurden durch eine Staging-Computertomographie entdeckt.

42 Patienten (75%) hatten weitere periphere Metastasen. 14 Patienten (25%) hatten nur Hirnmetastasen.

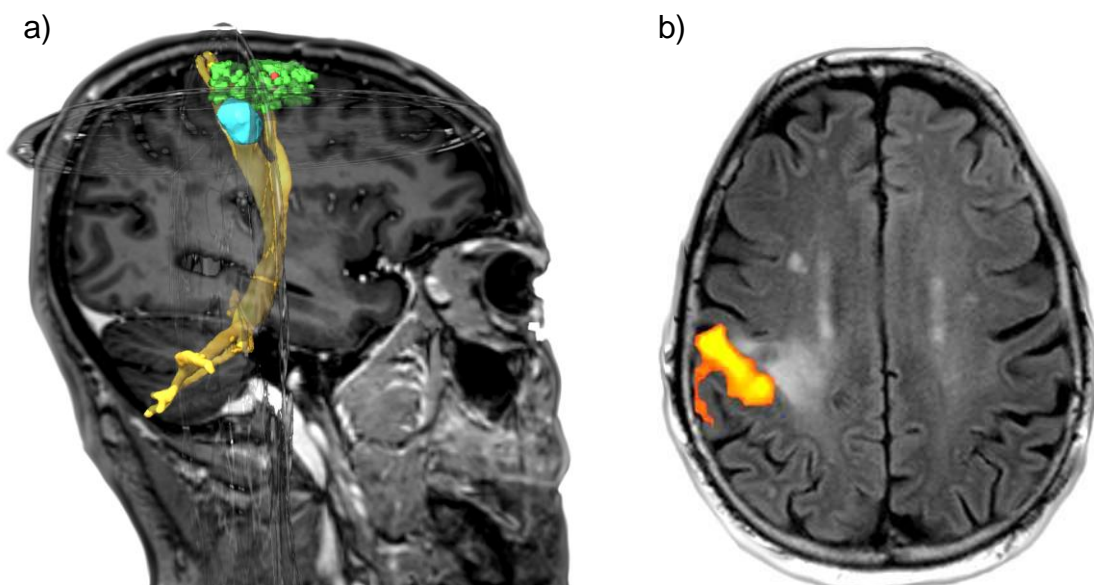


Abbildung 2.2 - Eloquent gelegene Metastase:

- a) Fibertracking-MRT mit Pyramidentrakt (gelb), primär motorischen Kortex (grün) und Metastase (blau)
- b) Motorisches fMRT mit der Metastase

### 2.1.2 Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen

Das Patientenkollektiv, bei dem die Metastasen in nicht motorisch eloquenten Arealen zu finden waren und das somit kein motorisches IOM erhielt, teilte sich in 78 (52%) Frauen und 72 (48%) Männer auf. Das mediane Alter betrug 63,0 Jahre (Bandbreite: 23,7 – 84,7 Jahre; Mittelwert: 60,9 Jahre) (Tabelle 2.1).

In 44 Fällen (29%) war der Primarius ein Bronchialkarzinom, in 30 Fällen (20%) ein Mammakarzinom, in 16 Fällen (10%) ein Malignes Melanom, in 15 Fällen (10%) ein Nierenzellkarzinom, in 13 Fällen (9%) ein Kolonkarzinom und in 7 Fällen (5%) ein Ösophaguskarzinom. Sechs weitere Fälle (4%) hatten ein CUP-Syndrom und der Rest (19 Fälle; 13%) anderweitige Tumorerkrankungen.

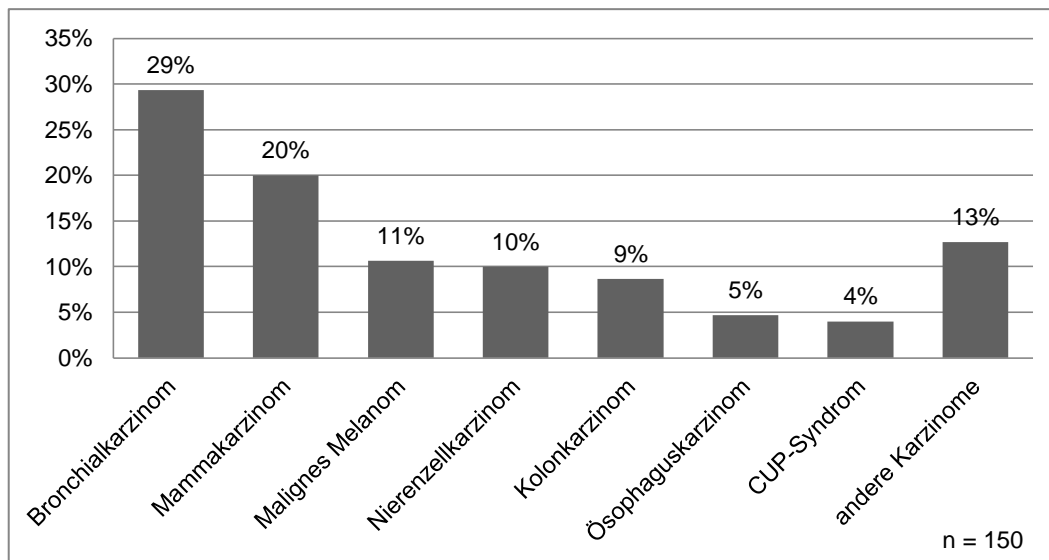


Abbildung 2.3 - Primärtumoren bei den Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen

70 Tumore (47%) waren in der rechten, 78 (52%) in der linken Hemisphäre lokalisiert. Zwei Tumore (1%) griffen auf beide Hemisphären über. Die meisten Metastasen wurden im Frontallappen (30%) gefunden. Die zweithäufigste Gruppe (20%) stellten im Kleinhirn lokalisierte Metastasen dar. Weitere 15% wuchsen okzipital, darüber hinaus 13% temporal, sowie 9% parietal. Die restlichen 13% lagen in anderen Arealen des Gehirns wie beispielsweise den Basalganglien.

Auch in dieser Gruppe hatte der Großteil der Patienten (85 Fälle; 57%) nur eine zerebrale Metastase, 27 (18%) hatten zwei, 16 (11%) hatten drei und weitere 22 (14%) hatten vier oder mehr Metastasen. In 118 Fällen (79%) wurden die intrakraniellen Filiae neu diagnostiziert und ohne Vorbehandlung operiert, während die restlichen 32 Patienten (21%) initial eine Radiotherapie erhielten. Die häufigsten primären Symptome waren eher unspezifischer Natur im Sinne von Schwindel und Ataxie in 51 Fällen (34%). Bei 21 Patienten (14%) traten epileptische Anfälle auf, bei jeweils 23 (15%) Paresen und Gesichtsfeldausfälle und bei 19 (13%) Sprachstörungen. In 13 Fällen (9%) waren die Metastasen asymptomatisch und wurden durch eine Staging-Computertomographie entdeckt.

104 Patienten (75%) hatten weitere periphere Metastasen. 35 Patienten (25%) hatten nur Hirnmetastasen. Bei elf Patienten konnte der Status der peripheren Erkrankung nicht ermittelt werden.

| Gruppe                     | Frauen | Männer | Medianes Alter (Jahre) |
|----------------------------|--------|--------|------------------------|
| Eloquente Metastasen       | 24     | 32     | 62,5                   |
| Nicht-eloquente Metastasen | 78     | 72     | 63,0                   |
| Gesamt                     | 102    | 104    | 62,9                   |

Tabelle 2.1 - Zusammensetzung der eloquenten und nicht-eloquenten Gruppe

## 2.2 Präoperative Untersuchungen

Die Indikation zur Operation wurde im interdisziplinären Konsens gestellt. Vor allem für Läsionen, die motorische Einschränkungen hervorriefen oder sich resistent gegenüber Strahlen- und Chemotherapie zeigten, wurde ein operatives Vorgehen empfohlen.

Zunächst wurde bei allen Patienten ein kraniales MRT angefordert, um die genaue Diagnose, Lokalisation und Größe der Läsion feststellen zu können (Beispiel: Abbildung 2.4). Zudem las man die Daten in die Neuronavigationseinheit ein, welche den Chirurgen bei der intraoperativen Auffindung der Metastase unterstützte. Verwendet wurden dabei die Einheiten von BrainLAB® (Feldkirchen, Deutschland) Vector Vision 2® oder Curve®.

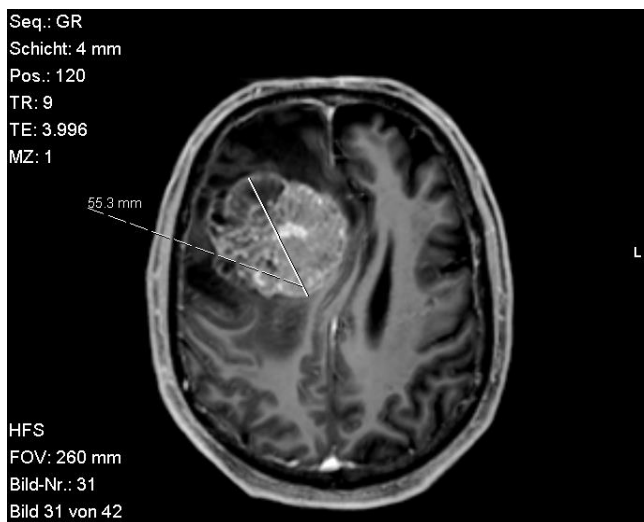


Abbildung 2.4 - cMRT einer großen frontodorsalen kontrastmittelanreichernden Metastase

Darüber hinaus, untersuchte ein Arzt die Patienten nach einem standardisierten Protokoll, welches die Kraft in den Extremitäten, die Sensorik und die Hirnnerven evaluierte. Die Kraft in den Extremitäten wurde dabei nach der *British Medical Research Council Scale* (BMRC) bewertet (9). Dabei wird die Kraft in den Extremitäten in sechs Grade eingeteilt. Die Einteilung der einzelnen Kraftgrade ist Tabelle 2.2 zu entnehmen.

Die Patienten wurden zudem einer RPA-Klasse nach Gaspar et al. zugeordnet (28, 29).

| <b>Kraftgrad</b> | <b>Bedeutung</b>                                    |
|------------------|---|
| <b>0/5</b>       | keinerlei Muskelaktivität, komplette Lähmung        |
| <b>1/5</b>       | sichtbare/tastbare Kontraktion ohne Bewegungseffekt |
| <b>2/5</b>       | Bewegung bei Ausschaltung der Schwerkraft möglich   |
| <b>3/5</b>       | Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich  |
| <b>4/5</b>       | Bewegung gegen mäßigen Widerstand                   |
| <b>5/5</b>       | normale Kraft                                       |

*Tabelle 2.2 - Kraftgrade nach BMRC (9)*

## **2.3 Anästhesie**

Da Inhalationsnarkotika potentiell die Ableitung der MEPs beeinflussen können, kam bei allen 206 Patienten konsequenterweise eine TIVA zum Einsatz (61, 69, 70, 93). Man verwendete Propofol und Remifentanyl zur intraoperativen Anästhesie und Analgesie. Auch Rocuronium kam nur während der Intubation zum Einsatz, weil es die neuromuskuläre Übertragung blockiert und eine MEP-Ableitung unmöglich macht.



## 2.4 Intraoperative Monitoringtechnik

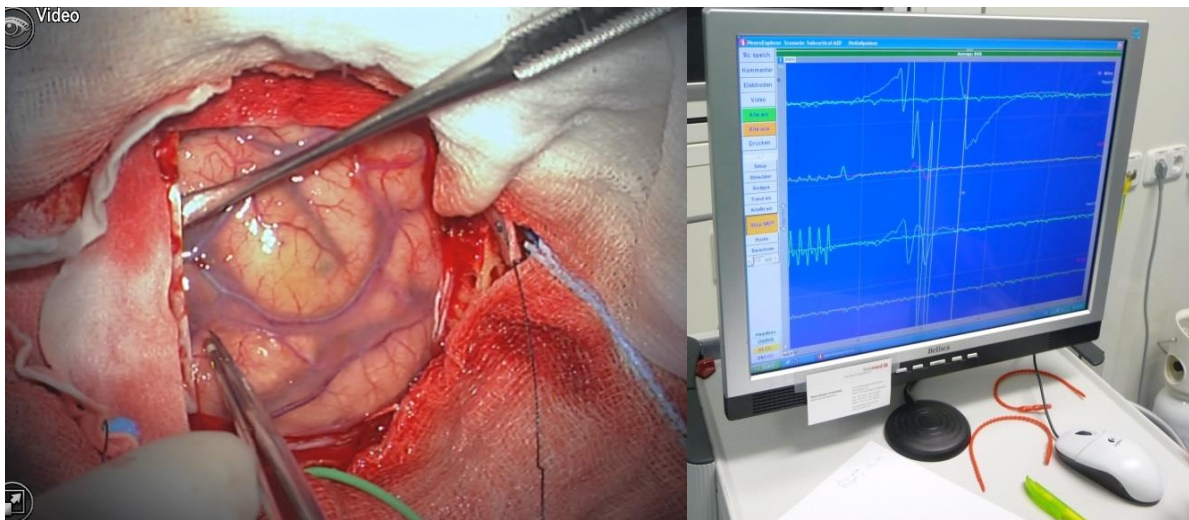


Abbildung 2.5 - Direkte kortikale, monopolare Stimulation (li.) und Detektion der Ausschläge am Computer (re.)

Die benötigte Intensität der Stimulation, um verlässliche Muskelpotentiale ableiten zu können, lag zwischen 4 und 20 mA. Meist wurde ein Frequenz von 350 Hz und die *Train-of-five*-Technik angewandt (8). Die Impulszeit betrug im Mittel 0,3 ms und lag je nach

resultierendem Muskelsummenpotential zwischen 0,2 – 0,7 ms (13, 78, 81).

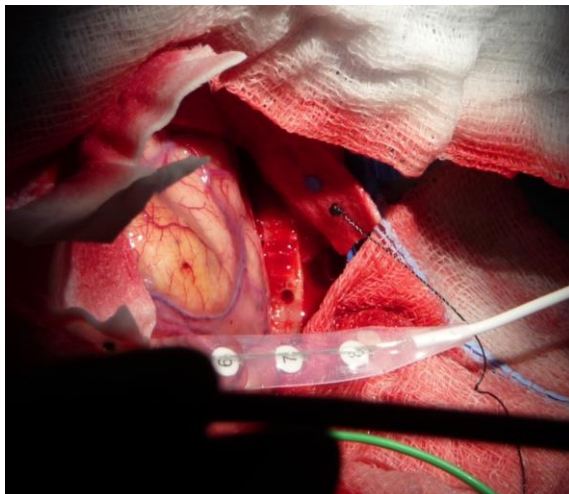


Abbildung 2.6 - Einbringen der Streifenelektrode zur kontinuierlichen Stimulation

Zunächst wurde bei den Operationen das Schädeldach und anschließend die Dura mater eröffnet. Mittels direkter kortikaler, monopolarer Stimulation fand ein intraoperatives Motormapping der Gehirnoberfläche statt. Die monopolare Stimulation ist die Methode der Wahl zum intraoperativen Mapping und wird als gleichwertig zur bipolaren Stimulation angesehen (39). Über Stimulation mit verschiedenen Intensitäten und Frequenzen

konnten die motorisch eloquenten Areale identifiziert werden, die in der Nähe der zu resezierenden Läsion lagen (Abbildung 2.5).

Im Folgenden brachte man an den ermittelten Arealen subdural eine Streifenelektrode mit acht Kontakten auf (ADTech® strip electrode, AD Technic, Racine, WI, USA oder Inomed® Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland; Abbildung 2.6). Sie sollte ungefähr im Winkel von 60- 70° zum Sulcus centralis zum Liegen kommen, was durch eine Phasenumkehr sichergestellt werden konnte. Dabei werden SSEPs des Nervus medianus ausgelöst und so

der Gyrus postcentralis beziehungsweise dadurch der gesuchte Sulcus centralis gefunden (13). Die Streifenelektrode wurde anschließend mit Kompressen und durch Klemmen in ihrer

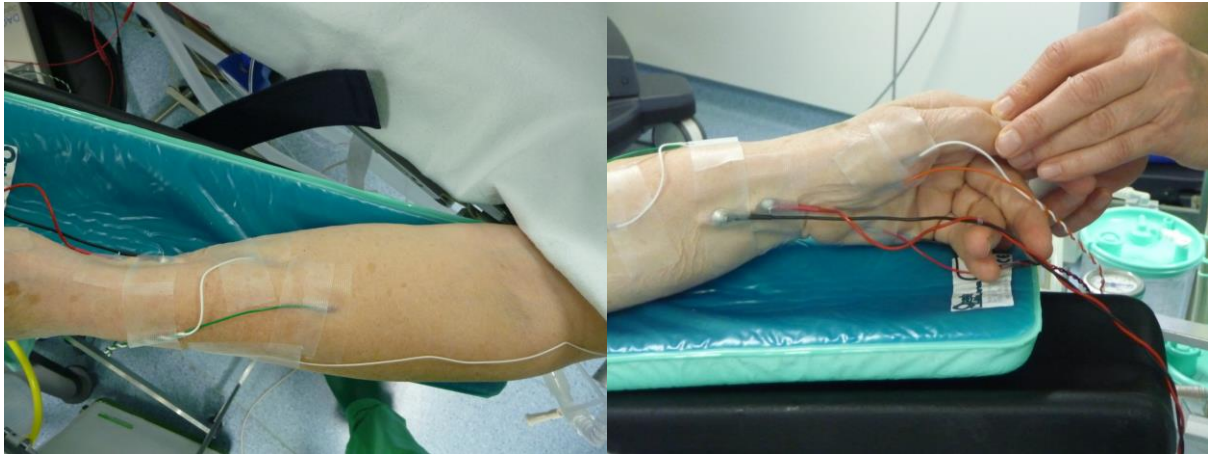


Abbildung 2.7 - Flexorableitung (li.), sowie Thenar- und Hypothenarableitung (re.)

subduralen Position fixiert. Über kortikale Stimulation an den acht verschiedenen Kontakten wurde derjenige identifiziert, bei dem die größten Amplituden gemessen werden konnten. Dieser wurde in der Folge für die kontinuierliche anodale direkte kortikale Stimulation verwendet, die bis zum Schluss der Dura mater fortgeführt wurde (43, 51, 79, 81).

Die MEP-Elektroden waren dabei meist an der Thenar-, der Hypothenar- und der Flexorgruppe des Unterarmes angebracht (Abbildung 2.7). Dort gelang die MEP-Ableitung aufgrund der ausgedehnten Repräsentation im primären motorischen Kortex am besten. Vereinzelt wurden auch Potentiale an der Tibialmuskulatur gemessen.



Abbildung 2.8 - Überwachungseinheit zur kontinuierlichen Kontrolle der MEPs

Während der Operation wurden die MEPs kontinuierlich sowohl aufgezeichnet, als auch von einer Neurophysiologin überwacht (Abbildung 2.8). Sie überprüfte durchgehend die in Echtzeit vorliegenden Daten vor allem in Hinblick auf Amplitudenabfälle und Latenzzeitverlängerungen. Die Stimulationen fanden mindestens alle 60 Sekunden statt, wobei bei kritischen Operationsschritten die Intervalle auf bis zu 2- 10 Sekunden verkürzt wurden, um maximale Sicherheit zu gewährleisten. Die Amplitude war der Unterschied zwischen dem Tiefst- und dem Höchstwert. Die Latenz war die Zeit, die von der Stimulation bis zum Auftreten der ersten

motorischen Antworten verging. Diese Messung orientierte sich an schon von anderen Autoren beschriebenen Vorgehensweisen (13, 51, 78, 81). Fiel die Amplitude um mehr als 50% ab, wurde dies dem Operateur sofort mitgeteilt. Wenn möglich, versuchte der Operateur den letzten Schritt rückgängig zu machen oder er entschied sich für eine Resektionspause.

Eine weitere Option war schlussendlich auch der Operationsabbruch, wenn keine merkliche Erholung der Ableitungen eintrat. Latenzzunahmen ohne gleichzeitige Abnahmen der Amplituden konnten fast nie beobachtet werden.

## 2.5 Tumorchirurgie

Im Großteil der Fälle kam während der Resektion ein Ultraschall-Aspirator (Sonopet®, Stryker Instruments, Kalamazoo, Michigan, USA) zum Einsatz. Ebenso verwendete man meist die Neuronavigationseinheit (BrainLAB Vector Vision 2® or BrainLAB Curve®, Feldkirchen, Germany), um die Metastase korrekt lokalisieren zu können. Wurde die Resektion aufgrund eines Amplitudenabfalls um mehr als 50% unterbrochen, wurden zunächst die Spatel entfernt und anschließend das betroffene Hirnareal mit warmer Ringerlösung gespült. Daneben wendete man bei Resektionen in der Nähe von großen Gefäßen auch eine Nimodipin-Spülung an, um Vasospasmen entgegenzuwirken.

## 2.6 Postoperative Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurde direkt nach der Operation der neurologische Status erhoben. Das gleiche geschah sechs bis acht Wochen postoperativ und abhängig von der Tumorentität in regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen alle drei bis zwölf Monate.

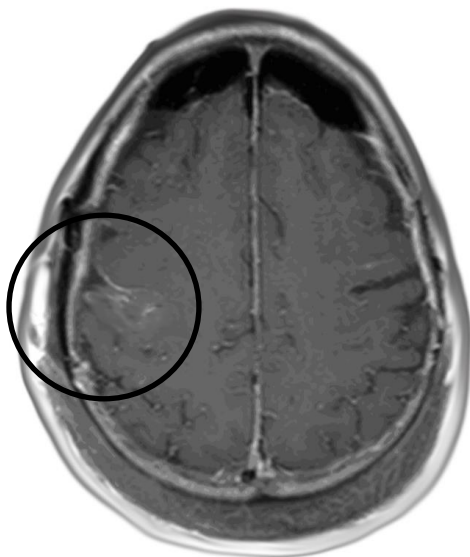


Abbildung 2.9 - Postoperatives cMRT mit Resektionshöhle rechts zentral

Zudem wurde bei allen Patienten eine MRT des Kopfes innerhalb von 48 Stunden nach der Operation angefertigt (Abbildung 2.9). Eine CT ersetzte die MRT, wenn Kontraindikationen vorlagen. Auch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden alle drei bis zwölf Monate weitere MRT-Untersuchungen durchgeführt, wiederum in Abhängigkeit von der Art des Tumors. Die am ersten postoperativen Tag entstandenen Bilder wurden gründlich begutachtet. Wichtige Aspekte waren dabei das Ausmaß der Resektion, ein zunehmendes perifokales Ödem, Diffusionsstörungen oder Blutungen. Die in der Nachsorge entstandenen MRT-Aufnahmen dienten der Feststellung von Rezidivtumoren. Den

neurologischen Status wertete man nur dann aus, wenn die MRT-Bilder einen progressionsfreien Verlauf bestätigten.

Postoperativ neu aufgetretene oder verschlechterte motorische Defizite wurden in zwei Gruppen eingeteilt: temporär und permanent. Ein temporäres Defizit wurde dabei so



definiert, dass es nach maximal sechs bis acht Wochen – also bei der ersten Nachsorgeuntersuchung – verschwunden war. Ein permanentes Defizit dahingegen blieb auch in der Nachsorgeuntersuchung bestehen. Bei den evaluierten Defiziten handelte es sich dabei immer um motorische Ausfälle. Die kontinuierliche MEP-Ableitung überwacht nur den kortikospinalen Trakt. Somit kann bei der Auswertung nur über motorische Defizite eine Aussage gemacht werden.

Des Weiteren wurden die Sterbedaten der Patienten aufgenommen. Dies geschah teilweise über die Einsicht in die Patientenakten wie auch über Anrufe bei den Patienten beziehungsweise deren Angehörigen.

## 2.7 Auswertung der Monitoringdaten

Die Monitoringdaten wurden mit Hilfe des Programms Eclipse Review® (Version 2.3.0230; Axon Systems, Inc.; New York, USA) ausgewertet. Die Latenz war dabei die Zeit von Beginn der Stimulation bis zum Auftreten der ersten Muskelantworten. Die Amplitude wurde vom Tiefstwert bis zum Höchstwert gemessen. Bestimmt wurde also der maximale Ausschlag bestimmt (Abbildung 2.10). Auf diese Art und Weise konnte für jede aufeinanderfolgende Minute und für jede Ableitung die Latenz und die Amplitude ermittelt werden. Diese Daten wurden in Tabellen erfasst. Aus ihnen konnten Graphen erstellt werden (Abbildung 2.11). Bei der Analyse der Amplituden wurden Abfälle von mehr als 25%, 50% und 80% aufgedeckt. Dazu untersuchte man die jeweilige prozentuale Veränderung zum vorausgegangenen Wert.

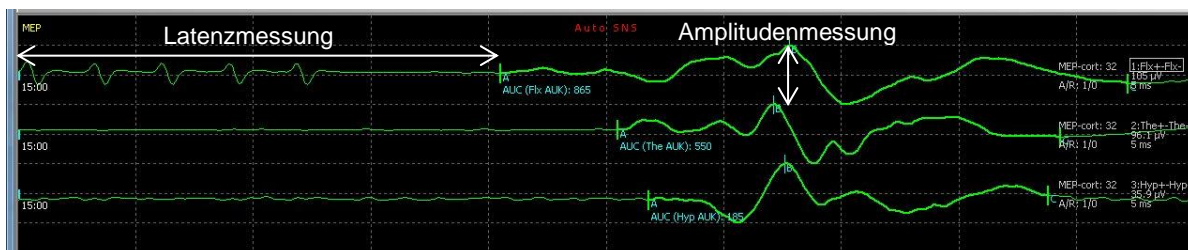


Abbildung 2.10 - Latenz- und Amplitudenmessung mit Eclipse Review®

Wie im Beispiel von Abbildung 2.11 erkennbar, trat hier je ein Abfall um mehr als 25% sowie auch um mehr als 50% auf. Über die Betrachtung der absoluten Amplituden gelang es, eine zeitliche Begrenzung des Amplitudenabfalles zu ermitteln. Als beendet galten diese, wenn 75% des Wertes vor dem Abfall bei den „>25%“-Ereignissen wieder erreicht waren – respektive 50% des Wertes vor dem Abfall bei den „>50%“-Ereignissen und 20% des Wertes vor dem Abfall bei den „>80%“-Ereignissen. Die Abfälle größer als 25% beinhalteten definitionsgemäß die Abfälle um mehr als 50 wie auch um mehr als 80%. In gleicher Weise zählte man zu den Abfällen größer 50% auch die Abfälle um mehr als 80%.

Analog dazu ging man auch bei der Analyse der Latenzzeiten vor, mit dem Unterschied, dass in diesem Fall Zunahmen um mehr als 10% von Interesse waren.

Als irreversibel galt bei der Auswertung ein Amplitudenabfall beziehungsweise eine Latenzzunahme, wenn sie sich nicht mehr bis zum Ende des Monitorings erholte und auf konstant niedrigem – respektive hohem – Niveau blieb. Mittels der beschriebenen Vorgehensweise wurden die MEP-Ableitungen von der Unterarmflexorgruppe, dem Hypothenar und dem Thenar für jeden Patienten ausgewertet.

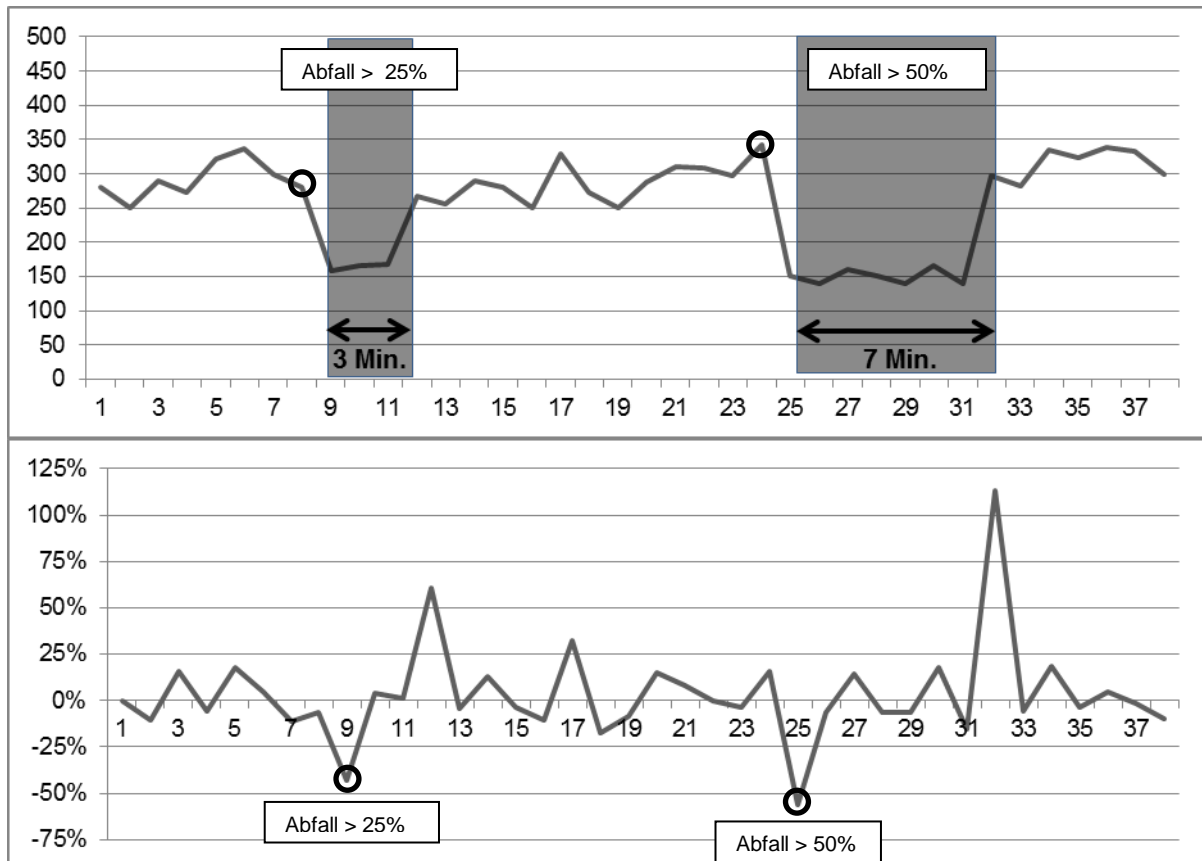


Abbildung 2.11 - Absolute Amplituden (in  $\mu\text{V}$ ; oben) und prozentuale Veränderung zum jeweiligen Vorwert (unten)

Wichtig bei der Amplitudenauswertung war die durchschnittliche Abnahme der Amplituden in Prozent, die Anzahl der Abfälle, die durchschnittliche Abfalldauer, die Anzahl der Totalausfälle, der maximale Abfall und die Frage, ob eine irreversibler Abfall vorlag. Um vergleichbare Ergebnisse zu schaffen, wurden die Anzahl der Abfälle und die Anzahl der Totalausfälle in Bezug zur Dauer der kontinuierlichen MEP-Ableitung gesetzt. Dadurch konnten Patienten mit kurzem Monitoring solchen, die über Stunden überwacht wurden, gut gegenübergestellt werden. Auch hier ging man bei den Latenzen analog vor. Näheres zeigt Abbildung 2.12.

Ziel der Auswertung war es, zu untersuchen, ob die analysierten Parameter Vorhersagekraft in Bezug auf den postoperativen motorischen Status haben und beispielsweise Warnfaktoren für permanente Defizite darstellen. Daneben sollten Auswirkungen auf das mittlere Überleben untersucht werden.

| Amplitudenabfälle >25% |                       |                       |                        |                       |                          |                  |                  |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| Durchschn. Abnahme (%) | Anzahl                | Abfälle/Stunde        | Durchschn. Abfalldauer | Totalausfall          | Totalausfälle/Stunde     | max. Abfall      | Irreversibilität |
| Amplitudenabfälle >50% |                       |                       |                        |                       |                          |                  |                  |
| Durchschn. Abnahme (%) | Anzahl                | Abfälle/Stunde        | Durchschn. Abfalldauer | Totalausfall          | Totalausfälle/Stunde     | max. Abfall      | Irreversibilität |
| Latenz                 |                       |                       |                        |                       |                          |                  |                  |
| Durchschn. Zunahme (%) | Anzahl Verlängerungen | Verlängerungen/Stunde | Totalausfall           | Totalausfälle /Stunde | Durchschn. Anstiegsdauer | Irreversibilität |                  |

Abbildung 2.12 - Maske zur Aufnahme der Amplitudenabfälle und Latenzzunahmen

## 2.8 Statistische Auswertung

Um die Korrelation von bestimmten in der Studie aufgenommenen Parametern zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat- oder der Fisher-Exact-Test angewandt. Unterschiede zwischen zwei Gruppen prüfte man mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests, des Kruskal-Wallis-Tests (ANOVA) und des Dunn-Tests.

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung dargestellt. Dazu wird der Median und die Bandbreite angegeben (SigmaStat 3.5, Jandel Scientific, Erkrath, Deutschland). Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

## 2.9 Ethischer Standard

Die Studie entspricht den ethischen Standards der Technischen Universität München sowie der Erklärung von Helsinki und wurde vom örtlichen Ethik-Komitee genehmigt (Registrierungsnummer: 2826/10).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Allgemeine Auswertungen

##### 3.1.1 Evaluation des RPA-Scores

In der Monitoring-Gruppe waren 8 Patienten (14%) der RPA-Klasse 1 zugeordnet, 36 (64%) der Klasse 2 und 12 (22%) der Klasse 3. In dem nicht-eloquenten Patientenkollektiv sah die Verteilung sehr ähnlich aus: 23 (15%) gehörten zu Klasse 1, 98 (65%) zu Klasse 2 und 29 (20%) zu Klasse 3. Dies veranschaulicht auch Abbildung 3.1.

Ein interessantes Ergebnis der Auswertung war, dass postoperativ neu aufgetretene motorische Defizite bei Patienten, die den RPA-Score 3 erhalten hatten, signifikant häufiger auftraten als in den andern Klassen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,0369$  bei den eloquenten;  $p<0,001$  bei den nicht-eloquenten). In beiden Gruppen hatten Patienten der Klasse 3 in mehr als 40% der Fälle ein neues Defizit nach der Operation (Abbildung 3.2). Dieses Ergebnis erstaunt, da der RPA-Score vor allem dazu entwickelt wurde, die Prognose der Patienten einschätzen zu können. Eine prädiktive Einschätzung des Operationsrisikos dahingegen ist ein völlig neues Merkmal des Scores.

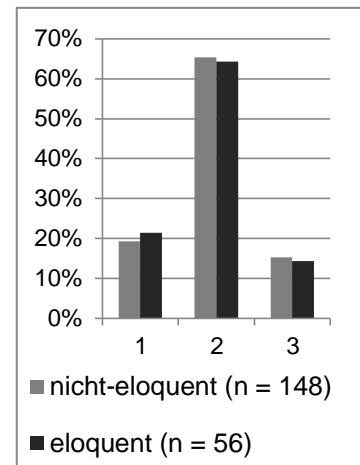


Abbildung 3.1 - RPA-Score-Verteilung in der Monitoring- und Nicht-Monitoring-Gruppe

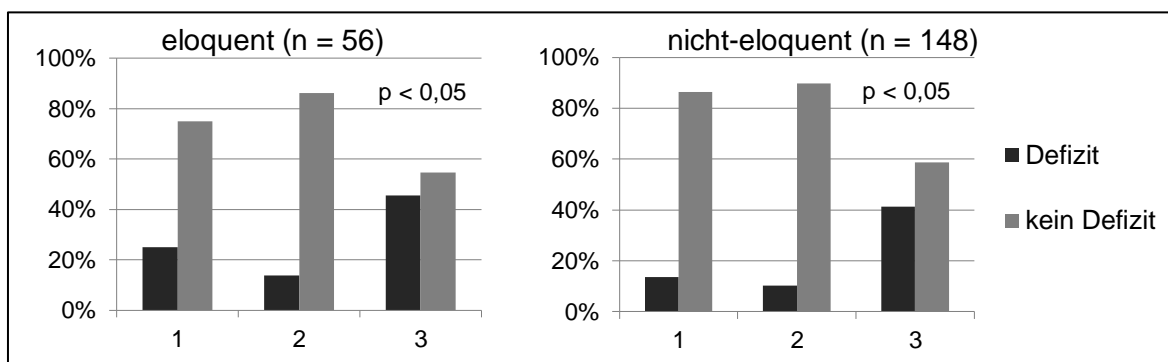


Abbildung 3.2 - RPA-Score und Anteil der Patienten mit neuem postoperativem Defizit

In Bezug auf das ursprüngliche Prognosemerkmal des RPA-Scores – dem Überleben der Patienten – konnte indes kein signifikanter Unterschied zwischen den Klassen festgestellt werden. In beiden Populationen, sowohl in der Monitoring- als auch in der Nicht-Monitoring-

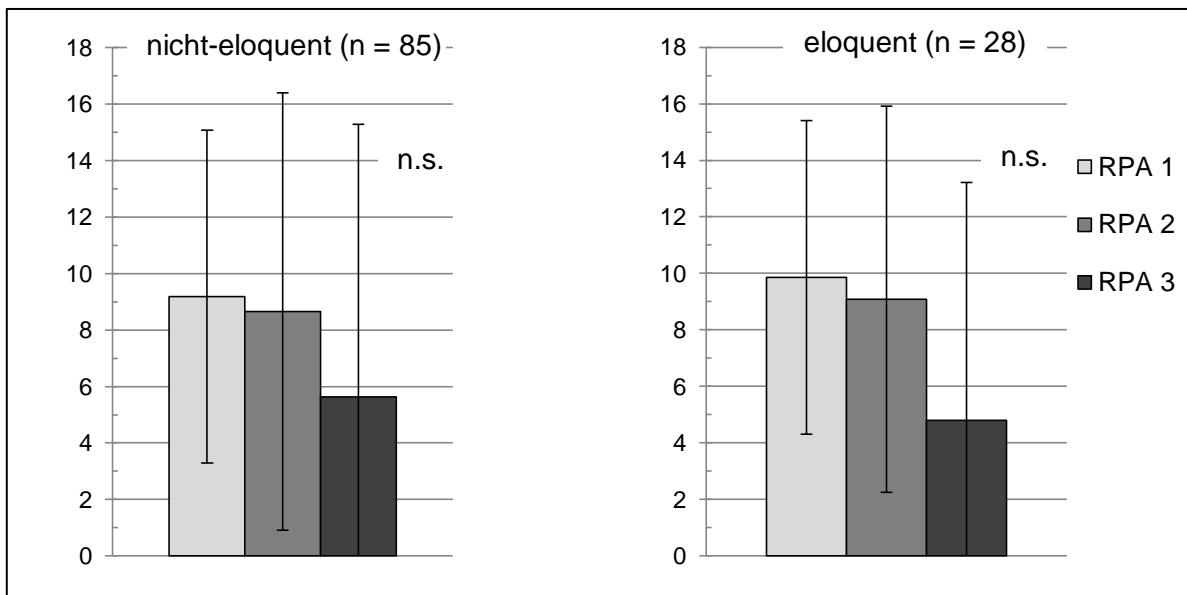


Abbildung 3.3 - Mittleres Überleben (in Monaten) in den verschiedenen RPA-Klassen

Gruppe, ergab sich ein ähnliches Bild (Abbildung 3.3). Auffallend war dennoch, dass zwischen Patienten, die in Klasse 3 eingestuft wurden und Patienten, die die Klasse 1 oder 2 aufwiesen, ein Trend im Überleben zu erkennen war. In der Monitoring-Gruppe standen eine mittlere Überlebenszeit von  $9,9 \pm 5,6$  Monaten in Klasse 1 und  $9,1 \pm 6,8$  Monaten in Klasse 2 einer mittleren Überlebenszeit von nur  $4,8 \pm 8,4$  Monaten in Klasse 3 gegenüber ( $p = 0,411$ ). Auch in der Nicht-Monitoring-Gruppe war dieser Unterschied zu erkennen. Hier beliefen sich die Überlebenszeiten auf  $9,2 \pm 5,9$  respektive  $8,7 \pm 7,7$  Monate in Klasse 1 und 2 – in Klasse 3 betrug in dieser Population die mittlere Überlebenszeit hingegen nur  $5,6 \pm 9,7$  Monate. Ein signifikanter Unterschied lag dennoch nicht vor ( $p = 0,279$ ).



### 3.1.2 Präoperative Behandlung und postoperative Defizite

Einige Patienten erhielten vor der Operation eine Chemo- oder Radiotherapie. Unter den Monitoring-Patienten erhielten 25 (45%) eine präoperative Chemotherapie, 11 (20%) eine Bestrahlung des Neurokraniums. Unter den nicht eloquenten Patienten befanden sich 81 (54%) mit präoperativer Chemotherapie und 33 (22%) mit präoperativer Radiotherapie auf. Untersucht werden sollte, inwiefern präoperative Behandlungsmaßnahmen Auswirkungen auf das postoperative Ergebnis hatten. Dabei ließ sich in der Monitoring-Gruppe feststellen, dass die Chemotherapie keinen Einfluss auf neue postoperative motorische Defizite hatte, jedoch die neoadjuvante Bestrahlung ein signifikant erhöhtes Risiko ( $p = 0,003$ ) für postoperative neurologische Ausfälle darstellte (Abbildung 3.4). In Bezug auf die

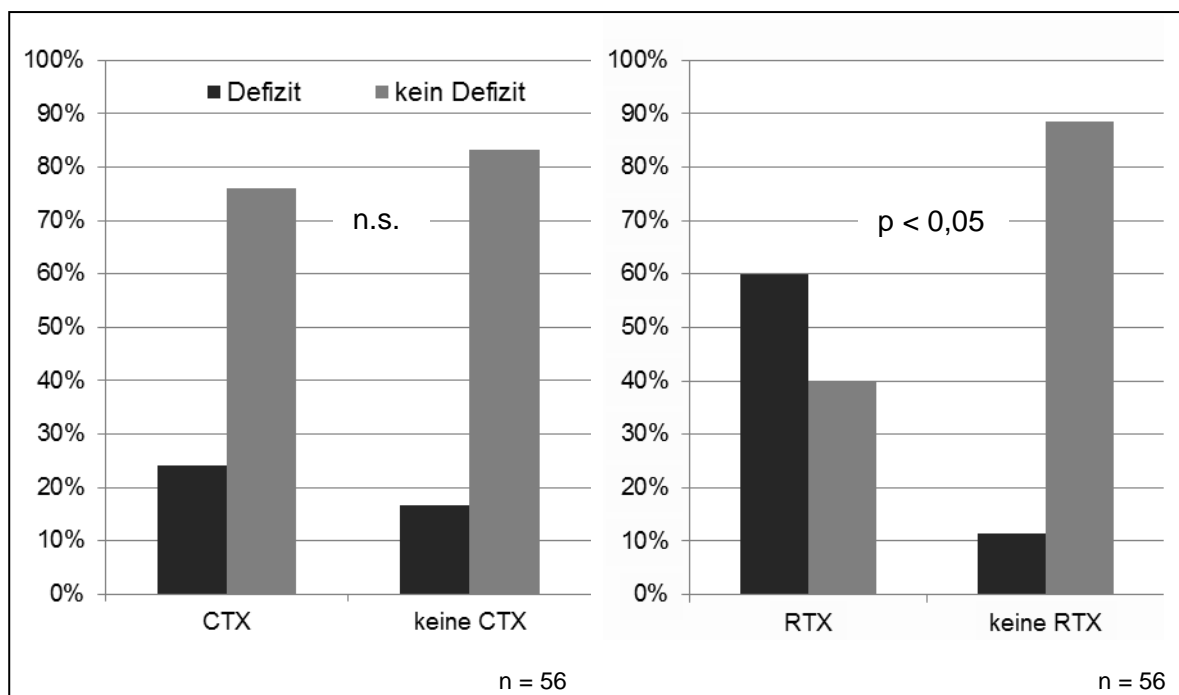


Abbildung 3.4 - Präoperative Chemotherapie (CTX) und Radiotherapie (RTX) in Bezug auf das postoperative Defizit in der Monitoring-Gruppe

Chemotherapie war der Unterschied nur gering. 24 beziehungsweise 19% hatten postoperativ neu aufgetretene Beschwerden. Dahingegen ergab sich beim Vergleich der Radiotherapie-Patienten mit den Nicht-Radiotherapiepatienten, dass bei den bestrahlten Patienten über die Hälfte (55%) ein Defizit davontrugen, während diejenigen ohne Bestrahlung nur in 13% der Fälle neue Beschwerden zeigten.

Im Patientenkollektiv mit den nicht-eloquenten Metastasen zeigte sich eine ähnliche Tendenz (Abbildung 3.5), die jedoch nicht so deutlich ausfiel wie in der anderen Gruppe. Bei der Untersuchung der Chemotherapiefolgen konnte man keinen Unterschied feststellen (19 versus 15% mit Defiziten). Dahingegen ergab die Analyse der Radiotherapieauswirkungen zwar keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,055$ ), allerdings lag ein deutlicher Trend vor. Die Patienten mit Bestrahlung hatten in 28% der Fälle neue postoperative Defizite, die

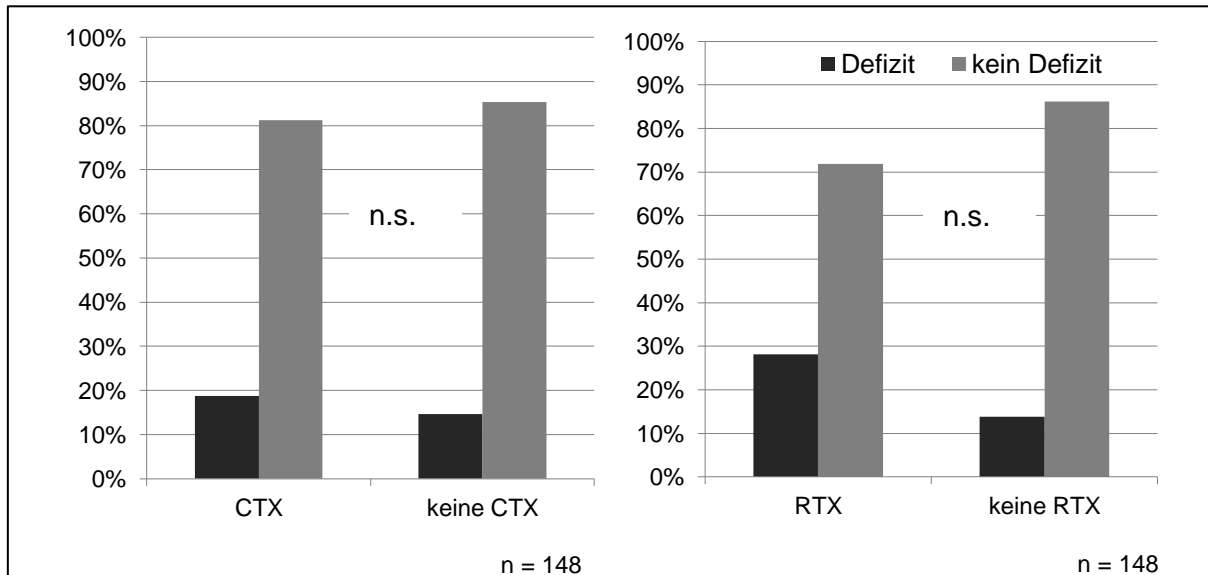


Abbildung 3.5 - Präoperative Chemotherapie (CTX) und Radiotherapie (RTX) in Bezug auf das postoperative Defizit in der Nicht-Monitoring-Gruppe

Patienten ohne Bestrahlung lediglich in 14% der Fälle.

### 3.1.3 Auswertung der postoperativen MRT-Aufnahmen

Nach jeder Operation wurde eine MRT des Schädels angefertigt. Darin sollte unter anderem der noch verbliebene Resttumor ermittelt werden, der in der Operation nicht entfernt werden

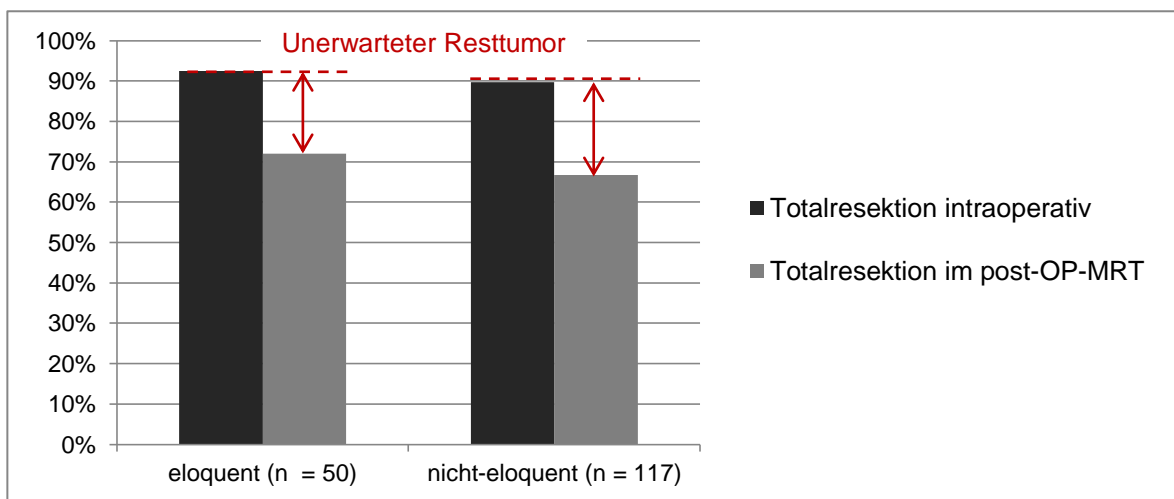


Abbildung 3.6 - Vergleich Totalresektion intraoperativ versus im post-OP-MRT in beiden Gruppen

konnte. Dazu bediente man sich einer Kontrastmittel-MRT. Kontrastmittelaufnehmende Strukturen konnten so als vermeintliche Metastasenreste identifiziert werden.

In beiden Gruppen ergab sich dabei ein ähnliches Bild. Während intraoperativ in circa 90% der Fälle von einer Totalresektion ausgegangen worden war (eloquent: 93%; nicht-eloquent: 90%), ergab die Auswertung der MRT-Bilder, dass dies tatsächlich nur in etwa 70% der Fälle war (eloquent: 72%; nicht-eloquent: 67%). Diese Diskrepanz wurde als unerwarteter Resttumor definiert (Abbildung 3.6). Somit tauchte bei den eloquenten Metastasen in 21% der Fälle ein unerwarteter Resttumor auf, bei den nicht-eloquenten in knapp 23%.

### 3.1.4 Präoperatives Defizit und postoperativer motorischer Status

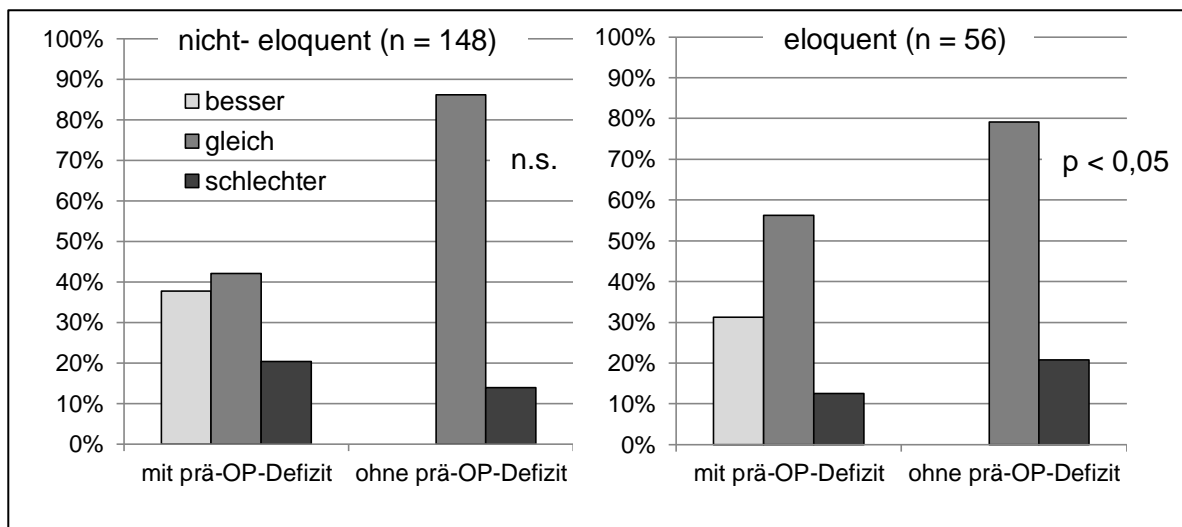


Abbildung 3.7 - Präoperatives Defizit im Vergleich zum direkt postoperativen motorischen Status

Auch im Hinblick auf das postoperative Ergebnis unter Berücksichtigung der präoperativen motorischen Defizite zeigten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse. Sowohl auf das direkt postoperativ ermittelte Defizit als auch auf die in der Nachsorgeuntersuchung noch bestehenden Beschwerden hatten die präoperativen Bedingungen keinen signifikanten Einfluss. Dennoch war der postoperative motorische Status der überwiegenden Mehrzahl der Patienten sehr gut. Nur wenige litten nach der Operation unter einer Verschlechterung ihrer Beschwerden. So konnte direkt nach der Operation bei gut einem Drittel der Patienten mit präoperativem Defizit sogar eine Besserung festgestellt werden (eloquent: 31%; nicht-eloquent: 38%). Die eloquenten Metastasen führten in 13% der Fälle zu einer postoperativen Verschlechterung, wenn präoperativ ein Defizit vorlag und in 21% der Fälle, wenn kein Defizit vorlag. In der Nicht-Monitoring-Gruppe wiesen 20% der Patienten mit präoperativem Defizit und 14% der Patienten ohne präoperatives Defizit eine postoperative Verschlechterung auf. Unter allen untersuchten Patienten trat – unabhängig vom Monitoring und von präoperativen Defiziten – in 17% eine Verschlechterung auf (Abbildung 3.8). 64% wiesen das gleiche Defizit wie präoperativ auf und bei 19% konnte eine Defizitreduktion erreicht werden.

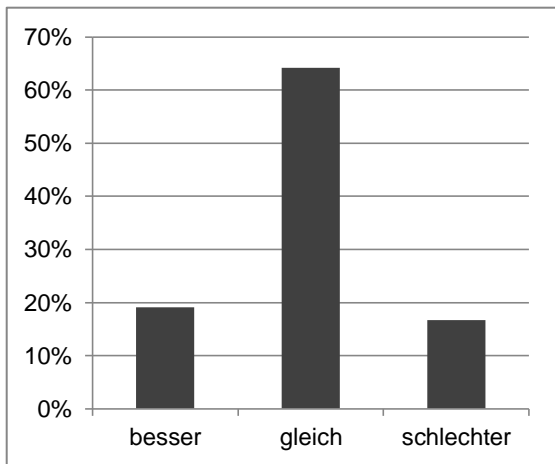


Abbildung 3.8 - Postoperativer motorischer Status unter allen Patienten (n = 204)

Auch in der späteren Nachsorge zeigte sich ein ähnliches Bild in beiden Gruppen. Es konnte keine signifikante Auswirkung des präoperativen Defizits auf den motorischen Status in der Nachsorgeuntersuchung nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten, die in der Nachsorgeuntersuchung ein noch immer bestehendes Defizit hatten, lag unabhängig vom präoperativen Status bei den Monitoring-Patienten unter 20% und in der Nicht-Monitoring-Gruppe unter 10%. Über drei Viertel der Patienten hatte auch in der

Nachsorgeuntersuchung das gleiche Defizit wie vor der Operation beziehungsweise noch immer gar kein Defizit. Beim geringen restlichen Anteil war zwar kurz nach der Operation ein Defizit aufgetreten, welches aber später als temporär eingestuft werden konnte, da es nicht mehr nachweisbar war (Abbildung 3.9).

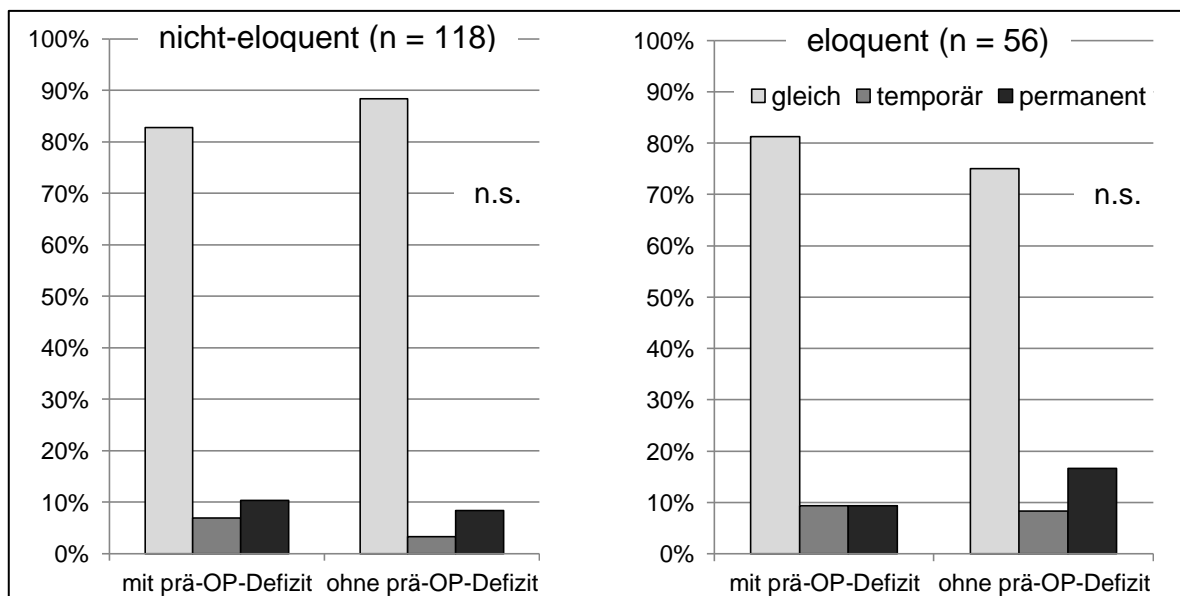


Abbildung 3.9 - Präoperatives Defizit im Vergleich zum Defizit in der Nachsorgeuntersuchung

### 3.1.5 Tumordurchmesser und postoperativer motorischer Status

Der durchschnittliche Tumordurchmesser in der Monitoring-Gruppe betrug  $2,9 \text{ cm} \pm 1,6 \text{ cm}$  (Median: 2,5 cm), in der nicht-eloquenten Gruppe  $3,1 \text{ cm} \pm 1,2 \text{ cm}$  (Median: 3,0 cm). Schlüsselt man den Tumordurchmesser in die motorischen Defizitgruppen „permanent“, „temporär“ und „gleich“ auf, welche in den Nachsorgeuntersuchungen ermittelt wurden, erhält man die in Abbildung 3.10 dargestellten Daten. In der Monitoring-Gruppe lag der Tumordurchmesser bei permanenten Defiziten bei  $3,6 \text{ cm} \pm 1,1 \text{ cm}$ , bei temporären Defiziten bei  $2,0 \text{ cm} \pm 0,6 \text{ cm}$  und bei unveränderten Defiziten bei  $2,7 \text{ cm} \pm 1,7 \text{ cm}$ . In der Nicht-Monitoring-Gruppe lag der Tumordurchmesser bei permanenten Defiziten bei  $2,9 \text{ cm} \pm 1,5 \text{ cm}$ , bei temporären Defiziten bei  $3,0 \text{ cm} \pm 1,1 \text{ cm}$  und bei unveränderten Defiziten bei  $3,1 \text{ cm} \pm 1,2 \text{ cm}$ . In der Monitoring-Gruppe ist vermeintlich der Trend erkennbar, dass größere Tumoren auch mehr Defizite nach sich ziehen und umgekehrt. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht signifikant ( $p = 0,194$ ) und der Effekt ist bei der größeren Fallzahl in der nicht-eloquenten Patientengruppe nicht erkennbar.

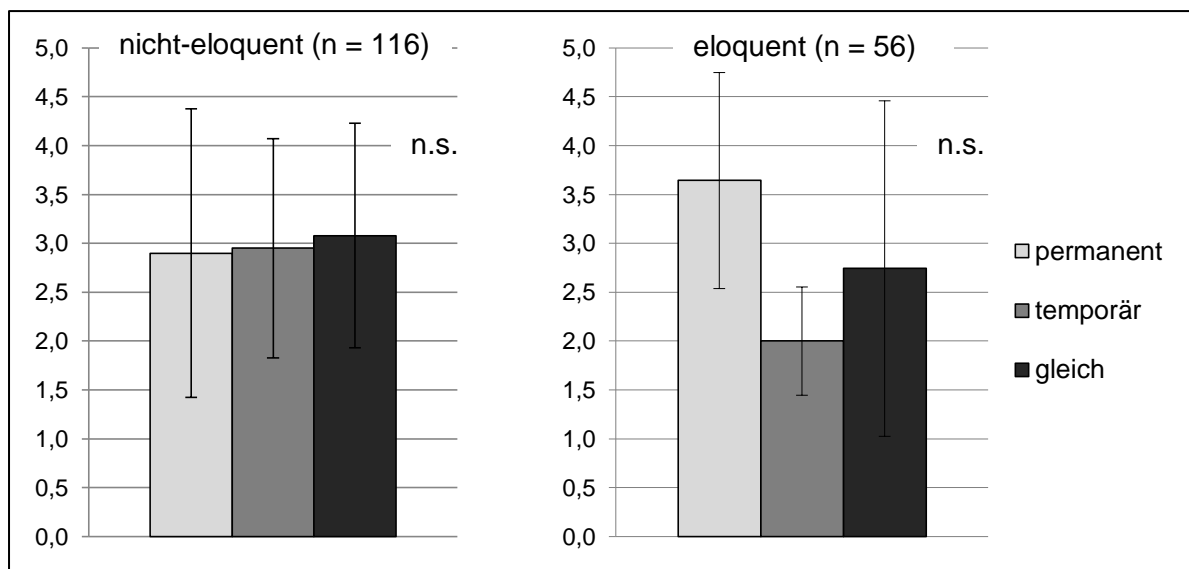


Abbildung 3.10 - Durchschnittlicher Tumordurchmesser (in cm) in Abhängigkeit vom Defizit in der Nachsorgeuntersuchung

### 3.1.6 Tumorlokalisation und postoperatives Defizit

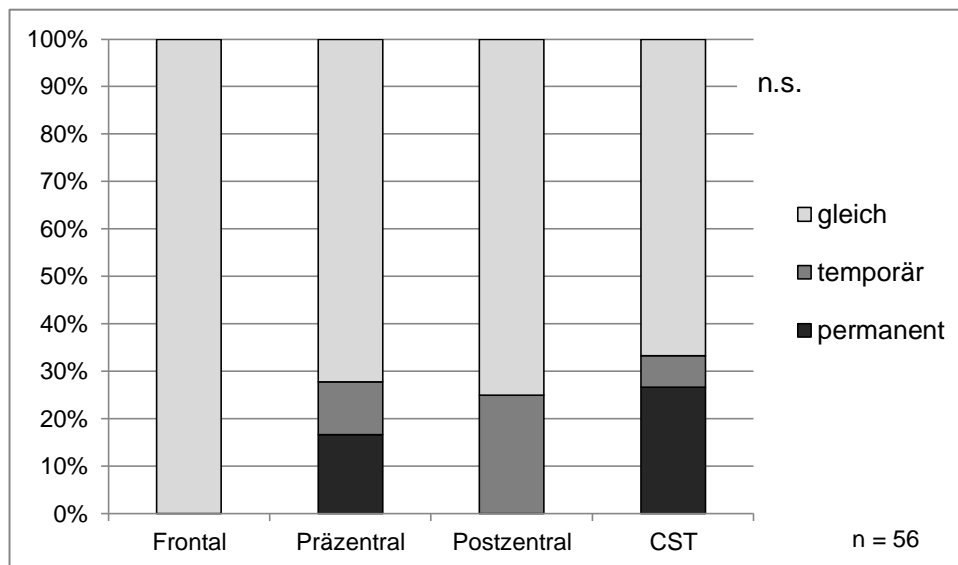


Abbildung 3.11 - Tumorlokalisationen und Defizite in der Nachsorgeuntersuchung in der Monitoring-Gruppe

Betrachtet man die postoperativen motorischen Defizite im Hinblick auf die Tumorlokalisation kommt man zu folgenden Ergebnissen: Je näher die Metastase an einer motorisch eloquenten Region liegt, desto häufiger treten Defizite auf. Dieser Zusammenhang ist aufgrund der geringen Gruppengröße allerdings nicht signifikant ( $p = 0,101$ ).

Dennoch traten in der Monitoring-Gruppe bei frontalen Läsionen nie neue Defizite auf, während bei Tumoren, die direkt im Gyrus praecentralis lokalisiert waren, am häufigsten postoperativ neue motorische Ausfälle zu beobachten waren (Abbildung 3.11).

Bei den nicht-eloquenten Tumoren waren die Lokalisationen vielfältiger. Dennoch litten

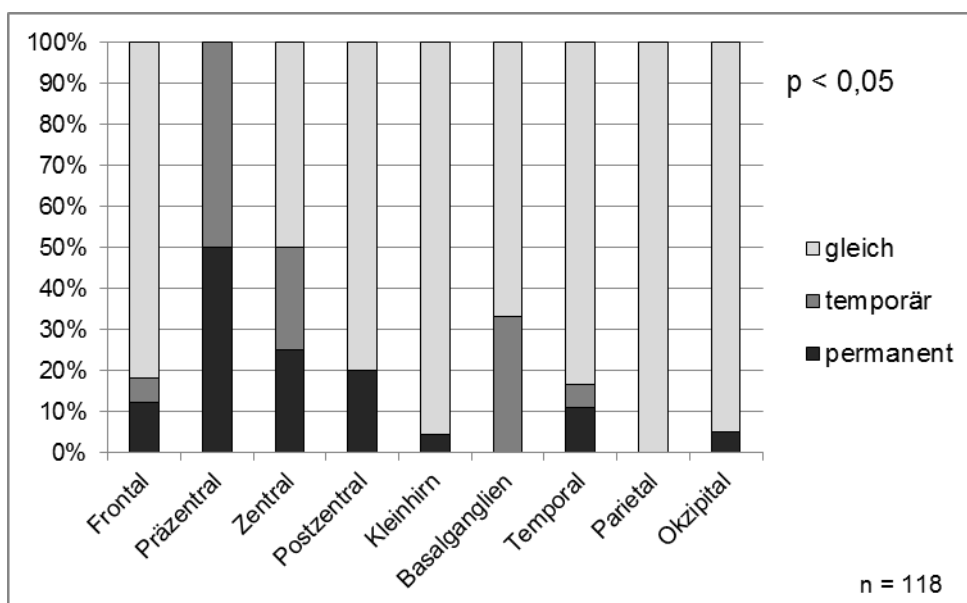


Abbildung 3.12 - Tumorlokalisationen und Defizite in der Nachsorgeuntersuchung in der Nicht-Monitoring-Gruppe

Patienten mit zentral gelegenen Läsionen (präzentral, zentral, postzentral) deutlich häufiger unter motorischen Einschränkungen als diejenigen mit entfernteren Läsionen wie beispielsweise mit okzipital oder parietal lokalisierten Tumoren (Abbildung 3.12). Dieser Zusammenhang erwies sich hier als signifikant ( $p = 0,019$ ).

### 3.1.7 Anzahl der Metastasen und mittleres Überleben

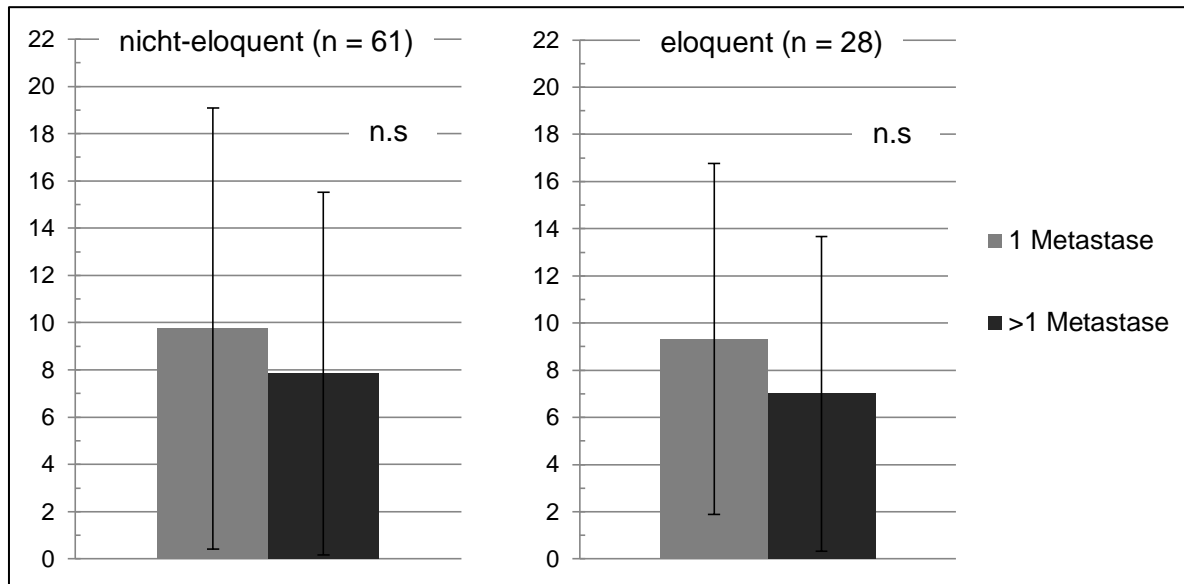


Abbildung 3.13 - Mittleres Überleben (in Monaten) bei einer oder mehr zerebralen Metastasen

Aus Abbildung 3.13 ist ersichtlich, dass die mittlere Überlebenszeit der Patienten nicht signifikant von der Anzahl der intrazerebralen Metastasen abhängt. Dies gilt gleichermaßen für beide Gruppen. In der Monitoring-Gruppe überleben Patienten mit einer zerebralen Metastase  $9,3 \pm 7,4$  Monate nach der Operation. Patienten mit mehr als einer Metastase haben ein mittleres Überleben von  $7,0 \pm 6,7$  Monaten. In der Nicht-Monitoring-Gruppe liegt das Überleben mit einer Metastase bei  $9,7 \pm 9,3$  Monaten und mit mehr als einer Metastase bei  $7,8 \pm 7,7$  Monaten.

## 3.2 Auswertung der Monitoringdaten

Die folgenden Daten und Auswertungen beziehen sich nur auf die Monitoring-Gruppe der Studie. Werden Vergleiche mit der anderen Gruppe angestellt, wird dies explizit erwähnt.

### 3.2.1 Amplitudenabfälle und postoperative Defizite

Die Analyse der Amplitudenabfälle in Bezug auf Abfälle pro Stunde, durchschnittliche Abfalldauer und maximalen Abfall ergab keine signifikanten Korrelationen zum postoperativen Defizit. Auffällig war dennoch, dass die Patienten, die unter temporären Defiziten litten, bei allen drei untersuchten Zusammenhängen die höchsten Werte aufwiesen. Dies galt sowohl für die Analyse der Abfälle um mehr als 25% als auch um mehr als 50% (Abbildung 3.14; Abbildung 3.15). Dahingegen zeigte sich bei den Abfällen um mehr als 80%, dass gravierendere Defizite mit mehr Abfällen pro Stunde und einer längeren durchschnittlichen Abfalldauer einhergingen (Abbildung 3.16). In Bezug auf die Anzahl der Abfälle pro Stunde konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ( $p = 0,037$ ).

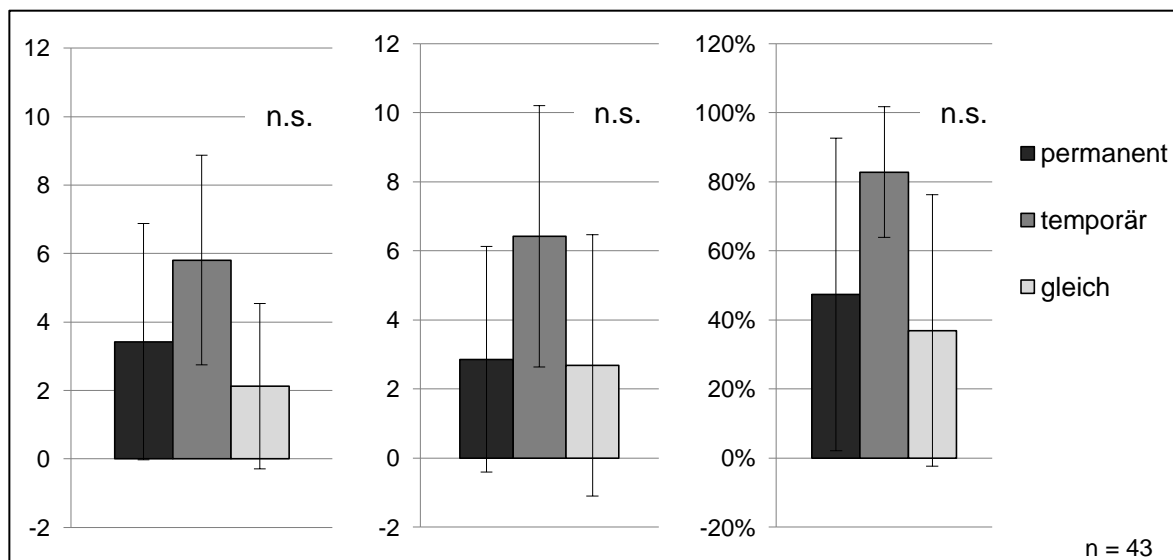


Abbildung 3.14 - Abfälle pro Stunde (links), durchschnittliche Dauer (in Minuten; Mitte) und maximale Abfälle (rechts) in Bezug auf postoperative Defizite für Abfälle >25%



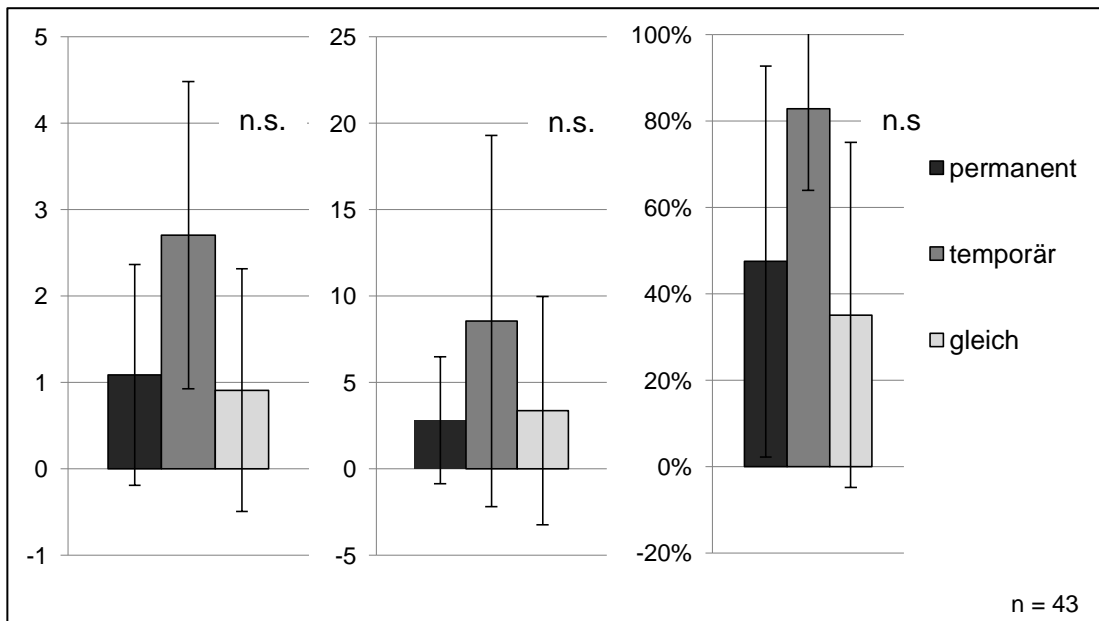


Abbildung 3.15 - Abfälle pro Stunde (links), durchschnittliche Dauer (in Minuten; Mitte) und maximale Abfälle (rechts) in Bezug auf postoperative Defizite für Abfälle >50%

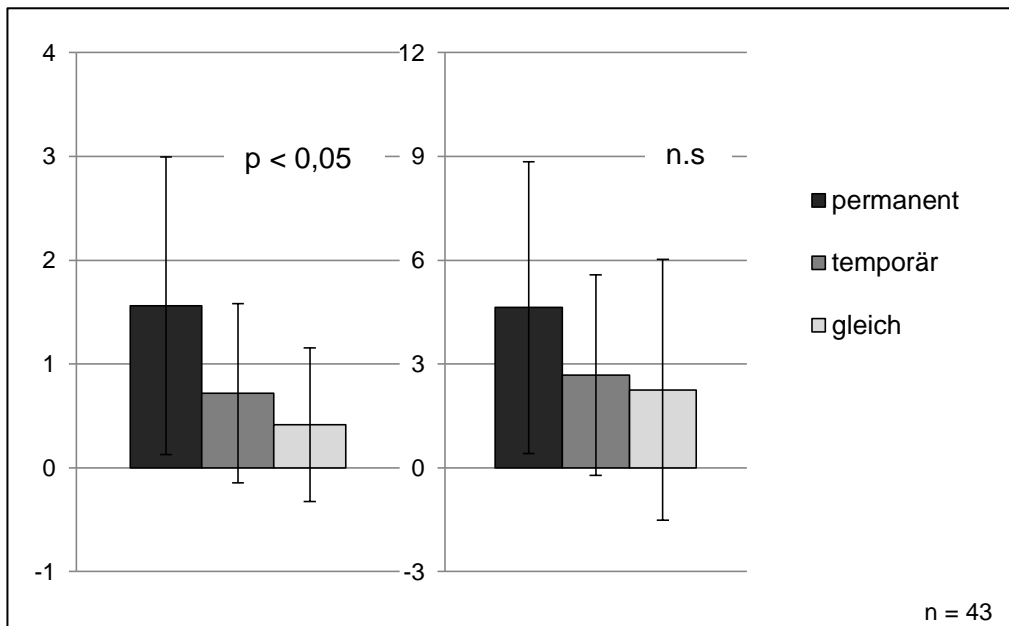


Abbildung 3.16 - Abfälle pro Stunde (links) und durchschnittliche Dauer (in Minuten; rechts) in Bezug auf postoperative Defizite für Abfälle >80%

### 3.2.2 Latenzzunahmen und postoperative Defizite

Auch die Auswertung der Latenzzunahmen um mehr als 10% ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Die Verteilungen der Zunahmen pro Stunde und der durchschnittlichen Dauer ergaben ähnliche Ergebnisse wie bei den Amplitudenauswertungen. Es zeigte sich hier ebenso, dass temporäre Defizite die meisten Latenzzunahmen pro Stunde und die höchste durchschnittliche Dauer aufwiesen (Abbildung 3.17). Die analoge Verteilung hängt allerdings höchstwahrscheinlich mit dem simultanen Auftreten von Amplitudenabfällen und Latenzzunahmen zusammen – nur selten konnten isolierte Latenzzunahmen beobachtet werden.

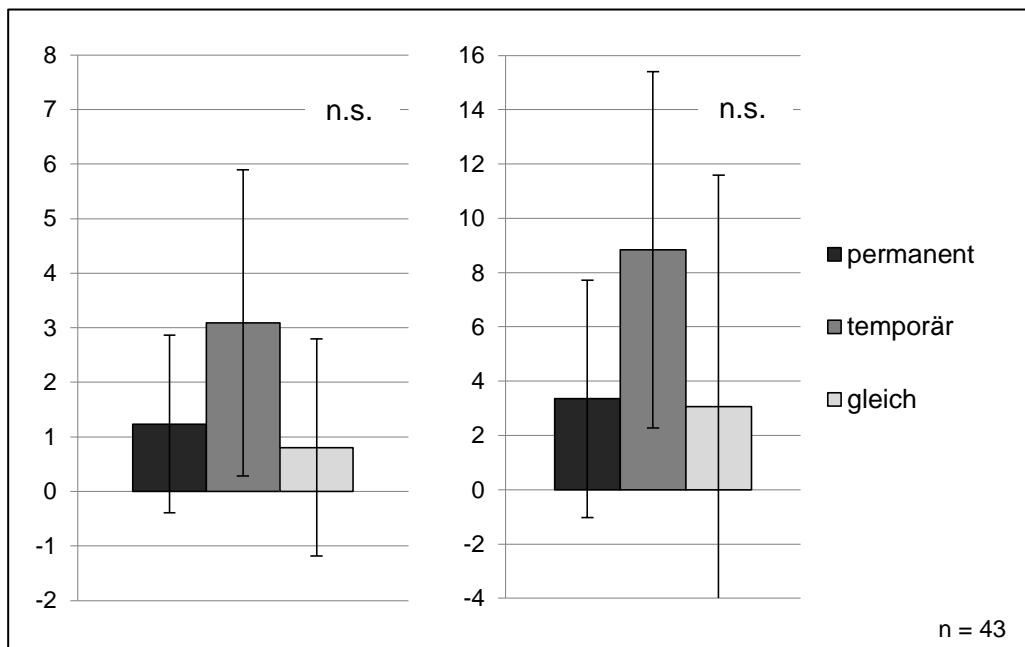


Abbildung 3.17 - Latenzzunahmen pro Stunde (links) und durchschnittliche Dauer der Latenzzunahme in Minuten (rechts)

Die intraoperative Bewertung der Latenzen scheint also gegenüber der Amplitudenbeurteilung in den Hintergrund zu treten. Vor allem das meist simultane Auftreten von Amplitudenabfall und Latenzzunahme favorisiert die wesentlich praktikablere Amplitudenbewertung. Oftmals sind nämlich die Latenzzeiten schwierig zu ermitteln, weil die Bestimmung des Zeitpunktes der ersten motorischen Antwort in Echtzeit sehr schwierig sein kann. Da die Latenzzeit bei der ersten kleinen motorischen Antwort als beendet gilt, können diese niedrigen Spitzen meist erst bei der postoperativen Auswertung der MEP-Kurven genau lokalisiert werden.

### 3.2.3 Reversibilität der Amplitudenabfälle und postoperatives Defizit

Bei der Betrachtung der Stabilität der Ableitungen fiel auf, dass bei der Analyse der Kurven auf Amplitudenabfälle um mehr als 25% keine durchwegs stabilen Ableitungen zu finden

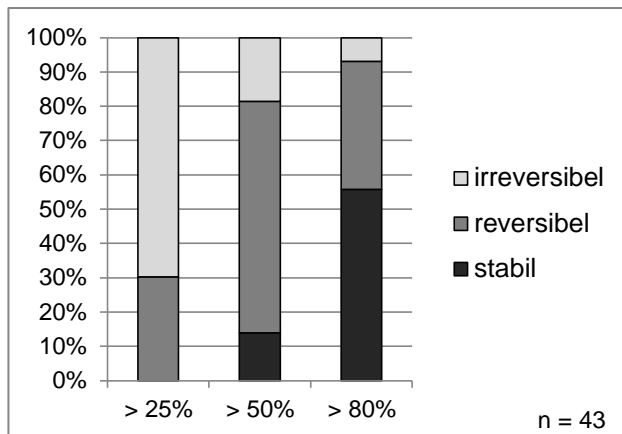


Abbildung 3.18 - Anteil der stabilen, reversiblen und irreversiblen Amplitudenabfälle an allen MEP-Ableitungen für 25%-, 50%- und 80%-Abfälle

waren (Abbildung 3.18). Zwar waren 30% der Abfälle reversibel, das heißt, sie normalisierten sich bis zum Ende der Ableitung wieder, dennoch scheinen die MEP-Amplituden grundsätzlich gewisse Schwankungen aufzuweisen, die über 25% des vorherigen Wertes hinausgehen. Je höher man den Schwellenwert für einen stattgehabten Amplitudenabfall annimmt, desto größer wird folglich der Anteil an stabilen Ableitungen (Abbildung 3.18). Während

bei den 50%-Abfällen 14% der Ableitungen als stabil gewertet werden konnten, war dies bei den 80%-Abfällen schon in über der Hälfte der Fälle (56%) möglich. Umgekehrt nahm der Anteil der irreversiblen Abfälle an allen Ableitungen deutlich ab und lag, nachdem er bei den 25%-Abfällen noch bei 70% gelegen hatte, bei den 50%-Abfällen bei 19% und bei den 80%-Abfällen nur mehr bei 7%.

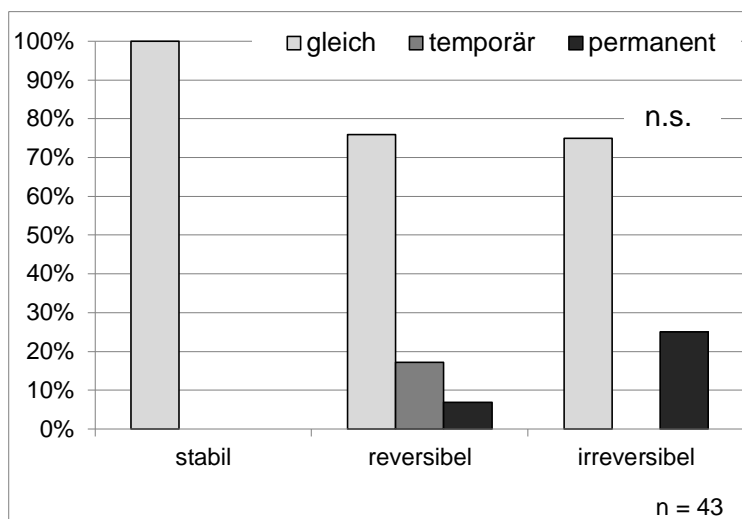


Abbildung 3.19 – Defizite in Abhängigkeit von der Stabilität der Ableitungen in Bezug auf Abfälle >50%

Aufgrund dieser Feststellungen erscheint eine weitergehende Betrachtung der Abfälle größer 25% als nicht sinnvoll. Daher beschränkt sich der folgende Abschnitt auf die beiden anderen Grenzwerte von 50 und 80%. Abbildung 3.19 zeigt die postoperativen Defizite in Abhängigkeit von der Stabilität der Ableitungen in Bezug auf Abfälle um mehr als 50%. Man erkennt, dass bei durchwegs

stabilen Ableitungen bei allen Patienten in der Nachsorge gleiche Beschwerden festgestellt werden konnten. Das schließt auch im Vergleich zu den präoperativen Defiziten verbesserte Defizite ein. Bei den reversiblen Abfällen, welche sich bis zum Schluss der Dura Mater wieder erholt hatten, war der postoperative motorische Status der Patienten in knapp 76%

ebenso mit „gleich“ zu bewerten. Nur 17% der Fälle wurden in der Defizitklassifizierung als

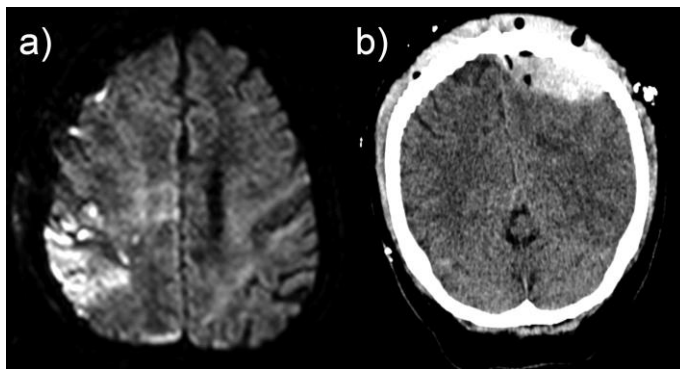


Abbildung 3.20 -  
a) cMRT mit ischämischer Läsion zentral rechts  
b) cCT mit linksfrontaler Einblutung

„temporär“ eingestuft. Von Interesse sind hier allerdings vor allem die als „permanentes Defizit“ eingeordneten Fälle (7%; zwei Fälle). Die Ableitung der MEPs hatte sich während der Operation wieder normalisiert, dennoch konnte auch noch in der Nachsorgeuntersuchung ein bleibendes Defizit festgestellt werden. Bei der genaueren Betrachtung dieser zwei Patienten stellte man jedoch fest, dass

es bei beiden zu postoperativen Komplikationen gekommen war, welche eine Erklärung für den bleibenden Schaden lieferten. Einer der Patienten erlitt eine postoperative Blutung (Abbildung 20 b). Der andere zeigte direkt nach der Operation keine Verschlechterung der Defizite, entwickelte allerdings im Verlauf eine neue hochgradige Parese des linken Armes. Die Ursache ließ sich über eine MRT-Aufnahme klären, in der sich eine ischämische Läsion im präzentralen Gyrus herausstellte (Abbildung 20 a). Die intraoperativ reversiblen Amplitudenabfälle führten also bei allen Patienten ohne sekundäre Ereignisse zu keinen persistierenden motorischen Defiziten. Bei den irreversiblen Abfällen stellte man in 25% der Fälle ein permanentes postoperatives Defizit fest; gleiche Defizite traten zu 75% auf und temporäre Defizite konnten nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass größere Stabilität des Monitorings mit einem besseren postoperativen motorischen Status korreliert. Definiert man daher auf Grundlage der Daten einen irreversiblen Amplitudenabfall, welcher ein permanentes Defizit nach sich zieht als richtig positiv, ergeben sich folgende Konstellationen, die in Tabelle 3.1 ersichtlich sind.

|   | Permanentes Defizit | Temporäres/gleiches Defizit |
|---|---------------------|-----------------------------|
| <b>Amplitudenabfall<br/>irreversibel</b>      | richtig positiv     | falsch positiv              |
| <b>Amplitudenabfall<br/>reversibel/stabil</b> | falsch negativ      | richtig negativ             |

Tabelle 3.1 - Monitoring Ergebnis in Abhängigkeit von Stabilität und Defizit

Vor allem die falsch negativen Ergebnisse sind von entscheidender Bedeutung, weil die Sensitivität des IOM möglichst hoch sein soll: permanente Defizite sollten auf jeden Fall erkannt werden. In der Studie gab es somit definitionsgemäß nur zwei falsch negative Fälle: nämlich jene, bei denen im Monitoring ein reversibler Amplitudenabfall vorlag, die aber trotzdem ein permanentes Defizit davontrugen. Wie jedoch oben erläutert, konnte das Defizit dieser beiden Patienten auf postoperative Komplikationen zurückgeführt werden, weswegen sie in Bezug auf das IOM nicht als falsch negativ eingestuft werden konnten. Es konnten also keine echt falsch negativen Fälle beobachtet werden. Dahingegen wurden viele falsch positive Monitoring-Ergebnisse beobachtet. Insgesamt sechs Patienten mit irreversiblen Amplitudenabfällen hatten postoperativ das gleiche oder nur ein temporäres Defizit. Ist also die Sensitivität sehr hoch, so stellt sich die Spezifität des Monitorings als weniger gut heraus (Tabelle 3.2).

|   | Permanentes Defizit | Temporäres/gleiches Defizit | Gesamt |
|---|---------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Amplitudenabfall irreversibel</b>      | 2                   | 6                           | 8      |
| <b>Amplitudenabfall reversibel/stabil</b> | 0                   | 33                          | 33     |
| <b>Gesamt</b>                             | 2                   | 39                          |        |
|   | Sensitivität: 100%  | Spezifität: 85%             |        |

Tabelle 3.2 - Spezifität und Sensitivität bei den Abfällen >50%

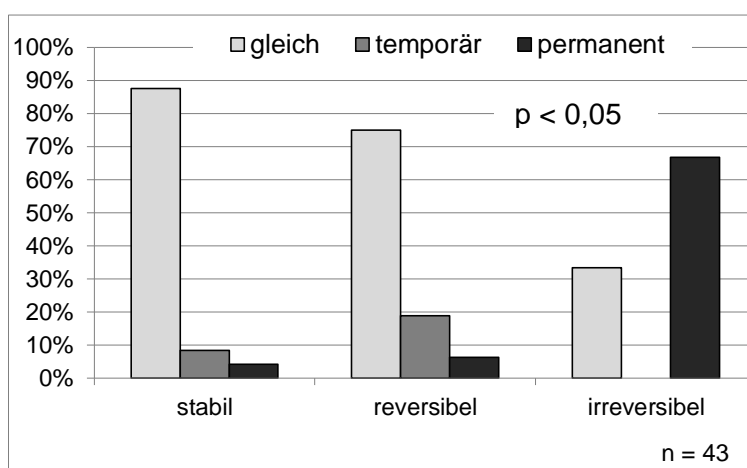


Abbildung 3.21 – Defizite in Abhängigkeit von der Stabilität der Ableitungen in Bezug auf Abfälle >80%

Die Untersuchung der Abfälle um mehr als 80% ergab ein ähnliches Bild (Abbildung 3.21). Es traten auch hier zwei falsch negative Ergebnisse auf – im einen Fall bei den stabilen Ableitungen und im anderen Fall bei den reversiblen Amplitudenabfällen.

Beide konnten genauso wie bei den 50%-Abfällen

sekundären Ereignissen zugeordnet werden. Es handelte sich hierbei jeweils um Nachblutungen. Festzustellen war dennoch, dass sich die Anzahl der falsch positiven Fälle wesentlich geringer darstellte als im obigen Fall. So konnte nur ein Patient mit falsch

positivem Monitoring nachgewiesen werden. Damit war hier neben der hohen Sensitivität auch eine hohe Spezifität zu verzeichnen ( Tabelle 3.3).

|   | Permanentes Defizit | Temporäres/gleiches Defizit | Gesamt |
|---|---------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Amplitudenabfall irreversibel</b>      | 2                   | 1                           | 3      |
| <b>Amplitudenabfall reversibel/stabil</b> | 0                   | 38                          | 38     |
| <b>Gesamt</b>                             | 2                   | 39                          |        |
|   | Sensitivität : 100% | Spezifität: 97%             |        |

Tabelle 3.3 - Spezifität und Sensitivität bei Abfällen >80%

Unter Einbeziehung der erwähnten Daten erscheint es sinnvoll, die Toleranzgrenze der Amplitudenabfälle nicht zu niedrig anzusetzen. Erst höhere Grenzwerte erlauben es, vernünftige Aussagen über den postoperativen motorischen Status der Patienten machen zu können. Daneben kommt es vor allem auf die Stabilität der Ableitungen an – und dabei in überdurchschnittlichem Maß auf die Frage, ob die Amplitudenabfälle reversiblen oder irreversiblen Charakter haben.

### 3.2.4 Falsch positives Monitoring und Resttumor

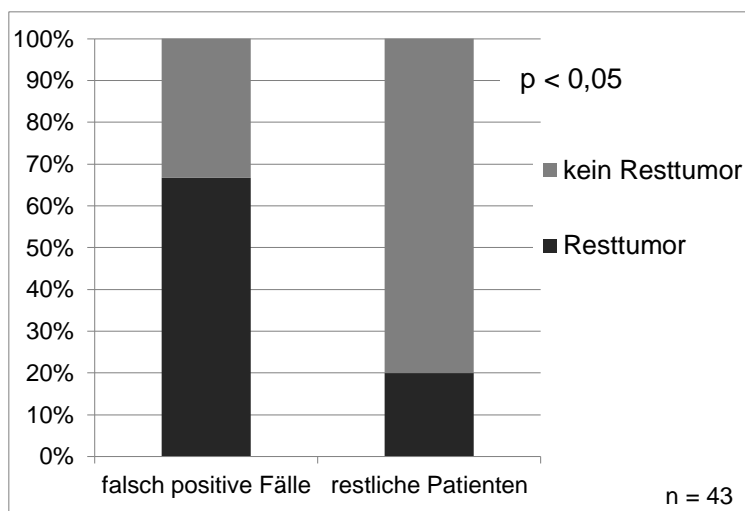


Abbildung 3.22 - Resttumor in Bezug auf falsch positive Fälle und die restlichen Patienten bei Abfällen >50%

Es konnte festgestellt werden, dass die falsch positiven Fälle ein signifikant höheres Risiko ( $p = 0,0293$ ) als die restlichen Patienten besaßen, in der postoperativen MRT-Aufnahme einen Resttumor aufzuweisen. Dies galt für die Untersuchung der Amplitudenabfälle um mehr als 50%. Die Patienten mit falsch positiven Monitoringergebnissen wiesen in zwei Dritteln der Fälle Tumorrreste auf. Bei den

restlichen Patienten war dies nur in einem Fünftel der Fall (Abbildung 3.22).

### 3.2.5 Vergleich des Monitorings bei Metastasen und Gliomen

In einer vergleichbaren Studie von Krieg et al. wurde das intraoperative motorische Neuromonitoring bei der Resektion von Gliomen untersucht (43). Die Gliom-Studie umfasste 112 Patienten. Auf Grundlage der vorhandenen Daten soll im Folgenden das IOM bei Metastasen mit dem IOM bei Gliomen hinsichtlich verschiedener Parameter verglichen werden.

#### 3.2.5.1 Resektionsausmaß

Vergleicht man das Resektionsausmaß zwischen beiden Studien, so fällt auf, dass in der Metastasen-Gruppe signifikant häufiger ( $p = 0,0013$ ) als in der Gliom-Gruppe eine makroskopische Totalresektion vorlag (Abbildung 3.23). Lag der Anteil der Totalresektionen in der Metastasenstudie bei über 90%, so konnte diese Quote bei den Gliomen nur auf gut

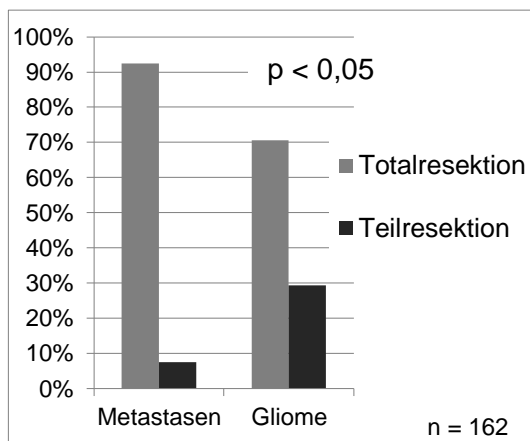


Abbildung 3.23 – Intraoperatives Resektionsausmaß in der Metastasen- und Gliom-Studie

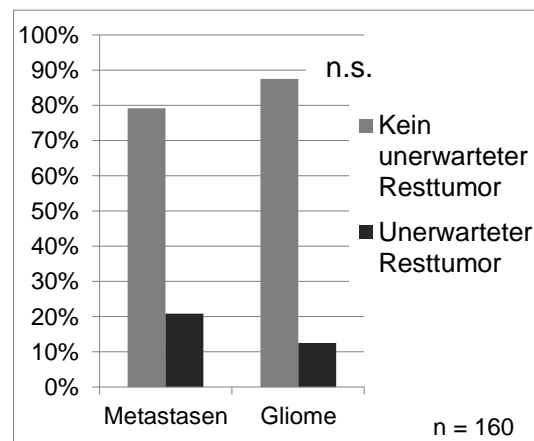


Abbildung 3.24 - Unerwarteter Resttumor in der postoperativen MRT in der Metastasen- und Gliom-Studie

70% beziffert werden. Andererseits gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den unerwarteten Resttumoren in der postoperativen MRT (Abbildung 3.24; 21% versus 13%). Das zeigt, dass die Metastasen im Gegensatz zu den Gliomen zwar intraoperativ als gut resezierbar gelten, es dennoch mindestens genauso viele Fälle mit unerwartetem Resttumor gibt. Auch dieser Befund stützt wiederum die These, dass Metastasen eine Mikroinvasivität besitzen. Gliome hingegen werden schon während der Operationen als deutlich invasiver und schwerer zu resezieren angesehen.

#### 3.2.5.2 Präoperative Defizite und Defizite in der Nachsorgeuntersuchung

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gliom- und den Metastasen-Patienten stellte sich bei der Analyse der präoperativen motorischen Defizite heraus ( $p = 0,0015$ ). In der Metastasengruppe traten bei 57%, bei den Gliomen nur bei 31% der Fälle motorische Ausfälle auf (Abbildung 3.25). Direkt postoperativ konnte bei den Resektionen der

Metastasen signifikant häufiger eine Besserung der Defizite festgestellt werden ( $p = 0,0020$ ; Abbildung 3.26). In Bezug auf die Defizite, die in der Nachsorgeuntersuchung vorlagen, glichen sich jedoch beide Gruppen wieder an. Sowohl permanente, als auch temporäre und konstante Defizite konnten in ähnlicher Häufigkeit festgestellt werden (Abbildung 3.27). Der grundsätzliche Unterschied zwischen beiden Tumoren liegt also darin, dass bei Metastasen präoperativ häufiger Defizite beobachtet werden können. Die Sicherheit der Resektionen ist in beiden Fällen auf einem ähnlich hohen Niveau, denn postoperativ werden nur in wenigen Fällen Verschlechterungen der Defizite beobachtet.

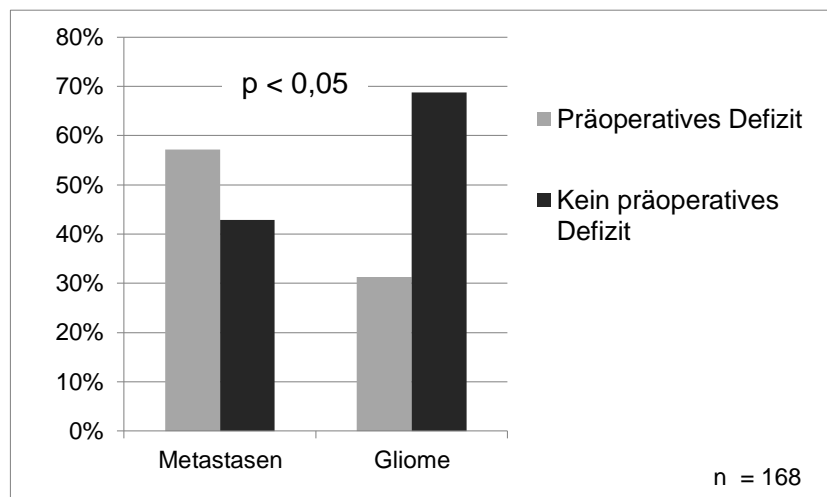


Abbildung 3.25 - Präoperative Defizite in der Metastasen- und Gliom-Studie

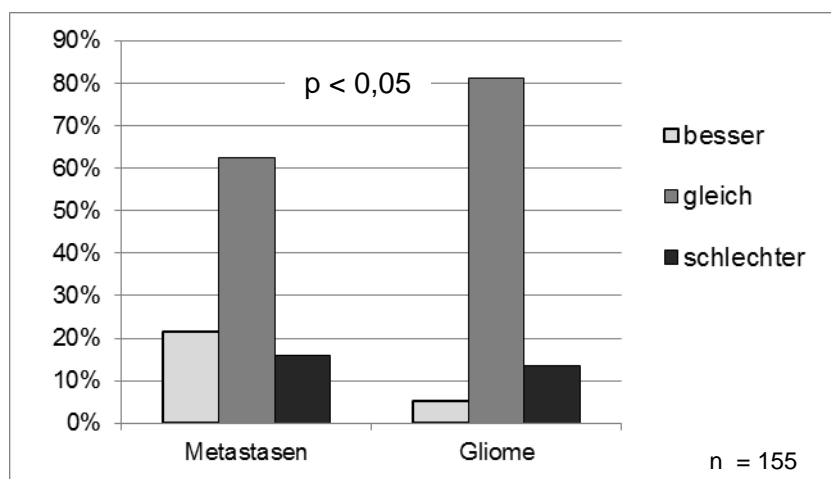


Abbildung 3.26 - Direktes postoperatives Defizit in der Metastasen- und Gliom-Studie



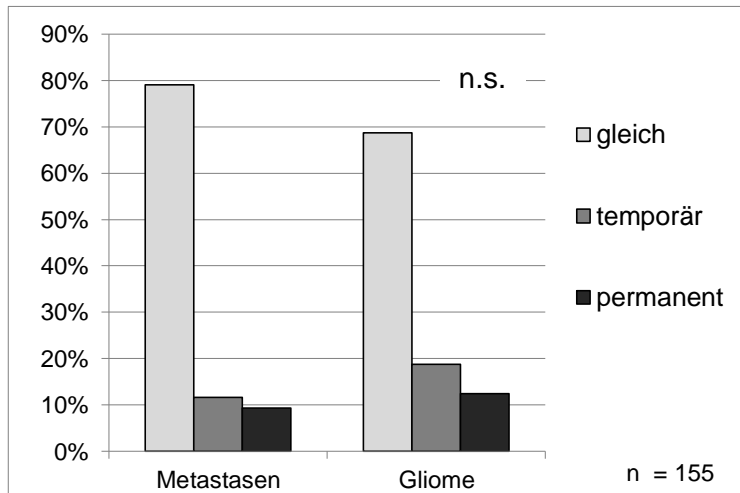


Abbildung 3.27 - Defizite in der Nachsorge in der Metastasen- und Gliom-Studie

### 3.2.5.3 Intraoperative Stabilität der MEP-Ableitung

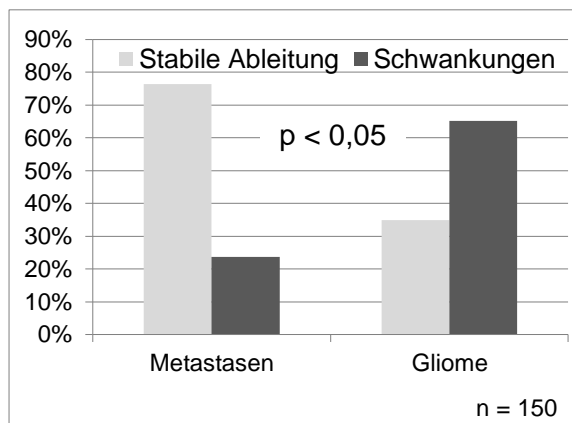


Abbildung 3.28 - Stabilität der MEP-Ableitungen laut OP-Bericht in der Metastasen- und Gliom-Studie

In der Metastasen-Studie wurde vom Chirurgen signifikant häufiger eine stabile MEP-Ableitung angegeben als bei den Gliomen ( $p < 0,0001$ ). Bei der Metastasenresektion wurde die Ableitung in 76% der Fälle als stabil angesehen, bei den Gliomen nur in 35% der Fälle (Abbildung 3.28). Deswegen lag der Anteil der Operationsabbrüche und -pausen aufgrund von Amplitudenabfällen bei den Metastasen auch deutlich niedriger als bei den Gliomresektionen. Dennoch zeigte die

Auswertung der MEP-Kurven, dass auch bei den Metastasen in nur wenigen Fällen eine wirklich stabile Ableitung vorlag (3.2.3). Erst bei den Abfällen um mehr als 80% war die Ableitung in über 50% der Fälle stabil. Daran erkennt man, dass in der Operationsroutine nur sehr hohe Abfälle als potentiell gefährlich und instabil angesehen werden.

### 3.2.5.4 Zuverlässigkeit des IOM

Im Hinblick auf die Zuverlässigkeit des kontinuierlichen MEP-Monitorings zeigten beide

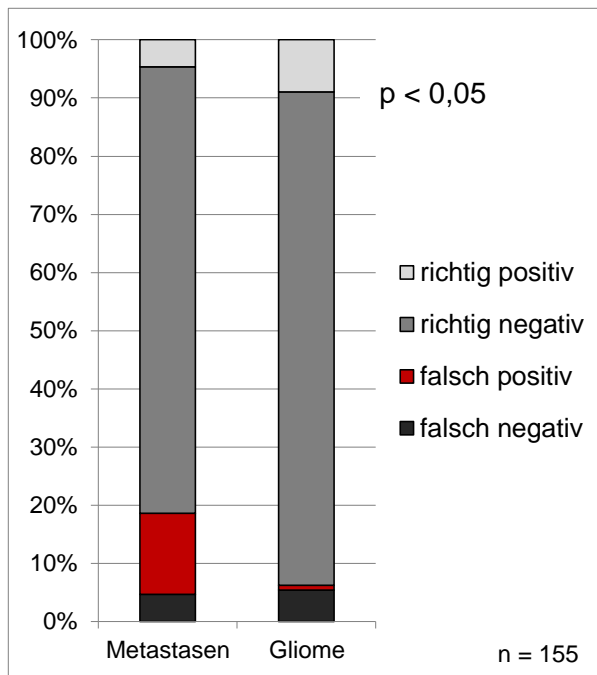


Abbildung 3.29 - Zuverlässigkeit des IOM in der Metastasen- und Gliom-Studie

Studien ähnliche Ergebnisse (Abbildung 3.29). Verglichen wurden dazu Amplitudenabfälle um mehr als 50%. Insbesondere der Anteil der richtig positiven und der richtig negativen Fälle war vergleichbar. Ebenso konnte das Auftreten von falsch negativen Fällen auch in der Gliom-Studie auf sekundäre postoperative Ereignisse zurückgeführt werden (43). Der deutlichste Unterschied allerdings zeigte sich bei der Betrachtung der falsch positiven Fälle ( $p = 0,0057$ ). Diese fanden sich in der Gliom-Studie zu 1%; in der Metastasen-Studie waren 14% der IOM-Fälle falsch positiv.

Grundsätzlich stellte sich jedoch in beiden Studien heraus, dass das IOM bei der Resektion von intrazerebralen Metastasen und Gliomen als sehr zuverlässig angesehen werden kann. Mit hoher Sensitivität werden neue postoperative motorische Defizite aufgedeckt, da in beiden Studien die falsch negativen Fälle auf sekundäre Ereignisse zurückgeführt werden konnten. Dennoch war das Monitoring bei den Gliomen deutlich genauer, was vor allem an den viel seltener aufgetretenen falsch positiven Fällen lag. Dadurch konnte man in der Gliomstudie neben der sehr hohen Sensitivität auch eine hohe Spezifität nachweisen, was im Fall der Metastasen nicht gelang.

### 3.2.6 Überleben mit und ohne Monitoring

Bei der Analyse der Überlebenszeiten mittels einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse konnte zwischen der Monitoring- und der Nicht-Monitoring-Gruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 3.30).

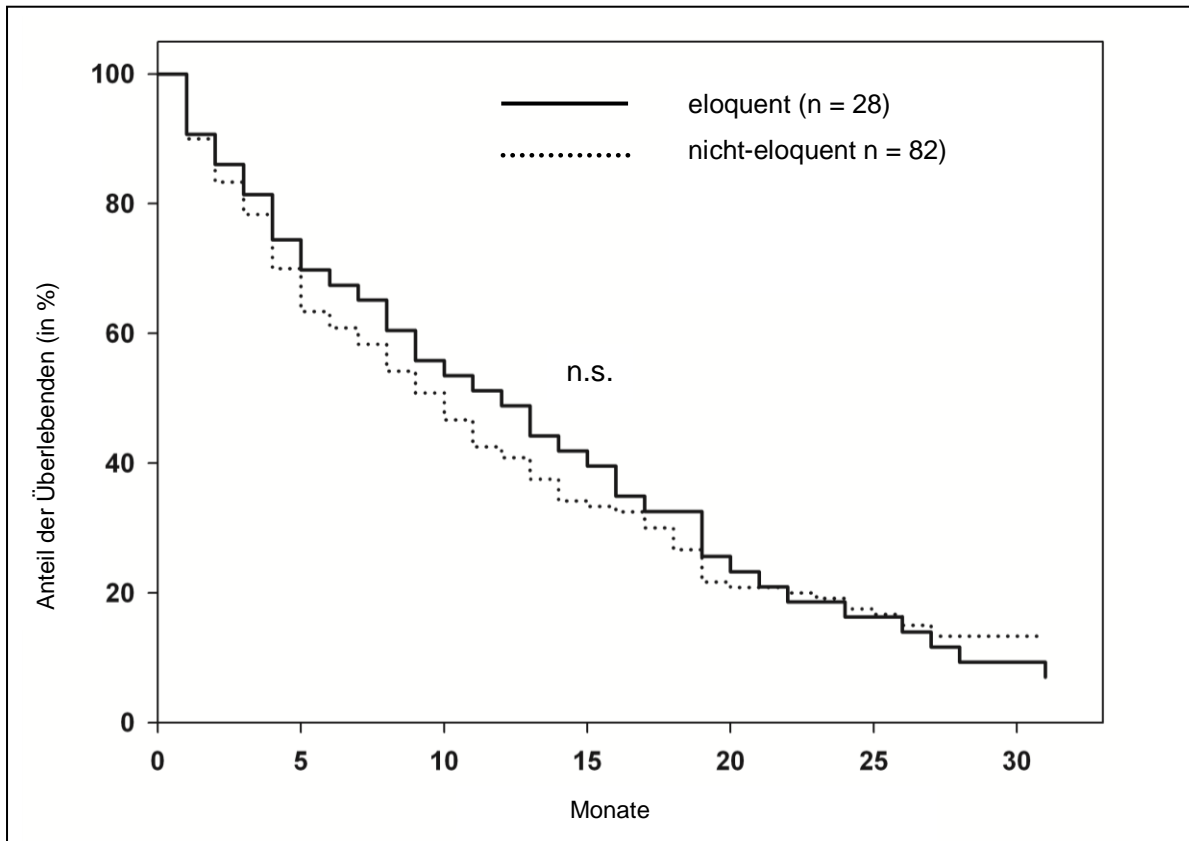


Abbildung 3.30 - Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Vergleich der Monitoring- und Nicht-Monitoring-Gruppe

Insgesamt erkennt man allerdings, dass Patienten mit zerebral metastasierten Karzinomen eine sehr schlechte Prognose haben. Das 12-Monats-Überleben liegt in der Monitoring-Gruppe bei 49% und in der Nicht-Monitoring-Gruppe bei 41%. Ein mittleres Überleben von  $8,3 \pm 7,1$  Monaten in der Monitoring-Gruppe und  $7,9 \pm 8,2$  Monaten in der Nicht-Monitoring-Gruppe spiegelt diese schlechte Prognose ebenfalls wider (Abbildung 3.31). Die medianen Überlebenszeiten geben ein noch deutlicheres Bild ab, weil Langzeitüberlebende nicht so stark ins Gewicht fallen. In der eloquenten Gruppe beträgt die mediane Überlebenszeit 6,0 Monate, in der nicht-eloquenten 4,9 Monate (Abbildung 3.31).

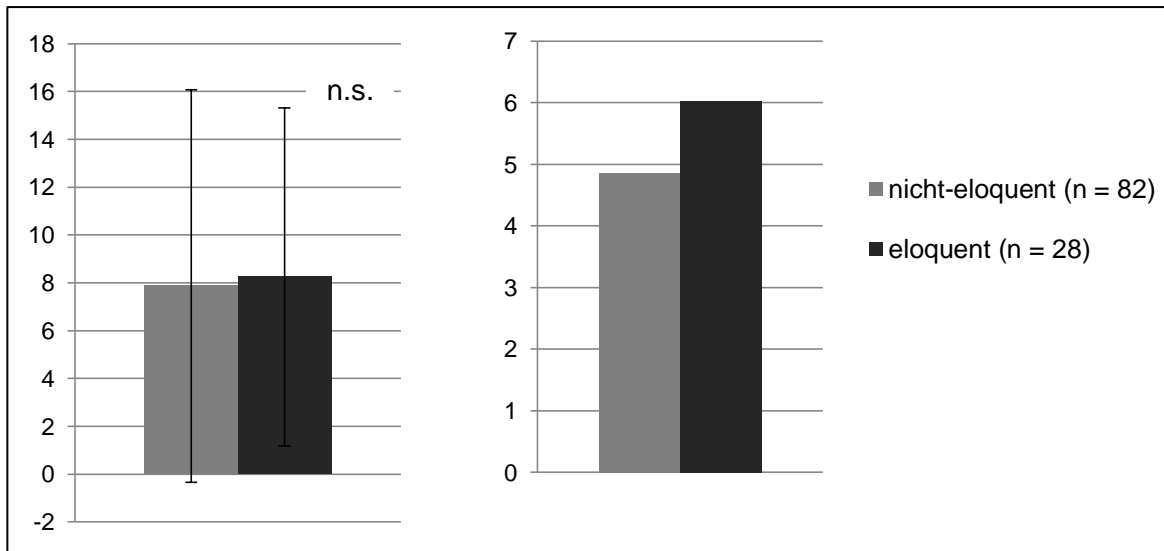


Abbildung 3.31 - Mittlere Überlebenszeiten (links) und medianes Überleben (rechts; jeweils in Monaten) in der Monitoring- und Nicht-Monitoring-Gruppe

## 4 DISKUSSION

---

### 4.1 Epidemiologie

Die drei häufigsten Primärkarzinome der intrazerebralen Metastasen waren das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Maligne Melanom. Ungefähr 60% aller untersuchten Patienten litten unter einem dieser drei Malignome. Das deckt sich sehr gut mit Daten aus der Literatur. Im Allgemeinen ist von circa zwei Dritteln aller Hirnmetastasen zu erwarten, dass ihnen einer der drei genannten Primärherde zugrunde liegt (49, 68, 83).

Das mediane Alter, welches knapp 63 Jahre betrug, ist ebenso als typisch anzusehen. Sawaya et al. beschreiben die höchste Inzidenz im Alter von 55 bis 65 Jahren (68, 83).

Es lässt sich also feststellen, dass die untersuchte Patientenpopulation die aus der Literatur bekannten Merkmale aufweist und damit repräsentative Ergebnisse liefert.

### 4.2 Bewertung der intrazerebralen Metastasen Chirurgie

#### 4.2.1 RPA-Score

Bei der Untersuchung des RPA-Scores stellte sich heraus, dass vor allem in Klasse 3 eingestufte Patienten ein höheres Risiko haben, postoperativ bleibende Defizite zu entwickeln. Wichtigster Unterschied zwischen Klasse 3 und Klasse 1 beziehungsweise 2 ist der KPS. In Klasse 3 ist dieser als unter 70% definiert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass postoperative Defizite stark vom präoperativen Allgemeinzustand der Patienten abhängen. Je schlechter sich dieser darstellt, desto wahrscheinlicher ist es, dass Patienten postoperativ neue und vor allem auch permanente Defizite erleiden. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wider, die bei der Indikationsstellung zur neurochirurgischen Resektion einen guten Allgemeinzustand als Voraussetzung fordern (16). Auch Eichler et al. kommen in einem Review zu dem Schluss, dass bei einem KPS unter 70% keine Operation mehr angestrebt werden sollte. Stattdessen sollte dann eine WBRT favorisiert werden (21). Andere, wie Caroli et al. (12), sehen die Resektion gerade bei RPA-Klasse-3-Patienten als sinnvoll an. Speziell für Patienten, die aufgrund einer Hirndrucksymptomatik einen schlechten KPS aufweisen, sollte die Operation stark in Erwägung gezogen werden.

In Bezug auf den RPA-Score ist die Erkenntnis neu, dass dieser offensichtlich nicht nur einen prognostischen Index für das Überleben der Patienten darstellt, sondern darüber hinaus auch als Kriterium bei der Indikationsstellung zur Resektion zerebraler Metastasen herangezogen werden kann. Dieser Zusammenhang wurde bis dato nicht untersucht. Allerdings sollte man die Ergebnisse aufgrund der Methodik kritisch diskutieren: die

retrospektive Einordnung der Patienten in RPA-Klassen kann sicherlich Ungenauigkeiten aufweisen. Hierbei ist beispielsweise an fehlende Informationen zu extrakraniellen Tumormanifestationen oder fehlende genaue Auskünfte zum KPS zu denken. Daher wäre es sinnvoll prospektive Studien zu veranlassen, die diese Informationsbias nicht aufweisen und genauere Daten liefern. Trotzdem wurde die Zuordnung der Patienten zu den RPA-Klassen sorgfältig geprüft und alle zur Verfügung stehenden Daten und Dokumentationen mit einbezogen, wodurch die Fehlerquote sicherlich niedrig gehalten werden konnte.

Zusammenfassend sollte also aufgrund der Datenlage die Operationsindikation bei RPA-Klasse-3-Patienten vorsichtig gestellt werden. Wichtig ist hierbei eine Abwägung, ob durch die Resektion der Hirndruck signifikant gesenkt oder Paresen gemildert und damit der KPS gesteigert werden kann. Kann davon ausgegangen werden, dass der KPS nicht aufgrund eines erhöhten intrazerebralen Druckes erniedrigt ist, dann ist die Operation wegen des signifikant vergrößerten Risikos für postoperative neue Defizite eher nicht angezeigt.

#### **4.2.2 Präoperative Therapie**

Die präoperative Bestrahlung des Neurokraniums erwies sich im Gegensatz zur präoperativen Chemotherapie als ein wichtiger Risikofaktor für neue postoperative Defizite. Eine chirurgische Resektion von zerebralen Metastasen sollte im Falle einer vorhergehenden Radiatio also einer besonders sorgfältigen Indikationsstellung unterzogen werden. Dennoch fordern Kano et al. auch bei schon erfolgter Bestrahlung, die Resektion in Erwägung zu ziehen, vor allem dann, wenn das Tumolvolumen Auswirkungen auf den klinischen Zustand des Patienten hat (34, 77). Durch das resezierte Volumen nehmen Masseneffekte ab und klinische Ausfallerscheinungen können somit verbessert werden.

Trotzdem sollte die Vorbestrahlung als Risikofaktor immer mit bedacht werden. Präoperativ stattgefundene Chemotherapien hingegen müssen bei der Entscheidungsfindung zur Operation nicht in besonderem Maße beachtet werden.

#### **4.2.3 Größe und Lokalisation der Metastasen**

Bei der Untersuchung der Größe der Läsionen stellte sich heraus, dass diese keinen Risikofaktor für neue postoperative Defizite darstellt. Da die chirurgische Resektion vor allem auch bei großen Läsionen eine wichtige Rolle spielt, kann aufgrund der erhobenen Daten weiterhin nicht davon abgeraten werden, diese operativ zu behandeln. Für die Entscheidung pro oder kontra Operation sollten weiterhin andere Faktoren als die Größe der Läsion im Vordergrund stehen.

Dahingegen war die Lokalisation erwartungsgemäß ein signifikanter Einflussfaktor auf neue postoperative motorische Defizite. Je näher die Läsionen an motorisch eloquenten Arealen lagen, desto häufiger traten nach der Resektion neue motorische Defizite auf.

#### **4.2.4 Postoperatives Ergebnis**

Nur in durchschnittlich 17% der Fälle trat eine postoperative Verschlechterung der Defizite auf. In 19% der Fälle trat sogar eine Besserung ein. Man kann also davon ausgehen, dass die Resektion eine gute Therapieoption darstellt. In einer kleineren Studie stellten Walter et al. ähnlich gute Ergebnisse für die operative Therapie fest (87). So litten nur drei der 20 Patienten (15%) unter neuen postoperativen motorischen Defiziten, was sich gut mit den in dieser Studie erhobenen Daten deckt. Zudem konnte in der Studie von Walter et al. festgestellt werden, dass nur bei einem Patient ein permanentes Defizit bestehen blieb. Auch Paek et al. konnten gute postoperative Ergebnisse feststellen (57). Sie untersuchten ebenfalls motorisch eloquent oder in der Nähe von motorisch eloquenten Arealen gelegene Metastasen. In ihrer 208 Patienten umfassenden Studie konnte ebenfalls für ein Drittel der Patienten eine Verbesserung ihrer Defizite festgestellt werden. Verschlechterungen hingegen traten in ihrer Patientenpopulation nur in knapp 8% auf, was aber darauf zurückzuführen ist, dass sie primär den KPS untersuchten. So können leicht verschlimmerte Defizite dennoch dem gleichen KPS-Wert zugeordnet werden und tauchen in der Statistik nicht als Verschlechterung auf. In einer Studie von Tan et al. konnten sogar noch bessere Werte für den postoperativen motorischen Status der Patienten ermittelt werden (80). Bei ihnen konnte in 70% der Fälle eine Verbesserung der Symptome erreicht werden. Allerdings schloss die Studie jede Art von Metastasen ein, also auch solche, die in unkritischen Arealen lagen.

Darüber hinaus konnten auch Studien zu motorisch eloquent gelegenen Gliomen sehr ähnliche Zahlen ermitteln (36, 43, 50, 51).

Demzufolge kann man aufgrund der Datenlage davon ausgehen, dass die Metastasenresektion unabhängig von möglichen Überlebensvorteilen in sehr vielen Fällen eine sinnvolle Therapie darstellt. Die deutliche Steigerung der Lebensqualität spricht dafür, die Operation bei dem dafür in Frage kommenden Patientenkollektiv durchzuführen.

#### **4.2.5 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass die Resektion von intrazerebralen Metastasen weiterhin einen wichtigen Stellenwert im Therapieregime haben sollte. Insbesondere die hohen Raten an Defizitreduktionen bei gleichzeitig wenigen Fällen mit Verschlechterungen zeigen, dass die Metastasenresektion eine sichere Therapieform darstellt, bei der der Nutzen das Risiko von neuen Defiziten übersteigt. Werden bei der Indikationsstellung zudem wichtige Risikofaktoren wie die RPA-Klasse 3, der Zustand nach Radiotherapie und gefährliche Lokalisationen bedacht, kann die Risiko-Nutzen-Ratio weiter verbessert werden.

## **4.3 Prognose und prognostische Scores**

### **4.3.1 Überleben**

In der vorliegenden Studie betrug das mittlere Überleben 7,9 Monate in der Nicht-Monitoring-Gruppe beziehungsweise 8,3 Monate in der Monitoring-Gruppe. Die medianen Überlebenszeiten von 4,9 respektive 6,0 Monaten decken sich gut mit Daten aus der Literatur. Gaspar et al. geben mediane Überlebenszeiten von 2,3 Monaten für RPA-Klasse 1, 4,2 Monaten für RPA-Klasse 2 und 7,1 Monaten für RPA-Klasse 3 an (28). Sowohl Fidler et al. als auch Villà et al. kommen zu dem Schluss, dass das Auftreten von Gehirnmetastasen ohne Behandlung mit einem medianen Überleben von zwei Monaten und mit Behandlung mit einem medianen Überleben von vier bis sechs Monaten einhergeht (24, 85). Diese Daten passen sehr gut zu den in der vorliegenden Studie ermittelten. Leider muss trotz bestmöglicher Behandlung also immer noch von sehr schlechten Überlebenszahlen ausgegangen werden. Die Resektion ist in erster Linie sicherlich deswegen indiziert, weil sie die Beschwerden der Patienten lindern kann. Zwar kann eine Behandlung das Überleben von zwei Monaten auf bis zu sechs Monate verlängern, dennoch ist derzeit die längerfristige Remission immer noch nicht der Regelfall.

### **4.3.2 Prognose bei mehreren intrazerebralen Metastasen**

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben der Patienten mit einer Metastase und mit mehr als einer Metastase festgestellt werden. In der Literatur findet sich ein zweigeteiltes Bild. Einige Studien halten die Anzahl der intrazerebralen Focales als prognostischen Faktor für irrelevant. Zu diesem Schluss kommen unter anderem Gaspar et al., Schmoll et al. und Nieder et al. (28, 55, 72). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Behandlung von Hirnmetastasen beschreiben hingegen singuläre Metastasen als Prädiktor für ein längeres Überleben (16). Des Weiteren ist die Anzahl der zerebralen Metastasen in den Prognosescores von Weltmann et al. und Sperduto et al. ein Klassifizierungskriterium – mehr zerebrale Metastasen führen zur Einordnung in eine Gruppe mit schlechterer Prognose (74, 88). Allerdings differenzieren Sperduto et al. in einer späteren Veröffentlichung zwischen den Primärerkrankungen. So sehen sie beim Bronchialkarzinom, beim Malignen Melanom und beim Nierenzellkarzinom die zerebrale Metastasenanzahl als prognostisch relevant an, während dies beispielsweise für das Mammakarzinom nicht gilt (75).

Alles in allem gibt es also durchaus kontroverse Sichtweisen, was die Abhängigkeit des Überlebens von der Anzahl der zerebralen Focales anbelangt. Weitere Studien oder Metaanalysen zu diesem Thema könnten sicherlich helfen, eine eindeutigere Datenlage zu generieren.



### 4.3.3 RPA-Score

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss der RPA-Klasse auf das mittlere Überleben der Patienten ermittelt werden. In den Arbeiten von Gaspar et al. zeigte sich stets ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen allen drei Gruppen. In ihrer ersten großen Studie ermittelten sie mediane Überlebenszeiten von 7,1 Monaten, 4,2 Monaten und 2,3 Monaten für die drei Gruppen (28). In einer späteren Studie konnten sie die Daten für Klasse 1 und 2 validieren (6,2 Monate; 3,8 Monate) (29). Ein Grund für den in dieser Studie nicht signifikanten Überlebensunterschied ist allerdings sicherlich die zu geringe Patientenzahl. Während Gaspar et al. 1200 Patienten in ihrer ersten großen Studie respektive 445 Patienten in der zweiten untersuchten, konnten in dieser Studie nur 120 Überlebensdaten in der Nicht-Monitoring-Gruppe und 45 in der Monitoring-Gruppe ausgewertet werden. Des Weiteren muss sicherlich die Methodik kritisch diskutiert werden: Auch hier spielt die retrospektive Zuordnung der Patienten zu einer RPA-Klasse – wie schon in 4.2.1 geschildert – sicherlich eine Rolle.

In der vorliegenden Studie scheinen lediglich Patienten der Klasse 3 eine höhere Mortalität aufzuweisen. Ähnlich wie bei der Untersuchung der postoperativen Defizite (4.2.1) ergab sich hier also vor allem für Patienten der Klasse 3 gegenüber denen der Klasse 1 und 2 eine schlechtere Prognose. Betrachtet man den grundlegenden Unterschied zwischen den Klassen fällt auf, dass sich Klasse 1 und 2 vor allem in Bezug auf den KPS von Klasse 3 abgrenzen. Hieraus lässt sich also ableiten, dass gerade der KPS eine Rolle in der Prognostik sowohl des Überlebens als auch des postoperativen motorischen Defizits hat. Dafür sprechen auch Daten aus der Literatur. Alle wichtigen publizierten prognostischen Scores weisen als zentrales Merkmal die Einteilung der Patienten nach dem KPS auf. So taucht der KPS in den Arbeiten zu Prognosescores von Lagerwaard et al. (44), Weltmann et al. (SIR) (88), Lorenzini et al. (BSBM) (48), Rades et al. (63) und Sperduto et al. (GPA) (74) auf. Gerade das GPA von Sperduto et al. gibt wie der RPA-Score einen KPS-Wert von kleiner als 70% als Kennzeichen für die prognostisch schlechteste Gruppe an.

Dennoch finden sich in der Literatur auch andere Daten. So beschrieben Tendulkar et al., dass vor allem Klasse-1-Patienten eine überaus gute Prognose haben (medianes Überleben: 21,4 Monate). Dahingegen fanden sie sowohl für Klasse-2- als auch Klasse-3-Patienten mit circa 9 Monaten ähnliche Überlebenszahlen (82). Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass sie ausschließlich Patienten mit einer Gehirnmastase in die Studie aufgenommen hatten, was die Vergleichbarkeit zu einem Patientenkollektiv mit variierender Metastasenanzahl beeinflusst.

Trotzdem kann der RPA-Score alles in allem als sinnvolles Instrument empfohlen werden, die Prognose bei Patienten mit intrazerebralen Metastasen einzuschätzen. Dabei zeigt sich

in der Zusammenschau der derzeitigen Datenlage vor allem der KPS als entscheidendes Kriterium.

## **4.4 Infiltrativität von Metastasen**

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Datenauswertung ist die hohe Zahl an unerwarteten Resttumoren, die in der postoperativen MRT gefunden wurden. Intraoperativ stellten sich diese kleinen Ausläufer in der Resektionshöhle nicht dar und konnten somit nicht entfernt werden. In über 20% der Fälle gab der Chirurg eine Totalresektion an, dennoch fand man auf den postoperativen MRT-Bildern kontrastmittelanreichernde Strukturen. Diese erstaunliche Diskrepanz gibt Hinweise darauf, dass Metastasen eine deutliche mikroskopische Infiltrativität zeigen. Diese Tatsache ist erstaunlich, da Hirnmetastasen – im Gegensatz zu beispielsweise Gliomen – noch bis vor einigen Jahren als nicht infiltrativ angesehen wurden. Man beschrieb sie als umschriebene, abgekapselte Läsionen, die nicht zu Mikroinvasivität neigen (68). Auch Johnson et al. erwähnen noch im Jahr 2009 die „scharfe Grenze zwischen der Metastase und dem Gehirngewebe“ (33). Dennoch ist von Ausnahmen die Rede. So kämen beim SCLC und beim Malignen Melanom Gewebsinvasionen von einzelnen Zellen vor. Auch in den Jahren zuvor gab es schon Hinweise auf eine erhöhte mikroskopische Infiltrativität von Hirnfiliae. Neves et al. sprechen gar von einem „pseudogliomatösen Wachstum“ (54). Auch eine weitere Studie von Baumert et al. konnte zeigen, dass bei Hirnmetastasen eine hohe Rate an Infiltrativität vorliegt (6). Sie ist jedoch abhängig von der Art des Primarius: In der Studie konnte beim NSCLC am häufigsten (in 70% der Fälle) Mikroinfiltrativität nachgewiesen werden. Trat eine Infiltration des umgebenden Gewebes auf, konnte das SCLC als am Aggressivsten eingestuft werden. Insgesamt kommen also alle neueren Studien zu dem Schluss, dass Hirnmetastasen nicht wie ursprünglich angenommen abgekapselte Läsionen darstellen, sondern, dass sie vielmehr deutliche Infiltrativität zeigen. Zur genaueren Klärung sind in Zukunft noch weitere – vor allem auch experimentelle – Studien erforderlich.

## **4.5 Bewertung des IOM**

### **4.5.1 Methodik**

In dieser Studie lag die Erfolgsrate des MEP-Monitorings – das heißt, der Anteil der Fälle, in denen erfolgreich ein Muskelpotential abgeleitet werden konnte – bei 93%, was gut mit Daten anderer Untersuchungen vereinbar ist (13, 43, 52, 60, 78). Diese hohe Rate zeigt wiederholt, dass die kontinuierliche MEP-Ableitung eine praktikable und gut anwendbare Methode darstellt, um Patienten intraoperativ zu monitoren. Dennoch kann eine hochgradige präoperative Parese das Monitoring unmöglich machen (78).

#### 4.5.2 IOM und postoperative Defizite

Die Studie konnte zeigen, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen der Gesamtdauer und der Anzahl der Amplitudenabfälle und den postoperativen Defiziten bestehen. Dabei spielte es keine Rolle, ob man die Amplitudenabfälle um mehr als 25% oder 50% betrachtete. Lediglich bei Amplitudenabfällen um mehr als 80% konnte in Bezug auf die Anzahl der Abfälle pro Stunde ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Messung der Abfälle pro Stunde ist jedoch in der Operationsroutine unpraktikabel und soll daher hier nicht weitergehend beleuchtet werden. Für die Latenzzunahmen um mehr als 10% galt, dass sich auch hier keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl und Dauer und den postoperativen Defiziten finden ließen. Dies widerspricht zum Teil Daten aus der Literatur für andere Tumorentitäten. Einige fanden zwischen den oben genannten Kriterien und den postoperativen Defiziten Zusammenhänge. Dies galt jedoch vorwiegend für das IOM bei Gliomresektionen, da es für die Metastasenchirurgie und das IOM derzeit noch keine Evidenz gibt (37, 43, 50, 78). Vor allem die geringe Anzahl an stabilen MEP-Ableitungen und die daraus resultierende hohe Anzahl an falsch positiven IOM-Fällen stehen in deutlichem Gegensatz zu den bisherigen Daten aus der Gliomchirurgie. Aufgrund der in der Metastasenchirurgie meist angewandten En-Bloc-Resektionen, könnte die intrazerebrale Manipulation zu verstärkten Masseneffekten geführt haben, die wiederum eine subkortikale Hypoperfusion zur Folge hätten. Postoperativ könnten sich derartige temporäre Läsionen allerdings wieder erholen. Durch diesen Mechanismus käme es dann folglich auch zu MEP-Abfällen und zu einer instabilen Ableitung. Deswegen ist es sicherlich ratsam ein multimodales Konzept des intraoperativen Monitorings zu etablieren, was neben dem motorischen IOM auch *Diffusion-Tensor-Imaging-Fiber-Tracking (DTI-Fiber-Tracking)*, subkortikale Stimulation und die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale umfasst (10, 41, 42, 52). So kann womöglich die Sicherheit der intrazerebralen Metastasenchirurgie weiter verbessert werden. Es muss nämlich auch bedacht werden, dass das MEP-Monitoring nur die Integrität des motorischen Systems überwachen und über andere neurologische Systeme keine Aussage gemacht werden kann. Es ist also trotz einer stabilen MEP-Ableitung nicht ausgeschlossen, dass postoperativ beispielsweise Hemianopsien oder Neglekte auftreten.

Viel bedeutender als die Dauer und die Anzahl der Amplitudenabfälle war die Reversibilität der Abfälle beziehungsweise die Stabilität der Ableitungen. Schon im Jahr 2001 stellen Kombos et al. eine ähnliche Theorie auf (37): Sie konnten feststellen, dass Amplitudenabfälle um mehr als 80% als intraoperatives Warnkriterium anzusehen sind. Dennoch waren auch sie der Meinung, dass Abfälle, die sich bis zum Ende der Resektion wieder erholt hatten, nicht zu gravierenden permanenten neurologischen Defiziten führen würden. Als Grund vermuteten sie, dass Änderungen während der Operation sowohl durch Manipulation als

auch durch manifeste Zerstörung des Gehirngewebes zustande kommen könnten und nicht voneinander zu unterscheiden sind. Das entspricht den Daten der vorliegenden Studie. Erst am Ende der Resektion kann entschieden werden, ob der Abfall von reversibler oder irreversibler Natur ist und somit eine Aussage über mögliche neue postoperative Defizite des Patienten gemacht werden. Ein Lösungsansatz könnte so aussehen, dass bei jedem gravierenden Abfall zunächst die Operation unterbrochen und erst nach möglicher Erholung der Amplituden wieder aufgenommen wird. Es könnte dann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass postoperativ kein neues Defizit auftauchen wird, wenn sich die Amplituden wieder normalisiert haben. Dafür spricht, dass in der vorliegenden Studie keine falsch negativen MEP-Ableitungen beobachtet wurden. Umgekehrt zeigt sich jedoch ein weiteres Problem: die hohe Anzahl der falsch positiven IOM-Fälle. In der Praxis bedeutet dies, dass selbst nach irreversiblen Amplitudenabfall in sehr vielen Fällen kein permanentes Defizit auftreten wird. Trotz erneuter Untersuchung der Monitoringdaten, der Operationsberichte und der Anästhesieprotokolle, konnten wir keine Erklärung für die hohe Zahl an falsch positiven Fällen finden. Es stellt sich also die Frage, wie lange auf eine Erholung der Amplituden gewartet werden sollte, bevor man mit der Operation fortfährt. Das erschwert die intraoperative Anwendung. Allerdings wurde bei der Suche nach Abfällen um mehr als 80% nur ein falsch positives Monitoringergebnis festgestellt werden, weswegen Abfälle um mehr als 80% und nicht Abfälle um mehr als 50% als spezifischer angesehen werden und in der Praxis Anwendung finden sollten. In Zukunft wird hierzu sicherlich weitere Forschungsarbeit geleistet werden müssen, auch um die Fragestellung zu beantworten, warum in anderen Studien der Anteil der falsch positiven Fälle weitaus geringer ausfiel. So fanden Krieg et al. in einer methodisch völlig identischen Studie über Gliomresektionen deutlich weniger Fälle mit falsch positivem Monitoring (43).

Weiterhin ist in diesem Zusammenhang die erhöhte Rate an Resttumoren bei falsch positiven IOM-Fällen als problematisch anzusehen. Viele dieser Patienten könnten womöglich eine radikalere Resektion der Metastasen bei unveränderten postoperativen Defiziten erhalten. Hier hindert der falsch positive Abfall der MEP-Kurven den Chirurgen daran, die Resektion weiterzuführen. Gerade im Hinblick auf die festgestellte Infiltrativität der Hirnmetastasen muss diese Tatsache kritisch beleuchtet werden. Allerdings litten alle sechs Patienten, die in der Analyse der Amplitudenabfälle um mehr als 50% ein falsch positives Monitoring aufwiesen, an Metastasen, die in der weißen Substanz in der Nähe oder im Kortikospinaltrakt lokalisiert waren. Daher könnten auch hier die Masseneffekte der Metastasen ein möglicher Erklärungsansatz für den Amplitudenabfall sein, welche während der Resektion zur subkortikalen Hypoperfusion führen. In diesem Fall hätte das IOM die Patienten vor schwerwiegenden neuen motorischen Defiziten bewahrt und somit seine Hauptaufgabe erfüllt. Hierbei lohnt es sich auch, den Einfluss des IOM auf den

Operationsablauf zu betrachten. In 87% aller Fälle gab die Neurophysiologin einen signifikanten MEP-Abfall an. In 86% aller Komplettresektionen lag ein MEP-Abfall vor – dahingegen lag bei inkompletten Resektionen immer eine signifikante Amplitudenreduzierung vor. Umgekehrt konnte man in Fällen mit signifikantem MEP-Abfall zu 29% einen Resttumor feststellen, während bei stabilem IOM nie ein Resttumor gefunden wurde. Auch wenn kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte, zeigte sich dennoch ein Trend, der vermuten lässt, dass eine MEP-Reduzierung inkomplette Resektionen begünstigt und verursacht. Auch daraus kann man schließen, dass das IOM zwar das Resektionsausmaß negativ beeinflusst, gleichzeitig jedoch die Patienten vor gravierenden neuen postoperativen motorischen Defiziten schützt. In der Literatur wird dies konträr diskutiert. Einige, wie zum Beispiel Neuloh et al. (51), sind der gleichen Auffassung, wohingegen Kombos et al. (36) eher den Standpunkt vertreten, dass das IOM die Resektionsraten nicht negativ beeinflusst. Trotz allem erreicht das IOM, dass weniger Patienten mit neuen motorischen Defiziten leben müssen (18, 19). Dies kann bei motorisch eloquent gelegenen Metastasen als übergeordnetes Ziel angesehen werden. Die Erhaltung – oder sogar Verbesserung – der Lebensqualität hat bei den in fast allen Fällen palliativen Eingriffen die höchste Priorität. In diesem Punkt ist das IOM bei Metastasenresektionen gut vergleichbar mit dem IOM in der Gliomchirurgie (43, 51).

Ein anderer Trend, der bei der Auswertung der Monitoringdaten zu beobachten war, ist, dass temporäre Defizite im Zusammenhang mit vielen Amplitudenabfällen, einer langen durchschnittlichen Amplitudenabfalldauer und hohen maximalen Abfällen stehen. Möglicherweise spricht das dafür, dass temporäre Defizite von extremen Manipulationen herrühren, die sich als unruhige MEP-Ableitung darstellen. Erst nach einer Erholungsphase des betroffenen Gehirngewebes ist das Defizit wieder rückläufig. Permanente Defizite dahingegen korrelieren vor allem mit irreversiblen Amplitudenabfällen, besitzen also ein pathologisches Korrelat – wie zum Beispiel ischämische Läsionen – und sind deshalb nicht mehr rückgängig zu machen.

In vielen weiteren Studien wurden postoperative Defizite nach intraoperativem Neuromonitoring untersucht. Neuloh et al. wendeten das kontinuierliche MEP-Monitoring sowohl in der Aneurysmachirurgie als auch in der Gliomchirurgie an und kamen in beiden Fällen zu dem Ergebnis, dass sich positive Effekte auf den postoperativen motorischen Status der Patienten feststellen ließen (51, 52). In ihrer Gliomstudie beschrieben sie genauer, dass sich durch das Monitoring Ischämien und manifeste Schlaganfälle verhindern lassen könnten. Weiterhin stellten sie fest, dass neue permanente Defizite in der Nicht-Monitoring-Gruppe häufiger aufzutreten scheinen. Auch Bello et al. konnten in ihrer Studie herausfinden, dass das motorische IOM Warnzeichen für kritische Ischämien geben kann und somit die Unversehrtheit des motorischen Kortex gewährleistet (7). Darüber hinaus

konnten auch in der Hirnstammchirurgie positive Effekte des Monitorings auf das postoperative Ergebnis nachgewiesen werden (30). Gläsker et al. stellen zudem die These auf, dass vor allem das sicherere Gefühl des Chirurgen während der Operation, einen großen Nutzen für den Patienten bringt. Diese Ansicht vertreten beispielsweise auch Wiedemayer et al. (89). Darüber hinaus zeigt eine Studie von Yoshikawa et al. das verbesserte postoperative Ergebnis von Glioblastompatienten mit Hilfe von IOM (92). Sie konnten nachweisen, dass durch das IOM der Unterschied zwischen präoperativem und postoperativem KPS von durchschnittlich -16,1 Prozentpunkte auf +8,5 Prozentpunkte gesteigert werden konnte. Außerdem konnten 84,6% der Patienten nach der Operation ihr alltägliches Leben ohne Hilfe bewältigen. Ohne IOM lag diese Rate noch bei nur 38,9%. Insgesamt kann das Neuromonitoring also das Risiko für neurologische Defizite minimieren (67). Duffau et al. sprechen gar von Raten an permanenten Defiziten, die unter 5% liegen, wohingegen bei Operationen ohne Monitoring weit höhere Werte von über 15% zu erwarten sind (19). In der vorliegenden Studie allerdings wiesen die Patienten der Monitoring-Gruppe in 12,5% der Fälle ein permanentes Defizit auf. In der Nicht-Monitoring-Gruppe lag die Quote sogar bei nur 7,3%. Eine Erklärung hierfür ist, dass die Metastasen der Nicht-Monitoring-Patienten nicht in motorisch eloquenten Arealen lokalisiert waren. Somit war die Gefahr für neue motorische Defizite allein durch die Lokalisation deutlich geringer. Umgekehrt wurden die Monitoring-Gruppe nur Patienten mit motorisch eloquent gelegenen Metastasen aufgenommen. Diese Patientenpopulation hat folglich generell ein höheres Risiko für neue postoperative motorische Defizite. Möglicherweise wären die Defizitraten in dieser Gruppe ohne das Monitoring deutlich höher ausgefallen. Aufgrund der derzeitigen Evidenz, dass das Monitoring grundsätzlich gute Ergebnisse liefert, wäre es allerdings nicht gerechtfertigt und ethisch nicht vertretbar, eine Studie anzuschließen, in der nur ein Teil der Patienten mit motorisch eloquenten Metastasen ein Monitoring erhalten und der andere Teil als Kontrollgruppe dienen würde.

In der Zusammenschau der dargelegten Studien und Ergebnisse, lassen sich also folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Grundsätzlich hat das motorische IOM positive Auswirkungen auf die Reduktion der Defizite bei intrazerebralen Eingriffen. Dies gilt insbesondere für die Gliomchirurgie, in der das Monitoring schon gut untersucht ist und mittlerweile als Routine-Instrumentarium angesehen werden kann (23). Keine Evidenz liegt allerdings beim Einsatz des IOM in der Hirnmetastasenchirurgie vor. Dennoch zeigen die Ergebnisse der Studie, dass gerade stabile Ableitungen und auch reversible Amplitudenabfälle ein sicheres Zeichen dafür sind, dass der Patient keine bleibenden neurologischen Schäden davontragen wird.

Für die hohe Anzahl an falsch positiven Monitoringergebnissen – gerade im Vergleich zur Gliomchirurgie (43) – gibt es derzeit noch keine ausreichende Erklärung.

### **4.5.3 Überleben**

Insgesamt stellte sich heraus, dass die Patienten mit Monitoring keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten der Nicht-Monitoring-Gruppe hatten. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigt ähnliche Verläufe für beide Patientengruppen. Ob das IOM einen Überlebensvorteil bietet, konnte allerdings in dieser Studie nicht untersucht werden, da beide Gruppen unterschiedliche Lokalisationen der Metastasen aufwiesen und somit nicht vergleichbar waren.

Andere Studien, die – vorwiegend in der Gliomchirurgie – das Überleben mit und ohne Monitoring verglichen, konnten einen Überlebensvorteil für die Patienten mit Monitoring feststellen. Als Grund nennen die Autoren unisono den größeren Anteil an Kompletresektionen in den Monitoring-Gruppen (30, 66, 67). Gläsker et al. gehen noch einen Schritt weiter und begründen das erhöhte Resektionsmaß durch ein sichereres Gefühl des Chirurgen bei der Resektion (30).

Duffau et al. stellen sogar die These auf, dass früher als inoperabel eingestufte Tumoren mit Hilfe des Monitorings einer Resektion zugänglich werden (19). Allerdings konnte in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der Anteil der Totalresektionen war in beiden Gruppen ähnlich hoch (um 90%; 3.2.5.1). Bei den Gliomen liegen hingegen die Raten auf einem niedrigeren Niveau (etwa 70%; 3.2.5.1). Aus diesem Grund ist es schwierig, die Gliom-Studien mit den Metastasenstudien zu vergleichen. Dazu kommt, dass das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie möglicherweise zu klein ist, um kleine Unterschiede zwischen der Monitoring- und der Nicht-Monitoring-Gruppe herausfiltern zu können.

Alles in Allem lässt sich also bei Gliomen ein Überlebensvorteil durch Monitoring feststellen, bei Metastasen hingegen sind die Daten nicht ausreichend, um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können.

### **4.5.4 Fehlerquellen des IOM**

Darüber hinaus müssen einige Fehlerquellen des MEP-Monitorings bedacht werden, da diese Einflüsse auf die Ergebnisse der Studie gehabt haben könnten.

So wurde in manchen Fällen eine Stimulationsintensität von bis zu 20 mA verwendet, wodurch möglicherweise Axone kaudal der Resektionsstelle angeregt worden sein könnten. Das MEP-Signal war dadurch in all diesen Fällen stabil; keiner der Patienten wies postoperativ ein neues motorisches Defizit auf. Die gewöhnliche Stimulationsintensität lag allerdings zwischen 6 und 12 mA. Damit konnte die Gefahr, das oben beschriebene Phänomen auszulösen, minimiert werden.

Weiterhin muss beachtet werden, dass das IOM nicht von einem Arzt, sondern von einer in Neurophysiologie ausgebildeten Fachkraft ausgeführt wurde. Sicherlich kommt die Frage

auf, ob ein Arzt – trotz der exzellenten Ausbildung des Neurophysiologen – besser in der Lage gewesen wäre, die Daten zu verstehen und in Bezug auf den Operationsfortschritt zu sehen. Allerdings wurde ausschließlich der technische Teil des Monitorings von der Fachkraft durchgeführt – die Interpretation und Evaluation der Daten oblag allein dem erfahrenen Operateur.

Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass intraoperative Krampfanfälle das Monitoring in manchen Fällen gestört haben könnten. Die fehlende intraoperative EEG-Ableitung verhinderte dabei die Aufdeckung solcher Ereignisse. Krampfanfälle können das Monitoring insofern stören, als dass sie Muskelpotentiale auslösen, die eine Aufzeichnung der evozierten Potentiale durch Überlagerungen unmöglich macht. Daneben besteht die Möglichkeit, dass durch depolarisierende Krampfanfälle die kortikale Stimulation nicht korrekt stattfinden kann. Eine Studie von Cordella et al., die das IOM in Bezug auf intraoperative Krampfanfälle hin untersuchte, kam zu folgendem Ergebnis: Krampfanfälle traten intraoperativ zwar in 18 von den untersuchten 50 Fällen auf, in 13 von den 18 Fällen wurde jedoch eine volatile Narkose mit Sevofluran verwendet. In den anderen fünf Fällen kam Propofol zum Einsatz, was auch in dieser Studie bei allen Patienten zur Aufrechterhaltung der Narkose gewählt wurde (14). Man erkennt also, dass zerebrale Krampfanfälle während einer TIVA in einer sehr geringen Anzahl der Fälle auftreten und somit auch nur selten zu Interaktionen mit dem IOM führen können.

Ferner kann es durch Manipulation zu intraoperativen Lageänderungen der Stimulationselektroden gekommen sein. Diese haben möglicherweise falsch positive Abfälle in den MEP-Ableitungen erzeugt. Mittels Operationspausen und erneuter Lageprüfung bei allen größeren Amplitudenabfällen versuchte man jedoch, diese Fehler so gering wie möglich zu halten.

Alles in Allem ist das IOM nicht frei von Fehlern, dennoch können durch standardisierte Vorgehensweisen Fehler aufgedeckt und verhindert werden. Die Ergebnisse der Auswertung der IOM-Daten können trotz allen denkbaren Fehlerquellen den Nutzen des IOM bestätigen und seine Praktikabilität aufzeigen.

#### **4.5.5 Vergleich des Monitorings bei Metastasen und bei Gliomen**

Aufgrund unserer Daten lässt sich festhalten, dass das IOM bei zerebralen Metastasen und bei Gliomen nicht als identisch angesehen werden kann. Es sind also im Fall der Metastasen andere Standards nötig.

Die Sicherheit der Resektionen kann allerdings bei beiden Tumoren als sehr hoch eingestuft werden. Nur wenige postoperative Verschlechterungen der motorischen Defizite stehen vielen Verbesserungen oder gleichbleibenden Defiziten gegenüber. Die von Krieg et al. erhobenen Daten zur Sicherheit des IOM in der Gliomchirurgie (43) stimmen auch mit anderen Gliomstudien überein. Neuloh et al. fanden in 4,9% der Fälle ein permanentes



Defizit (50, 51). Kombos et al. stellten fest, dass sich der KPS der Patienten nach Operationen mit und ohne IOM nicht unterschied (81,5 versus 81,1) (36).

Auch für zerebrale Metastasen konnten – unabhängig vom Monitoring – ähnlich gute Resektionsergebnisse gezeigt werden (57, 80, 87).

Hinsichtlich der Stabilität der Ableitungen zeigt sich jedoch bei den Metastasen im Gegensatz zu den Gliomen ein anderes Bild. Bei den Metastasen wurden vom Operateur viel häufiger stabile Ableitungen angegeben. Auch wenn es Hinweise für eine Mikroinvasivität der zerebralen Metastasen gibt, gelten sie bis dato immer noch als gut vom Hirnparenchym trennbar und somit als leicht resezierbar. Aus diesem Grund wird bei der Operation die Metastase in toto entfernt. Bei Gliomen hingegen, die schon lange als invasiv gelten, ist die Resektion ausgedehnter. Dadurch lässt sich auch der höhere Anteil an Schwankungen in den MEP-Ableitungen erklären. Sollten weitere Studien Hinweise auf Mikroinvasivität der Metastasen liefern, sollte man die Art der Resektion überdenken. Werden die Resektionen ausgedehnter, wird auch das IOM bei Metastasen an Bedeutung gewinnen und womöglich vergleichbarer mit dem IOM bei Gliomen werden.

In Bezug auf die Zuverlässigkeit des intraoperativen Monitorings lässt sich feststellen, dass in beiden Fällen – bei Gliomen wie bei Metastasen – eine hohe Sensitivität erreicht werden kann. Alle Fälle mit postoperativem, permanentem Defizit wurden detektiert. Die wenigen falsch negativen Fälle konnten durch sekundäre postoperative Ereignisse erklärt werden. Es fällt jedoch auf, dass bei den Metastasen viele falsch positive Ergebnisse abgeleitet wurden. Hier ist wiederum ein Unterschied zu den Gliomen erkennbar, bei denen nur wenige falsch positive Fälle auftauchten. Eine hinreichende Erklärung konnte hierfür nicht gefunden werden.

#### **4.5.6 Schlussfolgerung**

Betrachtet man alle Resultate der Studie wie auch die in der Literatur veröffentlichten Erkenntnisse, kann man zu den folgenden Empfehlungen kommen:

Gerade bei Metastasen zeigt sich das Monitoring insofern sinnvoll, dass es nicht das Überleben verlängert, sondern vielmehr die Lebensqualität der Patienten postoperativ positiv beeinflussen kann. Dabei steigert es vor allem die Sicherheit der Resektionen. Das IOM hilft dabei, hohe Raten an guten postoperativen Ergebnissen zu schaffen. Es sollten nicht zu niedrige Werte als kritische Schwankung angesehen werden, was allerdings in der Routine ohnehin gut gehandhabt wird. Dies zeigte der Vergleich zwischen den Angaben des Operateurs zur Stabilität der Ableitungen und der postoperativen genauen Ausmessung der MEP-Kurven.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Das intraoperative motorische Neuromonitoring (IOM) ist vor allem in der Gliomchirurgie weit verbreitet und gut etabliert. Im Gegensatz dazu findet es bei der Resektion zerebraler Metastasen noch keine breite Anwendung und es gibt in diesem Zusammenhang keine Daten in der Literatur. Dies liegt vor allem daran, dass Metastasen bis dato als abgekapselte, vom Hirnparenchym trennbare Läsionen galten, was allerdings in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt wird. Ziel der Studie war es, das IOM in der Metastasen Chirurgie zu untersuchen und zu evaluieren. Das wichtigste Kriterium war dabei, ob mit Hilfe des IOM neue postoperative Defizite verhindert oder zumindest gemildert werden können.

Die Studie fasste alle 206 supratentoriellen Metastasenresektionen ein, die in den Jahren 2006 bis 2011 an der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar, München, durchgeführt wurden. 56 Metastasen waren in motorisch eloquenten Arealen gelegen und die Resektion konnte so unter Zuhilfenahme von IOM durchgeführt werden. Durch direkte kortikale Stimulation löste man dabei in regelmäßigen Zeitabständen Muskelpotentiale (MEP) aus, welche in der Folge abgeleitet und aufgezeichnet werden konnten. Die intraoperativ gewonnenen MEP-Daten wurden postoperativ ausgemessen und mit klinischen Daten, dem Operationsverlauf und postoperativen MRT-Bildern verglichen. Die MEP-Kurven wurden auf Amplitudenabfälle um mehr als 25%, 50% und 80%, als auch auf Latenzzunahmen um mehr als 10% untersucht.

Bei der allgemeinen Auswertung aller Daten konnten einige Risikofaktoren für neue postoperative motorische Defizite identifiziert werden. Darunter fielen ein präoperatives motorisches Defizit, eine präoperative Strahlentherapie und die Lokalisation der Metastase nahe motorisch eloquenten Arealen. Neu war dabei, dass Patienten, die der RPA-Klasse 3 zugeordnet waren, ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperativ neu auftretende Defizite hatten. Der ursprüngliche Zweck der RPA-Klassifizierung als prognostischer Score konnte indes nicht bestätigt werden. Weitere Parameter wie die Größe der Läsion oder eine präoperativ stattgefunden Chemotherapie konnten nicht als Risikofaktor für neue Defizite eingestuft werden.

Des Weiteren war festzustellen, dass eine hohe Rate (22%) an unerwarteten Resttumoren vorlag. Als unerwarteter Resttumor wurde dabei ein Tumor eingestuft, der intraoperativ als Totalresektion angesehen wurde, sich aber in der postoperativen MRT noch Kontrastmittelanreicherungen zeigten. Diese Ergebnisse geben Hinweise auf eine erhöhte Mikroinfiltrativität von Metastasen, wofür es in den letzten Jahren immer mehr Anhaltspunkte gibt.

Die ermittelten medianen Überlebenszeiten von 4,9 Monaten in der Nicht-Monitoring-Gruppe und 6,0 Monaten in der Monitoring-Gruppe decken sich gut mit Daten aus der Literatur. Eine Abhängigkeit des Überlebens von der Anzahl der intrazerebralen Metastasen konnte dabei nicht festgestellt werden.

Die Auswertung des IOM ergab folgende Ergebnisse: In 53 Fällen (93%) konnte das Monitoring erfolgreich durchgeführt werden. Grundsätzlich korrelierten Amplitudenabfälle um mehr als 80% besser mit den Vergleichsparametern als Abfälle um mehr als 50%. Die Evaluation der Abfälle um mehr als 25% erbrachte aufgrund der hohen Grundaktivität keine guten Resultate und wurde daher schnell verlassen. Ähnliches galt für die Latenzzunahmen. Wichtigstes Ergebnis war, dass permanent bestehenbleibende, neue postoperative Defizite zuverlässig und mit sehr hoher Sensitivität erkannt werden konnten. So traten keine echt falsch negativen Monitoringergebnisse auf. Als falsch negativ wurden dabei Ergebnisse eingeordnet, bei denen das Monitoring während der gesamten Ableitungszeit stabil war oder sich Amplitudenabfälle als reversibel erwiesen, trotzdem aber permanente Defizite bei den Patienten auftraten. Bei zwei Patienten, bei denen das dennoch der Fall war, konnten die Defizite auf sekundäre postoperative Ereignisse zurückgeführt werden. Bei einem Monitoring mit signifikanter MEP-Reduzierung trat in 29% der Fälle ein Resttumor auf, während bei stabilen Ableitungen nie ein Resttumor nachzuweisen war. Das Monitoring hatte also Einfluss auf den Operationsablauf, konnte so aber womöglich gravierendere neue postoperative Defizite verhindern.

Alles in allem ist das kontinuierliche MEP-Monitoring also auch bei Metastasenresektionen eine sehr gute Methode, um das motorische System zu überwachen. Daher sollte in Zukunft das IOM standardmäßig als intraoperatives Überwachungsinstrumentarium herangezogen werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Alexandru D, Bota D, Linskey M. Epidemiology of central nervous system metastases. *Prog Neurol Surg* 2012; 25:13–29.
2. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987; 20(1):74–93.
3. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, Throuvalas N. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3644–50.
4. Azim H, Azim H. Systemic treatment of brain metastases in HER2-positive breast cancer: current status and future directions. *Future Oncol* 2012; 8(2):135–44.
5. Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F, Vigneau F, Lai P, Sawaya R. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2865–72.
6. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2006; 66(1):187–94.
7. Bello L, Fava E, Carrabba G, Bertani G. Combined Use of DES, EMG and MEP Monitoring, ECoG and EEG for Surgical Resection of Gliomas. *European Neurological Review* 2008 [cited 2012 Mar 15]:70–4.
8. Bertani G, Fava E, Casaceli G, Carrabba G, Casarotti A, Papagno C, Castellano A, Falini A, Gaini SM, Bello L. Intraoperative mapping and monitoring of brain functions for the resection of low-grade gliomas: technical considerations. *Neurosurg Focus* 2009; 27(4):E4.
9. British Medical Research Council. Aid to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum, HSMO 1943:1–46.
10. Buchmann N, Gempt J, Stoffel M, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of diffusion tensor-imaged (DTI) motor fiber tracking for the resection of intracranial tumors near the corticospinal tract. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153(1):68-74; discussion 74.
11. Cabraja M, Stockhammer F, Mularski S, Suess O, Kombos T, Vajkoczy P. Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: aid or handicap? An international survey. *Neurosurg Focus* 2009; 27(4):E2.
12. Caroli M, Di Cristofori A, Lucarella F, Raneri FA, Portaluri F, Gaini SM. Surgical Brain Metastases: Management and Outcome Related to Prognostic Indexes: A Critical Review of a Ten-Year Series. *ISRN Surgery* 2011; 2011:1–8.
13. Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 1996; 38(5):962–70.
14. Cordella R, Acerbi F, Marras CE, Carozzi C, Vailati D, Saini M, Tringali G, Ferroli P, Dimeco F, Franzini A, Broggi G. Risk of seizures during intraoperative electrocortical stimulation of brain motor areas: a retrospective study on 50 patients. *Neurol Sci* 2012.
15. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45(7):741–4.
16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien: Solide Hirnmetastasen; 2008.

17. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007; 26(22):3279–90.
18. Duffau H. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother* 2005; 5(4):473–85.
19. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez J, Van Effenterre R, Capelle L. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(6):845–51.
20. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6):344–56.
21. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *The Oncologist* 2007; 12(7):884–98.
22. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The Role of Surgery, Radiosurgery and Whole Brain Radiation Therapy in the Management of Patients with Metastatic Brain Tumors. *International Journal of Surgical Oncology* 2012; 2012:1–10.
23. Fehlings MG, Houldon D, Vajkoczy P. Introduction. Intraoperative neuromonitoring: an essential component of the neurosurgical and spinal armamentarium. *Neurosurg Focus* 2009; 27(4):E1.
24. Fidler I. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. *Semin Cancer Biol* 2011; 21(2):107–12.
25. Fidler IJ, Yano S, Zhang R, Fujimaki T, Bucana CD. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol* 2002; 3(1):53–7.
26. Freye E. Cerebral Monitoring in the Operating Room and the Intensive Care Unit – An Introductory for the Clinician and a Guide for the Novice Wanting to Open a Window to the Brain. *J Clin Monit Comput* 2005; 19(1-2):77–168.
27. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD004840.
28. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4):745–51.
29. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4):1001–6.
30. Gläsker S, Pechstein U, Vougioukas VI, Velthoven V. Monitoring motor function during resection of tumours in the lower brain stem and fourth ventricle. *Childs Nerv Syst* 2006 [cited 2012 Mar 15]; 22(10):1288–95.
31. He B, Wang J. Differential Reactions of Microglia to Brain Metastasis of Lung Cancer. *Mol. Med.* 2006; 12(7-8):161–70.
32. Hussain A, Brown P, Stafford S, Pollock B. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):521–4.
33. Johnson MD, Atkinson JB. Central Nervous System Tumors. In: *Modern Surgical Pathology*: Elsevier; 2009. p. 1984–2038 .
34. Kano H, Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Flickinger JC, Lunsford LD. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurosurg* 2009; 111(4):825–31.

35. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta M. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006; 24(8):1295–304.
36. Kombos T, Picht T, Derdilopoulos A, Suess O. Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26(6):422–5.
37. Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M. Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J. Neurosurg.* 2001; 95(4):608–14.
38. Kombos T, Suess O, Funk T, Kern BC, Brock M. Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(3):263–8.
39. Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, Brock M. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141(12):1295–301.
40. Kombos T, Süss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus* 2009; 27(4):E3.
41. Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(3):555–63.
42. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J. Neurosurg.* 2012; 116(5):994–1001.
43. Krieg SM, Shiban E, Droese D, Gempt J, Buchmann N, Pape H, Ryang YM, Meyer B, Ringel F. Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials in glioma surgery. *Neurosurgery* 2011.
44. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):795–803.
45. Langlely RR, Fan D, Guo L, Zhang C, Lin Q, Brantley EC, McCarty JH, Fidler IJ. Generation of an immortalized astrocyte cell line from H-2Kb-tsA58 mice to study the role of astrocytes in brain metastasis. *Int. J. Oncol* 2009; 35(4):665–72.
46. Lehman RM. A review of neurophysiological testing. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4):ECP1.
47. Livingston S, Goodkin H, Ingersoll C. The influence of gender, hand dominance, and upper extremity length on motor evoked potentials. *J Clin Monit Comput* 2010; 24(6):427–36.
48. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1):218–24.
49. Nayak L, Lee E, Wen P. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1):48–54.
50. Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* 2007; 61(1 Suppl):337-46; discussion 346-8.
51. Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg* 2007; 106(4):582–92.
52. Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J. Neurosurg.* 2004; 100(3):389–99.

53. Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft. NOA-06-Studie: Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft; 2005. (<http://www.neuroonkologie.de/>; aufgerufen am 09.03.2012)
54. Neves S, Mazal PR, Wanschitz J, Rudnay AC, Drlicek M, Czech T, Wüstinger C, Budka H. Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clin. Neuropathol.* 2001; 20(1):38–42.
55. Nieder C, Andratschke N, Grosu A, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(1):16–20.
56. Nieder C, Geinitz H, Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for surgically treated patients with brain metastases. *Anticancer Res* 2008; 28(5B):3015–7.
57. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005; 56(5):1021-34; discussion 1021-34.
58. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 1889:571–3.
59. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8):494–500.
60. Pechstein U, Cedzich C, Nadstawek J, Schramm J. Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia. *Neurosurgery* 1996; 39(2):335-43; discussion 343-4.
61. Pechstein U, Nadstawek J, Zentner J, Schramm J. Isoflurane plus nitrous oxide versus propofol for recording of motor evoked potentials after high frequency repetitive electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(2):175–81.
62. Pinsker MO, Nabavi A, Mehdorn HM. Neuronavigation and resection of lesions located in eloquent brain areas under local anesthesia and neuropsychological-neurophysiological monitoring. *Minim Invasive Neurosurg* 2007; 50(5):281–4.
63. Rades D, Dunst J, Schild S. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(5):251–5.
64. Reinacher PC, Priebe H, Blumrich W, Zentner J, Scheufler KM. The effects of stimulation pattern and sevoflurane concentration on intraoperative motor-evoked potentials. *Anesth. Analg.* 2006; 102(3):888–95.
65. Ruiz-Lopez MJ, Martinez d, Serrano A, Casado-Flores J. Brain death and evoked potentials in pediatric patients. *Crit Care Med* 1999; 27(2):412–6.
66. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus* 2010; 28(2):E1.
67. Sarnthein J, Krayenbühl N, Actor B, Bozinov O, Bernays R. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring verbessert das Outcome in der Neurochirurgie. *Praxis (Bern 1994)* 2012; 101(2):99–105.
68. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, Suki D, editors. *Brain Tumors: (Third Edition)*: Elsevier; 2011.
69. Scheufler K, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002; 96:571–9.

70. Scheufler KM, Reinacher PC, Blumrich W, Zentner J, Priebe H. The modifying effects of stimulation pattern and propofol plasma concentration on motor-evoked potentials. *Anesth. Analg.* 2005; 100(2):440–7.
71. Schlegel U, editor. *Neurologie*: Elsevier; 2005.
72. Schmoll H, Höffken K, Possinger K, editors. *Hirnmetastasen bei soliden Tumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
73. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249(10):1357–69.
74. Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2):510–4.
75. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4):419–25.
76. Stecker MM, Robertshaw J. Factors Affecting Reliability of Interpretations of Intra-Operative Evoked Potentials. *J Clin Monit Comput* 2006; 20(1):47–55.
77. Stockham AL, Suh JH, Chao ST, Barnett GH. Management of recurrent brain metastasis after radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2012; 25:273–86.
78. Suess O, Suess S, Brock M, Kombos T. Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases. *Head Face Med* 2006; 2:20.
79. Szelenyi A, Langer D, Kothbauer K, De C, Flamm E, Deletis V. Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome. *J Neurosurg* 2006; 105(5):675–81.
80. Tan T, McL Black P. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. *Neurosurgery* 2003; 53(1):82-9; discussion 89-90.
81. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery* 1993; 32(2):219–26.
82. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms SA, Jin T, Suh JH. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2006; 66(3):810–7.
83. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. ; *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004; 52(3):199–215
84. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33(6):583–90.
85. Villà S, Weber DC, Moretones C, Mañes A, Combescure C, Jové J, Puyalto P, Cuadras P, Bruna J, Verger E, Balaña C, Graus F. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol* 2011; 6(1):23.
86. Vogelbaum M, Suh J. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(8):1289–94.
87. Walter J, Kuhn SA, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. *J Neurooncol* 2011; 103(3):567–73.



88. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de M, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrodt DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5):1155–61.
89. Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioglu IE, Schäfer H, Stolke D. The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases. *J. Neurosurg.* 2002; 96(2):255–62.
90. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, Davis DW, McConkey DJ, Fidler IJ. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res* 2000; 60(17):4959–67.
91. Yen C, Sheehan J, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for metastatic brainstem tumors. *J Neurosurg* 2006; 105(2):213–9.
92. Yoshikawa K, Kajiwara K, Morioka J, Fujii M, Tanaka N, Fujisawa H, Kato S, Nomura A, Suzuki M. Improvement of functional outcome after radical surgery in glioblastoma patients: the efficacy of a navigation-guided fence-post procedure and neurophysiological monitoring. *J Neurooncol* 2006; 78(1):91–7.
93. Zentner J, Albrecht T, Heuser D. Influence of halothane, enflurane, and isoflurane on motor evoked potentials. *Neurosurgery* 1992; 31(2):298–305.

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

|        |   |
|--------|---|
| AEP    | <u>A</u> kustisch <u>E</u> voziertes <u>P</u> otential                  |
| BMRC   | <u>B</u> ritish <u>M</u> edical <u>R</u> esearch <u>C</u> ouncil Scale  |
| BSBM   | <u>B</u> asic <u>S</u> core for <u>B</u> rain <u>M</u> etastases        |
| cCT    | <u>c</u> raniale <u>C</u> omputertomographie                            |
| cMRT   | <u>c</u> raniale <u>M</u> agnetresonanztomographie                      |
| CST    | <u>C</u> orticospinal <u>T</u> ract                                     |
| CT     | <u>C</u> omputertomographie   |
| CTX    | <u>C</u> hemotherapie   |
| CUP    | <u>c</u> ancer of <u>u</u> nknown <u>p</u> rimary                       |
| DGN    | <u>D</u> eutsche <u>G</u> esellschaft für <u>N</u> eurologie            |
| DTI    | <u>d</u> iffusion <u>t</u> ensor <u>i</u> maging                        |
| EEG    | <u>E</u> lektroenzephalogramm   |
| EMG    | <u>E</u> lektromyogramm   |
| EP     | <u>E</u> voziertes <u>P</u> otential                                    |
| FDG    | <u>F</u> luordesoxyglukose  |
| GPA    | <u>G</u> raded <u>P</u> rognostic <u>A</u> ssessment                    |
| HER2   | <u>h</u> uman <u>e</u> pidermal growth factor <u>r</u> eceptor <u>2</u> |
| IO(N)M | <u>I</u> ntraoperatives <u>N</u> euro <u>m</u> onitoring                |
| KPS    | <u>K</u> arnofsky <u>P</u> erformance <u>S</u> tatus                    |
| MEP    | <u>M</u> otorisch <u>E</u> voziertes <u>P</u> otential                  |
| MRT    | <u>M</u> agnetresonanztomographie                                       |
| NOA    | <u>N</u> euroonkologische <u>A</u> rbeitsgemeinschaft                   |
| NSCLC  | <u>N</u> on- <u>S</u> mall <u>C</u> ellular <u>L</u> ung <u>C</u> ancer |
| OP     | <u>O</u> peration   |
| PET    | <u>P</u> ositronenemissionstomographie                                  |
| RPA    | <u>r</u> ecursive <u>p</u> artitioning <u>a</u> nalysis                 |

|      |   |
|------|---|
| RTX  | <u>R</u> adio <u>t</u> herapie  |
| SCLC | <u>S</u> mall <u>C</u> ellular <u>L</u> ung <u>C</u> ancer              |
| SIR  | <u>S</u> core <u>I</u> ndex for <u>R</u> adiosurgery                    |
| SSEP | <u>S</u> omato <u>s</u> ensorisch <u>E</u> voziertes <u>P</u> otentiale |
| TIVA | <u>T</u> otal <u>i</u> ntravenöse <u>A</u> nästhesie                    |
| VEGF | <u>v</u> ascular <u>e</u> ndothelial <u>g</u> rowth <u>f</u> actor      |
| VEP  | <u>V</u> isuell <u>E</u> voziertes <u>P</u> otential                    |
| WBRT | <u>w</u> hole <u>b</u> rain <u>r</u> adiation <u>t</u> herapy           |
| ZNS  | <u>Z</u> entrales <u>N</u> ervensystem                                  |

## 8 VERÖFFENTLICHUNGEN

---

Sandro M. Krieg; Michael Schäffner; Ehab Shiban; Doris Droese; Thomas Obermüller; Jens Gempt; Bernhard Meyer; Florian Ringel

*Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring for surgery of motor eloquent brain metastases using motor evoked potentials. Clinical article*

Journal of Neurosurgery, Juni 2013;118(6):1269-78

Thomas Obermüller; Michael Schäffner; Julia Gerhardt; Bernhard Meyer; Florian Ringel; Sandro M. Krieg

*Risks of Postoperative Paresis in Motor Eloquently and Non-Eloquently Located Brain Metastases*

BMC Cancer, Januar 2014;14:21