

**Aus der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer**

Chirurgische Therapie von primär als nicht-operabel eingestuftten hirneigenen Tumoren

Lea Elaine Schnurbus

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Florian Ringel
2. Prof. Dr. Bernhard Meyer

Die Dissertation wurde am 14.11.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018
angenommen.

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Florian Ringel, dessen Geduld, persönlicher Einsatz und nicht zuletzt dessen kritische und sicher zeitraubende Begutachtung, insbesondere in seiner neuen Position als kommissarischer Direktor der Neurochirurgie der Universitätsklinik Mainz, die Entstehung und den Abschluss dieser Arbeit erst möglich machten.

Großer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn PD Dr. Sandro Krieg, der mich mit viel Begeisterung an die Neurochirurgie und besonders das Thema dieser Arbeit heranföhrte und mich uneigennützig und umfassend von Anfang bis Ende in jeder Hinsicht und zu jeder möglichen und unmöglichen Zeit unterstützte und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

An dieser Stelle möchte ich allen Mitarbeitern der Neurochirurgie sowie der Anästhesie im Klinikum Rechts der Isar danken, da ohne ihre Arbeit keine Daten für die Studie zur Verfügung gestanden hätten. Mein besonderer Dank gilt den Assistenzärzten der Neurochirurgie, die mich beim Umgang mit dem SAP unterstützten und regelmäßig ihre Arbeitsplätze am Computer zur Verfügung stellten, damit ich Zugriff auf die Daten hatte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitautoren der im Rahmen der Studie entstandenen Publikation meinen Dank ausdrücken.

Ich bedanke mich auch bei allen Patienten und deren Angehörigen, denn nur mit deren Zusammenarbeit war die umfangreiche Datenerhebung möglichen, welche zu den in der Studie ausgewerteten Ergebnissen föhrte.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner guten Freundin und Kollegin Frau Dr. Franziska Thaler aus der Neurologie im Klinikum Großhadern bedanken, die mir beim Umgang mit der Statistiksoftware behilflich war und mir zeitweise den Zugang dazu gewährte.

Ich danke auch meinen Freunden, die zum Großteil Kollegen sind, für ihr stetiges Interesse an meiner Dissertation. Hier möchte ich besonders die langjährige Unterstützung von Frau Katharina Achtstätter im Studium und nun in der Arbeit hervorheben. Schließlich danke ich meiner Familie für all ihre Geduld, Unterstützung und ihr in mich gesetztes Vertrauen.

Besonders gedankt sei meinen Eltern Ralf und Marion Schnurbus sowie meinen Großeltern Heinz und Ingrid Schnurbus. Den größten Dank im persönlichen Umfeld möchte ich meiner Schwester Frau Dr. Annika Schnurbus-Duhs für ihre unermüdlichen Korrekturen und ihre Erinnerungen an meine Ambitionen aussprechen. Zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinem Schwager Herrn Dr. Marcel Duhs, der mit seiner Expertise im Schreiben von naturwissenschaftlichen Arbeiten viel Einblick in die Formatierung meiner Arbeit gab.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. GLIOME	1
1.1.1. <i>Klassifikation</i>	1
1.1.2. <i>Astrozytome</i>	2
1.1.2.1. WHO-Grad I (pilozytische Astrozytome)	3
1.1.2.2. WHO-Grad II (diffuse Astrozytome).....	3
1.1.2.3. WHO-Grad III (anaplastische Astrozytome).....	4
1.1.2.4. WHO-Grad IV (Glioblastome).....	4
1.1.2.5. Rezidive	5
1.2. DIAGNOSTIK.....	6
1.2.1. <i>Niedriggradige Gliome</i>	6
1.2.1.1. Klinik.....	6
1.2.1.2. Bildgebung.....	6
1.2.1.3. Histologische Diagnostik.....	7
1.2.2. <i>Hochgradige Gliome</i>	7
1.2.2.1. Klinik.....	7
1.2.2.2. Bildgebung.....	8
1.2.2.3. Histologische Diagnostik.....	9
1.2.3. <i>Rezidive</i>	9
1.2.3.1. Klinik.....	10
1.2.3.2. RANO-Kriterien	10
1.2.4. <i>Klinische Untersuchung</i>	11
1.2.4.1. Karnofsky-Index.....	11
1.3. OPERATIVE THERAPIE	12
1.3.1. <i>Resektion</i>	12
1.3.1.1. Niedriggradige Astrozytome	13
1.3.1.2. Hochgradige Astrozytome	14
1.3.1.3. Rezidive	15
1.3.2. <i>Multimodales Setup</i>	16
1.3.2.1. Präoperatives Mapping.....	16
1.3.2.2. Intraoperatives Monitoring (IOM)	16
1.3.2.3. Wachkraniotomie	17
1.4. KONSERVATIVE THERAPIE.....	18
1.4.1. <i>Bestrahlung</i>	18
1.4.2. <i>Chemotherapie</i>	19
1.5. ZIELSETZUNG.....	20
2. MATERIAL UND METHODEN	22
2.1. STUDIENDESIGN	22
2.2. PATIENTEN	22
2.3. EVALUATION.....	24
2.3.1. <i>Präoperative Evaluation</i>	24
2.3.2. <i>Postoperative Evaluation</i>	25
2.4. MULTIMODALES SETUP	26
2.4.1. <i>Neuronavigation</i>	26
2.4.2. <i>Intraoperatives Monitoring (IOM)</i>	26
2.4.3. <i>Wachkraniotomie</i>	27
2.5. ANÄSTHESIE	27
2.6. TUMORRESEKTION	28
2.7. STATISTISCHE ANALYSE	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1. ÜBERSICHT.....	29
3.2. MULTIMODALES SETUP	30
3.2.1. <i>Präoperatives Mapping</i>	30
3.2.2. <i>Wachkraniotomie</i>	31

3.2.3. <i>Weiteres</i>	31
3.3. EINFLUSS DER TUMORART AUF DAS POSTOPERATIVE OUTCOME.....	31
3.4. INTRAOPERATIVES MONITORING	32
3.5. POSTOPERATIVE BILDGEBUNG.....	34
3.6. REZIDIVE	35
4. DISKUSSION.....	37
4.1. PRÄOPERATIVES MAPPING	37
4.2. INTRAOPERATIVES MONITORING	38
4.3. TUMORART UND -LOKALISATION	39
4.4. REZIDIVE	40
4.5. BIOPSIE.....	40
4.6. SCHLUSSFOLGERUNG.....	41
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	42
5.1. DEUTSCH	42
5.1.1. <i>Zielsetzung</i>	42
5.1.2. <i>Methoden</i>	42
5.1.3. <i>Ergebnisse</i>	42
5.1.4. <i>Schlussfolgerung</i>	42
5.2. ENGLISCH	43
5.2.1. <i>Aim</i>	43
5.2.2. <i>Methods</i>	43
5.2.3. <i>Results</i>	43
5.2.4. <i>Conclusion</i>	43
6. ABKÜRZUNGEN	44
7. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	46
7.1. TABELLENVERZEICHNIS	46
7.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	46
8. REFERENZEN.....	47
9. ANHANG.....	61
9.1. STASTISTISCHE ANALYSE.....	61
9.1.1. <i>Rezidive</i>	61
9.1.2. <i>Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß</i>	62
9.1.3. <i>Verhältnis von Resektionsausmaß zu postoperativem Defizit</i>	63
9.1.4. <i>Verhältnis von Einfluss des IOM zu postoperativem Defizit</i>	64
9.2. STATUSBOGEN.....	65
9.3. PATIENTENÜBERSICHT	66

1. EINLEITUNG

Um einen allgemeinen Überblick über das Thema meiner Arbeit zu verschaffen, gehe ich zunächst auf die Grundlagen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumore ein.

1.1. Gliome

Gliome sind die häufigsten primären Tumore des Hirnparenchyms mit einer ungefähren Inzidenz von 12.000 neuen Fällen pro Jahr in den USA (Greenberg and Greenberg 2010).

Die Bezeichnung „Gliom“ stammt von Rudolph Virchow aus dem Jahr 1860 und erklärt sich durch die den normalen Gliazellen ähnlichen histologischen Eigenschaften. Der Ursprung dieser Tumore ist jedoch nicht vollständig geklärt. So können typische Merkmale von Astrozyten, Oligodendrozyten und Ependymzellen in Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Ependymomen nachgewiesen werden. Aktuellere Daten weisen jedoch eher darauf hin, dass diese Tumore von neuralen Stammzellen oder Vorläuferzellen ausgehen (Louis 2006), was gegebenenfalls in Zukunft zu neuen Therapieansätzen führen könnte. Alle Gliom-Subtypen können grundsätzlich benigne bis hochmaligne Eigenschaften aufweisen. Dennoch kann ein relativ kleiner, langsam wachsender und mitotisch inaktiver „benigner“ Tumor mit geringem oder ohne Metastasierungsrisiko durch eine ungünstige Lokalisation eine hohe Letalität aufweisen.

1.1.1. Klassifikation

Die Einteilung der Gliome erfolgt nach histopathologischen Kriterien (siehe Tabelle 1, Kapitel 1.1.1., Seite 2). Die Klassifizierung beruht auf dem vorherrschenden Zelltyp und der An- oder Abwesenheit von standardisierten pathologischen Eigenschaften (z.B. Zellatypien oder mitotische Aktivität). Historisch betrachtet gab es bereits um 1830 erste Versuche einer Klassifikation für Hirntumore. Der deutsche Pathologe Rudolf Virchow war der erste, der versuchte, mikroskopische und makroskopische Eigenschaften des zentralen Nervensystems zu korrelieren (Kaye and Laws 1995). Seitdem gab es verschiedene Ansätze für Systeme zur Einteilung dieser Tumore (Scherer 1940, Kernohan, Mabon et al. 1949, Ringertz 1950, Daumas-Duport and Szikla 1981). Das aktuell gängige Klassifikationssystem wurde ursprünglich im Jahr 1979 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht. Es umfasst alle Tumore des zentralen Nervensystems. Diese Einteilung wurde bereits in den Jahren 1993, 2000 und 2007 überarbeitet (Louis, Ohgaki et al. 2007). Die Klassifikation von 2007 (siehe Tabelle 1, Kapitel 1.1.1., Seite 2) kombiniert die Tumor-Nomenklatur mit dem implizierten System der verschiedenen Tumorgrade, sodass die histologische Diagnose direkt mit dem histologischen Tumorgrad korreliert. Aktuell ist die Basis für die Einteilung der

Gliome weiterhin die Lichtmikroskopie, die teilweise durch Immunhistochemie und selten durch Elektronenmikroskopie ergänzt wird. Es konnte in den letzten Jahren zunehmend gezeigt werden, dass verschiedene molekulare Veränderungen den unterschiedlichen Gliom-Subtypen zugrunde liegen, sodass man beginnt, diese bei der Klassifikation einzubeziehen (Louis, Perry et al. 2014). Eine weitere Überarbeitung der WHO-Klassifikation unter Berücksichtigung der molekularen Marker ist derzeit in Arbeit.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation von Astrozytomen (Louis, Ohgaki et al. 2007, Greenberg and Greenberg 2010)

Grad	Bezeichnung	Neuropathologisches Kriterium
I	Umschriebene Astrozytome (z.B. pilozytische Astrozytome)	Rosenthalfasern und/oder eosinophile Granularkörper
II	Diffuse Astrozytome	zytologische Atypien
III	Anaplastische Astrozytome	Anaplasie und mitotische Aktivität
IV	Glioblastome	mitotische Aktivität und mikrovaskuläre Proliferation und/oder Nekrosen

Übersicht zur WHO-Klassifikation von Astrozytomen. Grad I und II entsprechen dabei niedriggradigen und Grad III und IV hochgradigen Gliomen.

1.1.2. Astrozytome

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedengradige Astrozytome untersucht, weshalb im Folgenden nur auf diese Subgruppe von Gliomen eingegangen wird.

Niedriggradige Astrozytome werden in diffuse astrozytische Tumore, die vor allem bei Erwachsenen vorkommen, und in umschriebene Astrozytome, die generell niedriggradig sind und bei jüngeren Patienten auftreten, eingeteilt. Diffuse Astrozytome kommen auch im Kindesalter insbesondere in der Variante des diffus intrinsischen Ponsglioms vor. Die meisten umschriebenen Astrozytome haben als Erkennungsmerkmal Duplikaturen oder Mutationen des BRAF-Gens (Protoonkogen) gemeinsam (Jones, Kocialkowski et al. 2008, Dougherty, Santi et al. 2010, Schindler, Capper et al. 2011).

Hochgradige Astrozytome werden in anaplastische Astrozytome und Glioblastome unterteilt. Anaplastische Astrozytome treten bevorzugt in der fünften Lebensdekade auf und werden im Mittel 15.7 Monate vor Diagnosestellung symptomatisch. Glioblastome hingegen treten gehäuft in der sechsten Lebensdekade auf und werden im Mittel erst 5.4 Monate vor Diagnosestellung symptomatisch. Beide Untergruppen der malignen Astrozytome können durch Differenzierung aus niedriggradigen Gliomen oder de novo entstehen.

Eine Übersicht über die Einteilung ist in Tabelle 1, Kapitel 1.1.1., Seite 2) gegeben.

1.1.2.1. WHO-Grad I (pilozytische Astrozytome)

Die Astrozytome vom WHO-Grad I werden in weitere Subtypen unterteilt. In der vorliegenden Arbeit kommt von diesen Subtypen lediglich ein pilozytisches Astrozytom vor, sodass im Folgenden nur auf diesen Subtyp eingegangen wird.

Pilozytische Astrozytome vom WHO-Grad I sind langsam wachsende und gut demarkierte Tumore, die oft zystische Anteile haben (Coakley, Huston et al. 1995). Mikroskopisch weisen sie sogenannte piloide Fortsätze sowie histologische Zeichen langsamen Wachstums wie Rosenthalfasern und eosinophile Granularkörper auf (Burger and Scheithauer 1994).

Sie treten vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. 75 % der betroffenen Patienten sind unter 20 Jahre alt und damit deutlich jünger als Patienten mit höhergradigen Astrozytomen (z.B. beträgt das mittlere Alter bei Glioblastompatienten 55 Jahre) (Greenberg and Greenberg 2010).

Die typischen Lokalisationen pilozytischen Astrozytome sind die cerebellären Hemisphären und die Umgebung des dritten Ventrikels (Casotto, Buoncristiani et al. 1985, Schneider, Raffel et al. 1992, Morreale, Ebersold et al. 1997). Sie kommen jedoch auch in den cerebralen Hemisphären vor (Garcia and Fulling 1985, Palma and Guidetti 1985, Forsyth, Shaw et al. 1993, Burkhard, Di Patre et al. 2003).

Die Prognose der pilozytischen Astrozytome hängt davon ab, ob man sie komplett resezierbar kann. Patienten mit Tumoren, die vollständig entfernt werden können, können durch die Resektion geheilt werden. Tumore, die nur teilreseziert werden konnten, neigen zu einem Progress. Insgesamt haben pilozytische Astrozytome mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 94 % eine deutlich bessere Prognose als höhergradige Astrozytome (Greenberg and Greenberg 2010).

1.1.2.2. WHO-Grad II (diffuse Astrozytome)

Astrozytome vom WHO-Grad II sind diffus infiltrierende Gliome mit zunehmender Zelldichte und Atypien, die jedoch keine Anzeichen höherer Malignität aufweisen. Diese Gruppe kann in die drei Subgruppen fibrillärer (häufigster Typ), gemistozytischer und protoplasmatischer Astrozytome eingeteilt werden. Es können auch Mischtypen auftreten (Krouwer, Davis et al. 1991). Alle Subtypen können sich im Verlauf zu maligneren Astrozytomen differenzieren, was die Hauptursache für Mortalität ist (Greenberg and Greenberg 2010). Fibrilläre Astrozytome neigen zu einer rascheren malignen Transformation bei Patienten über 45 Jahren (Shafiqat, Hedley-Whyte et al. 1999).

Die Inzidenz diffuser Astrozytome ist am höchsten bei Erwachsenen am Ende der vierten Lebensdekade. Sie sind meist in den Großhirnhemisphären lokalisiert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert zwischen 56 und 97 %. Auch das progressionsfreie Überleben innerhalb von 5 Jahren ist mit 18 bis 76 % stark variabel, da beides vom Alter des

Patienten, vom Karnofsky-Index, vom Tumordurchmesser sowie von der Lokalisation des Tumors abhängt (Chang, Smith et al. 2008).

1.1.2.3. WHO-Grad III (anaplastische Astrozytome)

Astrozytome vom WHO-Grad III werden als anaplastische Astrozytome bezeichnet und weisen eine höhere Zelldichte und deutlichere nukleäre Atypien als Grad-II-Astrozytome auf. Man findet zudem Hyperchromasien sowie Mitosen. Einige anaplastische Astrozytome enthalten viele gemistozytäre Zellen, während andere mehr fibrilläre Anteile haben. Dies weist wiederum darauf hin, dass diese hochgradigen Gliome nicht nur de novo entstehen, sondern auch durch Transformation aus niedriggradigen Astrozytomen hervorgehen können. Das durchschnittliche Manifestationsalter anaplastischer Astrozytome liegt bei 46 Jahren. Die Prognose ist mit einem medianen Überleben von 2 bis 3 Jahren unter Therapie schlecht (Greenberg and Greenberg 2010).

1.1.2.4. WHO-Grad IV (Glioblastome)

Astrozytome vom WHO-Grad IV werden Glioblastome genannt. Es handelt sich um pleomorphische, zellulär dichte Tumore mit mitotischer Aktivität sowie mikrovaskulärer Proliferation oder Nekroseanteilen oder auch beides. Histologische Varianten umfassen Riesenzellglioblastome, Kleinzellglioblastome, Gliosarkome und Glioblastome mit oligodendroglialer Komponente. Die letztere Variante geht möglicherweise mit einer besseren Prognose einher (Homma, Fukushima et al. 2006). Die meisten Glioblastome entstehen de novo und werden als primär bezeichnet. Einige Glioblastome gehen jedoch aus weniger malignen Astrozytomen hervor und werden als sekundär bezeichnet. Obwohl sich primäre und sekundäre Glioblastome aus verschiedenen genetischen Vorläufern entwickeln, gibt es keinen zuverlässigen histopathologischen Marker, mit dessen Hilfe man sie unterscheiden kann. Auch ob es Unterschiede in der Prognose und im Ansprechen auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten gibt, ist bisher unbekannt. Jedoch zeigen sich deutliche Unterschiede im Alter der Patienten bei Diagnosestellung, dem Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen und in der molekularen Diagnostik.

Primäre Glioblastome kommen vor allem bei älteren Patienten vor. Das mittlere Alter beträgt 55 Jahre. Die klinischen Symptome treten typischerweise erst kurz vor Diagnosestellung (weniger als 3 Monate vorher) auf. In der molekularen Diagnostik sind bei dieser Tumorart eine EGFR-Amplifikation (in circa 40 % der Fälle) oder Überexpression von EGFR (in 60 % der Fälle) charakteristisch. Dazu treten zu 30 % Mutationen von PTEN (Enzym mit Einfluss auf Apoptose und Zellproliferation), zu 30 bis 40 % Deletionen von p16^{INK4a} (zellzyklusregulierendes Protein), zu weniger als 10 % Amplifikationen von MDM2 (Regulator des Tumorsuppressorgens p53) und zu 50 % Überexpressionen von MDM2 auf. In 50 bis

80 % der Fälle beobachtet man sogar einen Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH) des kompletten Chromosom 10.

Im Gegensatz dazu kommen sekundäre Glioblastome, die sich aus Astrozytomen vom WHO-Grad II und III entwickeln, eher bei jüngeren Patienten vor. Das mittlere Alter beträgt hier 40 Jahre. Der klinische Verlauf von dieser Art ist langsamer als der von primären Glioblastomen. In der molekularen Diagnostik weisen 60 % der Patienten Mutationen im TP53-Gen (Tumorsuppressorgen) auf, wobei über 90 % dieser Mutationen bereits bei dem weniger malignen Vorläufer vorliegen. Die maligne Degeneration ist durch den Verlust von Allelen der Chromosomen 19q und 10q charakterisiert.

Die Prognose für alle Glioblastome ist sehr schlecht. Das mediane Überleben liegt unter Therapie bei unter einem Jahr (Greenberg and Greenberg 2010).

1.1.2.5. Rezidive

Insbesondere bei Glioblastomen, aber auch bei anaplastischen Astrozytomen, ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hoch und folglich die Prognose für diese Tumore ungünstig. Es gibt Hinweise darauf, dass Glioblastomrezidive nach einer medianen Überlebenszeit von 32 bis 36 Wochen unvermeidbar sind (Choucair, Levin et al. 1986, Ammirati, Galicich et al. 1987). Insbesondere das infiltrative Wachstum der Glioblastomzellen gestaltet es schwierig, den Tumor mikroskopisch zu eliminieren, obwohl makroskopisch eine Totalresektion (gross total resection, GTR) gelungen zu sein scheint.

Das Auftreten neuer Läsionen ist variabel. Einerseits haben Studien im Einklang mit der Eigenschaft des infiltrativen Wachstums gezeigt, dass Rezidive von Glioblastomen meist als lokal und kontinuierlich wachsender Tumor innerhalb von 2 bis 3 cm vom Rand des Primärtumors auftreten (Halperin, Burger et al. 1988, Gaspar, Fisher et al. 1992, Lee, Fraass et al. 1999). Eine Studie konnte sogar zeigen, dass mehr als 90 % der Gliompatienten ein Rezidiv im Bereich des Primärtumors hatten und nur in 5 % multiple Läsionen nach initialer Therapie auftraten (Choucair, Levin et al. 1986). Andererseits können sich Rezidive von Glioblastomen auch in Form von neuen Parenchymläsionen zeigen, die weder kontinuierliche Wachstumsmuster, noch intraventrikuläre Ausbreitung oder Dissemination aufzeigen (Loeffler, Alexander et al. 1990).

Obwohl die Epidemiologie von Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen gut etabliert ist, bleibt das Profil ihrer Rezidivtumore vage. Dies ist auf die Heterogenität der Definition von Rezidiven und der Variabilität der Therapiealgorithmen an verschiedenen Institutionen zurückzuführen (Hou, Veeravagu et al. 2006). Es existieren jedoch Daten aus einer Multicenterstudie mit 222 Rezidivpatienten von 1995 und einer Kohortenstudie mit 301 Patienten (davon 223 mit Rezidivtumoren) von 1998, die zur Orientierung auf folgendes schließen lassen: Bei den Patienten mit rezidierenden Gliomen handelt es sich in etwa 64 % um Männer, deren medianes Alter bei 48 Jahren liegt. Das mediane Zeitfenster zwischen

Erstdiagnose und radiologisch nachgewiesenem Wiederauftreten des Tumors schwankte zwischen 12 Monaten in der Multicenterstudie und 4.9 Monaten in der Kohortenstudie. Dabei ist zu vermerken, dass über 80 % der Patienten in der Multicenterstudie initial lediglich teilreseziert wurden (Entfernung von weniger als 75 % des Tumolvolumens) (Brem, Piantadosi et al. 1995, Barker, Chang et al. 1998).

Die Prognose bei Rezidiven von hochgradigen Gliomen ist schlecht und hängt vom klinischen Zustand des Patienten sowie dem Alter und der Zeit zwischen gegebenenfalls stattgefundener Erst- und Reoperation ab. Dabei ist die Prognose umso schlechter, je mehr Zeit zwischen Erst- und Reoperation vergangen, je älter der Patient und je schlechter der klinische Zustand des Patienten ist (Brem, Piantadosi et al. 1995). Das mediane Überleben von Rezidivpatienten nach einer erneuten Resektion liegt zwischen 14 und 36 Wochen bei Glioblastompatienten (Young, Oldfield et al. 1981, Ammirati, Galicich et al. 1987, Harsh, Levin et al. 1987, Dirks, Bernstein et al. 1993, Landy, Feun et al. 1994, Barker, Chang et al. 1998) und zwischen 56 und 88 Wochen bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen (Ammirati, Galicich et al. 1987, Harsh, Levin et al. 1987, Landy, Feun et al. 1994).

1.2. Diagnostik

Die Diagnostik primärer Hirntumore beruht neben der klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung auf zerebraler Bildgebung und der Histopathologie. Die MRT-Bildgebung mit Kontrastmittelgabe ist der Darstellung mittels CT für die Charakterisierung von Gehirntumoren überlegen. Die Diagnosesicherung aller Gliome kann nur durch die histologische Aufarbeitung von Tumorzellen erfolgen. Diese können durch stereotaktische Biopsie oder bei einer Resektion des Tumors gewonnen werden.

1.2.1. Niedriggradige Gliome

Eine vorläufige Diagnose niedriggradiger Gliome kann oftmals durch Untersuchen der klinischen Symptome und mithilfe von bildgebenden Verfahren gestellt werden.

1.2.1.1. Klinik

Persistierende Symptome sind entweder auf die Tumorlokalisierung zurückzuführen (z.B. Hemiparese, Ataxie) oder resultieren aus dem zunehmenden intrakraniellen Druck (z.B. Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen).

1.2.1.2. Bildgebung

Niedriggradige Gliome sind stark zu vermuten, wenn die zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) eine nicht-kontrastmittelaufnehmende hemisphärische Läsion mit geringem raumfordernden Effekt zeigt (Ricci and Dungan 2001) und transiente neurologische Ausfälle wie epileptische Anfälle aufgetreten sind (Lote, Stenwig et al. 1998). Obwohl die meisten

niedriggradigen Gliome kein Kontrastmittel (KM) aufnehmen, können dennoch bis zu 40 % in der Bildgebung eine Kontrastmittelaufnahme zeigen. Diese lässt eine schlechtere Prognose vermuten (Greenberg and Greenberg 2010). In der MRT-Bildgebung sind niedriggradige Gliome am besten in der T2-gewichteten Sequenz zu erkennen. Auch Kalzifikationen können in manchen Fällen vorliegen, am häufigsten bei Oligodendrogliomen.

Pilozytische Astrozytome vom WHO-Grad I stellen hinsichtlich der Bildgebung eine Besonderheit dar. Sie sind normalerweise gut umschrieben. Allerdings nehmen 94 % der pilozytischen Astrozytome im Gegenteil zu anderen fibrillären Astrozytomen Kontrastmittel auf. Des Weiteren haben sie oft zystische Anteile, weisen murale Knoten auf und zeigen sich mit wenig oder gar keinem Umgebungsödem (Coakley, Huston et al. 1995).

Die Charakteristika der niedriggradigen Astrozytome in CT- und MRT-Bildgebung sind in Tabelle 2 (Kapitel 1.2., Seite 9) zusammengefasst.

Die Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) kann zusätzliche Informationen zur Sicherung der Diagnose liefern. Niedriggradige Gliome sind durch Hypometabolismus von Glucose charakterisiert (Sasaki, Kuwabara et al. 1998). Sollten hierbei hypermetabolische Areale auffallen, so kann dies auf Foci von hochgradigen Tumoren hinweisen und bedarf einer bioptischen Diagnostik und gegebenenfalls einer Anpassung der Therapie.

1.2.1.3. Histologische Diagnostik

Da die Patienten jedoch häufig längere Zeit klinisch stabil bleiben, werden die histologische Diagnostik in Form einer Resektion oder Biospie und eine spezifische Therapie oftmals erst dann in Erwägung gezogen, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert und/oder eine Befundprogredienz in der Bildgebung auftritt.

1.2.2. Hochgradige Gliome

Patienten mit hochgradigen Gliomen präsentieren sich typischerweise mit subakuten und progressiven neurologischen Symptomen, die je nach Lokalisation der Läsion im Gehirn variieren. Die MRT-Bildgebung liefert Hinweise auf eine Raumforderung, eine histologische Diagnostik ist jedoch unbedingt erforderlich, um hochgradige Gliome gegen andere Primärtumore und Metastasen abzugrenzen.

1.2.2.1. Klinik

Die klinischen Symptome von Patienten mit hochgradigen Gliomen hängen von Lokalisation und Größe der Raumforderung ab und ähneln denen, die bei anderen Primärtumoren oder Metastasen im Gehirn zu beobachten sind. Charakteristischerweise handelt es sich um progressive neurologische Symptome, die sich analog zum schnellen Wachstum dieser Tumore innerhalb von Tagen bis Wochen entwickeln. Das Spektrum der Symptome umfasst

insbesondere Kopfschmerzen und epileptische Anfälle bei rund 50 % der Patienten, wobei letztere häufiger bei Tumoren vom WHO-Grad III zu beobachten sind. Weitere mögliche Symptome sind Gedächtnisverlust, Paresen, Sehverlust, Aphasie sowie kognitive Einschränkungen und Persönlichkeitsveränderungen bei über 20 % der Patienten (Chang, Parney et al. 2005).

1.2.2.2. Bildgebung

Im MRT erscheinen hochgradige Gliome typischerweise hypointens in der T1-gewichteten Sequenz und nehmen heterogen Kontrastmittel auf. Der kontrastmittelaufnehmende Tumor kann gegen das ihn umgebende hypointense Ödem in der T1-Wichtung abgegrenzt werden. Unabhängig vom histologischen Differenzierungsgrad zeigen alle hochgradigen Gliome einen Anstieg der Signalintensität in der T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz. Jedoch zeigen bis zu 59 % verschiedener anaplastischer Astrozytome vom WHO-Grad III keine Kontrastmittelaufnahme (Chamberlain, Murovic et al. 1988, Scott, Brasher et al. 2002). Zudem treten bei 10 bis 20 % der anaplastischen Astrozytome Kalzifikationen und Zystenbildung auf (Greenberg and Greenberg 2010), was die Abgrenzung gegenüber Glioblastomen erschwert.

Die meisten Glioblastome vom WHO-Grad IV nehmen Kontrastmittel auf. Auch hier gibt es dennoch seltene Formen, die keine Kontrastmittelaufnahme zeigen (Kondziolka, Lunsford et al. 1993, Greenberg and Greenberg 2010). Eine charakteristische Besonderheit der Glioblastome ist die ringförmige Kontrastmittelaufnahme, wobei das nicht-kontrastmittelaufnehmende Zentrum des Tumors nekrotisiertem Gewebe oder einer tumorassoziierten Zyste entspricht. Der mit Kontrastmittel angereicherte Ring stellt den zellulären Tumoranteil dar. Dabei ist zu beachten, dass sich die Tumorzellen bei Glioblastomen bis ≥ 15 mm über den darstellbaren Ring ausdehnen (Greene, Hitchon et al. 1989).

Eine Übersicht der bildgebenden Eigenschaften hochgradiger Astrozytome in CT und MRT findet sich in Tabelle 2 (Kapitel 1.2., Seite 9).

Auch hochgradige Gliome können mit Hilfe des FDG-PET konkreter eingeordnet werden. Sie erscheinen als hypermetabolische Areale in der Bildgebung. Die Angiographie kann ebenfalls hilfreich in der Diagnostik sein. Anaplastische Astrozytome erscheinen hier als avaskuläre Raumforderungen, wobei AV-Shunts mit früh drainierenden Venen und Tumor-Blush (Kontrastmittelverstärkung des Tumors) eher für ein Glioblastom sprechen (Greenberg and Greenberg 2010). Ergänzende bildgebende Verfahren wie die MR-Spektroskopie und MR-Perfusion stehen zur Verfügung.

1.2.2.3. Histologische Diagnostik

Trotz der vielen Möglichkeiten der bildgebenden Diagnostik ist die Untersuchung einer Gewebeprobe bei Patienten mit Verdacht auf ein hochgradiges Gliom essentiell. Diese kann bei der Resektion des Tumors oder durch stereotaktische Biopsie entnommen werden. Die Durchführung einer rein bioptischen Entnahme sollte nur dann stattfinden, wenn eine Resektion nicht möglich ist, nicht sinnvoll erscheint oder der klinische Zustand des Patienten einen chirurgischen Eingriff nicht zulässt. Grundsätzlich sollte eine maximale Resektion des Tumorgewebes zur histologischen Diagnostik und als bevorzugte Therapie angestrebt werden (Keles, Anderson et al. 1999, Vuorinen, Hinkka et al. 2003), da durch Stichprobenfehler bei stereotaktischer Biopsie das Vorliegen von Glioblastomen in bis zu 25 % der Fälle unterdiagnostiziert werden kann (Ungersbock, Schmidbauer et al. 1989, Feiden, Steude et al. 1991, Waters, Gonda et al. 2013).

Tabelle 2: Charakteristika von Gliomen in CT und MRT

Grad	Bezeichnung	Typisches Erscheinen in der Bildgebung
I	Pilozytische Astrozytome	diskret, KM-aufnehmend, oft zystisch mit muralem Knoten
II	Diffuse Astrozytome	CT: niedrige Densität MRT: abnormale Signalstärke in T2, keine KM-Aufnahme
III	Anaplastische Astrozytome	komplexe KM-Aufnahme in 40 %, fehlende KM-Aufnahme möglich
IV	Glioblastome	zentrale Nekrosen (ringförmige KM-Aufnahme)

Übersicht zu Charakteristika von Gliomen in der bildgebenden Diagnostik. Grad I und II entsprechen dabei niedriggradigen und Grad III und IV hochgradigen Gliomen.

1.2.3. Rezidive

Hinweise auf ein Rezidiv eines hochgradigen Glioms zeigen sich in der Bildgebung bei Verlaufuntersuchungen oder durch neue bzw. wiederauftretende neurologische Defizite. Dabei ist eine MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel weiterhin der Goldstandard zur Beurteilung von intrakraniellen Neoplasien (Hou, Veeravagu et al. 2006). Allerdings kann ein Progress der Erkrankung z.T. schwer von einer Strahlennekrose oder anderen strahlungstherapiebedingten Veränderungen in der Bildgebung zu unterscheiden sein. Diese strahlungsbedingten Veränderungen, welche eine Tumorprogression mimen, werden als Pseudoprogression bezeichnet (de Wit, de Bruin et al. 2004, Taal, Brandsma et al. 2008). Die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Pseudoprogress ist essentiell für die weitere Therapie.

1.2.3.1. Klinik

In einer Studie gaben Patienten mit Rezidiven von Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen folgende, im engeren Zusammenhang mit dem Wiederauftreten des Tumors stehende Symptome an: Fatigue, Unsicherheit über die Zukunft, motorische Defizite, Schläfrigkeit, Kommunikationsschwierigkeiten und Kopfschmerzen. Des Weiteren wurden Schmerzen in anderen Bereichen des Körpers und visuelle Defizite angegeben. Zu bemerken ist, dass motorische und visuelle Defizite sowie Schmerzen vermehrt in der Gruppe der Patienten mit Glioblastomrezidiv berichtet wurden. Dies lässt darauf schließen, dass der Gliomgrad im direkten Zusammenhang mit dem Schwere des neurologischen Defizits stehen könnte (Osoba, Brada et al. 2000).

1.2.3.2. RANO-Kriterien

Seit den neunziger Jahren waren die Macdonald-Kriterien der Standard zur Beurteilung des Therapieansprechens und des Progress bei hochgradigen Gliomen und basierten auf Veränderungen in der zweidimensionalen Tumorregion, die durch Kontrastmittelaufnahme in der CT- oder MRT-Bildgebung definiert wurde (Macdonald, Cascino et al. 1990). Allerdings zeigte die Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Arbeitsgruppe 2010 verschiedene Grenzen der Macdonald-Kriterien auf und schlug eine Erweiterung der Kriterien vor, welche derzeit weitgehend zur Beurteilung verwendet werden und in Tabelle 3 (Kapitel 1.2.3.2., Seite 10) dargestellt sind (Wen, Macdonald et al. 2010).

Tabelle 3: RANO-Kriterien

Kriterium	CR	PR	SD	PD
T1 mit KM	keine	≥ 50% ↓	< 50 ↓, < 25% ↑	≥ 25% ↑*
T2 / FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	
Neue Läsion	keine	keine	keine	ja*
Steroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓*
Erforderlich für Klassifikation	alle	alle	alle	mindestens 1 Jahr*

RANO-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens von Gliomen. CR = complete response (komplettes Ansprechen auf Therapie), PR = partial response (teilweise Ansprechen auf Therapie), SD = stable disease (stabiler Krankheitsverlauf), PD = progressive disease (progredienter Krankheitsverlauf). ↑ = Tumorwachstum, ↓ = Tumorrückgang. *Progredienz ist bei allen dieser Kriterien gegeben.

1.2.4. Klinische Untersuchung

Zur Beurteilung der Defizite vor und nach der Therapie von Gliomen sowie dem Auftreten von neuen Defiziten dient die ausführliche neurologische Untersuchung der Patienten. Diese erfolgt vorzugsweise nach einem standardisierten Schema, welches die Händigkeit, die Muskelkraft, die Koordination, die Sensibilität und die Hirnnervenfunktion der Patienten berücksichtigt. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Untersuchung wird vorzugsweise ein standardisierter Statusbogen verwendet (siehe Anhang, Kapitel 9.2, Seite 65). Dabei wird die Muskelkraft für jeden Muskel mittels British Medical Research Council Scale (BMRC) bestimmt. Die Sprachfunktion wird mit Hilfe der Aachener-Aphasie-Test-Batterie (Huber, Weniger et al. 1980) geprüft.

1.2.4.1. Karnofsky-Index

Zur Einteilung des funktionellen Status von Patienten mit Malignomen wird im klinischen Alltag der Karnofsky-Index (Karnofsky performance scale, KPS) verwendet. Er wird in Zehnerschritten in Prozent angegeben. Die genaue Bedeutung der 11 Grade ist in Tabelle 4 (Kapitel 1.2.4.1., Seite 12) aufgeführt (Karnofsky and Burchenal 1949). Dabei ist ein Karnofsky-Index von unter 70, insbesondere bei Hirntumoren, mit einer schlechteren Prognose unabhängig von der Wahl der Therapie assoziiert. Die Überlebensrate liegt nach 18 Monaten für Patienten mit hochgradigen Gliomen mit einem KPS von über 70 bei 34 %. Im Gegensatz dazu liegt die Überlebensrate bei einem KPS von unter 60 nach 18 Monaten bei 13 % (Wen, Fine et al. 1995). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei einem präoperativem KPS von gleich oder größer 70 noch 7.6 %, jedoch bei einem KPS von unter 70 nur 3.2 % (Mahaley, Mettlin et al. 1989).

Tabelle 4: Karnofsky-Index (Karnofsky performance scale, KPS) (Karnofsky and Burchenal 1949)

Grad	Kriterien	Kategorie	Prognose
100	keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	normale Aktivität und Arbeiten möglich: keine spezielle Versorgung nötig	bessere Prognose bei malignen Gliomen
90	fähig zu normaler Aktivität: kaum oder geringe Symptome		
80	normale Aktivität mit Anstrengung möglich: deutliche Symptome		
70	Selbstversorgung: normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich	Arbeiten nicht möglich, Leben zuhause möglich: meistens selbstständig, einige Hilfestellung nötig	↑ Gliomen
60	einige Hilfestellung nötig: selbständig in den meisten Bereichen		
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen		
40	behindert: qualifizierte Hilfe benötigt	Selbstversorgung nicht möglich: medizinische Versorgung notwendig, Krankheit progredient	
30	schwerbehindert: Hospitalisation erforderlich		
20	schwerkrank: intensive medizinische Maßnahmen erforderlich		
10	moribund: unaufhaltsamer körperlicher Verfall		
0	Tod		

Karnofsky-Index zur Einteilung des funktionellen Status von Patienten mit Malignomen. Patienten mit einem Karnofsky-Index über 70 haben eine bessere Prognose.

1.3. Operative Therapie

1.3.1. Resektion

Der derzeitige Behandlungsstandard für Gliome aller Grade beinhaltet primär die operative Resektion, um das beste Ergebnis bezüglich der Überlebenszeit und der Lebensqualität des Patienten zu erreichen. Dabei ist das Anstreben des maximalen Resektionsausmaßes mit Erhalt der neurologischen Funktionen ein wichtiges Therapieziel. Eine Übersicht zum gängigen peri- und postoperativen Vorgehen bei intrakraniellen Gliomen ist in Abbildung 1 (Kapitel 1.3.1., Seite 13) gegeben.

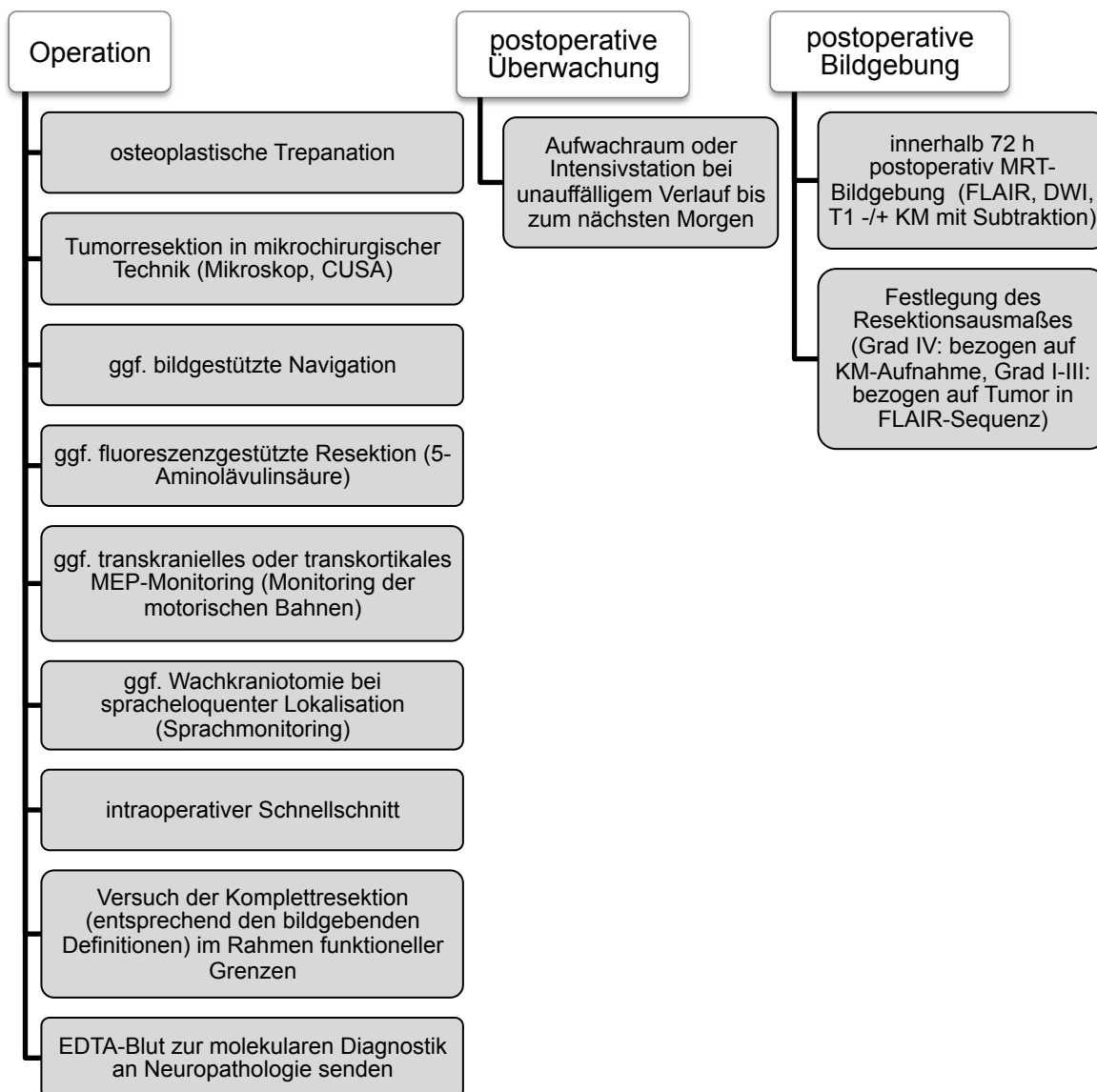


Abbildung 1: Operation

Übersicht zum Vorgehen bei Resektion von Gliomen. CUSA = Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (Ultraschall-Fragmentation mit Aspiration und Irrigation), EDTA = Ethylendiamintetraacetat (Kalziumpuffer zur Antikoagulation von Blutproben)

1.3.1.1. Niedriggradige Astrozytome

Die Rolle der operativen Resektion zur Therapie von niedriggradigen Astrozytomen wurde bisher kontrovers betrachtet, da eine Operation nicht kurativ ist, wenn die Gliome infiltrativ wachsen und viele dieser Tumore aufgrund ihrer Lokalisation als nicht komplett resezierbar gelten. Ein möglichst großes Resektionsausmaß scheint jedoch laut neuerer Daten mit einer besseren Prognose vergesellschaftet zu sein (Karim, Maat et al. 1996, Greenberg and Greenberg 2010, Pouratian and Schiff 2010, Whittle 2010, Sanai, Chang et al. 2011), sodass zunehmend ein operatives Vorgehen angestrebt wird. Diese Verbesserung der Prognose

konnte bisher noch nicht in randomisierten Studien gezeigt werden. Jedoch existieren Beobachtungsstudien, welche ebenfalls die Hypothese unterstützen, dass ein größeres Resektionsausmaß einen Vorteil gegenüber einer nur teilweisen Reduktion der Tumormasse hat (Keles, Lamborn et al. 2001, McGirt, Chaichana et al. 2008, Smith, Chang et al. 2008), da unter anderem einer malignen Transformation vorgebeugt werden kann.

Um die Diagnose zu sichern, ist in fast allen Fällen eine Biopsie oder Teilresektion sinnvoll, da klinische und bildgebende Daten kein hinreichendes Ergebnis liefern können.

Eine Resektion als primäre Therapie bei niedriggradigen Gliomen wird bei pilozytischen Astrozytomen im Bereich des Kleinhirns bei Kindern und jungen Erwachsenen sowie bei supratentoriellen pilozytischen Astrozytomen empfohlen. Des Weiteren sollte eine operative Therapie angestrebt werden, wenn durch einen großen Tumor beziehungsweise eine große Tumorzyste eine Herniation droht oder der Tumor den Liquorabfluss blockiert. Auch wenn abzusehen ist, dass eine Resektion eine Besserung bezüglich einer medikamentös therapieresistenten symptomatischen Epilepsie erbringen wird, sollte diese durchgeführt werden (Greenberg and Greenberg 2010). Vor allem bei dem Versuch, den Beginn einer adjuvanten Therapie und die damit einhergehenden Nebenwirkungen bei Kindern hinauszuzögern (insbesondere Strahlentherapie bei Kindern unter fünf Jahren), wird zunächst ein operatives Vorgehen empfohlen (Greenberg and Greenberg 2010). Kleine niedriggradige Astrozytome gelten als weniger aggressiv im Vergleich zu größeren Tumoren (Shibamoto, Kitakabu et al. 1993) und sind gut für eine frühzeitige Resektion geeignet, um einer malignen Transformation vorzubeugen (Greenberg and Greenberg 2010).

Von einem operativen Vorgehen wird derzeit eher abgeraten, wenn es sich um disseminierte oder multifokale Tumore handelt sowie wenn sich der Tumor in einem eloquenten Areal befindet (Greenberg and Greenberg 2010). Ein multimodaler Therapieansatz macht die Möglichkeit der Resektion eines eloquenten Tumors wahrscheinlicher (siehe Kapitel 1.3.2.).

Da der Randsaum eines niedriggradigen Astrozytoms während der Operation nicht immer eindeutig zu erkennen ist, können technische Hilfen wie bildgestützte Navigation und stereotaktische Verfahren insbesondere bei tiefliegenden und an eloquente Areale angrenzenden Tumoren vorteilhaft sein. Auch Wachkraniotomien sollten bei Tumoren in spracheloquenten Arealen in Erwägung gezogen werden (Greenberg and Greenberg 2010).

1.3.1.2. Hochgradige Astrozytome

Für hochgradige Gliome ist der primäre Therapieansatz derzeit die operative Resektion. Dabei muss das Ausmaß der Resektion jedoch stets im Gleichgewicht mit dem Erhalt der neurologischen Funktionen stehen (Frankel and German 1958, Fadul, Wood et al. 1988, Salcman 1988, Shapiro, Green et al. 1989, Black 1991, Dinapoli, Brown et al. 1993, Berger 1994).

Mittlerweile werden verschiedene intraoperative Techniken eingesetzt, um das Resektionsausmaß zu vergrößern und die durch die Operation verursachten Schäden am gesunden Hirngewebe zu minimieren. Auf weitere Details des intraoperativen Monitorings wird im nächsten Unterkapitel (1.3.2.) eingegangen.

Der positive Einfluss des maximalen Resektionsausmaßes auf den onkologischen Nutzen bei hochgradigen Astrozytomen konnte lange nicht gezeigt werden, da verschiedene Beobachtungsstudien keinen Vorteil mit größerem Resektionsausmaß erzielten (Teilresektion im Vergleich zu Biopsie oder Total- im Vergleich zu Teilresektion) (Coffey, Lunsford et al. 1988, Quigley and Maroon 1991, Duncan, Goodman et al. 1992, Kreth, Warnke et al. 1993). Jedoch lassen einige neuere Studien darauf schließen, dass ein maximales Resektionsausmaß (insbesondere eine Totalresektion) die Überlebenszeit verlängert (Wood, Green et al. 1988, Devaux, O'Fallon et al. 1993, Dinapoli, Brown et al. 1993, Simpson, Horton et al. 1993, Lacroix, Abi-Said et al. 2001, Laws, Parney et al. 2003, Bucci, Maity et al. 2004, Stummer, Pichlmeier et al. 2006, Pichlmeier, Bink et al. 2008, Stummer, Reulen et al. 2008, Senft, Bink et al. 2011, Kreth, Thon et al. 2013). Die Daten einer europäischen Studie, in der der Einfluss einer fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) auf das Resektionsausmaß bei Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen untersucht wurde, konnten eine signifikante Lebenszeitverlängerung durch Erreichen einer Totalresektion im Gegensatz zu einer Teilresektion bestätigen. Zudem konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der fluoreszenzgestützten Resektion mit ALA bei Patienten mit Glioblastomen signifikant mehr Totalresektionen durchgeführt werden konnten als ohne ALA (Stummer, Pichlmeier et al. 2006, Pichlmeier, Bink et al. 2008).

Dennoch ist bei Patienten mit hochgradigen Astrozytomen eine operative Therapie nicht zu empfehlen, wenn multizentrische Tumore vorliegen, die Läsionen bilateral infiltrieren (z.B. große Schmetterlingsgliome) oder bei ausgedehntem Befall der dominanten Hemisphäre durch ein Glioblastom. Des Weiteren wird bei einem Karnofsky-Index von unter 70 (da normalerweise bei infiltrativen Tumoren der neurologische Status auch durch Resektion nicht verbessert, sondern lediglich stabil gehalten werden kann) und bei älteren Patienten (über 65 Jahre) von einer Resektion eher abgeraten (Greenberg and Greenberg 2010).

1.3.1.3. Rezidive

Trotz der großen technischen Fortschritte in der Chirurgie kommt es häufig zu lokalen Rezidiven bei Patienten mit hochgradigen Gliomen, sogar wenn bei ihnen eine Totalresektion durchgeführt wurde. Hochgradige Astrozytome sind durch schlecht differenzierte Randsäume und neoplastische Infiltrationen entlang der Fasern der weißen Substanz und dem perivaskulären Raum charakterisiert. Diese Infiltrationen können weit über die bildgebenden und durch den Chirurgen definierten Grenzen hinausgehen (Kelly, Dumas-Duport et al. 1987, Albert, Forsting et al. 1994, Giese, Bjerkvig et al. 2003). Weniger

als 10 % der Rezidive treten an einer anderen Stelle als der Primärtumor auf. Nur 20 bis 30 % der Patienten mit Rezidiv kommen für eine Reoperation in Frage (Weller, van den Bent et al. 2014).

Die Indikationen für eine zweite Operation bei Rezidivpatienten sind nicht fest etabliert. Signifikante Faktoren für die Indikationsstellung sind zusätzlich zum Karnofsky-Index das Alter des Patienten und die Zeit zwischen Erstresektion und erneuter Resektion. Dabei geht eine kürzere Zeitspanne mit einer schlechteren Prognose einher (Brem, Piantadosi et al. 1995).

Eine Reoperation geht gegenüber der Erstoperation mit einer um 5 bis 18 % erhöhten Morbidität, einer etwa dreifach erhöhten Infektionsrate und einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Wunddehiszenz einher (Greenberg and Greenberg 2010).

1.3.2. Multimodales Setup

1.3.2.1. Präoperatives Mapping

Eine möglichst genaue präoperative Kartierung (Mapping) eloquenter Areale für die Erstellung eines Datensatzes zur Neuronavigation ist die beste Voraussetzung, um ein großes Resektionsausmaß zu erreichen, ohne dadurch permanente postoperative Defizite zu verursachen.

Standardmäßig werden präoperativ Bildserien von der PET mit kontinuierlichen, sagittalen MRT-Bildern in T1-gewichteter Gradientenecho-3D-Sequenz, T2-gewichteter FLAIR-Sequenz und Daten aus Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) fusioniert (Krieg, Buchmann et al. 2012), um intraoperativ über eine detaillierte Neuronavigation zu verfügen.

Zusätzlich können mit Hilfe von navigierter, transkranieller Magnetstimulation (nTMS) präoperativ Karten der kortikalen Funktionsareale für Sprache und Motorik erstellt werden. Diese nTMS-Daten werden anschließend mit den bereits vorhandenen Daten der Neuronavigation fusioniert (Krieg, Shiban et al. 2012).

1.3.2.2. Intraoperatives Monitoring (IOM)

Der intraoperative Einsatz neurophysiologischer Techniken zur verlässlichen Identifikation der eloquenten Motorikareale stellt derzeit eine Grundvoraussetzung für deren anatomischen und funktionellen Erhalt dar. Der positive Einfluss von IOM auf das klinische Outcome konnte bereits in mehrfach belegt werden (Berger, Ojemann et al. 1990, Deletis 1993, Berger and Rostomily 1997, Kothbauer, Deletis et al. 1998, Kombos, Suess et al. 2001, Quinones-Hinojosa, Ojemann et al. 2003, Szelenyi, Bueno de Camargo et al. 2003, Neuloh and Schramm 2004, Duffau 2005, Duffau 2005, Szelenyi, Kothbauer et al. 2005, Duffau 2006,

Suess, Suess et al. 2006, Duffau 2007, Neuloh, Pechstein et al. 2007, Neuloh, Pechstein et al. 2007, Duffau, Leroy et al. 2008, Duffau, Peggy Gatignol et al. 2008, Duffau 2009).

Technisches Vorgehen zum Monitoring motorischer und sensorischer Areale:

Um den primär sensorischen und motorischen Kortex darzustellen, wird nach Kraniotomie und Eröffnung der Dura eine Strip-Elektrode auf den Kortex im rechten Winkel zur vermutlichen Lage des Sulcus centralis positioniert. Im Anschluss erfolgt die Stimulation beispielweise des Nervus medianus, um den Sulcus centralis mittels Phasenumkehr von somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) eindeutig zu identifizieren (Cedzich, Taniguchi et al. 1996). Das weitere intraoperative Mapping des motorischen Kortex wird mit direkter, kortikaler Stimulation (direct cortical stimulation, DCS) durchgeführt. Hierfür ist die bipolare kortikale Stimulation (bipolar cortical stimulation, BCS) eine sensitive Methode (Kombos and Suss 2009). Die Überwachung der Funktionsbereiche für obere und untere Extremität erfolgt durch Stimulation von motorisch evozierten Potentialen (MEP) (Krieg, Shiban et al. 2012). Dabei wird standardmäßig ein Amplitudenabfall von mehr als 50 %, als relevanter Faktor betrachtet, um das operative Vorgehen zu ändern oder abubrechen.

Technisches Vorgehen zum Monitoring spracheloquenter Areale:

Durch eine Wachkraniotomie kombiniert mit computergestützter Navigation und intraoperativer kortikaler Stimulation (auch hier ist die bipolare kortikale Stimulation die Methode der Wahl) kann ein aggressives Vorgehen bei der Resektion ermöglicht werden. Hierfür wird nach Eröffnung der Dura eine Strip-Elektrode auf den Kortex im Bereich des Temporallappens positioniert. Zudem ist eine kontinuierliche Prüfung von Sprache und neurologischer Funktion essentiell. Zwei Vorgehensweisen haben sich hierfür etabliert:

1. kontinuierliche intraoperative Testung mit Abbruch der Resektion beim ersten Nachweis eines neurologischen Defizites (Meyer, Bates et al. 2001),
2. lokale Stimulation, um eine Sprachstörung zu induzieren, um die Resektion nur in den Bereichen fortzuführen, in denen kein Sprachzentrum nachgewiesen werden konnte (Sanai, Mirzadeh et al. 2008).

1.3.2.3. Wachkraniotomie

Wachkraniotomien werden insbesondere zum intraoperativen Mapping und Monitoring von Spracharealen genutzt. Zwei etablierte Methoden hierfür wurden bereits im letzten Absatz beschrieben. Typischerweise befindet sich der Patient in Narkose mit kurzwirkenden Anästhetika und es wird 15 Minuten vor dem Beginn des intraoperativen Sprachmappings die Infusion von Propofol unterbrochen, sodass der Patient für die Zeit der neurophysiologischen Testung aufwacht. Zudem wird die Gabe von beispielsweise Remifentanyl zunehmend gedrosselt, bis eine optimale Stufe der Analgesie für das Mapping erreicht ist (Greenberg and Greenberg 2010).

Indikationen für die Wachkraniotomie sind:

- Resektionen in eloquenten Arealen
- Resektionen von Hirnstammtumoren
- ggf. die Epilepsiechirurgie, um den Epilepsieherd aufzufinden.

Kontraindiziert bzw. nicht sinnvoll ist die Wachkraniotomie bei

- sehr jungen oder älteren Patienten
- verwirrten Patienten
- Patienten mit signifikanten präoperativen Sprachdefiziten oder
- bei Sprachbarriere.

1.4. Konservative Therapie

1.4.1. Bestrahlung

Eine Strahlentherapie wird als Alternative zur operativen Therapie bei nicht resezierbaren Tumoren oder als adjuvante Therapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Vermeidung von Rezidiven eingesetzt. Die Dosis ist in Anbetracht der Toxizität limitiert.

Einen Überblick über die Therapieprotokolle gibt Tabelle 5 (Kapitel 1.4.1, Seite 19).

Die frühzeitige postoperative Bestrahlung von niedriggradigen Gliomen kann das progressionsfreie Überleben verlängern und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von epileptischen Anfällen herabsetzen, es zeigte sich jedoch kein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (van den Bent, Afra et al. 2005).

Bei hochgradigen Gliomen konnte die Effektivität einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung bereits in den siebziger Jahren in mindestens drei randomisierten Studien gezeigt werden (Andersen 1978, Walker, Alexander et al. 1978, Walker, Green et al. 1980). Um den optimalen Nutzen zur Verbesserung der Überlebenszeit aus der Therapie zu ziehen, ist eine adäquate Dosis der Bestrahlung erforderlich (Walker, Strike et al. 1979, Chang, Horton et al. 1983, Coffey, Lunsford et al. 1988, Nelson, Diener-West et al. 1988). Eine Eskalation der Strahlendosis über 60 Gy im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung erbrachte keine therapeutischen Vorteile gegenüber einer Bestrahlung bis 60 Gy (Chang, Horton et al. 1983, Nelson, Diener-West et al. 1988).

Die lokale Bestrahlung ist derzeit die Standardmethode für die adjuvante Strahlentherapie. Die rationale Begrenzung der zu bestrahlenden Region basiert auf der Beobachtung, dass sich Rezidive von hochgradigen Gliomen nach Ganzhirnbestrahlung bei 80 bis 90 % der Patienten innerhalb von 2 cm um die Primärtumorregion entwickeln. Bei weniger als 10 % der Patienten handelt es sich um ein multifokales Rezidiv (Hochberg and Pruitt 1980, Choucair, Levin et al. 1986, Wallner, Galicich et al. 1989).

Eine erneute Bestrahlung bei Rezidivtumoren wird normalerweise nicht empfohlen, da die Strahlendosis durch die Nebenwirkungen der potentiell fatalen und schwerwiegenden Toxizität der Therapie begrenzt ist und die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs

bereits eine adjuvante Therapie mit der maximal zu tolerierenden Strahlendosis bekommen haben. Allerdings ist eine lokale Rebestrahlung bei ausgewählten Patienten möglich (Combs, Thilmann et al. 2005, Nieder, Astner et al. 2008).

Tabelle 5: Strahlentherapie

	niedrigmaligne Gliome (Grad I und II)	hochmaligne Gliome (Grad III und IV)
Dosis	50.4–54 Gy, 1.8 Gy/Tag, 5x/Woche	59.4 Gy, 1.8 Gy/d bzw. 60 Gy, 2 Gy/Tag, 5x/Woche
Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason bei klinischer Symptomatik (Dosis symptomorientiert), bei Therapieabschluss wenn möglich ausschleichen • Antikonvulsiva bei entsprechender Indikation weiterführen 	
Nachsorge	<ul style="list-style-type: none"> • erste Nachsorge 4 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie, • anschließend alle 3 Monate kraniales MRT, neurologische Untersuchung, Überprüfen der Steroidmedikation • strahlentherapeutische Nachsorgeuntersuchung gemäß Strahlenschutzverordnung 	

Übersicht über die gängigen Therapieprotokolle.

1.4.2. Chemotherapie

Die Indikation zur Chemotherapie wird je nach Histologie des Tumors, molekularer Diagnostik, Alter und klinischem Zustand des Patienten gestellt. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie insbesondere bei hochgradigen Gliomen.

Zur Therapie von niedriggradigen Gliomen werden vor allem Chemotherapeutika aus der Gruppe der Nitrosoharnstoffe (z.B. PCV-Kombinationstherapie) eingesetzt (Greenberg and Greenberg 2010). Hochgradige Gliome werden in den meisten Fällen mit Temozolomid behandelt, einem oral einzunehmenden Alkylans (Athanasidou, Synodinou et al. 2005, Stupp, Mason et al. 2005, Stupp, Hegi et al. 2009, Hart, Garside et al. 2013). Bei Rezidiven wird nach Möglichkeit eine Therapie mit Bevacizumab empfohlen (monoklonaler Antikörper, der zirkulierende vaskuläre Wachstumsfaktoren bindet) (Friedman, Prados et al. 2009, Kreisl, Kim et al. 2009, Wen, Macdonald et al. 2010, Taal, Oosterkamp et al. 2014). Eine Übersicht über die gängigen Chemotherapeutika und ihre Anwendung bietet Tabelle 6 (Kapitel 1.4.2., Seite 20).

Tabelle 6: Übersicht der Chemotherapeutika

Substanz	Temozolomid	PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin)
Indikation	niedrig-/ höhergradige Gliome (Grad II - IV)	niedrig-/ höhergradige Gliome (Grad II und III) mit 1p19q-Verlust
Dosierung	zeitgleich zur Strahlentherapie Tag 1-42 täglich 75mg/qm KOF, 4 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung 6 Zyklen 5/28d, 150-200mg/qm KOF	4 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung 4-6 Zyklen PCV: d1 CCNU 110mg/qm KOF, d8-d21 Procarbazin 2 Kps, d8+d29 Vincristin 2mg i.v.
Begleittherapie	Antiemese: Ondansetron/Metoclopramid Pneumocystis-carinii-Prophylaxe: Trimethoprin/Sulfamethoxazol 1-0-1 1x /Woche während kombinierter Therapie oder bei gleichzeitiger Gabe von Cortison	Antiemese: Ondansetron/Metoclopramid
Kontrollen	wöchentlich kleines Blutbild, alle 4 Wochen Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte → Erfolgsbeurteilung nach 3 Monaten (MRT)	wöchentlich kleines Blutbild, alle 4 Wochen Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte → Erfolgsbeurteilung nach 3 Monaten (MRT)

Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika und ihre Anwendung. d = Tag, KOF = Körperoberfläche, i.v. = intravenös, Kps = Kapsel

1.5. Zielsetzung

Viele neurochirurgische Zentren entscheiden sich bei Tumoren im Bereich eloquenter Motorik- oder Sprachareale oftmals zur Durchführung einer Teilresektion oder lediglich für eine Biopsie. Meist wurde die Entscheidung gegen eine radikale Resektion von den Autoren damit begründet, dass das Risiko für operationsbedingte Defizite zu hoch ist (Barrie, Couprie et al. 2005, Schnell, Scholler et al. 2008, Beauchesne, Bernier et al. 2010, Thon, Eigenbrod et al. 2011). Dies steht im Widerspruch zu neueren Studien, die gezeigt haben, dass eine Operation mit möglichst großem Resektionsausmaß ein essentieller Bestandteil des therapeutischen Managements ist (Sanai, Mirzadeh et al. 2008, Sanai and Berger 2010, Sanai, Polley et al. 2010, Soffietti, Baumert et al. 2010, Sanai, Chang et al. 2011, Yordanova, Moritz-Gasser et al. 2011). Weiterhin konnte belegt werden, dass das Risiko für postoperativ neu aufgetretene Defizite auf ein moderates Niveau gesenkt werden kann (Sanai and Berger 2008, Sanai, Mirzadeh et al. 2008, Martino, Taillandier et al. 2009, De Benedictis, Moritz-Gasser et al. 2010, Sanai and Berger 2010, Sanai, Polley et al. 2010, Krieg, Shiban et al.

2012). Dies kann insbesondere mit einem multimodalen Therapieansatz unter Einsatz von präoperativem Mapping, intraoperativem Monitoring und Durchführen von Wachoperationen erreicht werden (Chang, Clark et al. 2011).

Trotz verschiedener Studienansätze der bereits vorhandenen Literatur ist hervorzuheben, dass bisher keine Analyse von Untergruppen vorliegt, die das funktionelle Outcome und den onkologischen Nutzen der Resektion von Gliomen bei primär als inoperabel eingestuften Patienten überprüft, sodass in der vorliegenden Arbeit genau diese Subgruppe untersucht wird.

Es gilt zu klären, ob ein spezialisiertes neurochirurgisches Zentrum mit vergleichsweise viel Erfahrung im Umgang mit präoperativem Mapping, intraoperativem Monitoring und der Durchführung von Wachkraniotomien unter diesen Bedingungen bei der Resektion von Gliomen in hocheloquenten Arealen ein möglichst hohes Resektionsausmaß erreichen kann ohne das funktionelle Outcome dabei zu beeinträchtigen. Zusätzlich soll evaluiert werden, wie der onkologische Nutzen der operativen Therapie dieser als inoperabel eingestuften Patienten gegenüber dem Nutzen der konservativen Therapie zu bewerten ist.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die an einer einzelnen Patientengruppe durchgeführt wurde. Zur Kontrolle wurden die Patienten mit den Ergebnissen der medizinischen Literatur im selben Zeitraum verglichen.

Die Studie ist im Einklang mit den ethischen Standards der Technischen Universität München, der lokalen Ethikkommission (Registriernummer: 2826/10) und der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2009) durchgeführt worden.

2.2. Patienten

Im Rahmen der Studie wurde in den Jahren 2006 bis 2012 bei 47 von 51 Patienten mit supratentoriellen Gliomen in eloquenten Areale, die sich für eine Zweitmeinung im Klinikum der Technischen Universität München vorstellten, eine Resektion durchgeführt. Diese Tumore wurden bei Erstvorstellung in anderen neurochirurgischen Abteilungen als nicht-operabel eingestuft. Bei diesen Abteilungen handelte es sich um europäische Universitätskliniken oder Kliniken mit gleichwertigem Niveau im Bezug auf Anzahl und Umfang der Operationen. Vier dieser Gliompatienten mit Tumoren im Bereich der Basalganglien wurden auch bei uns als inoperabel eingestuft und lediglich biopsiert.

Im gleichen Zeitraum (2006 bis 2012) wurden insgesamt 498 Patienten mit intrakraniellen Gliomen im Klinikum der Technischen Universität München operiert.

In allen Fällen wurde die Entscheidung zur Operation im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz mit Vertretern der Fachrichtungen Neurochirurgie, Neuroonkologie, Neuroradiologie und Strahlentherapie getroffen. Eine Übersicht über alle Patienten der vorliegenden Arbeit gibt Tabelle 15 (Kapitel 9.3., Seite 66-67).

9 der 47 operierten Patienten (19 %) hatten Tumore im oder anliegend an den Gyrus praecentralis. In 15 Fällen (32 %) lagen die Tumore im Inselgebiet, bei 7 Patienten (15 %) im Gyrus postcentralis, bei 3 Patienten (6 %) in den Basalganglien, bei 5 Patienten (11 %) im Operculum frontalis inferior, in weiteren 5 Fällen (11 %) im mittleren Gyrus temporalis superior und in 3 Fällen (6 %) im Gyrus supramarginalis (siehe Abbildung 2, Kapitel 2.2., Seite 23). Insgesamt befanden sich 27 (59 %) Tumore in der dominanten Hemisphäre.

Der mittlere Tumordurchmesser betrug 4.9 ± 2.6 cm (im Bereich zwischen 0.4 und 11.0 cm). Die Tumorgöße wurde für die WHO-Grade II und III mit Hilfe von MRT-Bildern in T2-Wichtung in FLAIR-Sequenz bestimmt. Für die WHO-Grade I und IV wurden MRT-Bilder in

T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe verwendet. Motorische Defizite waren präoperativ bei 13 Patienten (28 %) vorhanden.

Lokalisation

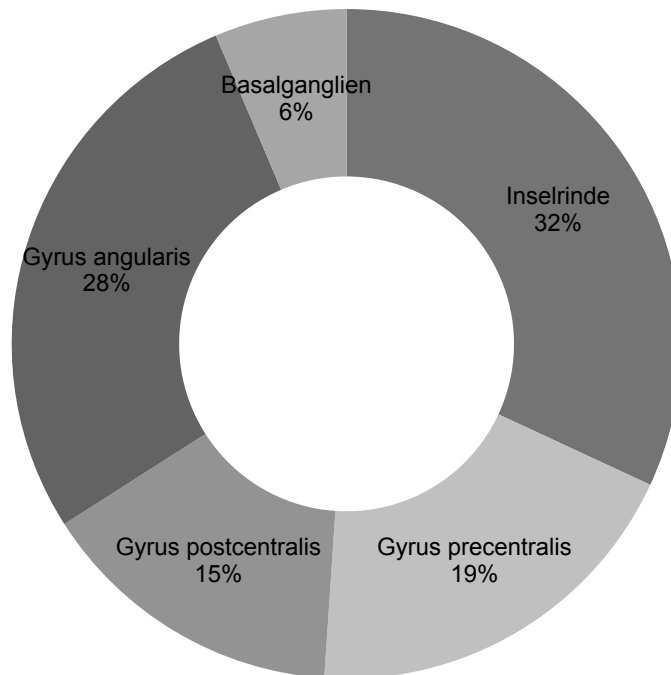


Abbildung 2: Übersicht zur Lokalisation der Tumore

Der mediane Karnofsky-Index aller Patienten lag bei 90 % (40–100 %). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 47 ± 16 Jahren (17–81 Jahren). Es wurden 19 (40 %) weibliche und 28 (60 %) männliche Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Indikation zur Wachkraniotomie wurde gestellt, wenn das Gliom im Bereich des linken Inselgebietes und in der perisylvanen Region lag. Dabei musste eine ausreichende Sprachfunktion vorhanden sein, um intraoperativ Objekte benennen und Zählaufgaben ausführen zu können.

Von allen 47 Fällen hatten 25 Patienten (53 %) Glioblastome vom WHO-Grad IV, 14 Patienten (30 %) anaplastische Astrozytome vom WHO-Grad III, 7 Patienten (15 %) diffuse Astrozytome vom WHO-Grad II und ein Patient (2 %) ein pilozytisches Astrozytom vom WHO-Grad I (siehe Abbildung 3, Kapitel 2.2., Seite 24). Da die Vor- und Nachteile der Resezierbarkeit von Gliomen jeglichen WHO-Grades aufgezeigt werden sollten, haben wir auch den Fall des Patienten mit dem pilozytischen Astrozytom in die Studie aufgenommen. Gerade diese Tumore sollten reseziert werden, da sie oft in der hinteren Schädelgrube

lokalisiert sind und somit im Verlauf durch Komprimierung des Abflusses der inneren Liquorräume zu einem Hydrocephalus occlusus und konsekutiv zur akuten Einklemmung des Hirnstammes führen (American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery. 1982, Youmans 1990).

29 Patienten (62 %) wurden an Rezidiven operiert. Davon waren 3 Fälle dem WHO-Grad II, 3 Fälle dem WHO-Grad III und 17 Fälle dem WHO-Grad IV entsprechend differenziert.

Die häufigsten Erstsymptome waren bei 22 Patienten epileptische Anfälle, in 13 Fällen Paresen, bei 4 Patienten Aphasie und in weiteren 2 Fällen das Auftreten einer Hemihypästhesie.

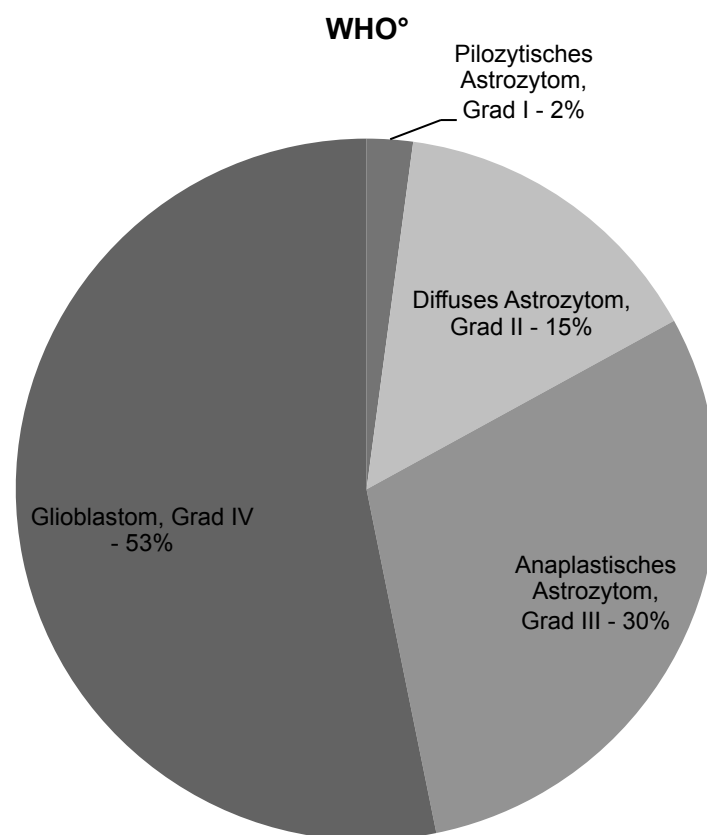


Abbildung 3: Dignität der rezidierten Tumore

2.3. Evaluation

2.3.1. Präoperative Evaluation

Alle Patienten wurden vor und nach der Operation ausführlich neurologisch untersucht. Die Untersuchung erfolgte nach einem standardisierten Schema, welches die Händigkeit, die Muskelkraft, die Koordination, die Sensibilität und die Hirnnervenfunktion der Patienten

berücksichtigt (siehe Statusbogen, Kapitel 9.2, Seite 65). Die Muskelkraft wurde präoperativ, einen Tag nach der Operation, am Tag der Entlassung und während der postoperativen Nachsorge für die wichtigen Muskelfunktionen mittels British Medical Research Council Scale (BMRC) bestimmt. Die Sprachfunktion wurde mit Hilfe der Aachener-Aphasie-Test-Batterie (Huber, Weniger et al. 1980) präoperativ, am fünften postoperativen Tag und drei und sechs Monate nach Operation geprüft.

Zusätzlich erhielten alle Patienten zur Diagnostik und Lokalisation, präoperativen Einschätzung und intraoperativen Neuronavigation (BrainLAB Vector Vision 2® and BrainLAB Curve, BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) eine präoperative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie. Des Weiteren wurde eine postoperative MRT bei jedem Patienten durchgeführt, um das Resektionsausmaß zu beurteilen.

Nach Kenntnis der spezifischen Lage des Tumors wurde vom Operateur die Entscheidung zum Einsatz der verschiedenen intraoperativen Techniken wie Ultraschall, Neuronavigation, Traktographie (Fiber tracking), MEP-Monitoring oder Wachkraniotomie getroffen.

2.3.2. Postoperative Evaluation

Bei jeder Operation wurde der neurologische Status unmittelbar postoperativ, 6 bis 8 Wochen nach der Operation und während der Nachsorge alle 3 bis 12 Monate in Abhängigkeit von der Tumorentität erhoben. In dieser Studie wurde der neurologische Status nur während des progressionsfreien Überlebens berücksichtigt. Dabei wurden postoperativ neu aufgetretene motorische Defizite unterteilt in temporäre und permanente Defizite. Temporäre Defizite wurden als neu aufgetretene oder verschlechterte postoperative Defizite, die sich innerhalb der folgenden 6 bis 8 Wochen zurückbildeten, definiert. Als permanente Defizite wurden neu aufgetretene oder verschlechterte postoperative Defizite bezeichnet, die sich zum Zeitpunkt der Nachsorge (je nach Tumorentität 3 bis 12 Monate postoperativ) nicht zurückgebildet hatten.

Alle Patienten erhielten innerhalb von 48 Stunden nach der Operation eine Bildgebung mittels MRT. Weitere MRT-Bilder wurden im Rahmen der Nachsorge wiederum alle 3 bis 12 Monate, je nach Entität des Tumors, angefertigt. Alle MRT-Serien des ersten postoperativen Tages wurden im Bezug auf das Resektionsausmaß, die Ödembildung, Diffusionsstörungen und Blutungen beurteilt, um eine eventuelle Erklärung für eine neurologische Verschlechterung zu finden, die ohne Veränderung der intraoperativ gemessenen MEPs einherging. Je nachdem, ob sich ein Tumorrest in den postoperativen T2-FLAIR-Aufnahmen für Gliome vom WHO-Grad II und III beziehungsweise in den T1-Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe für Gliome vom WHO-Grad I und IV zeigte, wurde das Ausmaß der Resektion einerseits als Totalresektion (gross total resection, GTR) und andererseits als Teilresektion (subtotal resection, STR) definiert. Zudem wurden alle MRT-

Aufnahmen zum Zeitpunkt der Nachsorge auf das Auftreten eines Rezidivs (siehe Tabelle 7, Kapitel 3.1., Seite 30) geprüft.

2.4. Multimodales Setup

2.4.1. Neuronavigation

Um eine optimale Resektion durchführen zu können, wurden präoperativ Bildserien von Positronenemissionstomographie (PET) mit kontinuierlichen, sagittalen MRT-Bildern in T1-gewichteter Gradientenecho-3D-Sequenz, T2-gewichteter FLAIR-Sequenz und Daten aus Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) fusioniert (Krieg, Buchmann et al. 2012). Bei 11 Patienten (23 %) wurden zusätzlich mit Hilfe von navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) präoperativ Karten der kortikalen Funktionsareale für Sprache und Motorik erstellt. Diese nTMS-Daten wurden anschließend mit den bereits vorhandenen Daten der Neuronavigation fusioniert (Krieg, Shiban et al. 2012). Im Anschluss daran wurden alle Daten an das Neuronavigationssystem (BrainLAB Vector Vision 2® and BrainLAB Curve®, BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) gesendet.

2.4.2. Intraoperatives Monitoring (IOM)

Bei 38 der 47 Operationen (81 %) wurde die direkte kortikale Stimulation (direct cortical stimulation, DCS) zum IOM eingesetzt. Hierfür wurde anschließend an die Kraniotomie und Eröffnung der Dura eine Strip-Elektrode mit 8 Kontakten (ADTech® strip electrode, AD Technic, WI, USA or Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Germany) subdural auf den Kortex im Bereich der Rolando-Region positioniert. Bei der Ausrichtung wurde ein Winkel von 60 bis 70° zur vermutlichen Lage des Sulcus centralis angestrebt. Nachdem die Strip-Elektrode aufgelegt und positioniert war, stimulierte man den Nervus medianus, um den Sulcus centralis mittels Phasenumkehr von somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) eindeutig zu identifizieren (Cedzich, Taniguchi et al. 1996). Das Mapping des motorischen Kortex durch direkte kortikale Stimulation erfolgte anschließend mit Intensitäten zwischen 5 und 14 mA als Rechteckimpuls mit einer Dauer von 0.2 bis 0.3 ms, einer Frequenz von 350 Hz und einer Folge von 5 Impulsen (Taniguchi, Cedzich et al. 1993, Cedzich, Taniguchi et al. 1996, Krieg, Shiban et al. 2012).

Bei der Stimulation von motorisch evozierten Potentialen (MEP) für die Überwachung (Monitoring) der Funktionsbereiche für obere und untere Extremität wurden ebenfalls Rechteckimpulse mit einer Frequenz von 350 Hz, einer Folge von 5 Impulsen, jedoch mit einer Dauer von 200 bis 700 µs appliziert (Krieg, Shiban et al. 2012). Ein Amplitudenabfall von mehr als 50 %, welcher nicht durch technische Fehler erklärt werden konnte, wurde als bedeutend betrachtet und dem operierenden Chirurgen mitgeteilt.

Traten Veränderungen im Muskelsummenaktionspotential (compound muscle action potential, CMAP) auf, wurde dies dem Operateur umgehend gemeldet, damit er das zugrundeliegende Manöver, wenn möglich, rückgängig machen konnte. Beobachtete man lediglich partielle Verluste im CMAP von zugehörigen Muskelgruppen, wurden diese als Abfälle anstatt Verluste angesehen und dem Operateur als solche mitgeteilt.

2.4.3. Wachkraniotomie

Bei Tumoren im Bereich der linken Inselregion, des Operculum, des Gyrus temporalis superior dorsalis, des Gyrus angularis oder des Gyrus supramarginalis wurden Wachkraniotomien durchgeführt. Gliome in den linken Gyri precentralis et postcentralis wurden nicht in Form von Wachkraniotomien überwacht. Am Tag vor der Operation wurden die Patienten von einem Neuropsychologen auf das Benennen von Objekten vorbereitet und ein Ausgangstest (baseline test) für alle zu zeigenden Bilder durchgeführt. Für das intraoperative Mapping wurden ausschließlich Bilder verwendet, die in der Vorbereitung spontan und fließend benannt werden konnten.

Während der Operation wurde der Patient in Rückenlage und bei linksseitigem Tumor 45° nach rechts gedreht gelagert. Bevor man den Kopf fixierte, wurde eine Analgesie in Form einer Regionalanästhesie mit Bupivacain im Bereich der Galea aponeurotica appliziert. 15 Minuten vor dem Beginn des intraoperativen Sprachmappings wurde die Infusion von Propofol unterbrochen und die Gabe von Remifentanyl zunehmend gedrosselt, bis eine optimale Stufe der Analgesie für das Mapping erreicht wurde. Zum Mapping mittels DCS stimulierte man bipolar alle 5 mm mit 3 bis 15 mA für 4 Sekunden in 60-Hz-Technik. Des Weiteren wurde ein direktes kortikales Elektroenzephalogramm mit 8 Kanälen zum Detektieren von Nachentladungen abgeleitet. Während des Mappings wurden dem Patienten Bilder von bekannten Objekten innerhalb einer festgelegten Zeitspanne präsentiert, sodass eine durch die Operationsmanöver ausgelöste Sprachstörung von dem anwesenden Neuropsychologen evaluiert werden konnte. Der Patient sollte das gezeigte Objekt benennen, indem er jedes Mal mit dem Satz "Das ist ..." begann. Positive Stellen wurden an der Oberfläche des Kortex mit Nummern markiert, die die evozierte Störung kennzeichneten. Nachdem das kortikale Sprachmapping abgeschlossen war, erfolgte die Resektion des Tumors unter kontinuierlicher Testung der Sprachfunktion, um auch die Auswirkungen auf subkortikale Fasern zu überwachen. Nach der Resektion wurde der Patient wieder sediert, um die Wunde zu verschließen.

2.5. Anästhesie

Da gezeigt wurde, dass volatile Anästhetika deutliche Störung beim IOM verursachen, entschied man sich in allen Fällen für eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) und vermied grundsätzlich den Einsatz von volatilen Anästhetika vor und während der Operation

(Scheufler and Zentner 2002, Neuloh and Schramm 2004, Neuloh, Pechstein et al. 2007). Demnach wurde die Narkose mit kontinuierlicher Propofolgabe eingeleitet und aufrechterhalten. Die intraoperative Analgesie wurde durch kontinuierliche Gabe von Remifentanyl gewährleistet. Vom Einsatz von Muskelrelaxanzien zur neuromuskulären Blockade wurde während der Operation abgesehen, da die Funktionalität der Muskeln für das IOM mittels MEP-Ableitungen gewährleistet sein muss. Man beschränkte sich auf den Gebrauch von Rocuronium zur Intubation.

2.6. Tumorresektion

In allen Fällen wurden Ultraschallaspiratoren (Sonopet Ultrasonic Aspirator, Stryker Medical, Portage, MI, USA) und Neuronavigationssysteme eingesetzt. Bei jedem Amplitudenabfall von mehr als 50 % oder komplettem Verlust der Amplitude im intraoperativen MEP-Monitoring wurde die Resektion unterbrochen, alle Retraktoren entfernt und das Operationsfeld wurde mit Ringer-Lösung gespült. Während der Wachkraniotomien wurde die Resektion sofort unterbrochen, sobald der Neuropsychologe eine Verschlechterung der Sprachfunktion angab. Fand die Tumorresektion in unmittelbarer Nähe von bedeutenden vaskulären Strukturen statt, so wurde das Operationsgebiet mit Nimodipin gespült, um potentielle Vasospasmen rückgängig zu machen. Der Einsatz von Nimodipin zur Therapie von Vasospasmen wurde bereits in Tiermodellen erfolgreich getestet (Dreier, Windmuller et al. 2002) und wird zunehmend durch klinische Beobachtungen bestätigt (Matula and Schoeggel 2000, Merkel and Brambrink 2008), sodass es in unserer Klinik regelmäßig eingesetzt wird. Nach Stabilisation beziehungsweise Renormalisierung der MEPs wurde mit der Resektion fortgefahren. Erholten sich die Potentiale jedoch trotz aller genannten Maßnahmen nicht, so beendete man die Tumorresektion in diesem Bereich.

2.7. Statistische Analyse

Ein Chi-Quadrat-Test und ein Exakter Fisher-Test wurden zur Testung der Verteilung verschiedener Merkmale durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben. Zusätzlich erhielt man den Wertebereich und die Mediane (GraphPad Prism 5.0c, La Jolla, CA, USA); als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0.05$ verwendet.

Trotz umfangreicher Datenanalyse ist die Anzahl der identifizierten Patienten, die primär als inoperabel eingestuft wurden, zu gering, um den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das tatsächliche Überleben statistisch nachweisen zu können. Deshalb soll diese Studie als Pilotstudie angesehen werden.

3. ERGEBNISSE

3.1. Übersicht

Eine Totalresektion konnte bei 35 von 47 Patienten (74 %) erreicht werden (siehe Abbildung 7, Kapitel 3.4., Seite 33). 38 Patienten (81 %) wurden mit Überwachung durch kontinuierliches MEP-Monitoring und 8 Patienten (17 %) wach operiert. In drei Fällen (6 %) wurde sowohl eine Wachkraniotomie durchgeführt, als auch ein MEP-Monitoring für die Präparation im Tractus pyramidalis im Anschluss an die Wachphase. Nur 4 Patienten sind ohne MEP-Monitoring oder Wachphase operiert worden.

Bei Erhebung und Kontrolle des neurologischen Status berücksichtigte man lediglich die Untersuchungsergebnisse aus dem Zeitraum des progressionsfreien Überlebens. Dieser Zeitraum betrug im Mittel 11.3 Monate (2 Wochen–64.5 Monate). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 14.8 Monaten (4 Wochen–20.5 Monate) in Abhängigkeit vom Auftreten von Rezidiven und von der Malignität des Tumors (siehe Tabelle 7, Kapitel 3.1., Seite 30). Tabelle 8 (Kapitel 3.1., Seite 30) zeigt eine Übersicht über die präoperativen Therapien von Rezidiven sowie erstdiagnostizierten Gliomen. Zu diesen Therapien gehörten Radio- und Chemotherapien sowie Seed-Implantationen. Es gab in dieser Kohorte keine Wundheilungsstörungen oder postoperative Infektionen.

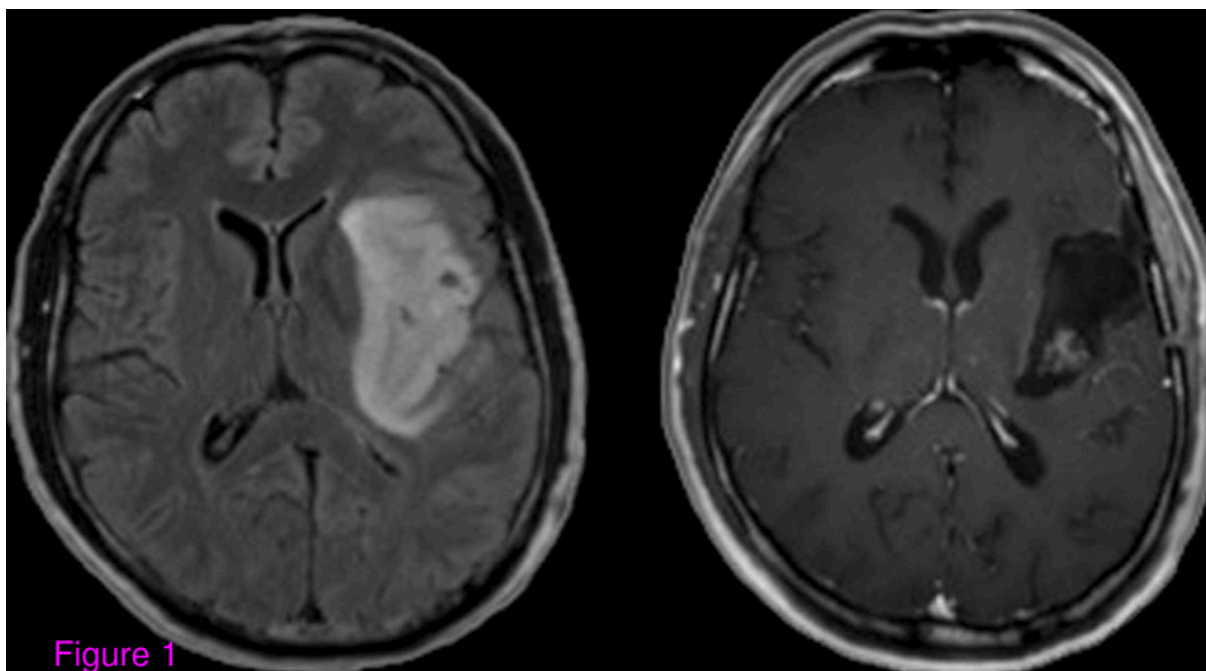


Abbildung 4: Prä- (links) und postoperatives (rechts) MRT

Fallbeispiel einer Totalresektion eines linksseitigen Glioms vom WHO-Grad III im Bereich des insulären Kortex.

Tabelle 7: Kontrolle und Gesamtüberleben

	mittlere Zeit bis Kontrolle (Monate)		mittleres Gesamtüberleben (Monate)	
	Primärtumor	Rezidiv	Primärtumor	Rezidiv
WHO °I	47.9	-	lebt	-
WHO °II	38.3	26.0	alle leben	alle leben
WHO °III	21.6	22.0	alle leben	20.5
WHO °IV	8.6	7.9	5.1	6.0

Spalte 2 und 3: mittlere Zeitspanne bis zur Kontrolle für alle lebenden Patienten in Monaten. Spalte 4 und 5: Gesamtüberleben von verstorbenen Patienten in Monaten.

In diesem Patientenkollektiv gibt es nur einen Patienten mit initial diagnostiziertem Gliom vom WHO-Grad I.

Tabelle 8: Präoperative Therapie

	Primärtumor		Rezidiv	
	Fälle	%	Fälle	%
nur RTx	2	11	0	0
nur TMZ	6	33	8	28
TMZ + RTx	0	0	2	7
Seed	0	0	1	3

Übersicht über die präoperative Therapie von Rezidiven sowie Primärtumoren, nach der die Tumore als inoperabel eingestuft wurden. Temozolomid (TMZ) und Radiotherapie (RTx) wurden auch kombiniert eingesetzt.

3.2. Multimodales Setup

3.2.1. Präoperatives Mapping

Das präoperative Mapping der Sprachareale wurde bei 4 Patienten und das der motorischen Areale bei 6 Patienten mittels nTMS durchgeführt. Dabei wurden in 2 Fällen die Funktionsareale sowohl für Motorik als auch für Sprache identifiziert. Bei den 4 Patienten mit Tumoren im Bereich des Gyrus praecentralis berichteten die Chirurgen, dass ihnen die Identifikation der Zentralregion mittels der Daten der nTMS in 3 Fällen leichter fiel. Von allen Fällen konnte in 3 das Sicherheitsgefühl beim Beurteilen und Identifizieren der anatomischen Strukturen durch die Navigation mittels nTMS erhöht werden. In 2 Fällen konnte ein positiver Einfluss auf das Ergebnis der Operation gezeigt werden und in einem Fall wurde sogar die operative Planung (Zugang und Vorgehen bei Resektion) aufgrund der nTMS-Daten geändert. Ein positiver Einfluss auf das Ergebnis der Operation meint den persönlichen und subjektiven Eindruck der operierenden Chirurgen, dass die Kombination aus Resektionsausmaß und Outcome des Patienten ohne nTMS Mapping schlechter ausgefallen wäre.

3.2.2. Wachkraniotomie

Von allen 8 Wachkraniotomie-Patienten litten 5 Patienten (63 %) an einem erstdiagnostizierten Gliom und 3 Patienten (37 %) an einem Rezidivtumor. Am ersten postoperativen Tag präsentierten sich 6 Patienten (75 %) mit einer neu aufgetretenen Aphasie. Darunter war jedoch nur ein Patient (13 %), der eine permanente postoperative Verschlechterung der Sprache in der Langzeitkontrolle zeigte. Die anderen 5 Patienten (63 %) hatten lediglich eine temporär aggravierte Aphasie. Eine Totalresektion ist in 5 Wachkraniotomie-Fällen (63 %) gelungen.

3.2.3. Weiteres

Alle 47 Patienten wurden mit Hilfe von Neuronavigation operiert. Die Darstellung der Faserverläufe durch Diffusions-Tensor-Bildgebung wurde in 18 Fällen (38 %) angewendet. Zudem erfolgte bei 18 Patienten (38 %) die Resektion fluoreszenz-gesteuert mit Einsatz des Farbstoffes 5-Aminolävulinsäure. Intraoperativer Ultraschall wurde nur in einem Fall als unterstützende Maßnahme genutzt.

3.3. Einfluss der Tumorart auf das postoperative Outcome

Es konnte gezeigt werden, dass die Tumorart und -lokalisierung mit dem postoperativen Auftreten motorischer Defizite korreliert. Eine temporäre sowie permanente postoperative Verschlechterung der Motorik trat tendenziell häufiger bei Rezidivtumoren auf. Dieses Ergebnis war jedoch aufgrund der geringer Fallzahl nicht signifikant ($p = 0.1185$). Nach der Resektion der erstdiagnostizierten Gliome (18 Patienten) hatte kein Patient ein permanentes motorisches Defizit. Jedoch konnte bei 4 Patienten (22 %) eine temporäre Verschlechterung beobachtet werden. In 14 Fällen (78 %) trat kein neues postoperatives Defizit auf. Allerdings zeigte sich bei 28 Patienten, die an einem Rezidivtumor operiert wurden, ein deutlich schlechteres klinisches Bild: 4 Patienten (14 %) litten an einer permanenten und 10 Patienten (34 %) an einer temporären operationsbedingt neu aufgetretenen Parese. In 15 Rezidiv-Fällen (52 %) traten keine neuen Defizite auf (siehe Abbildung 5, Kapitel 3.3., Seite 32).

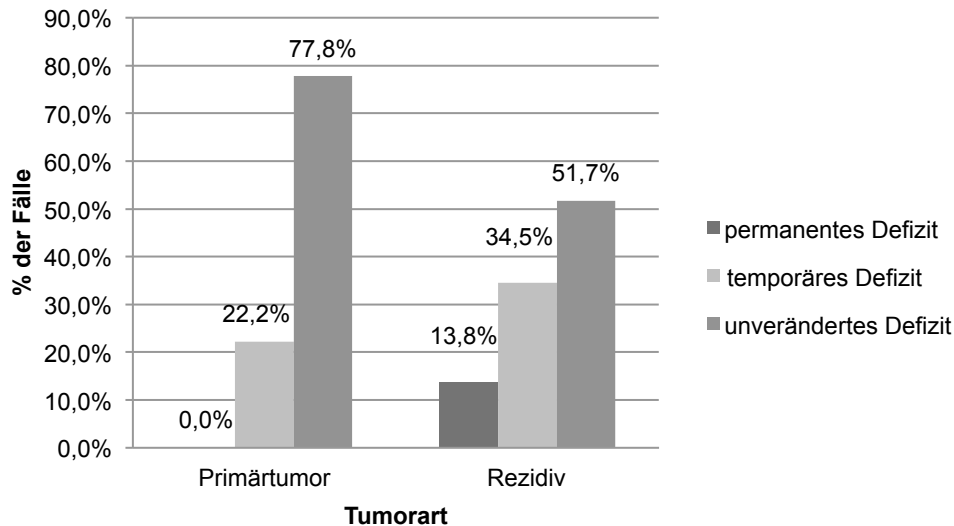


Abbildung 5: Rezidive

Postoperative Verschlechterung der Motorik tritt nach Resektion von Rezidivtumoren im Vergleich zur Resektion von Primärtumoren häufiger auf. Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0.1185$).

3.4. Intraoperatives Monitoring

In allen 38 Fällen, in denen es vorgesehen war, konnte ein intraoperatives Monitoring mittels kontinuierlicher MEP-Überwachung durchgeführt werden. Während der Operation von 18 Patienten (48 %) waren die MEP-Ableitungen stabil. Bei 15 Patienten (39 %) traten reversible Amplitudenabfälle von mehr als 50% des Ausgangswertes auf, die sich jedoch wieder zurückbildeten. Irreversible Amplitudenabfälle von mehr als 50 % des Ausgangswertes zeigten sich bei 5 Patienten (13 %). Postoperativ traten bei 18 Patienten (39 %) neue Paresen auf, die sich bei 4 Patienten (8.8 %) auch im Verlauf nicht zurückbildeten. Nur bei Gliomen vom WHO-Grad III und IV wurden irreversible Amplitudenverluste verzeichnet. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die unterschiedlichen Dignitäten.

In den 20 Fällen (52 %), in denen ein Amplitudenabfall der MEPs beobachtet wurde, stoppte man den Resektionsvorgang aufgrund des IOM vorübergehend bei 10 Patienten (26 % der 38 IOM-Patienten) und endgültig bei 6 Patienten (16 % der 38 IOM-Patienten). Die Retraktoren wurden unmittelbar im Anschluss an das Registrieren eines Amplitudenabfalls der MEPs repositioniert und zusätzlich wurde das Operationsgebiet gespült. Eine Teilresektion wurde somit bei 5 der 10 Patienten (50 %) mit reversiblen Amplitudenverlust der MEPs durchgeführt. Im Gegensatz dazu resezierte man subtotal nur in 3 von 28 Fällen (11 %), in denen das IOM keinen Einfluss auf den Operationsvorgang hatte ($p = 0.0186$, siehe Abbildung 6, Kapitel 3.4., Seite 33).

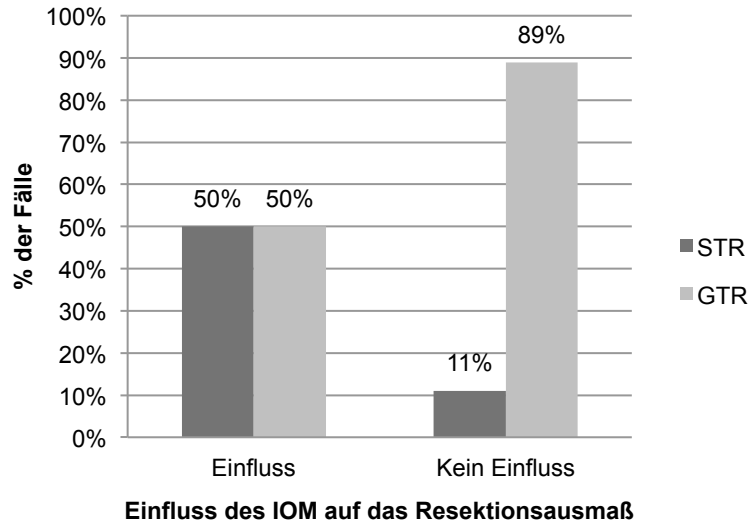


Abbildung 6: Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß

Wurde die Operation vom IOM aufgrund eines MEP-Amplitudenabfalls von mehr als 50 % des Ausgangswertes beeinflusst, konnte nur in 50 % der Fälle eine Totalresektion durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu erfolgte in 89 % der Fälle, die vom IOM aufgrund stabiler MEPs unbeeinflusst blieben, eine Totalresektion ($p = 0.0186$).

Nach der Operation neu aufgetretene motorische Defizite zeigten ungefähr gleiche Verteilungsmuster in Bezug auf Patienten, bei denen eine Totalresektion durchgeführt wurde, und Patienten, deren Tumore man teilresezierte. Bei den 12 Fällen, in denen eine Teilresektion erfolgte, traten postoperativ zu 58 % keine, zu 33 % temporäre und zu 9 % permanente neue Paresen auf. Gleichermäßen wurden neue motorische Defizite in den 35 Fällen totalresezierter Tumore zu 63 % nicht, bei 28 % temporär und bei 9 % permanent beobachtet (siehe Abbildung 7, Kapitel 3.4., Seite 33).

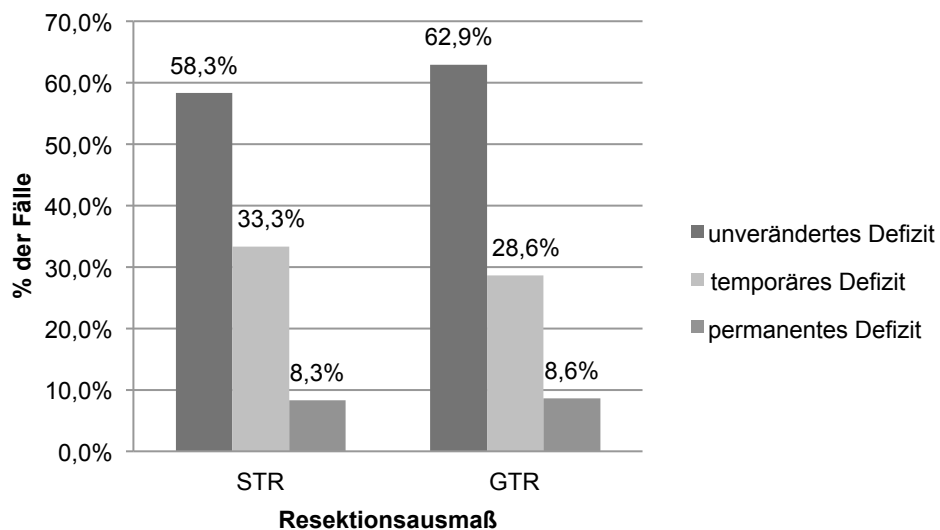


Abbildung 7: Verhältnis von Resektionsausmaß zu postoperativem Defizit

Postoperativ neuauftretene temporäre oder permanente motorische Defizite sind von der Verteilung her ähnlich im Vergleich von Patienten mit teil- (STR) und totalresezierten (GTR) Tumoren.

Im Gegensatz dazu konnten Unterschiede im Outcome zwischen Fällen, bei denen der Operateur die Resektion aufgrund von Amplitudenverlusten im MEP beendete, und Fällen ohne Einfluss des IOM auf die Resektion gezeigt werden. Bei den 10 Patienten, deren Tumorresektion durch das IOM beeinflusst wurde, verschlechterte sich die Motorik postoperativ in 30 % nicht, in 60 % reversibel und in 10 % irreversibel. Neue postoperative Defizite traten bei 68 % der Patienten nicht auf, bei 21 % der Patienten waren sie reversibel und bei 11 % der Patienten irreversibel ($p = 0.07$, siehe Abbildung 8, Kapitel 3.4., Seite 34). Obwohl in diesem Zusammenhang keine statistische Signifikanz der Unterschiede gezeigt werden konnte, da das Signifikanzniveau bei $p < 0.05$ lag, ist eine Tendenz zu einem höheren Anteil temporärer postoperativer Defizite bei Patienten, deren Resektionsausmaß durch IOM limitiert wurde, zu erkennen.

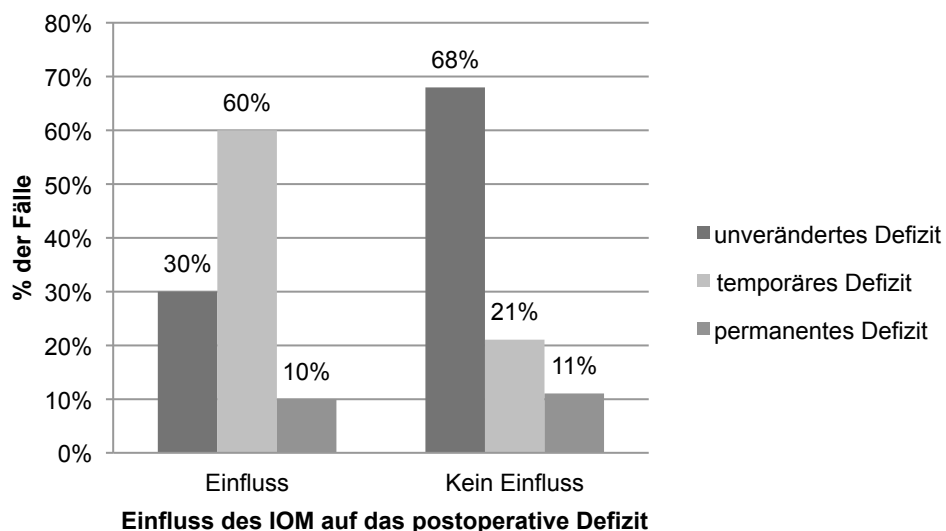


Abbildung 8: Verhältnis von Einfluss des IOM zu postoperativem Defizit

Wurde die Operation vom IOM aufgrund eines MEP-Amplitudenabfalls von mehr als 50 % des Ausgangswertes beeinflusst, zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Anteil temporärer postoperativer Defizite gegenüber den Patienten, deren Operation nicht durch das IOM limitiert wurde ($p = 0.07$).

3.5. Postoperative Bildgebung

Alle postoperativ durchgeführten MRT-Aufnahmen wurden ausgewertet, um eine ausreichende Grundlage für die Erklärung postoperativ aufgetretener Verschlechterungen des neurologischen Status zu finden. Dabei erfuhren 9 Patienten (13 %) nach der Operation ein reversibles motorisches Defizit, obwohl sich die Amplitudenabfälle der intraoperativen MEP-Ableitungen wieder zurückgebildet hatten. In der postoperativen Bildgebung zeigte sich bei 4 dieser Patienten eine Zunahme der Ödembildung und bei den verbleibenden 5 Patienten ein sekundäre Blutung im Bereich der Resektionshöhle. Allerdings wurden die

sekundären Blutungen nur bei 3 der 5 Patienten als signifikante Blutung bewertet, wenn sie einen raumfordernden Effekt zeigten und neue Defizite hervorriefen. Diese signifikanten Blutungen wurden am selben Tag operativ revidiert.

Von allen 47 Patienten trat bei 4 Patienten operationsbedingt eine neue irreversible Parese auf. Bei diesen 4 Patienten sah man in der postoperativen MRT in 2 Fällen ischämische Läsionen im Randbereich der Resektionshöhle und in 2 Fällen, dass in eloquenten Arealen mit motorischer Funktion reseziert wurde.

Die Evaluation der postoperativen Bildgebung der 8 Wachkraniotomie-Patienten ergab für die 3 Fälle, in denen operationsbedingt eine Verschlechterung der Sprachfunktion auftrat, keine Hinweise auf Ödembildung, Blutungen oder Ischämien im Bereich der Resektion. 2 dieser Patienten hatten lediglich ein temporäres Sprachdefizit. Ein Patient erlitt jedoch eine permanente Sprachstörung. Bei allen 3 Fällen handelte es sich um ein Glioblastom (WHO-Grad IV) im Gyrus angularis.

3.6. Rezidive

In dieser Studie wurden 29 Patienten an Rezidivtumoren operiert. Davon waren 3 Tumore vom WHO-Grad II, 9 Tumore vom WHO-Grad III und 17 Glioblastome vom WHO-Grad IV. 7 der 29 Patienten (24 %) hatten bereits präoperativ ein motorisches Defizit. Von den 4 Rezidivpatienten, die wachkraniotomiert wurden, präsentierte sich einer mit einer präoperativen Aphasie. Kontinuierliches intraoperatives MEP-Monitoring konnte in allen 24 dafür vorgesehenen Operationen (83 %) angewendet werden. Im Vergleich zu den Eingriffen an Primärtumoren war der Anteil an Totalresektionen bei Rezidivtumoren größer. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht als signifikant eingestuft werden (siehe Tabelle 9, Kapitel 3.6., Seite 35).

Tabelle 9: Übersicht der Rezidive

	Rezidivtumore	
	Fälle	%
IOM	24	83
Prä-OP Parese	7	24
	Rezidiv	Primärtumor
STR	17%	39%
GTR	83%	61%

Übersicht des Einsatzes von intraoperativem MEP Monitoring (IOM) und Anteil von präoperativen Paresen bei Rezidiven. Verteilung von Teil- (STR) und Totalresektionen (GTR) bei Rezidiv- und Primärtumoren.

Permanente postoperative Defizite konnten in 14 % aller Resektionen an Rezidivtumoren (bei 4 Patienten) verzeichnet werden, wobei 3 % eine Aphasie und 11 % eine Parese zeigten. Im Gegensatz dazu traten temporäre Defizite nach 35 % der Rezidivresektionen (bei 10 Patienten) auf. Davon präsentierten sich 10 % mit einer Aphasie und 25 % mit einer Parese (siehe Abbildung 5, Kapitel 3.3., Seite 32). Trotzdem waren der prä- und postoperative Karnofsky-Index (KPS) bei Rezidivpatienten vergleichbar mit dem der Patienten, die an einem Primärtumor operiert wurden (siehe Tabelle 10, Kapitel 3.6., Seite 36).

Tabelle 10: Karnofsky-Index

	medianer KPS	
	präoperativ	postoperativ
Primärtumor	85.0	85.0
Rezidiv	90.0	80.0

Medianer prä- und postoperativer Karnofsky-Index (KPS) von Primärtumoren und Rezidiven.

4. DISKUSSION

In der hier durchgeführten Studie, welche erstmals die Untergruppe von primär als inoperabel eingestuftten Gliompatienten betrachtet, ergab die Analyse der Daten, dass nur 8.8 % aller Patienten mit Tumoren in oder angrenzend an eloquente Bereiche des motorischen Kortex eine irreversible, postoperativ neu aufgetretene Parese oder eine Verschlechterung eines bereits präoperativ bestandenen motorischen Defizits aufweisen (Abbildung 7, Kapitel 3.4., Seite 33). Dieses Ergebnis stimmt weitgehend überein mit den Beobachtungen vorheriger Studien, die andere Untergruppen untersuchten (Neuloh, Pechstein et al. 2007, Neuloh, Pechstein et al. 2007, Kombos, Picht et al. 2009). Zudem wurden bei den in die Studie einbezogenen Patienten hohe postoperative Karnofsky-Indizes, unabhängig von der Diagnose eines Primärtumors oder Rezidivs, beobachtet (Tabelle 10, Kapitel 3.6., Seite 36). Diesbezüglich widerspricht unsere Studie der derzeitigen allgemeinen Annahme, dass mit größerem Resektionsausmaß das Risiko für postoperative Defizite steigt und somit mit einem signifikanten Verlust der Lebensqualität einhergeht.

In der Untergruppe der Glioblastompatienten war zwar das mediane Überleben vergleichbar mit dem der Patienten aus Studien, in denen ein konservatives Vorgehen analysiert wurde. Jedoch hatten die Patienten der hier diskutierten Studie postoperativ einen höheren Karnofsky-Index (Tabelle 10, Kapitel 3.6., Seite 36), sodass eine Überlegenheit in der Lebensqualität während der Überlebenszeit gegenüber nicht-chirurgischen Verfahren gezeigt werden konnte (Barrie, Couprie et al. 2005, Chinot, Barrie et al. 2007, Beauchesne, Bernier et al. 2010, Thon, Eigenbrod et al. 2011).

4.1. Präoperatives Mapping

Insgesamt ist zu vermerken, dass die zunehmende Erfahrung mit und die Verbesserung der Systemeigenschaften von nTMS-Geräten vermehrt dazu führen, dass eine sichere Handhabung gewährleistet und genaues und zuverlässiges Mapping von eloquenten Arealen möglich ist. Es konnte bereits in vorangegangenen Studien dem präoperativen nTMS-Mapping eloquenter Areale des motorischen Kortex eine große Bedeutung beigemessen werden (Krieg, Shiban et al. 2012, Picht, Schulz et al. 2012). Zudem wurde in der vorliegenden Studie auch bei 4 Patienten ein präoperatives Mapping mittels nTMS in eloquenten Spracharealen durchgeführt. Obwohl das Mapping von Spracharealen mit Hilfe von nTMS weiterer Forschung bedarf, ist es derzeit schon eine hochwertige Ergänzung zur multimodalen Herangehensweise an Resektionen von Gliomen in diesem Bereich (Lioumis, Zhdanov et al. 2012, Sollmann, Picht et al. 2013).

Es wird bereits zunehmend gezeigt, dass nTMS bei Sprachmapping das Potential hat, andere Techniken wie Magnetoenzephalographie (magnetoencephalographic imaging, MEG) und funktionelles MRT (fMRT) zu ersetzen (Tarapore, Findlay et al. 2013, Ille, Sollmann et al. 2015). Insbesondere in Bezug auf die funktionelle MRT konnte gezeigt werden, dass die durch den malignen Prozess veränderte neurovaskuläre Kopplung eine funktionelle Bildgebung, welche auf hämodynamischen Signalen basiert, verändern, wenn nicht gar unbrauchbar machen kann (Lindauer, Dirnagl et al. 2010). Zudem gibt es erste Ansätze, den Goldstandard der intraoperativen direkten kortikalen Stimulation (DCS) durch TMS in Kombination mit weiteren nicht-invasiven Techniken nicht nur zu ergänzen, sondern abzulösen (Ille, Sollmann et al. 2015), wenn man eloquente Tumore reseziert.

4.2. Intraoperatives Monitoring

Die Amplitudenabfälle der MEPs während des intraoperativen Monitorings führten dazu, dass signifikant mehr Teilresektionen anstelle von Totalresektionen durchgeführt wurden (siehe Abbildung 6, Kapitel 3.4., Seite 33). Einerseits zeigte diese Gruppe von Patienten auch eine geringere Rate an temporären postoperativ neuaufgetretenen Defiziten. Andererseits wurde die Rate an permanenten postoperativ neuaufgetretenen Defiziten durch den Einfluss des IOM nicht beeinflusst, obwohl auch hier aufgrund des IOM das operative Vorgehen geändert wurde (siehe Abbildung 8, Kapitel 3.4., Seite 34). Allerdings muss dabei erwähnt werden, dass dieses Ergebnis durch eine kleine Anzahl von Patienten (10 Fälle), bei denen das Resektionsausmaß durch IOM beeinflusst wurde, präsentiert wurde. Ohne den Einfluss von IOM auf das funktionelle Outcome konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Jedoch zeigten unsere Daten eine deutliche Tendenz zu einer höheren Rate temporärer Paresen bei Patienten, deren Resektion durch IOM limitiert wurde. Die Rate permanenter motorischer Defizite war identisch (siehe Abbildung 8, Kapitel 3.4., Seite 34). Auch diese Ergebnisse werden auf die kleine Gruppe von Patienten zurückgeführt, bei denen das operative Vorgehen durch IOM beeinflusst wurde, da in Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten bereits gezeigt werden konnte, dass das IOM einen positiven Einfluss auf das funktionelle Outcome in der Langzeitkontrolle hat (Duffau, Lopes et al. 2005, Krieg, Shiban et al. 2012).

In den zwei Fällen mit reversiblen MEP-Amplitudenabfällen und postoperativ neuen permanenten motorischen Defiziten war eine partielle Resektion des primär motorischen Kortex erfolgt. Diese Teilentfernung des eloquenten Kortexareals ist zwar die wahrscheinlichste, wenn auch nicht die einzig mögliche Erklärung für die irreversiblen Paresen, zumal die postoperativ erstellten MRT-Aufnahmen keine weiteren Auffälligkeiten zeigten. Des Weiteren muss eine eventuelle Dislokation der kortikalen MEP-Elektrode und

eine Verschiebung über ein anderes kortikales Areal mit Repräsentation von Motorik als Erklärung genannt werden.

4.3. Tumorart und -lokalisierung

In dieser Studie lagen die meisten Tumore im Bereich der Insula, der Zentralregion oder im perisylvanen Kortex (siehe Abbildung 2, Kapitel 2.2., Seite 23). Bei der Analyse der Daten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risiken für operationsbedingte motorische Defizite im Bezug auf die Tumorklassifikation gezeigt werden. Daher kann auch keine dieser Strukturen als weniger geeignet eingestuft werden, wenn es um die Entscheidung zur chirurgischen Resektion geht. Dies wurde auch bereits in früheren Studien beobachtet (Krieg, Shiban et al. 2012).

Bemerkenswert ist jedoch, dass die Resektion von Rezidivtumoren für diese Patienten ein höheres Risiko trägt, ein neues operationsbedingtes Defizit davonzutragen (siehe Abbildung 5, Kapitel 3.3., Seite 32). Insbesondere ist dabei die tendenziell höhere Anzahl an permanenten postoperativen Defiziten zu vermerken. Dies konnte auch in anderen Studien gezeigt und sollte bei der Beratung der Patienten stets mitbeachtet werden (Krieg, Shiban et al. 2012, Gempt, Forschler et al. 2013). Bei der Ursache für diese Beobachtung scheint es sich vor allem um vaskuläre Prozesse zu handeln. Da die Resektion von Ersttumoren normalerweise schon bis an die Randbereiche von eloquenten Arealen für Motorik oder Sprache durchgeführt wird, wachsen Rezidivtumore invasiv in diese eloquenten Areale und deren versorgende Arterien ein. Dementsprechend zeigte die hier aufgeführte Studie ebenfalls, dass Operationen in Rezidivfällen zu einer höheren Rate an Ischämien anliegend an die Resektionshöhle im Vergleich zu Erstoperationen führte. Dies widerspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien (Dutzmann, Gessler et al. 2012). Auch andere Autoren argumentieren, dass eine Resektion von Rezidivtumoren trotz des erhöhten Risikos für neue Paresen anzustreben ist (Quick, Gessler et al. 2014), da es durch eine Totalresektion zu besseren klinischen Ergebnissen kommt (Suchorska, Weller et al. 2016).

Ferner ist zu erwähnen, dass alternative Therapieansätze wie Chemotherapie und Bestrahlung den neuronalen sowie vaskulären Metabolismus verändern können und damit die Plastizität motorischer Areale beeinträchtigen, wie bereits gezeigt werden konnte (Takahashi, Jussen et al. 2012). Dass zur Entscheidung für oder gegen eine Resektion nicht allein das Wissen um die Tumorart sowie die Lokalisation bedeutend ist, sondern ein Grundverständnis für die zugrundeliegenden Mechanismen im neuronalen Gewebe und die Adaptation des Gehirns notwendig ist, wird zunehmend beschrieben (Duffau 2014, Duffau 2015).

4.4. Rezidive

In dieser Studie wurden 29 Patienten an Rezidivtumoren operiert. Im Vergleich mit den Patienten, die an Ersttumoren operiert wurden, gab es bei den Rezidivfällen deutlich weniger Teilresektionen (17 % bei Rezidiven und 39 % bei Ersttumoren, siehe Tabelle 9, Kapitel 3.6., Seite 35). Diese Werte waren aufgrund der geringen Fallzahl jedoch statistisch nicht signifikant. Es traten postoperativ allerdings wesentlich mehr relevante permanente Defizite neu auf (Aphasie bei 3 % und Parese bei 11 %, siehe Abbildung 5, Kapitel 3.3., Seite 32). Trotzdem waren die prä- und postoperativen Karnofsky-Indices bei beiden Patientengruppen vergleichbar (siehe Tabelle 10, Kapitel 3.6., Seite 36). Dies zeigt, dass in beiden Gruppen die Lebensqualität erhalten bleibt. Insbesondere die hier präsentierten Daten zu potentiellen Überlebenszeiten bieten weitere Hinweise darauf, dass die wiederholte Resektion von hochgradigen Rezidivtumoren von Vorteil ist (siehe Tabelle 7, Kapitel 3.1., Seite 30). Obwohl es Autoren gibt, die festgestellt haben, dass eine Zweitoperation mit konservativen Therapien gleichzusetzen ist (Clarke, Ennis et al. 2011), statuieren andere, dass Resektionen bei den meisten Patienten die Überlebenszeit verlängern und die Lebensqualität verbessern (Xu, Fang et al. 2011).

Außerdem ist hervorzuheben, dass nur zwei Patienten mit Rezidivtumoren initial chemotherapiert und bestrahlt worden sind (siehe Tabelle 8, Kapitel 3.1., Seite 30). Bei Betrachtung der vermeintlichen Standardisierung der Gliomtherapie erscheint diese Anzahl an Patienten eher klein und zeigt, dass eine verbesserte Standardisierung oder gar eine zentralisierte zusätzlich zu einer interdisziplinären neuroonkologischen Konferenz indiziert sein könnte.

4.5. Biopsie

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Genauigkeit der diagnostischen Einordnung in die unterschiedlichen WHO-Grade von Gliomen mittels stereotaktischer Biopsie trotz verschiedener Ansätze unter 80 % lag (McGirt, Villavicencio et al. 2003, Woodworth, McGirt et al. 2005, Gonzalez-Bonet 2008, Muragaki, Chernov et al. 2008, Chernov, Muragaki et al. 2009, Reithmeier, Lopez et al. 2013). Dies führte in einzelnen Fällen dazu, dass eine weniger aggressive Therapie gewählt wurde. Allerdings zeigen aktuelle Ergebnisse aus der Nuklearmedizin, dass die Daten von PET-Studien verschiedene prognostische Marker bieten, die zur genaueren Diagnostik dienen (Jansen, Suchorska et al. 2015, Suchorska, Jansen et al. 2015), sodass in Zukunft eine Kombination der Daten von PET und Biopsie zu exakteren Ergebnissen führen könnten, welche eine genauere Entscheidungsfindung bezüglich Indikation zur operativen oder konservativen Therapie ermöglichen. Dies wäre insbesondere für Patienten ein Vorteil, deren eloquente Tumore trotz aller Hilfsmittel inoperabel sind.

4.6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Gliome, welche zuvor als nicht-operabel eingestuft wurden, potentiell für eine Resektion geeignet sind. Indem man einen multimodalen Ansatz wählt, bei dem präoperatives funktionelles Mapping, intraoperatives Monitoring und die Durchführung von Wachkraniotomien in bestimmten Fällen eingesetzt werden, ist es möglich, ein großes Resektionsausmaß zu erreichen, wobei die Rate an postoperativen neurologischen Verschlechterungen vertretbar ist. Insbesondere nach Erstresektionen litt kein Patient dieser Studie an permanenten postoperativ neu aufgetretenen Defiziten. In Anbetracht dieser Ergebnisse sollten Patienten, die primär als nicht-operabel eingestuft worden sind, an spezialisierte Zentren verwiesen werden, um durch einer Resektion mit multimodalem Setup die beste Basis für ein gutes onkologisches Outcome zu schaffen. Denn in vielen Fällen kann durch eine operative Entfernung mit anschließender adjuvanter Therapie das bestmögliche Ergebnis erzielt werden. Obwohl die Anzahl an neuen operationsbedingten Defiziten niedrig ist und der postoperative Karnofsky-Index sowie die Überlebenszeit für einen operativen Therapieansatz bei der Mehrzahl der Patienten sprechen, muss die Entscheidung dazu für jeden Patienten individuell, sowie nach ausführlicher Beratung in einer interdisziplinären Konferenz mit Neurochirurgen, Neuroonkologen, Neuroradiologen und Strahlentherapeuten, getroffen werden. Des Weiteren sollten neurochirurgische Zentren mit wenig Erfahrung und eingeschränkten Möglichkeiten des diagnostischen und therapeutischen Managements von hocheloquenten Läsionen dem sich vorstellenden Patienten dringend zu einer Zweitvorstellung in einem spezialisierten Zentrum raten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Deutsch

5.1.1. Zielsetzung

Der derzeitige Behandlungsstandard für niedrig- und hochgradige Gliome beinhaltet primär die operative Resektion, um das beste Ergebnis bezüglich der Überlebenszeit und der Lebensqualität des Patienten zu erreichen. Trotzdem werden viele Gliome in eloquenten Arealen, wie dem insulären, rolandischen und linken perisylvanen Kortex, weiterhin nicht operiert aufgrund des Risikos von postoperativen Defiziten. Jedoch führen prä- und intraoperative Kortexkartierung, der Einsatz von intraoperativem Monitoring, sowie Wachkraniotomien zu einer signifikant höheren Sicherheit und ermöglichen somit die Resektion der meisten eloquenten Tumore mit einer deutlich niedrigen Rate an resektionsbedingten Defiziten.

5.1.2. Methoden

Zwischen 2006 und 2012 wurden 47 von 51 supratentoriellen Gliomen (92 %), die primär bei Vorstellung in einem anderen neurochirurgischen Zentrum als inoperabel eingestuft wurden, in unserer Klinik reseziert. Alle Daten, inklusive der prä- und intraoperativen Kortexkartierung sowie des intraoperativen Monitorings (IOM) mit motorisch evozierten Potentialen (MEPs), wurden ausgewertet und in Bezug auf das postoperative Outcome betrachtet.

5.1.3. Ergebnisse

Eine Totalresektion konnte in 35 Fällen (74 %) durchgeführt werden. Wachkraniotomien wurden in 8 Fällen (17 %) gemacht. IOM war in 38 Fällen (81 %) erforderlich. Die MEPs waren bei 18 Patienten (47 %) stabil. Bei 10 Patienten (26 %) wurde das operative Vorgehen aufgrund der MEPs geändert. Postoperativ zeigten 17 von 47 Patienten (36 %) ein neues motorisches oder Sprachdefizit, welches in 8.5% (4 Fällen) permanent war. Das progressionsfreie Überleben betrug 11.3 Monate (2 Wochen bis 64.5 Monate) und das mediane Überleben lag bei 14.8 Monaten (4 Wochen bis 64.5 Monate).

5.1.4. Schlussfolgerung

In spezialisierten Zentren ist die Resektion der meisten Gliome in hocheloquenten Arealen mit einer geringen Rate an postoperativen Defiziten möglich. Deshalb sollten Patienten mit hocheloquenten Gliomen zur Therapie an spezialisierte Zentren angebunden werden.

5.2. Englisch

5.2.1. Aim

The current standard for treatment of low- and high-grade gliomas requires primarily a surgical resection to achieve the best outcome concerning the survival and quality of life. Even so, many gliomas within highly eloquent cortical regions such as the insula, rolandic, and left perisylvian cortex, still do not undergo surgery due to the impending risk of surgery-related deficits. However, pre- and intraoperative brain mapping, intraoperative neuromonitoring (IOM), and awake surgery significantly increase safety and therefore allow resection of most of these tumors with a considerably low rate of new postoperative deficits.

5.2.2. Methods

Between 2006 and 2012 we resected 47 out of 51 supratentorial gliomas (92 %), which were primarily noted to be non-resectable during previous presentation in another neurosurgical department. All data, including pre- and intraoperative brain mapping and monitoring (IOM) by motor evoked potentials (MEPs), were reviewed and related to the postoperative outcome.

5.2.3. Results

Gross total resection was achieved in 35 cases (74 %). Awake surgery was performed in 8 cases (17 %). IOM was required in 38 cases (81 %) and was stable in 18 cases (47 %), while MEPs changed the surgical strategy in 10 cases (26 %). Postoperatively, 17 of 47 patients (36 %) had a new motor or language deficit, which remained permanent in 8.5 % (4 patients). Progression-free follow-up was 11.3 months (range: 2 weeks to 64.5 months) and median survival was 14.8 months (range: 4 weeks to 64.5 months).

5.2.4. Conclusion

Most gliomas in highly eloquent brain regions are eligible for surgical resection with a considerably low rate of surgery-related deficits in specialized centers since the resection requires experience with a multimodal setup, especially pre- and intraoperatively. Therefore patients with highly eloquent gliomas should be referred to specialized centers.

6. ABKÜRZUNGEN

ACNU	Amino-Methylpyrimidin-yl-Methyl-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Nimustin
ALA	5-Aminolävulinsäure (Fluoreszenzfarbstoff für Glioblastome)
AV	ateriovenös
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, Carmustin
BCS	bipolar cortical stimulation, bipolare kortikale Stimulation
BMRC	British Medical Research Council Scale
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (Protoonkogen)
BTSG	Brain Tumor Study Group
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
CMAP	compound muscle action potential, Muskelsummenaktionspotential
CT	Computertomographie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (Ultraschall-Fragmentation mit Aspiration und Irrigation)
d	day, Tag
DCS	direct cortical stimulation, direkte kortikale Stimulation
DTI	diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	Diffusion weighted imaging, Diffusionsequenz
EDTA	Ethylendiamintetraacetat (Kalziumpuffer zur Antikoagulation von Blutproben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Zellwachstumsrezeptor)
EOR	extent of resection, Resektionsausmaß
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz, "Wassersättigungssequenz"
fMRT	funktionelles Magnetresonanztomographie
GTR	gross total resection, Totalresektion
Gy	Gray (durch ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis)
i.v.	intravenös
IOM	intraoperatives Monitoring
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky performance scale, Karnofsky-Index
Kps	Kapsel
LOH	loss of heterozygosity, Verlust der Heterozygotität
MDM2	Mouse double minute 2 homolog (Regulator des Tumorsuppressorgens p53)
MEGI	magnetoencephalographic imaging, Magnetoenzephalographie

MEP	motorisch evozierte Potentiale
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT / MR	Magnetresonanztomographie /Magnetresonanz
N	kein Defizit (auf postoperative Defizite bezogen)
N	nein
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
P	permanent (auf postoperative Defizite bezogen)
p16 ^{INK4a}	cyclin dependent kinase inhibitor (zellzyklusregulierendes Protein)
PCV	Procarbacin, CCNU (Lomustin) und Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog (Enzym mit Einfluß auf Apoptose und Zellproliferation)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RTX	Radiotherapie, Strahlentherapie
SEP	somatosensibel evozierten Potentiale
STR	subtotal resection, Teilresektion
T	temporär (auf postoperative Defizite bezogen)
T1 / T2	Kontrastdarstellung von MRT-Bildern
TIVA	totale intravenöser Anästhesie
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TMZ	Temozolomid
TP53	tumor protein p53 (Tumorsuppressorgen)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Y	ja

7. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabellennr.	Titel	Kapitel	Seite
1	WHO-Klassifikation von Astrozytomen	1.1.1.	2
2	Charakteristika von Gliomen in CT und MRT	1.2.	9
3	RANO-Kriterien	1.2.3.2.	10
4	Karnofsky-Index (Karnofsky performance scale, KPS)	1.2.4.1.	12
5	Strahlentherapie	1.4.1.	19
6	Übersicht der Chemotherapeutika	1.4.2.	20
7	Kontrolle und Gesamtüberleben *	3.1.	30
8	Präoperative Therapie *	3.1.	30
9	Übersicht der Rezidive	3.6.	35
10	Karnofsky Index	3.6.	36
11	Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei Primär- und Rezidivtumoren	9.1.1.	61
12	Exakter Fisher-Test für den Vergleich vom Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß	9.1.2.	62
13	Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei teil (STR)- und totalresizierten (GTR) Tumoren	9.1.3.	63
14	Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei IOM beeinflussten und nicht beeinflussten Resektionen	9.1.4.	64
15	Patientenübersicht *	9.3.	66 - 67

Die mit „*“ versehenen Tabellen wurden in ähnlicher Form bereits veröffentlicht (Krieg, Schnurbus et al. 2013).

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildungsnr.	Titel	Kapitel	Seite
1	Operation	1.3.1	13
2	Übersicht zur Lokalisation der Tumore	2.2.	23
3	Dignität der rezizierten Tumore	2.2.	24
4	Prä- (links) und postoperatives (rechts) MRT *	3.1.	29
5	Rezidive *	3.3. / 9.1.1.	32 / 61
6	Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß *	3.4. / 9.1.2.	33 / 62
7	Verhältnis von Resektionsausmaß zu postoperativem Defizit *	3.4. / 9.1.3.	33 / 63
8	Verhältnis von Einfluss des IOM zu postoperativem Defizit *	3.4. / 9.1.4.	34 / 64
9	Statusbogen	9.2.	65

Die mit „*“ versehenen Abbildungen wurden in ähnlicher Form bereits veröffentlicht (Krieg, Schnurbus et al. 2013).

8. REFERENZEN

Albert, F. K., M. Forsting, K. Sartor, H. P. Adams and S. Kunze (1994). "Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis." *Neurosurgery* **34**(1): 45-60; discussion 60-41.

American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery. (1982). *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. New York, Grune & Stratton.

Ammirati, M., J. H. Galicich, E. Arbit and Y. Liao (1987). "Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas." *Neurosurgery* **21**(5): 607-614.

Andersen, A. P. (1978). "Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series." *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* **17**(6): 475-484.

Athanassiou, H., M. Synodinou, E. Maragoudakis, M. Paraskevaidis, C. Verigos, D. Misailidou, D. Antonadou, G. Saris, K. Beroukas and P. Karageorgis (2005). "Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme." *J Clin Oncol* **23**(10): 2372-2377.

Barker, F. G., 2nd, S. M. Chang, P. H. Gutin, M. K. Malec, M. W. McDermott, M. D. Prados and C. B. Wilson (1998). "Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme." *Neurosurgery* **42**(4): 709-720; discussion 720-703.

Barrie, M., C. Couprie, H. Dufour, D. Figarella-Branger, X. Muracciole, K. Hoang-Xuan, D. Braguer, P. M. Martin, J. C. Peragut, F. Grisoli and O. Chinot (2005). "Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme." *Ann Oncol* **16**(7): 1177-1184.

Beauchesne, P., V. Bernier, C. Carnin, L. Taillandier, M. Djabri, L. Martin, X. Michel, J. P. Maire, T. Khalil, C. Kerr, T. Gorlia, R. Stupp and R. Pedoux (2010). "Prolonged survival for patients with newly diagnosed, inoperable glioblastoma with 3-times daily ultrafractionated radiation therapy." *Neuro Oncol* **12**(6): 595-602.

Berger, M. S. (1994). "Malignant astrocytomas: surgical aspects." *Semin Oncol* **21**(2): 172-185.

Berger, M. S., G. A. Ojemann and E. Lettich (1990). "Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery." *Neurosurg Clin N Am* **1**(1): 65-80.

Berger, M. S. and R. C. Rostomily (1997). "Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome." *J Neurooncol* **34**(1): 85-101.

Black, P. M. (1991). "Brain tumors. Part 1." *N Engl J Med* **324**(21): 1471-1476.

Brem, H., S. Piantadosi, P. C. Burger, M. Walker, R. Selker, N. A. Vick, K. Black, M. Sisti, S. Brem, G. Mohr and et al. (1995). "Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group." *Lancet* **345**(8956): 1008-1012.

Bucci, M. K., A. Maity, A. J. Janss, J. B. Belasco, M. J. Fisher, Z. A. Tochner, L. Rorke, L. N. Sutton, P. C. Phillips and H. K. Shu (2004). "Near complete surgical resection predicts a

favorable outcome in pediatric patients with nonbrainstem, malignant gliomas: results from a single center in the magnetic resonance imaging era." Cancer **101**(4): 817-824.

Burger, P. C. and B. W. Scheithauer (1994). Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Central Nervous System. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology.

Burkhard, C., P. L. Di Patre, D. Schuler, G. Schuler, M. G. Yasargil, Y. Yonekawa, U. M. Lutolf, P. Kleihues and H. Ohgaki (2003). "A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma." J Neurosurg **98**(6): 1170-1174.

Casotto, A., P. Buoncristiani, E. Signorini and M. T. Giordana (1985). "Third ventricle gliomas. Report of 7 cases with benign clinical behaviour." Acta Neurochir (Wien) **74**(1-2): 43-48.

Cedzich, C., M. Taniguchi, S. Schafer and J. Schramm (1996). "Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region." Neurosurgery **38**(5): 962-970.

Chamberlain, M. C., J. A. Murovic and V. A. Levin (1988). "Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas." Neurology **38**(9): 1371-1374.

Chang, C. H., J. Horton, D. Schoenfeld, O. Salazer, R. Perez-Tamayo, S. Kramer, A. Weinstein, J. S. Nelson and Y. Tsukada (1983). "Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study." Cancer **52**(6): 997-1007.

Chang, E. F., A. Clark, J. S. Smith, M. Y. Polley, S. M. Chang, N. M. Barbaro, A. T. Parsa, M. W. McDermott and M. S. Berger (2011). "Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article." J Neurosurg **114**(3): 566-573.

Chang, E. F., J. S. Smith, S. M. Chang, K. R. Lamborn, M. D. Prados, N. Butowski, N. M. Barbaro, A. T. Parsa, M. S. Berger and M. M. McDermott (2008). "Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults." J Neurosurg **109**(5): 817-824.

Chang, S. M., I. F. Parney, W. Huang, F. A. Anderson, Jr., A. L. Asher, M. Bernstein, K. O. Lillehei, H. Brem, M. S. Berger, E. R. Laws and I. Glioma Outcomes Project (2005). "Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma." JAMA **293**(5): 557-564.

Chernov, M. F., Y. Muragaki, T. Ochiai, T. Taira, Y. Ono, M. Usukura, T. Maruyama, K. Nakaya, R. Nakamura, H. Iseki, O. Kubo, T. Horii and K. Takakura (2009). "Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy." Clin Neurol Neurosurg **111**(6): 527-535.

Chinot, O. L., M. Barrie, S. Fuentes, N. Eudes, S. Lancelot, P. Metellus, X. Muracciole, D. Braguer, L. Ouafik, P. M. Martin, H. Dufour and D. Figarella-Branger (2007). "Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide." J Clin Oncol **25**(12): 1470-1475.

Choucair, A. K., V. A. Levin, P. H. Gutin, R. L. Davis, P. Silver, M. S. Edwards and C. B. Wilson (1986). "Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas." J Neurosurg **65**(5): 654-658.

Clarke, J. L., M. M. Ennis, W. K. Yung, S. M. Chang, P. Y. Wen, T. F. Cloughesy, L. M. Deangelis, H. I. Robins, F. S. Lieberman, H. A. Fine, L. Abrey, M. R. Gilbert, M. Mehta, J. G. Kuhn, K. D. Aldape, K. R. Lamborn, M. D. Prados and C. North American Brain Tumor (2011). "Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma?" Neuro Oncol **13**(10): 1118-1124.

Coakley, K. J., J. Huston, 3rd, B. W. Scheithauer, G. Forbes and P. J. Kelly (1995). "Pilocytic astrocytomas: well-demarcated magnetic resonance appearance despite frequent infiltration histologically." Mayo Clin Proc **70**(8): 747-751.

Coffey, R. J., L. D. Lunsford and F. H. Taylor (1988). "Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas." Neurosurgery **22**(3): 465-473.

Combs, S. E., C. Thilmann, L. Edler, J. Debus and D. Schulz-Ertner (2005). "Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution." J Clin Oncol **23**(34): 8863-8869.

Daumas-Duport, C. and G. Szikla (1981). "[Definition of limits and 3D configuration of cerebral gliomas. Histological data, therapeutic incidences (author's transl)]." Neurochirurgie **27**(5): 273-284.

De Benedictis, A., S. Moritz-Gasser and H. Duffau (2010). "Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas." Neurosurgery **66**(6): 1074-1084; discussion 1084.

de Wit, M. C., H. G. de Bruin, W. Eijkenboom, P. A. Sillevius Smitt and M. J. van den Bent (2004). "Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression." Neurology **63**(3): 535-537.

Deletis, V. (1993). "Intraoperative monitoring of the functional integrity of the motor pathways." Adv Neurol **63**: 201-214.

Devaux, B. C., J. R. O'Fallon and P. J. Kelly (1993). "Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome." J Neurosurg **78**(5): 767-775.

Dinapoli, R. P., L. D. Brown, R. M. Arusell, J. D. Earle, J. R. O'Fallon, J. C. Buckner, B. W. Scheithauer, J. E. Krook, L. K. Tschetter, J. A. Maier and et al. (1993). "Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma." J Clin Oncol **11**(7): 1316-1321.

Dirks, P., M. Bernstein, P. J. Muller and W. S. Tucker (1993). "The value of reoperation for recurrent glioblastoma." Can J Surg **36**(3): 271-275.

Dougherty, M. J., M. Santi, M. S. Brose, C. Ma, A. C. Resnick, A. J. Sievert, P. B. Storm and J. A. Biegel (2010). "Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas." Neuro Oncol **12**(7): 621-630.

Dreier, J. P., O. Windmuller, G. Petzold, U. Lindauer, K. M. Einhaupl and U. Dirnagl (2002). "Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats." Neurosurgery **51**(6): 1457-1465; discussion 1465-1457.

Duffau, H. (2005). "Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas." Expert Rev Neurother **5**(4): 473-485.

- Duffau, H. (2005). "Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity." Lancet Neurol **4**(8): 476-486.
- Duffau, H. (2006). "New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity--a review." J Neurooncol **79**(1): 77-115.
- Duffau, H. (2007). "Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations." Neurophysiol Clin **37**(6): 373-382.
- Duffau, H. (2009). "A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations." J Neurosurg **110**(4): 696-708.
- Duffau, H. (2014). "Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity." Diagn Interv Imaging **95**(10): 945-955.
- Duffau, H. (2015). "Resecting diffuse low-grade gliomas to the boundaries of brain functions: a new concept in surgical neuro-oncology." J Neurosurg Sci.
- Duffau, H., M. Leroy and P. Gatignol (2008). "Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers." Neuropsychologia **46**(14): 3197-3209.
- Duffau, H., M. Lopes, F. Arthuis, A. Bitar, J. P. Sichez, R. Van Effenterre and L. Capelle (2005). "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 **76**(6): 845-851.
- Duffau, H., S. T. Peggy Gatignol, E. Mandonnet, L. Capelle and L. Taillandier (2008). "Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere." J Neurosurg **109**(3): 461-471.
- Duncan, G. G., G. B. Goodman, C. M. Ludgate and D. E. Rheaume (1992). "The treatment of adult supratentorial high grade astrocytomas." J Neurooncol **13**(1): 63-72.
- Dutzmann, S., F. Gessler, A. Bink, J. Quick, K. Franz, V. Seifert and C. Senft (2012). "Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures." J Neurooncol **107**(3): 599-607.
- Fadul, C., J. Wood, H. Thaler, J. Galicich, R. H. Patterson, Jr. and J. B. Posner (1988). "Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas." Neurology **38**(9): 1374-1379.
- Feiden, W., U. Steude, K. Bise and O. Gundisch (1991). "Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue." Neurosurg Rev **14**(1): 51-56.
- Forsyth, P. A., E. G. Shaw, B. W. Scheithauer, J. R. O'Fallon, D. D. Layton, Jr. and J. A. Katzmann (1993). "Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients." Cancer **72**(4): 1335-1342.
- Frankel, S. A. and W. J. German (1958). "Glioblastoma multiforme; review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment." J Neurosurg **15**(5): 489-503.
- Friedman, H. S., M. D. Prados, P. Y. Wen, T. Mikkelsen, D. Schiff, L. E. Abrey, W. K. Yung, N. Paleologos, M. K. Nicholas, R. Jensen, J. Vredenburgh, J. Huang, M. Zheng and T.

- Cloughesy (2009). "Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma." J Clin Oncol **27**(28): 4733-4740.
- Garcia, D. M. and K. H. Fulling (1985). "Juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable prognosis." J Neurosurg **63**(3): 382-386.
- Gaspar, L. E., B. J. Fisher, D. R. Macdonald, D. V. LeBer, E. C. Halperin, S. C. Schold, Jr. and J. G. Cairncross (1992). "Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment." Int J Radiat Oncol Biol Phys **24**(1): 55-57.
- Gempt, J., A. Forschler, N. Buchmann, H. Pape, Y. M. Ryang, S. M. Krieg, C. Zimmer, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance." J Neurosurg **118**(4): 801-808.
- Giese, A., R. Bjerkvig, M. E. Berens and M. Westphal (2003). "Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment." J Clin Oncol **21**(8): 1624-1636.
- Gonzalez-Bonet, L. G. (2008). "[Stereotactic biopsy versus spectroscopy in cases of gliomas with a high degree of malignancy. A review of the literature]." Rev Neurol **47**(6): 310-314.
- Greenberg, M. S. and M. S. Greenberg (2010). Handbook of neurosurgery. Tampa, Fla., Greenberg Graphics ;.
- Greene, G. M., P. W. Hitchon, R. L. Schelper, W. Yuh and G. N. Dyste (1989). "Diagnostic yield in CT-guided stereotactic biopsy of gliomas." J Neurosurg **71**(4): 494-497.
- Halperin, E. C., P. C. Burger and D. E. Bullard (1988). "The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **15**(2): 505-509.
- Harsh, G. R. t., V. A. Levin, P. H. Gutin, M. Seager, P. Silver and C. B. Wilson (1987). "Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma." Neurosurgery **21**(5): 615-621.
- Hart, M. G., R. Garside, G. Rogers, K. Stein and R. Grant (2013). "Temozolomide for high grade glioma." Cochrane Database Syst Rev(4): CD007415.
- Hochberg, F. H. and A. Pruitt (1980). "Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma." Neurology **30**(9): 907-911.
- Homma, T., T. Fukushima, S. Vaccarella, Y. Yonekawa, P. L. Di Patre, S. Franceschi and H. Ohgaki (2006). "Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma." J Neuropathol Exp Neurol **65**(9): 846-854.
- Hou, L. C., A. Veeravagu, A. R. Hsu and V. C. Tse (2006). "Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options." Neurosurg Focus **20**(4): E5.
- Huber, W., D. Weniger, K. Poeck and K. Willmes (1980). "[The Aachen Aphasia Test Rationale and construct validity (author's transl)]." Nervenarzt **51**(8): 475-482.
- Ille, S., N. Sollmann, T. Hauck, S. Maurer, N. Tanigawa, T. Obermueller, C. Negwer, D. Droese, T. Boeckh-Behrens, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2015). "Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study." J Neurosurg: 1-11.

- Ille, S., N. Sollmann, T. Hauck, S. Maurer, N. Tanigawa, T. Obermueller, C. Negwer, D. Droese, C. Zimmer, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2015). "Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation." J Neurosurg: 1-14.
- Jansen, N. L., B. Suchorska, V. Wenter, C. Schmid-Tannwald, A. Todica, S. Eigenbrod, M. Niyazi, J. C. Tonn, P. Bartenstein, F. W. Kreth and C. la Fougere (2015). "Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma." J Nucl Med **56**(1): 9-15.
- Jones, D. T., S. Kocialkowski, L. Liu, D. M. Pearson, L. M. Backlund, K. Ichimura and V. P. Collins (2008). "Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas." Cancer Res **68**(21): 8673-8677.
- Karim, A. B., B. Maat, R. Hatlevoll, J. Menten, E. H. Rutten, D. G. Thomas, F. Mascarenhas, J. C. Horiot, L. M. Parvinen, M. van Reijn, J. J. Jager, M. G. Fabrini, A. M. van Alphen, H. P. Hamers, L. Gaspar, E. Noordman, M. Pierart and M. van Glabbeke (1996). "A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844." Int J Radiat Oncol Biol Phys **36**(3): 549-556.
- Karnofsky, D. A. and J. H. Burchenal (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." Columbia Univ Press(Evaluation of Chemotherapeutic Agents): 196.
- Kaye, A. H. and E. R. Laws (1995). Brain tumors : an encyclopedic approach. Edinburgh ; New York, Churchill Livingstone.
- Keles, G. E., B. Anderson and M. S. Berger (1999). "The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere." Surg Neurol **52**(4): 371-379.
- Keles, G. E., K. R. Lamborn and M. S. Berger (2001). "Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome." J Neurosurg **95**(5): 735-745.
- Kelly, P. J., C. Daumas-Duport, B. W. Scheithauer, B. A. Kall and D. B. Kispert (1987). "Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms." Mayo Clin Proc **62**(6): 450-459.
- Kernohan, J. W., R. F. Mabon H. J. Svien and A. W. Adson (1949). "A simplified classification of the gliomas." Proc Staff Meet Mayo Clin **24**(3): 71-75.
- Kombos, T., T. Picht, A. Derdilopoulos and O. Suess (2009). "Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas." J Clin Neurophysiol **26**(6): 422-425.
- Kombos, T., O. Suess, O. Ciklatekerlio and M. Brock (2001). "Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex." J Neurosurg **95**(4): 608-614.
- Kombos, T. and O. Suss (2009). "Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review." Neurosurg Focus **27**(4): E3.

- Kondziolka, D., L. D. Lunsford and A. J. Martinez (1993). "Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma." *J Neurosurg* **79**(4): 533-536.
- Kothbauer, K. F., V. Deletis and F. J. Epstein (1998). "Intraoperative monitoring." *Pediatr Neurosurg* **29**(1): 54-55.
- Kreisl, T. N., L. Kim, K. Moore, P. Duic, C. Royce, I. Stroud, N. Garren, M. Mackey, J. A. Butman, K. Camphausen, J. Park, P. S. Albert and H. A. Fine (2009). "Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma." *J Clin Oncol* **27**(5): 740-745.
- Kreth, F. W., N. Thon, M. Simon, M. Westphal, G. Schackert, G. Nikkhah, B. Hentschel, G. Reifenberger, T. Pietsch, M. Weller, J. C. Tonn and N. German Glioma (2013). "Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy." *Ann Oncol* **24**(12): 3117-3123.
- Kreth, F. W., P. C. Warnke, R. Scheremet and C. B. Ostertag (1993). "Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme." *J Neurosurg* **78**(5): 762-766.
- Krieg, S. M., N. H. Buchmann, J. Gempt, E. Shiban, B. Meyer and F. Ringel (2012). "Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study." *Acta Neurochir (Wien)* **154**(3): 555-563.
- Krieg, S. M., L. Schnurbus, E. Shiban, D. Droese, T. Obermueller, N. Buchmann, J. Gempt, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Surgery of highly eloquent gliomas primarily assessed as non-resectable: risks and benefits in a cohort study." *BMC Cancer* **13**: 51.
- Krieg, S. M., E. Shiban, N. Buchmann, J. Gempt, A. Foerschler, B. Meyer and F. Ringel (2012). "Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas." *J Neurosurg* **116**(5): 994-1001.
- Krieg, S. M., E. Shiban, D. Droese, J. Gempt, N. Buchmann, H. Pape, Y. M. Ryang, B. Meyer and F. Ringel (2012). "Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery." *Neurosurgery* **70**(5): 1060-1070; discussion 1070-1061.
- Krouwer, H. G., R. L. Davis, P. Silver and M. Prados (1991). "Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal." *J Neurosurg* **74**(3): 399-406.
- Lacroix, M., D. Abi-Said, D. R. Fournay, Z. L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F. F. Lang, I. E. McCutcheon, S. J. Hassenbusch, E. Holland, K. Hess, C. Michael, D. Miller and R. Sawaya (2001). "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." *J Neurosurg* **95**(2): 190-198.
- Landy, H. J., L. Feun, J. G. Schwade, S. Snodgrass, Y. Lu and F. Gutman (1994). "Retreatment of intracranial gliomas." *South Med J* **87**(2): 211-214.
- Laws, E. R., I. F. Parney, W. Huang, F. Anderson, A. M. Morris, A. Asher, K. O. Lillehei, M. Bernstein, H. Brem, A. Sloan, M. S. Berger, S. Chang and I. Glioma Outcomes (2003). "Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project." *J Neurosurg* **99**(3): 467-473.
- Lee, S. W., B. A. Fraass, L. H. Marsh, K. Herbort, S. S. Gebarski, M. K. Martel, E. H. Radany, A. S. Lichter and H. M. Sandler (1999). "Patterns of failure following high-dose 3-D

conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**(1): 79-88.

Lindauer, U., U. Dirnagl, M. Fuchtemeier, C. Bottiger, N. Offenhauser, C. Leithner and G. Royl (2010). "Pathophysiological interference with neurovascular coupling - when imaging based on hemoglobin might go blind." Front Neuroenergetics **2**.

Lioumis, P., A. Zhdanov, N. Makela, H. Lehtinen, J. Wilenius, T. Neuvonen, H. Hannula, V. Deletis, T. Picht and J. P. Makela (2012). "A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation." J Neurosci Methods **204**(2): 349-354.

Loeffler, J. S., E. Alexander, 3rd, F. H. Hochberg, P. Y. Wen, J. H. Morris, W. C. Schoene, R. L. Siddon, R. H. Morse and P. M. Black (1990). "Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**(6): 1455-1462.

Lote, K., A. E. Stenwig, K. Skullerud and H. Hirschberg (1998). "Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas." Eur J Cancer **34**(1): 98-102.

Louis, D. N. (2006). "Molecular pathology of malignant gliomas." Annu Rev Pathol **1**: 97-117.

Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvett, B. W. Scheithauer and P. Kleihues (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.

Louis, D. N., A. Perry, P. Burger, D. W. Ellison, G. Reifenberger, A. von Deimling, K. Aldape, D. Brat, V. P. Collins, C. Eberhart, D. Figarella-Branger, G. N. Fuller, F. Giangaspero, C. Giannini, C. Hawkins, P. Kleihues, A. Korshunov, J. M. Kros, M. Beatriz Lopes, H. K. Ng, H. Ohgaki, W. Paulus, T. Pietsch, M. Rosenblum, E. Rushing, F. Soylemezoglu, O. Wiestler, P. Wesseling and N.-H. International Society Of (2014). "International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading." Brain Pathol **24**(5): 429-435.

Macdonald, D. R., T. L. Cascino, S. C. Schold, Jr. and J. G. Cairncross (1990). "Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma." J Clin Oncol **8**(7): 1277-1280.

Mahaley, M. S., Jr., C. Mettlin, N. Natarajan, E. R. Laws, Jr. and B. B. Peace (1989). "National survey of patterns of care for brain-tumor patients." J Neurosurg **71**(6): 826-836.

Martino, J., L. Taillandier, S. Moritz-Gasser, P. Gatignol and H. Duffau (2009). "Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas." Acta Neurochir (Wien) **151**(5): 427-436; discussion 436.

Matula, C. and A. Schoeggel (2000). "Cerebral protection before, during and after neurosurgical procedures." Stereotact Funct Neurosurg **75**(2-3): 142-146.

McGirt, M. J., K. L. Chaichana, F. J. Attenello, J. D. Weingart, K. Than, P. C. Burger, A. Olivi, H. Brem and A. Quinones-Hinojosa (2008). "Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas." Neurosurgery **63**(4): 700-707; author reply 707-708.

McGirt, M. J., A. T. Villavicencio, K. R. Bulsara and A. H. Friedman (2003). "MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen." Surg Neurol **59**(4): 277-281; discussion 281-272.

- Merkel, M. J. and A. M. Brambrink (2008). "[Ischemic complications in neurosurgery: use of calcium antagonists]." Anaesthesist **57**(8): 794-802.
- Meyer, F. B., L. M. Bates, S. J. Goerss, J. A. Friedman, W. L. Windschitl, J. R. Duffy, W. J. Perkins and B. P. O'Neill (2001). "Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain." Mayo Clin Proc **76**(7): 677-687.
- Morreale, V. M., M. J. Ebersold, L. M. Quast and J. E. Parisi (1997). "Cerebellar astrocytoma: experience with 54 cases surgically treated at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, from 1978 to 1990." J Neurosurg **87**(2): 257-261.
- Muragaki, Y., M. Chernov, T. Maruyama, T. Ochiai, T. Taira, O. Kubo, R. Nakamura, H. Iseki, T. Hori and K. Takakura (2008). "Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate?" Minim Invasive Neurosurg **51**(5): 275-279.
- Nelson, D. F., M. Diener-West, J. Horton, C. H. Chang, D. Schoenfeld and J. S. Nelson (1988). "Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group." NCI Monogr(6): 279-284.
- Neuloh, G., U. Pechstein, C. Cedzich and J. Schramm (2007). "Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery." Neurosurgery **61**(1 Suppl): 337-346; discussion 346-338.
- Neuloh, G., U. Pechstein and J. Schramm (2007). "Motor tract monitoring during insular glioma surgery." J Neurosurg **106**(4): 582-592.
- Neuloh, G. and J. Schramm (2004). "Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery." J Neurosurg **100**(3): 389-399.
- Nieder, C., S. T. Astner, M. P. Mehta, A. L. Grosu and M. Molls (2008). "Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma." Am J Clin Oncol **31**(3): 300-305.
- Osoba, D., M. Brada, W. K. Yung and M. Prados (2000). "Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme." J Clin Oncol **18**(7): 1481-1491.
- Palma, L. and B. Guidetti (1985). "Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. Surgical experience with 51 cases and long-term results." J Neurosurg **62**(6): 811-815.
- Pichlmeier, U., A. Bink, G. Schackert, W. Stummer and A. L. A. G. S. Group (2008). "Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients." Neuro Oncol **10**(6): 1025-1034.
- Picht, T., J. Schulz, M. Hanna, S. Schmidt, O. Suess and P. Vajkoczy (2012). "Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex." Neurosurgery **70**(5): 1248-1256; discussion 1256-1247.
- Pouratian, N. and D. Schiff (2010). "Management of low-grade glioma." Curr Neurol Neurosci Rep **10**(3): 224-231.
- Quick, J., F. Gessler, S. Dutzmann, E. Hattingen, P. N. Harter, L. M. Weise, K. Franz, V. Seifert and C. Senft (2014). "Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma." J Neurooncol **117**(2): 365-372.

- Quigley, M. R. and J. C. Maroon (1991). "The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas." Neurosurgery **29**(3): 385-388; discussion 388-389.
- Quinones-Hinojosa, A., S. G. Ojemann, N. Sanai, W. P. Dillon and M. S. Berger (2003). "Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area." J Neurosurg **99**(2): 311-318.
- Reithmeier, T., W. O. Lopez, S. Doostkam, M. R. Machein, M. O. Pinsker, M. Trippel and G. Nikkhah (2013). "Intraindividual comparison of histopathological diagnosis obtained by stereotactic serial biopsy to open surgical resection specimen in patients with intracranial tumours." Clin Neurol Neurosurg **115**(10): 1955-1960.
- Ricci, P. E. and D. H. Dungan (2001). "Imaging of low- and intermediate-grade gliomas." Semin Radiat Oncol **11**(2): 103-112.
- Ringertz, N. (1950). "Grading of gliomas." Acta Pathol Microbiol Scand **27**(1): 51-64.
- Salzman, M. (1988). "Surgical resection of malignant brain tumors: who benefits?" Oncology (Williston Park) **2**(8): 47-56, 59-60, 63.
- Sanai, N. and M. S. Berger (2008). "Mapping the horizon: techniques to optimize tumor resection before and during surgery." Clin Neurosurg **55**: 14-19.
- Sanai, N. and M. S. Berger (2010). "Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection." Neurosurg Focus **28**(2): E1.
- Sanai, N., S. Chang and M. S. Berger (2011). "Low-grade gliomas in adults." J Neurosurg **115**(5): 948-965.
- Sanai, N., Z. Mirzadeh and M. S. Berger (2008). "Functional outcome after language mapping for glioma resection." N Engl J Med **358**(1): 18-27.
- Sanai, N., M. Y. Polley and M. S. Berger (2010). "Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression." J Neurosurg **112**(1): 1-9.
- Sasaki, M., Y. Kuwabara, T. Yoshida, M. Nakagawa, T. Fukumura, F. Mihara, T. Morioka, M. Fukui and K. Masuda (1998). "A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours." Eur J Nucl Med **25**(9): 1261-1269.
- Scherer, H. J. (1940). "A Critical Review: The Pathology of Cerebral Gliomas." J Neurol Psychiatry **3**(2): 147-177.
- Scheufler, K. M. and J. Zentner (2002). "Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data." J Neurosurg **96**(3): 571-579.
- Schindler, G., D. Capper, J. Meyer, W. Janzarik, H. Omran, C. Herold-Mende, K. Schmieder, P. Wesseling, C. Mawrin, M. Hasselblatt, D. N. Louis, A. Korshunov, S. Pfister, C. Hartmann, W. Paulus, G. Reifenberger and A. von Deimling (2011). "Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma." Acta Neuropathol **121**(3): 397-405.
- Schneider, J. H., Jr., C. Raffel and J. G. McComb (1992). "Benign cerebellar astrocytomas of childhood." Neurosurgery **30**(1): 58-62; discussion 62-53.

Schnell, O., K. Scholler, M. Ruge, A. Siefert, J. C. Tonn and F. W. Kreth (2008). "Surgical resection plus stereotactic 125I brachytherapy in adult patients with eloquently located supratentorial WHO grade II glioma - feasibility and outcome of a combined local treatment concept." J Neurol **255**(10): 1495-1502.

Scott, J. N., P. M. Brasher, R. J. Sevick, N. B. Rewcastle and P. A. Forsyth (2002). "How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study." Neurology **59**(6): 947-949.

Senft, C., A. Bink, K. Franz, H. Vatter, T. Gasser and V. Seifert (2011). "Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial." Lancet Oncol **12**(11): 997-1003.

Shafqat, S., E. T. Hedley-Whyte and J. W. Henson (1999). "Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma." Neurology **52**(4): 867-869.

Shapiro, W. R., S. B. Green, P. C. Burger, M. S. Mahaley, Jr., R. G. Selker, J. C. VanGilder, J. T. Robertson, J. Ransohoff, J. Mealey, Jr., T. A. Strike and et al. (1989). "Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001." J Neurosurg **71**(1): 1-9.

Shibamoto, Y., Y. Kitakabu, M. Takahashi, J. Yamashita, Y. Oda, H. Kikuchi and M. Abe (1993). "Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables." Cancer **72**(1): 190-195.

Simpson, J. R., J. Horton, C. Scott, W. J. Curran, P. Rubin, J. Fischbach, S. Isaacson, M. Rotman, S. O. Asbell, J. S. Nelson and et al. (1993). "Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **26**(2): 239-244.

Smith, J. S., E. F. Chang, K. R. Lamborn, S. M. Chang, M. D. Prados, S. Cha, T. Tihan, S. Vandenberg, M. W. McDermott and M. S. Berger (2008). "Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas." J Clin Oncol **26**(8): 1338-1345.

Soffietti, R., B. G. Baumert, L. Bello, A. von Deimling, H. Duffau, M. Frenay, W. Grisold, R. Grant, F. Graus, K. Hoang-Xuan, M. Klein, B. Melin, J. Rees, T. Siegal, A. Smits, R. Stupp, W. Wick and S. European Federation of Neurological (2010). "Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force." Eur J Neurol **17**(9): 1124-1133.

Sollmann, N., T. Picht, J. P. Makela, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2013). "Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left frontoopercular glioblastoma." J Neurosurg **118**(1): 175-179.

Stummer, W., U. Pichlmeier, T. Meinel, O. D. Wiestler, F. Zanella, H. J. Reulen and A. L.-G. S. Group (2006). "Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial." Lancet Oncol **7**(5): 392-401.

Stummer, W., H. J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J. C. Tonn, V. Rohde, F. Oettel, B. Turowski, C. Woiciechowsky, K. Franz, T. Pietsch and A. L.-G. S. Group (2008). "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." Neurosurgery **62**(3): 564-576; discussion 564-576.

Stupp, R., M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi,

C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross, R. O. Mirimanoff, R. European Organisation for, T. Treatment of Cancer Brain, G. Radiation Oncology and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2009). "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." Lancet Oncol **10**(5): 459-466.

Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, R. European Organisation for, T. Treatment of Cancer Brain, G. Radiotherapy and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-996.

Suchorska, B., N. L. Jansen, J. Linn, H. Kretzschmar, H. Janssen, S. Eigenbrod, M. Simon, G. Popperl, F. W. Kreth, C. la Fougere, M. Weller, J. C. Tonn and N. German Glioma (2015). "Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM." Neurology **84**(7): 710-719.

Suchorska, B., M. Weller, G. Tabatabai, C. Senft, P. Hau, M. C. Sabel, U. Herrlinger, R. Ketter, U. Schlegel, C. Marosi, G. Reifenberger, W. Wick, J. C. Tonn and H. G. Wirsching (2016). "Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial." Neuro Oncol **18**(4): 549-556.

Suess, O., S. Suess, M. Brock and T. Kombos (2006). "Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases." Head Face Med **2**: 20.

Szelenyi, A., A. Bueno de Camargo, E. Flamm and V. Deletis (2003). "Neurophysiological criteria for intraoperative prediction of pure motor hemiplegia during aneurysm surgery. Case report." J Neurosurg **99**(3): 575-578.

Szelenyi, A., K. Kothbauer, A. B. de Camargo, D. Langer, E. S. Flamm and V. Deletis (2005). "Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation." Neurosurgery **57**(4 Suppl): 331-338; discussion 331-338.

Taal, W., D. Brandsma, H. G. de Bruin, J. E. Bromberg, A. T. Swaak-Kragten, P. A. Smitt, C. A. van Es and M. J. van den Bent (2008). "Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide." Cancer **113**(2): 405-410.

Taal, W., H. M. Oosterkamp, A. M. Walenkamp, H. J. Dubbink, L. V. Beerepoot, M. C. Hanse, J. Buter, A. H. Honkoop, D. Boerman, F. Y. de Vos, W. N. Dinjens, R. H. Enting, M. J. Taphoorn, F. W. van den Berkmoortel, R. L. Jansen, D. Brandsma, J. E. Bromberg, I. van Heuvel, R. M. Vernhout, B. van der Holt and M. J. van den Bent (2014). "Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." Lancet Oncol **15**(9): 943-953.

Takahashi, S., D. Jussen, P. Vajkoczy and T. Picht (2012). "Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation)." Acta Neurochir (Wien) **154**(11): 2003-2008; discussion 2008.

- Taniguchi, M., C. Cedzich and J. Schramm (1993). "Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description." Neurosurgery **32**(2): 219-226.
- Tarapore, P. E., A. M. Findlay, S. M. Honma, D. Mizuiri, J. F. Houde, M. S. Berger and S. S. Nagarajan (2013). "Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation." Neuroimage **82**: 260-272.
- Thon, N., S. Eigenbrod, E. M. Grasbon-Frodl, J. Lutz, S. Kreth, G. Popperl, C. Belka, H. A. Kretzschmar, J. C. Tonn and F. W. Kreth (2011). "Predominant influence of MGMT methylation in non-resectable glioblastoma after radiotherapy plus temozolomide." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(4): 441-446.
- Ungersbock, K., M. Schmidbauer, H. Budka, K. Kitz, P. Grunert and W. Koos (1989). "[Stereotaxic biopsy of intracranial processes: validity of histologic diagnosis]." Wien Klin Wochenschr **101**(11): 376-380.
- van den Bent, M. J., D. Afra, O. de Witte, M. Ben Hassel, S. Schraub, K. Hoang-Xuan, P. O. Malmstrom, L. Collette, M. Pierart, R. Mirimanoff, A. B. Karim, E. Radiotherapy, G. Brain Tumor and U. K. M. R. C. the (2005). "Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial." Lancet **366**(9490): 985-990.
- Vuorinen, V., S. Hinkka, M. Farkkila and J. Jaaskelainen (2003). "Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study." Acta Neurochir (Wien) **145**(1): 5-10.
- Walker, M. D., E. Alexander, Jr., W. E. Hunt, C. S. MacCarty, M. S. Mahaley, Jr., J. Mealey, Jr., H. A. Norrell, G. Owens, J. Ransohoff, C. B. Wilson, E. A. Gehan and T. A. Strike (1978). "Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial." J Neurosurg **49**(3): 333-343.
- Walker, M. D., S. B. Green, D. P. Byar, E. Alexander, Jr., U. Batzdorf, W. H. Brooks, W. E. Hunt, C. S. MacCarty, M. S. Mahaley, Jr., J. Mealey, Jr., G. Owens, J. Ransohoff, 2nd, J. T. Robertson, W. R. Shapiro, K. R. Smith, Jr., C. B. Wilson and T. A. Strike (1980). "Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery." N Engl J Med **303**(23): 1323-1329.
- Walker, M. D., T. A. Strike and G. E. Sheline (1979). "An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas." Int J Radiat Oncol Biol Phys **5**(10): 1725-1731.
- Wallner, K. E., J. H. Galicich, G. Krol, E. Arbit and M. G. Malkin (1989). "Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **16**(6): 1405-1409.
- Waters, J. D., D. D. Gonda, H. Reddy, E. M. Kasper, P. C. Warnke and C. C. Chen (2013). "Diagnostic yield of stereotactic needle-biopsies of sub-cubic centimeter intracranial lesions." Surg Neurol Int **4**(Suppl 3): S176-181.
- Weller, M., M. van den Bent, K. Hopkins, J. C. Tonn, R. Stupp, A. Falini, E. Cohen-Jonathan-Moyal, D. Frappaz, R. Henriksson, C. Balana, O. Chinot, Z. Ram, G. Reifenberger, R. Soffietti, W. Wick and G. European Association for Neuro-Oncology Task Force on Malignant (2014). "EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma." Lancet Oncol **15**(9): e395-403.
- Wen, P. Y., H. A. Fine, P. M. Black, D. C. Shrieve, E. Alexander, 3rd and J. S. Loeffler (1995). "High-grade astrocytomas." Neurol Clin **13**(4): 875-900.

- Wen, P. Y., D. R. Macdonald, D. A. Reardon, T. F. Cloughesy, A. G. Sorensen, E. Galanis, J. Degroot, W. Wick, M. R. Gilbert, A. B. Lassman, C. Tsien, T. Mikkelsen, E. T. Wong, M. C. Chamberlain, R. Stupp, K. R. Lamborn, M. A. Vogelbaum, M. J. van den Bent and S. M. Chang (2010). "Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group." J Clin Oncol **28**(11): 1963-1972.
- Whittle, I. R. (2010). "What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma?" Adv Tech Stand Neurosurg **35**: 65-79.
- Wood, J. R., S. B. Green and W. R. Shapiro (1988). "The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group." J Clin Oncol **6**(2): 338-343.
- Woodworth, G., M. J. McGirt, A. Samdani, I. Garonzik, A. Olivi and J. D. Weingart (2005). "Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen." Neurol Res **27**(4): 358-362.
- World Medical Association, I. (2009). "Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects." J Indian Med Assoc **107**(6): 403-405.
- Xu, J. F., J. Fang, Y. Shen, J. M. Zhang, W. G. Liu and H. Shen (2011). "Should we reoperate for recurrent high-grade astrocytoma?" J Neurooncol **105**(2): 291-299.
- Yordanova, Y. N., S. Moritz-Gasser and H. Duffau (2011). "Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article." J Neurosurg **115**(2): 232-239.
- Youmans, J. R. (1990). Neurological surgery : a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. Philadelphia, Saunders.
- Young, B., E. H. Oldfield, W. R. Markesbery, D. Haack, P. A. Tibbs, P. McCombs, H. W. Chin, Y. Maruyama and W. F. Meacham (1981). "Reoperation for glioblastoma." J Neurosurg **55**(6): 917-921.

9. ANHANG

9.1. Stastistische Analyse

9.1.1. Rezidive

Nullhypothese H_0 : kein Unterschied zwischen Primärtumor und Rezidiv in Bezug auf das postoperative Defizit

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei Primär- und Rezidivtumoren

	Primärtumor	Rezidiv	total
permanentes Defizit	0	4	4
temporäres Defizit	4	10	14
unverändertes Defizit	14	15	29
total	18	29	47

p = 0.1185 (5% Signifikanz)

Da $p > 0.05$ ist die Nullhypothese H_0 anzunehmen.

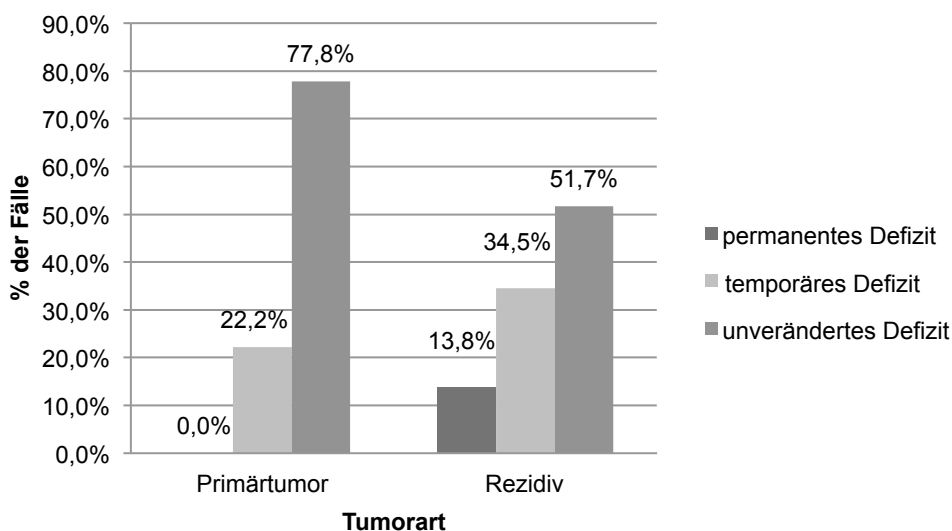


Abbildung 5: Rezidive

Postoperative Verschlechterung der Motorik tritt nach Resektion von Rezidivtumoren im Vergleich zur Resektion von Primärtumoren häufiger auf. Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0.1185$).

9.1.2. Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß

Nullhypothese H_0 : kein Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß

Tabelle 12: Exakter Fisher-Test für den Vergleich vom Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß

	Einfluss	Kein Einfluss	total
STR	5	3	8
GTR	5	25	30
total	10	28	38

$p = 0.0186$ (5% Signifikanz, zweiseitig)

Da $p < 0.05$ ist die Nullhypothese H_0 abzulehnen.

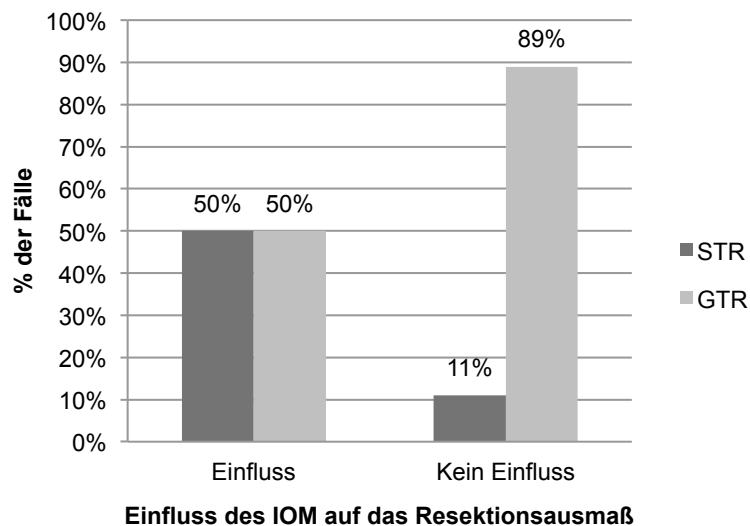


Abbildung 6: Einfluss des IOM auf das Resektionsausmaß

Wurde die Operation vom IOM aufgrund eines MEP-Amplitudenabfalls von mehr als 50% des Ausgangswertes beeinflusst, konnte nur in 50% der Fälle eine Totalresektion durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu erfolgte in 89% der Fälle, die vom IOM aufgrund stabiler MEPs unbeeinflusst blieben, eine Totalresektion ($p = 0.0186$).

9.1.3. Verhältnis von Resektionsausmaß zu postoperativem Defizit

Nullhypothese H_0 : kein Unterschied zwischen teil- und totalresizierte Tumoren in Bezug auf das postoperative Defizit

Tabelle 13: Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei teil (STR)- und totalresizierten (GTR) Tumoren

	STR	GTR	total
permanentes Defizit	1	3	4
temporaries Defizit	4	10	14
unverändertes Defizit	7	22	29
total	12	35	47

p = 0.9521 (5% Signifikanz)

Da $p > 0.05$ ist die Nullhypothese H_0 anzunehmen.

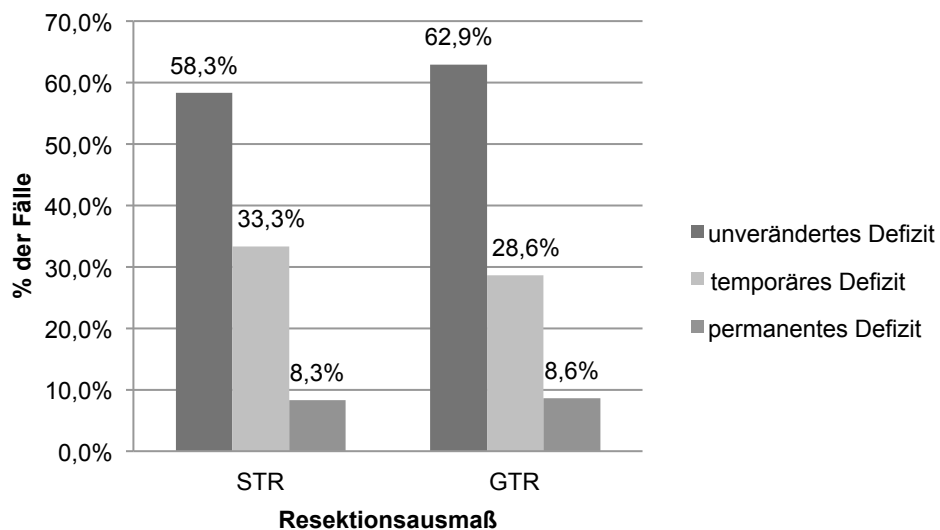


Abbildung 7: Verhältnis von Resektionsausmaß zu postoperativem Defizit

Postoperativ neuauftretene temporäre oder permanente motorische Defizite sind von der Verteilung her ähnlich im Vergleich von Patienten mit teil- (STR) und totalresizierten (GTR) Tumoren.

9.1.4. Verhältnis von Einfluss des IOM zu postoperativem Defizit

Nullhypothese H_0 : kein Unterschied zwischen vom IOM beeinflussten und nicht beeinflussten Resektionen Bezug auf das postoperative Defizit

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen postoperativen Defiziten bei IOM beeinflussten und nicht beeinflussten Resektionen

	Einfluss	Kein Einfluss	total
permanentes Defizit	1	3	4
temporaries Defizit	6	6	12
unverändertes Defizit	3	19	22
total	10	28	38

p = 0.0707 (5% Signifikanz)

Da $p > 0.05$ ist die Nullhypothese H_0 anzunehmen.

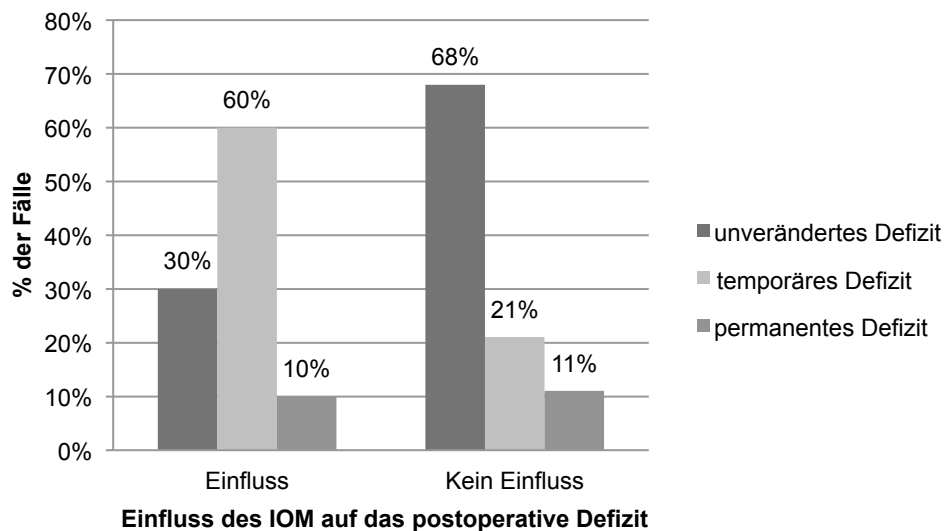


Abbildung 8: Verhältnis von Einfluss des IOM zu postoperativem Defizit

Wurde die Operation vom IOM aufgrund eines MEP-Amplitudenabfalls von mehr als 50% des Ausgangswertes beeinflusst, zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Anteil temporärer postoperativer Defizite gegenüber den Patienten, deren Operation nicht durch das IOM limitiert wurde ($p = 0.0707$).

9.2. Statusbogen

Vigilanz: wach somnolent stuporös komatös
 Orientierung: Person Zeit Ort Situation

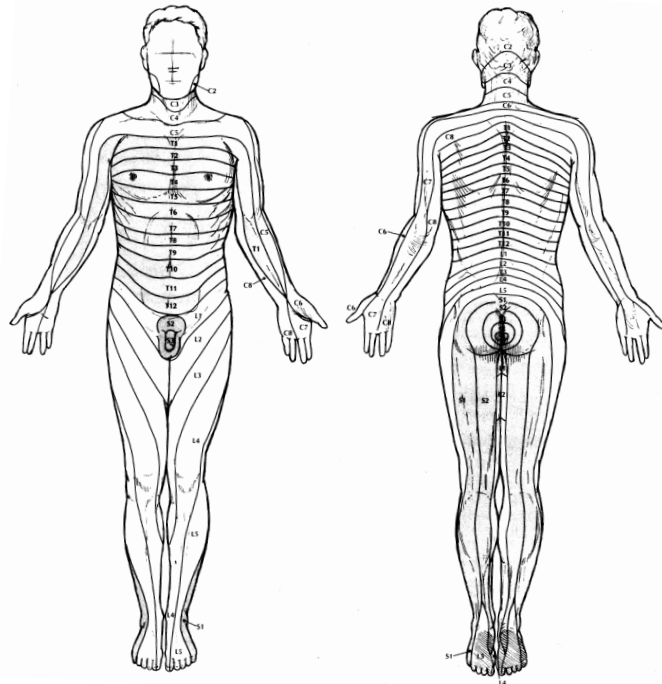
Kooperation:
 Sprache:

Hirnnerven:

	rechts	links		rechts	links
Armabduktion			Hüftbeugung		
Armbeugung			Kniestrecker		
Armstreckung			Fußheber		
Fingerspreizer			Fußsenker		

BSR: RPR: TSR: Trömnner:
 PSR: ASR: Babinski:

- Linkshänder
- Rechtshänder



Koordination:

Blase/Mastdarm:

Abbildung 9: Statusbogen

Beispiel eines Statusbogens für die klinische Untersuchung.

9.3. Patientenübersicht

Tabelle 15: Patientenübersicht

Patient #	WHO°	Rezi-div	Tumor - Ø	Prä-OP RTX	Prä-OP TMZ	Prä-OP motor. Defizit	Post-OP motor. Defizit	Prä-OP Sprach - defizit	Post-OP Sprach - defizit	Prä-OP KPS	Post-OP KPS	EOR	Wach-OP
1	III	Y	11	Y	Y	N	N	N	N	90	90	GTR	N
2	III	N	5.1	N	N	N	T	N	T	70	60	GTR	Y
3	III	Y	6.8	N	Y	Y	N	N	N	70	70	GTR	N
4	III	Y	10.8	N	N	N	T	N	N	90	70	GTR	N
5	IV	Y	9.2	N	Y	Y	N	N	T	80	50	STR	Y
6	IV	N	4.5	N	N	N	N	N	T	70	70	GTR	Y
7	IV	Y	1.9	Y	Y	N	T	N	N	80	60	STR	N
8	IV	Y	0.4	Y	Y	N	N	N	N	100	100	STR	N
9	IV	Y	4.5	Y	Y	Y	T	N	N	90	90	GTR	N
10	IV	N	5.6	N	Y	N	N	N	N	90	90	GTR	N
11	II	Y	5.1	N	N	N	N	N	N	90	90	GTR	Y
12	III	Y	4.5	N	Y	N	N	N	N	100	100	GTR	N
13	II	N	7.9	N	Y	Y	T	N	T	70	70	GTR	Y
14	II	N	6.1	N	N	N	N	N	N	100	100	GTR	N
15	IV	Y	3	Y	Y	N	N	N	N	100	100	GTR	N
16	III	Y	6.4	N	N	N	N	N	N	100	100	GTR	N
17	IV	Y	7	Y	Y	N	T	N	N	70	30	GTR	N
18	III	Y	0.7	N	Y	N	T	N	N	100	80	GTR	N
19	III	N	9.3	Y	N	N	N	N	N	100	100	GTR	N
20	II	Y	4.6	N	Y	N	T	N	T	100	90	GTR	Y
21	IV	Y	2.6	Y	Y	N	T	N	N	50	50	GTR	N
22	IV	Y	2	Seed	Y	Y	P	N	P	80	70	STR	Y
23	IV	Y	4.9	Y	Y	N	N	N	N	90	80	GTR	N
24	IV	N	6.8	N	Y	Y	N	N	N	70	70	STR	N
25	II	N	5.6	N	N	N	N	N	N	70	70	STR	N
26	IV	Y	2.9	Y	Y	Y	N	N	N	70	70	GTR	N
27	IV	N	4.6	N	N	N	N	N	N	90	90	STR	N
28	III	Y	4	N	Y	Y	P	N	N	90	50	GTR	N
29	IV	Y	6	Y	Y	N	N	N	N	80	80	GTR	N
30	III	N	10	N	Y	N	N	N	N	90	90	STR	N
31	III	N	5.3	Y	Y	N	N	N	N	90	90	GTR	N
32	IV	N	3.3	Y	N	Y	N	N	N	40	40	STR	N
33	III	N	4	N	Y	N	N	N	T	90	90	STR	Y
34	II	Y	1.5	N	N	N	N	N	N	100	100	GTR	N
35	III	Y	1.1	N	Y	N	P	N	N	90	40	GTR	N
36	IV	Y	6	N	N	N	N	N	N	90	90	GTR	N
37	IV	Y	1.4	Y	Y	N	T	N	N	100	50	GTR	N
38	III	Y	7.1	N	Y	N	T	N	N	100	60	STR	N
39	I	N	1.5	N	N	Y	N	N	N	50	100	GTR	N

40	IV	Y	2.4	Y	Y	Y	T	N	N	60	50	GTR	N
41	IV	N	6	Y	Y	N	N	N	N	100	100	GTR	N
42	IV	Y	5.6	Y	Y	N	N	N	N	90	90	GTR	N
43	IV	N	4.5	Y	Y	Y	N	N	N	50	50	GTR	N
44	IV	Y	4.9	Y	Y	N	P	N	N	90	80	GTR	N
45	IV	Y	5	Y	Y	N	N	N	N	90	90	GTR	N
46	IV	N	4.5	Y	Y	Y	T	N	N	80	70	STR	N
47	II	N	2	N	Y	N	T	N	N	100	80	STR	N

In dieser Übersicht der 47 Patienten sind der Tumordurchmesser (\emptyset in cm), präoperatives Defizit, postoperatives Defizit (T = temporär, P = permanent, N = kein Defizit) und die Karnofsky Performance Scale (KPS in %) aufgeführt. Y = ja, N = nein. TMZ = Temozolomid, RTX = Radio- /Strahlentherapie. EOR = Resektionsausmaß (extent of resection), STR = Teilresektion (subtotal resection), GTR = Totalresektion (gross total resection).