

**Aus dem Fachbereich Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main**

**Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie**

**Klinik für Neurochirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Volker Seifert**

**Die Korrelation des Serummarkers S100B und des intraoperativen  
neurophysiologischen Monitorings mit dem klinischen Verlauf bei  
intraduralen Tumoren**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**des Fachbereichs Medizin der**

**Johann Wolfgang Goethe – Universität, Frankfurt am Main**

**Vorgelegt von**

**Charlotte Luise Heukamp**

**Geboren in Oldenburg**

**Frankfurt am Main, 2012**

Dekan: Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. Andrea Szelényi

Korreferent: Prof. Dr.med. Dr.med. dent. Dr. med. habil. Robert Sader

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2012

## Inhaltsverzeichnis

---

|  |        |
|--|--------|
| Inhaltsverzeichnis.....  | - 3 -  |
| Einleitung.....  | - 6 -  |
| Extramedulläre Tumoren der Wirbelsäule .....                               | - 7 -  |
| Intramedulläre Tumoren der Wirbelsäule.....                                | - 9 -  |
| Symptomatik.....   | - 11 - |
| Therapie .....   | - 11 - |
| Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring.....                       | - 12 - |
| S100B-Messung.....   | - 13 - |
| Langzeitoutcome und der Japanese Orthopaedic Association Score (JOA) ..... | - 14 - |
| Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und der Short Form-36 (SF-36) ..... | - 15 - |
| Ziele der Studie .....   | - 15 - |
| Patienten und Methoden.....  | - 17 - |
| Auswahl der Patienten.....   | - 17 - |
| Studienaufbau.....   | - 19 - |
| Ein- und Ausschlusskriterien .....   | - 24 - |
| Monitoring .....   | - 25 - |
| Historische Daten und technische Grundlagen .....                          | - 25 - |
| Somatosensorisch evozierte Potentiale.....                                 | - 27 - |
| Motorisch evozierte Potentiale .....                                       | - 29 - |
| S100B .....  | - 33 - |
| Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) .....                               | - 34 - |
| Short Form -36 Health Survey (SF-36) .....                                 | - 35 - |

|  |        |
|--|--------|
| Datenanalyse .....   | - 37 - |
| Ergebnisse .....   | - 40 - |
| Übersicht.....   | - 41 - |
| Klinisches Outcome.....  | - 43 - |
| Entwicklung des S100B-Serumspiegels.....                                     | - 44 - |
| Klinisches Outcome und Entwicklung des S100B-Serumspiegels.....              | - 46 - |
| Intraoperatives Monitoring.....  | - 52 - |
| Klinisches Outcome und intraoperatives Monitoring.....                       | - 53 - |
| Somatosensorisch evozierte Potentiale.....                                   | - 54 - |
| Sensibler Status .....   | - 54 - |
| Sensibles intraoperatives Monitoring und klinischer Status .....             | - 55 - |
| Stabile Ableitung der somatosensorischen Potentiale.....                     | - 56 - |
| Intraoperativer Verlauf der SEPs .....                                       | - 58 - |
| Motorisch evozierte Potentiale .....   | - 59 - |
| Motorischer Status .....   | - 59 - |
| Unveränderte Ableitung der motorisch evozierten Potentiale.....              | - 61 - |
| Veränderungen im motorischen intraoperativen Monitoring .....                | - 61 - |
| Korrelation des intraoperativen Monitorings und der S100B - Serumwerte ..... | - 62 - |
| Outcome, Monitoring und S100B-Werte.....                                     | - 63 - |
| Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) .....                                 | - 65 - |
| Diskussion.....  | - 74 - |
| Intraoperatives Monitoring.....  | - 75 - |
| S100B .....  | - 78 - |
| Korrelation des intraoperativen Monitorings und des S100B .....              | - 84 - |

|   |         |
|---|---------|
| Klinisches Outcome und der Einfluss auf das alltägliche Leben ..... | - 85 -  |
| Zusammenfassung.....  | - 89 -  |
| Summary .....   | - 90 -  |
| Abkürzungsverzeichnis.....  | - 91 -  |
| Abbildungsverzeichnis.....  | - 92 -  |
| Tabellenverzeichnis.....  | - 93 -  |
| Literaturverzeichnis.....   | - 94 -  |
| Danksagung .....  | - 101 - |
| Schriftliche Erklärung .....  | - 102 - |

## Einleitung

---

Etwa zehn bis zwanzig Prozent der Primärtumoren des zentralen Nervensystems betreffen die Wirbelsäule und das Rückenmark. Die spinalen Neubildungen der Wirbelsäule werden in extra- und intradurale Tumoren untergliedert und betreffen zu circa fünfzig Prozent die Brust-, dreißig Prozent die Lenden- und zwanzig Prozent die Halswirbelsäule [1].

Bei den extraduralen Raumforderungen, welche 55% der Wirbelsäulentumoren ausmachen [2], unterscheidet man zwischen primären Wucherungen des Knochens und den häufigeren metastatischen Absiedlungen von Malignomen wie z.B. dem Nierenzellkarzinom, dem Bronchialkarzinom, dem Mammakarzinom, dem Prostatakarzinom, aber auch Lymphomen und anderen.

45% der spinalen Tumoren liegen intradural [2]. Diese sind vorwiegend benigne und können aus unterschiedlichen Geweben hervorgehen. Abhängig von der Lokalisation werden sie nochmals in extramedulläre (90%) und in intramedulläre (10%) Tumoren eingeteilt. Extramedullär handelt es sich vorwiegend um Meningeome oder Neurinome [3]. Ein sehr kleiner Teil besteht auch aus Hämangioperizytomen, während intramedullär vor allem Ependymome, Astrozytome und Hämangioblastome sowie in seltenen Fällen Kavernome und Metastasen zu finden sind.

## **Extramedulläre Tumoren der Wirbelsäule**

### **Meningeome**

Die meisten der intraduralen Primärtumoren der Wirbelsäule sind die von der Arachnoidea ausgehenden Meningeome, welche fast immer gutartig sind. Sie sind bei Frauen viermal häufiger zu finden als bei Männern [1] und liegen zu neunzig Prozent abgekapselt, rein intradural und nicht infiltrierend dem Rückenmark an. In zehn Prozent besteht jedoch ein infiltratives, intra- und extradurales Wachstum, welches zur Infiltration der Arachnoidea und zu Ossifikationen führen kann und die operative Entfernung erschwert. Zum größten Teil befinden sie sich im Bereich der Brustwirbelsäule. Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung und bei inkompletter Resektion kann noch eine Radiotherapie angeschlossen werden. Rezidive sind auch nach vollständiger Tumorextirpation nicht selten beziehungsweise beim infiltrativem Wachstum der intra- und extraduralen Meningeome häufig [3].

### **Neurinome**

Eine ebenfalls unter den intraduralen extramedullären Tumoren häufig vorkommende Tumorart ist das von den Schwann'schen Scheidezellen ausgehende Neurinom. Diese Neubildungen können auch in Verbindung mit einer Neurofibromatose auftreten. In dem Fall kommt es bei den normalerweise gutartigen Wucherungen der sensiblen Hinterwurzel auch häufiger zum multiplen Auftreten und zur malignen Entartung. Das in achtzig bis neunzig Prozent rein intradural liegende Neurinom kann auch intra- und extradural als sogenanntes „Sanduhrneurinom“ wachsen. Außerdem sind noch das die Schwann'schen Zellen umwachsende Neurinom und das die Nervenfaszikel infiltrierende Neurofibrom zu unterscheiden. Neurinome sind im Bereich der gesamten Wirbelsäule gleichermaßen anzutreffen und die Therapie besteht normalerweise in

einer wenn möglich vollständigen Resektion des Tumors. Aufgrund des Ausgangs von der sensiblen Hinterwurzel besteht oft auch postoperativ noch eine Hypästhesie, die in nicht wenigen Fällen präoperativ nicht wahrgenommen wurde. Rezidive kommen vor allem bei unvollständiger Resektion vor [3].

### Hämangioperizytome

Das Hämangioperizytom ist ein meningealer Tumor, welcher vor allem supratentoriell vorkommt, aber in seltenen Fällen auch extradural beziehungsweise intradural als auch extramedullär im Bereich der Wirbelsäule anzutreffen ist. Diese Tumorart macht insgesamt nur einen sehr kleinen Teil von weniger als einem Prozent der Tumoren des zentralen Nervensystems aus [4] und ist benigne.

### Chordome

Dieser ebenfalls meistens benigne Tumor entsteht aus Resten der Chorda dorsalis, ist extrem selten und tritt fast immer an der Schädelbasis beziehungsweise am Os coccygeus auf. Normalerweise liegt er extradural, bei diesem in die hier beschriebene Studie eingeschlossenen Fall handelt es sich jedoch um ein intradurales, extramedulläres, ventrales Chordom im Bereich der oberen Halswirbelsäule.

## **Intramedulläre Tumoren der Wirbelsäule**

### Ependymome

Spinale Ependymome sind die häufigsten intramedullären Gliome im Erwachsenenalter. Sie sind meist gutartig, entstehen oft cervical oder am cervicothorakalen Übergang und entsprechen mit Ausnahme des sehr seltenen malignen, anaplastischen Ependymoms (WHO III) dem WHO-Grad II. Eine Sonderform ist das extramedulläre, von residualen Ependymzellen im Conus medullaris oder Filum terminale ausgehende myxopapilläre Ependymom der Lendenwirbelsäule, welches etwa dreißig Prozent der Tumorart ausmacht.

Die Neubildungen wachsen komprimierend, jedoch nicht infiltrierend im Rückenmark, besitzen keine Kapsel, weisen häufig Zysten oder Nekrosen auf und können in seltenen Fällen einbluten. Nach operativer, kompletter Entfernung sind Rezidive selten [5].

### Astrozytome

Ein kleinerer Anteil der intramedullären Neubildungen der Wirbelsäule besteht aus Astrozytomen. Diese sind zu neunzig Prozent gutartig (WHO Grad I oder II), zählen ebenfalls zu den Gliomen, haben keine Kapsel und sind vorwiegend cervical sowie am cervicothorakalen Übergang lokalisiert. Bei Kindern sind sie der häufigste intramedulläre Tumor. Die Tumoren infiltrieren das Rückenmark und haben bei Benignität eine geringe Progredienz, während die malignen Geschwülste rasch wachsen, Liquormetastasen setzen, häufig auch zu einer Hydrocephalussympomatik führen und die Lebenserwartung stark einschränken (nach Diagnosestellung durchschnittlich sechs bis zehn Monate). Aufgrund des infiltrativen Wachstums

gestaltet sich die Resektion häufig schwieriger als beim Ependyom und ist nur bei Low-Grade Tumoren indiziert [5].

### Hämangioblastome

Hämangioblastome machen fünf bis zehn Prozent der intramedullären Tumoren aus, sind gutartig, gut vaskularisiert und kommen sowohl in der HWS als auch in der BWS und in manchen Fällen an der Cauda equina vor. Im Gegensatz zu den meist zentromedullär liegenden Astrozytomen und Ependyomen liegen sie häufig posterolateral an der Pia mater und sind von einem ausgeprägten peritumoralen Ödem umgeben. In einem Drittel der Fälle treten sie in Verbindung mit der Hippel-Lindau-Erkrankung auf, in dieser Verbindung kommt es dann oft zu einem multiplen Auftreten der Hämangioblastome.

Bei der Resektion ist aufgrund der Vaskularisation eine Öffnung des Tumors unbedingt zu vermeiden. Abgesehen von den an Morbus Hippel-Lindau erkrankten Patienten ist postoperativ nicht mit einem Rezidiv zu rechnen und in 80% eine Stabilisation oder Besserung der klinischen Symptomatik zu erwarten [5].

### Cavernome

Als Cavernom wird eine Maulbeerförmige Gefäßmalformation ohne klaren arteriellen Zu- oder venösen Abfluss bezeichnet, welche sowohl supratentoriell als auch zu einem wesentlich geringeren Anteil (ca. 5%) intramedullär vorliegen kann. Spinale Cavernome sind jedoch häufiger symptomatisch als kraniale [6].

## **Symptomatik**

Während sich bei den meistens malignen extraduralen Tumoren neben lokalen oder dermatombezogenen Schmerzen neurologische Symptome wie Gangataxie, Sensibilitätsstörungen, Kraftminderung und der Verlust der Blasen-/Mastdarmfunktion oft schnell und mit einer raschen Progredienz entwickeln, zeigen die größtenteils benignen intraduralen Neubildungen häufig einen langsamen Verlauf. Entsprechend erfolgt auch die Diagnostik oft erst im fortgeschrittenen Stadium. Schmerz ist vielmals das initiale Symptom und die Beschwerden nehmen oft über Jahre langsam zu. Bei den extramedullären Tumoren sind neurologische Defizite in den Frühstadien selten, wobei es bei den intramedullären Tumoren auch schon relativ zeitig zur Gangataxie, Blasen-/Mastdarmstörung oder Ausbildung von anderen sensiblen oder motorischen Defiziten kommen kann [7].

## **Therapie**

Die Therapie der Wahl ist bei allen oben genannten Tumoren die vollständige beziehungsweise am Funktionserhalt orientierte, weitestgehende Resektion des Befundes.

Um den Duralsack eröffnen zu können, ist eine vollständige oder teilweise Entfernung der Wirbelbögen (Laminektomie) nötig. Zunächst werden die Dornfortsätze und Bögen reseziert, bevor mit der Präparation des Duralsackes begonnen werden kann. Die Exstirpation des Tumors erfolgt dann mikrochirurgisch [1]. Hier ist die Überwachung durch intraoperative Monitoring mittels somatosensorisch und motorisch evozierten Potentialen indiziert und etabliert sich zunehmend im klinischen Alltag.

Bei einer sehr hohen Chance auf Besserung der Symptomatik liegt die Rate der vollständigen Resektion der Neurinome und Meningeome bei achtzig bis fünfundneunzig Prozent, während bei Ependymomen circa fünfundsiebzig Prozent komplett entfernt werden können. In seltenen Fällen ist bei inkompletter Resektion postoperativ eine Strahlentherapie indiziert, vor allem bei Ependymomen, Tumorrezidiven oder maligner Histologie [7].

### **Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring**

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich bei der Resektion intraspinaler Tumoren - wie eingangs bereits erwähnt - zur Überwachung der Leitfähigkeit zunächst nur der spinalen, langen somatosensiblen Bahnen aber seit den Neunzigern auch zunehmend der motorischen Bahnen das intraoperative Neuromonitoring etabliert [8], [9].

Zur Darstellung der Funktion des Funiculus posterior des Rückenmarks können somatosensorisch evozierte Potentiale durch Reizung peripherer sensibler Nerven wie zum Beispiel dem Nervus medianus oder dem Nervus tibialis von der Kopfhaut abgeleitet und die Operateure bei Veränderungen der abgeleiteten Potentiale auf mögliche Verletzungen hingewiesen werden. Aufgrund ihrer hohen Spezifität für das somatosensible System können mit dieser Methode keine bzw. nur indirekte Aussagen über die Leitfähigkeit des Tractus corticospinalis getroffen werden. Bei intraoperativ unveränderten somatosensorisch evozierten Potentialen (SEPs) wurden postoperativ motorische Defizite beobachtet. Diese Lücke konnte erst in den 90er Jahren durch die Einführung der total intravenösen Anästhesie und der mit dieser auch möglichen intraoperativen Ableitung von motorisch evozierten Potentialen (MEPs) geschlossen werden. Damit kann spezifisch und sensitiv der kortikospinale Trakt intraoperativ evaluiert werden. Die deszendierende Aktivität entlang des kortikospinalen Trakts

kann sowohl über dem Rückenmark als „D-Welle“ als auch am Zielorgan, dem Muskel, abgeleitet werden. Die Kombination beider Verfahren ermöglicht die sichere Vorhersage der Dauer und Ausprägung einer postoperativen Parese.

Es besteht jedoch weiterhin eine prädiktive Lücke zwischen transienter und permanenter Parese bei fehlender oder aufgrund bereits erheblicher Schädigung des kortikospinalen Traktes nicht ableitbarer D-Welle.

Aufgrund dieser prädiktiven Lücke liegt es nahe, nach einem weiteren Marker mit prognostischem Wert für das Langzeitoutcome nach Operationen des zentralen Nervensystems zu suchen. Für spinale Operationen ist S100B, ein vorwiegend in den Gliazellen produziertes und bei Zellschädigung vermehrt ausgeschüttetes Protein, seit einigen Jahren ein Hoffnungsträger, diese Markerfunktion zu übernehmen.

### **S100B-Messung**

Das Gliaprotein wird vor allem bei Schädigung von Nervenzellen freigesetzt. Die Aussagekraft des Markers bezüglich des Outcomes bei operativen Eingriffen an zerebralen Läsionen wurde bereits mehrfach in Studien belegt [10], [11]. Auch zu dem Wert des Markers bei epiduralen Raumforderungen der Wirbelsäule wie dem epiduralen Emphyem oder Metastasen gibt es in zwei von Marquardt et al. in der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M. durchgeführten Studien Hinweise darauf, dass ein negativer klinischer Verlauf mit einem erhöhten Spiegel des S100B in den ersten Tagen nach der Operation einhergeht [12]. Wir wollen in dieser Studie über intradurale Raumforderungen des cervicalen und thorakalen Rückenmarks überprüfen, ob es eine Korrelation zwischen dem intraoperativen Verlauf des Neuromonitorings, dem S100B-Serumspiegel in den ersten

fünf postoperativen Tagen und dem Langzeitoutcome mindestens ein Jahr nach der mikrochirurgischen Tumorexstirpation an der Wirbelsäule gibt.

### **Langzeitoutcome und der Japanese Orthopaedic Association Score (JOA)**

Die Beurteilung des Langzeitoutcomes erfolgte neben dem ausführlichen körperlichen Untersuchungsbefund anhand des Japanese Orthopaedic Association Scores modifiziert nach Benzel et al. [13] und nochmals ergänzt durch eine Sensibilitätskala für die unteren Extremitäten.

Bei dem JOA-Score handelt es sich um einen Fragebogen, den die Patienten selbst beantworten können und welcher die Funktionsfähigkeit des motorischen, des sensiblen Systems und auch die vegetative Dysfunktion einschätzt. In der ursprünglichen Erstversion des aus Japan stammenden Scores werden mögliche motorische Defizite anhand der Fähigkeit, selbstständig mit Stäbchen zu essen, beurteilt. Da dieses Kriterium in Mitteleuropa kein objektives Bild über die motorischen Fähigkeiten geben würde, wurden die Skalen in unterschiedlicher Form modifiziert. Auch Benzel et al. haben den JOA 1991 überarbeitet, um ihn den Ansprüchen der hiesigen Region anzupassen. In der modifizierten deutschen Version fehlt jedoch eine Skala zur Beurteilung der Sensibilität der unteren Extremitäten, welche entsprechend der Skala der oberen Extremitäten in der hier vorliegenden Arbeit ergänzt wurde.

Die erste Version stammt aus dem Jahr 1976 und wurde von dem Team der Japanese Orthopaedic Association unter der Leitung von Hirabayashi entwickelt [14]. Sie war in Japanisch verfasst. Die erste englische Version des JOAs erschien 1981 ebenfalls in einem Artikel von Hirabayashi et al. über Operationen an Ossifikationen der

Halswirbelsäule [15] und im Laufe der Jahre wurde eine Vielzahl überarbeiteter Versionen in der westlichen Hemisphäre eingeführt [16].

### **Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und der Short Form-36 (SF-36)**

Von Interesse war neben der objektiven klinischen Entwicklung der Erkrankung mit ihren zum Teil schweren Folgen, welche zu mehr oder weniger ausgeprägten Lebenseinschränkungen führen können, die subjektive Wahrnehmung und Bewältigung der Situation der Patienten im alltäglichen Leben. Zu diesem Zwecke haben wir die Erhebung des klinischen Befundes durch den Short Form-36 Health Survey (SF-36) zur Erfassung der Lebensqualität frühestens ein Jahr nach der Tumorexstirpation ergänzt. Dieser Fragebogen erfasst in sechsunddreißig Items, aufgeteilt in acht Unterskalen wie körperliche Funktion, Schmerzen, emotionale Rollenfunktion und andere, sowohl die körperliche als auch die psychische Gesundheit und die Bewältigung der alltäglichen Aufgaben.

### **Ziele der Studie**

Mit dieser Studie wurden folgende Punkte untersucht:

- ✓ Wieweit lassen sich durch die intraoperative Ableitung der motorisch und somatosensorisch evozierten Potentiale Zellschädigungen durch chirurgische Manipulation frühzeitig erkennen und gegebenenfalls verhindern oder zumindest mindern?
- ✓ Existiert eine Korrelation zwischen den postoperativen Veränderungen des S100B-Serumspiegels und dem klinischen Verlauf?

- ✓ Korrelieren die evozierten Potentiale mit den S100B-Serumwerten und mit dem klinischen Verlauf, lässt sich daraus ein prädiktiver Marker erarbeiten?
- ✓ Welche Auswirkungen hat der operative Eingriff auf das Leben der Patienten, ergeben sich neue physische oder psychische Probleme in der Bewältigung der alltäglichen Aufgaben?

Dazu wurde intraoperativ das neurophysiologische Monitoring anhand der evozierten Potentiale durchgeführt und ergänzt durch die prä- und mehrfach postoperative Bestimmung des Serummarkers S100B. Das postoperative neurologische Befinden wurde mit Hilfe des modifizierten Japanese Orthopaedic Association Scores, die Einschränkungen im alltäglichen Leben mit dem SF-36 in einem Abstand von mindestens einem Jahr nach der Operation beurteilt.

Es wurden dreiunddreißig Patienten untersucht welche in den Jahren 2001 bis 2006 an intraduralen Tumoren im Bereich des zervikalen und thorakalen Spinalkanals in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, operiert wurden.

## Patienten und Methoden

---

### Auswahl der Patienten

In der Zeit von Oktober 2001 bis August 2006 wurden 33 Patienten mit intramedullären und intraduralen Tumoren der Hals- und Brustwirbelsäule unterschiedlicher Dignität konsekutiv an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv, bestehend aus 24 Frauen und 9 Männern in einem Alter von 22 bis 80 Jahren (Durchschnitt  $54,7 \pm 17$ ), wurde an spinalen Meningeomen, Neurinomen, Ependymomen, Hämangioblastomen, Hämangiomen, Cavernomen oder Chordomen (Verteilung siehe Abb. M 1) operiert. Insgesamt erfolgten 16 Operationen am thorakalen Spinalkanal, 14 am zervikalen und in 3 Fällen wurde eine Raumforderung am zervikothorakalen Übergang (geschlechtsspezifische Aufteilung siehe Abb. M 2) entfernt. Die Raumforderung lag bei 8 Patienten intramedullär und bei 25 Patienten intradural. Sie wurden sowohl prä- als auch direkt postoperativ untersucht, der Verlauf in den ersten 2 Monaten beobachtet und die abschließende Untersuchung erfolgte mindestens ein Jahr nach dem operativen Eingriff. Präoperativ wurde ein Aufklärungsgespräch über die Datenerhebung geführt und die Patienten, zu welchen eine Kontaktaufnahme zur Erhebung des klinischen Befundes im Langzeitoutcome möglich war (N=27/33, 81,82%), erklärten sich nochmals mündlich zur Aufzeichnung des klinischen Befundes, des Short Form-36 (SF-36) und des Japanese Orthopaedic Association Scores durch Selbstauskunft in Briefform (N=5/33, 15,15%) beziehungsweise größtenteils auch durch eine körperliche Untersuchung und ein Interview im Rahmen eines Hausbesuches (N=22/33, 66,66%) bereit.

Bei 6 (18,18%) Patienten existierten ausreichend Untersuchungsbefunde zur Abschätzung des klinischen Langzeitbefundes in der Klinik für Neurochirurgie, aber eine erneute Kontaktaufnahme war aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich. Zwei dieser Patienten waren verstorben, von weiteren vier ließen sich keine aktuellen Kontaktdaten eruieren.

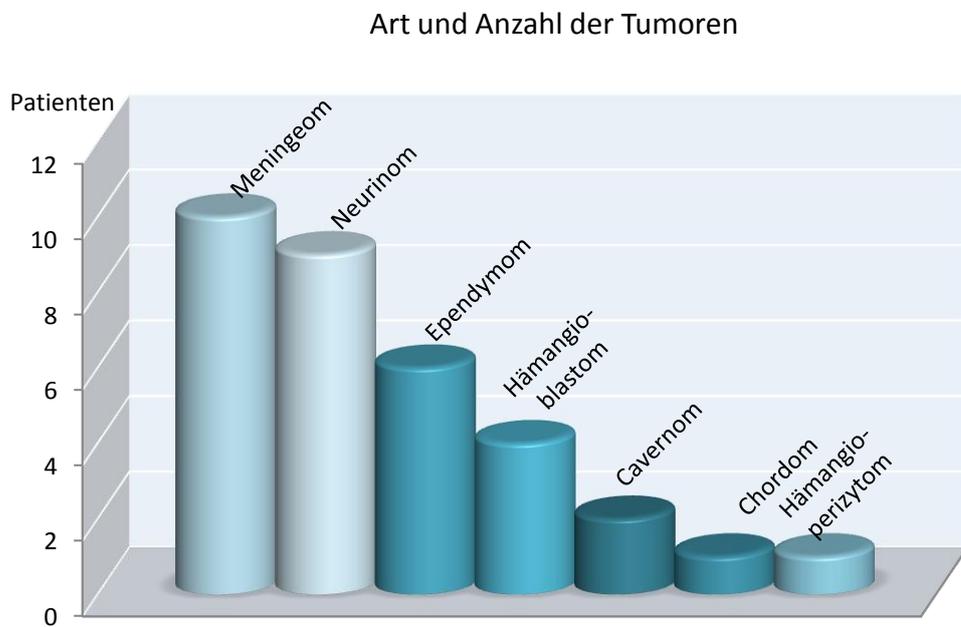


Abbildung M 1 Art und Anzahl der Tumoren

## Geschlechterverteilung und Tumorlokalisation

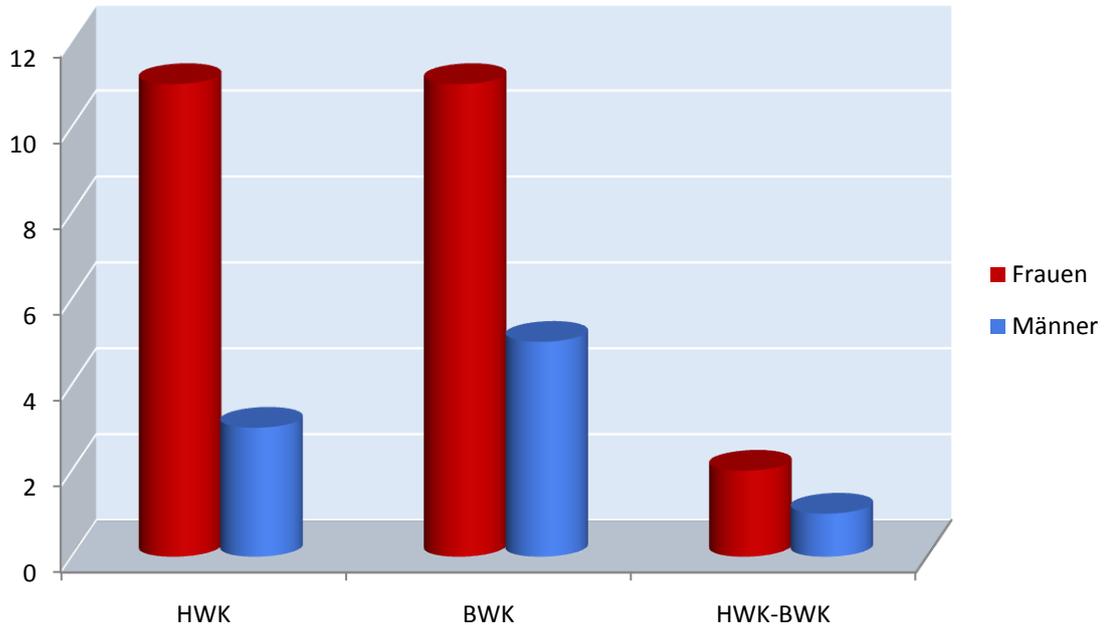


Abbildung M 2 Geschlechterverteilung und Tumorlokalisation

### Studienaufbau

Um die Fragestellung ausreichend beantworten zu können, mussten sowohl der klinisch-neurologische Befundverlauf, der neurophysiologische intraoperative Verlauf der evozierten Potentiale, wie auch die Blutserumwerte des S100B und abschließend der SF-36 erhoben werden.

Im Folgenden werden die jeweiligen Parameter vorgestellt.

## Studienaufbau

| Stationärer Aufenthalt / poststationärer Verlauf der ersten 2 Monate  | Langzeitverlauf nach mindestens einem Jahr  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• präoperativer Untersuchungsbefund (Messpunkt 1 (M1))</li> <li>• Beobachtung des postoperativen Befundes und des klinischen Verlaufs in den ersten 2 Monaten (Messpunkt 2 (M2))</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinischer Untersuchungsbefund inklusive des modifizierten Japanese Orthopaedic Association Scores (JOA) (Messpunkt 3 (M3))</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraoperatives Monitoring               <ul style="list-style-type: none"> <li>• sSEP</li> <li>• MEP</li> </ul> </li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Lebensqualität anhand des Short Form-36 (SF-36)</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung des S100B-Serumspiegels mindestens dreimal (33/33 Patienten)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• präoperativ (28/33 Patienten)</li> <li>• mindestens zweimal postoperativ innerhalb der ersten 6 Tage (33/33 Patienten)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine der zwei postoperativen Messungen am/ nach dem 3. postoperativen Tag</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |   |
| <p>Im Anschluss erfolgte der Vergleich des klinisch-neurologischen Status an den 3 Messpunkten M1 bis M3 untereinander mit dem Schwerpunkt auf dem Langzeitoutcome. Außerdem wurden die Untersuchungsbefunde in Korrelation zu dem intraoperativen Monitoring und der Höhe des Serumproteins S100B gestellt.</p>  |   |

Tabelle M 1 Studienaufbau

Der klinische Befund wurde zur Bestimmung des präoperativen Status anhand der in der Klinik vorhandenen Unterlagen erhoben. Die Ermittlung der gesundheitlichen Entwicklung über die Zeitspanne von bis zu sechs Jahren erfolgte zum einen durch die ausführliche Analyse der Befunde in den Akten, zum anderen bei zweiundzwanzig Patienten durch Hausbesuche mit einem ausführlichen Interview inklusive der Befragung zur Bewältigung des alltäglichen Lebens anhand des Short Form-36 Health Survey (s. Anhang) und einer körperlichen Untersuchung nach dem unten aufgeführten Protokoll (Tabelle M 2). Fünf Patienten erteilten in Briefform Auskunft über ihren klinischen Status und beantworteten auch den SF-36. Bei sechs Personen war die Erhebung des SF-36 nicht möglich und der neurologische Verlauf wurde anhand der Dokumentation in der Klinik für Neurochirurgie, welche mindestens über den Zeitraum eines Jahres erfolgt war, beurteilt. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zudem im Langzeitoutcome der Japanese Orthopaedic Association Score, modifiziert nach Benzel et al., ergänzt durch einen selbst erstellten Score für die Sensibilität der unteren Extremitäten (Tabelle M 3) erhoben.

## Untersuchungsprotokoll

|  |   |
|--|---|
| <p><u>prä-operativer Befund:</u></p> <p><u>post-operativer Befund:</u></p> <p><u>momentane Beschwerden:</u></p> <p><u>neurologische Untersuchung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeinzustand, Psyche</li> <li>• Kopf (Auffälligkeiten, Narben, Nackensteife)</li> <li>• orientierende Untersuchung des Hirnnervenstatus</li> <li>• Rumpf             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Konfiguration</li> <li>○ Beweglichkeit</li> <li>○ Muskulatur</li> <li>○ Druck- und Klopfempfindlichkeit</li> <li>○ Finger-Bodenabstand</li> <li>○ allgemeines Gangbild</li> <li>○ Blindgang</li> <li>○ Seiltänzerblindgang</li> <li>○ monopedales Stehen</li> <li>○ Hüpfen auf einem Bein</li> <li>○ Finger-Nase-Versuch</li> <li>○ Finger-Finger-Versuch</li> <li>○ Knie-Hacke-Versuch</li> <li>○ Diadochokinese</li> </ul> </li> <li>• Reflexprüfung             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Biceps- (C5-C6) /Tricepssehnenreflex (C6-C7)</li> <li>○ Patellar- (L2-L4) / Achillessehnenreflex (L5-S2)</li> <li>○ Prüfung der Pyramidenbahnzeichen                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Babinski-/Trömmnerreflex</li> </ul> </li> <li>○ die Reflexantwort wurde nach folgendem Schema bewertet:<br/>                 (-) nicht auslösbar, (+) vermindert, (++) normal,<br/>                 (+++) lebhaft, (++++) gesteigert<br/>                 Seitenvergleich<br/>                 normale /erweiterte Reflexzonen<br/>                 Kloni vorhanden/nicht vorhanden<br/>                 Zeichen der Pyramidenbahnschädigung<br/>                 vorhanden/nicht vorhanden</li> </ul> </li> <li>• Befragung zur Blasen- Mastdarmfunktion vor und nach der Operation</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilitätsprüfung an Kopf, Hals, Stamm und den Extremitäten auf             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Berührung</li> <li>○ Schmerz</li> <li>○ Spitz-Stumpf-Diskrimination</li> <li>○ Propriozeption</li> <li>○ Befragung nach Parästhesien, sensiblen Defiziten postoperativ, aktuell nach Thermhypästhesien und Testung bei Verdacht auf Defizite</li> </ul> </li> <li>• Motorisches System der oberen Extremitäten             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeweils beidseitige Kraftprüfung folgender Muskeln                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M. deltoideus /biceps brachii / triceps brachii</li> <li>▪ Unterarmflexoren /-extensoren</li> <li>▪ Mm. lumbricales</li> </ul> </li> <li>○ passive Bewegung und Tonusprüfung der Extremitäten im Seitenvergleich</li> </ul> </li> <li>• Motorisches System der unteren Extremitäten             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeweils beidseitige Kraftprüfung folgender Muskeln                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M. quadriceps femoris / biceps femoris</li> <li>▪ Adduktoren</li> <li>▪ Abduktoren</li> <li>▪ M. gastrocnemius / tibialis anterior</li> <li>▪ Großzehenheber</li> </ul> </li> <li>○ passive Beweglichkeit und Tonusprüfung</li> <li>○ Zehenspitzen- und Hackengang</li> </ul> </li> <li>• Zur Beurteilung des Paresegrades nach der Einteilung in die Kraftgrade 0-5 des British Medical Research Councils             <ul style="list-style-type: none"> <li>0 keine Aktivität</li> <li>1 sichtbare Kontraktion ohne motorischen Effekt</li> <li>2 Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft</li> <li>3 aktive Bewegung gegen die Schwerkraft</li> <li>4 Bewegung gegen mäßigen Widerstand</li> <li>5 normale Kraft</li> </ul> </li> <li>• Koordination und Gang inklusive erschwerter Gangproben</li> </ul> |
|--|---|

Tabelle M 2 Untersuchungsprotokoll

Japanese Orthopaedic Association Score (JOA) modifiziert nach Benzel et al. [13] inklusive Ergänzung

| Motorischer Score der oberen Extremität  | Motorischer Score der unteren Extremität   | Sensibler Score der oberen Extremität  | Sphinkter Dysfunktion   | Ergänzung: Sensibler Score der unteren Extremität  |
|--|--|--|---|--|
| <p>0 Unfähigkeit, die Hände zu bewegen</p> <p>1 Unfähigkeit, mit einem Löffel zu essen, aber erhaltene Händebewegung</p> <p>2 Unfähigkeit, Hemd zuzuknöpfen, aber fähig, mit dem Löffel zu essen</p> <p>3 Kann Hemd unter großen Schwierigkeiten zuknöpfen</p> <p>4 Kann Hemd mit leichten Schwierigkeiten zuknöpfen</p> <p>5 Normal</p> | <p>0 Kompletter Verlust der motorischen und sensiblen Funktionen</p> <p>1 Erhaltene Sensibilität aber Unfähigkeit die Beine zu bewegen</p> <p>2 Fähig die Beine zu bewegen aber unfähig zu gehen</p> <p>3 Fähig zu gehen auf ebenem Grund mit Gehhilfe</p> <p>4 Fähig Treppen auf- und abzustiegen mit Geländer</p> <p>5 Fähig Treppen auf- und abzustiegen ohne Geländer mit moderater Unsicherheit</p> <p>6 Fähig mit leichter Unsicherheit zu gehen</p> <p>7 Normal</p> | <p>0 Vollständiger Verlust des Gefühls in den Händen</p> <p>1 Schwere sensibler Verlust oder Schmerzen</p> <p>2 Milder sensibler Verlust</p> <p>3 Kein sensibler Verlust</p> | <p>0 Unfähigkeit der willkürlichen Miktion</p> <p>1 Deutliche Schwierigkeit bei Miktion</p> <p>2 Milde bis moderate Schwierigkeiten der Miktion</p> <p>3 Normal</p> | <p>0 Vollständiger Verlust des Gefühls in den Beinen</p> <p>1 Schwere sensibler Verlust oder Schmerzen</p> <p>2 Milder sensibler Verlust</p> <p>3 Kein sensibler Verlust</p> |

Tabelle M 3 JOA nach Benzel et al. inklusive Ergänzung

## Ein- und Ausschlusskriterien

Initial wurden die Daten von 57 Patienten erhoben, eingeschlossen werden konnten 33 Patienten. Zur Aufnahme in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Vorliegen einer operablen intraspinalen oder intraduralen Raumforderung auf Höhe der Brust- oder Halswirbelsäule und Dekompression in der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- Aufzeichnung der intraoperativ abgeleiteten somatosensorisch evozierten Potentiale des N. medianus und N. tibialis bilateral
- Aufzeichnung der intraoperativ abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale des M. abductor pollicis longus, - tibialis anterior und - abductor hallucis beidseitig
- Vorliegen der in der Tabelle M1 erläuterten mindestens drei S100B-Serumwerte inklusive mindestens eines Wertes vom dritten postoperativen Tag oder einem der folgenden drei Tage
- Ausreichende Auskunft über den klinisch-neurologischen Befund zu den Messpunkten M1-M3 (s. Tabelle M1) anhand der klinikinternen Akten und der persönlichen Patientenkontakte in Form von Gesprächen in der Klinik, bei den Patienten zuhause sowie nach telefonischer Absprache in Briefform
- Erfassung des modifizierten Japanese Orthopaedic Association Scores zum Messpunkt M3 während des Hausbesuches, durch Aktenkunde oder durch schriftliche Auskunft des Patienten

Außerdem erwünscht, aber keine Bedingung für die Teilnahme an der Studie war die Beantwortung des Short Form-36 Fragebogens (SF-36), um uns einen Einblick in die Bewältigung der alltäglichen Aktivitäten im Langzeitoutcome der Patienten zu geben. Diese Informationen konnten von 27 Patienten erhoben werden.

Zum Ausschluss von vierundzwanzig der siebenundfünfzig Patienten (42,11%) führten neben dem Fehlen von Blutproben oder zum Teil auch Fehlbestimmungen der S100B-Serumwerte vor allem die Unerreichbarkeit bei fehlenden Kontaktdaten beziehungsweise in wenigen Fällen auch die Ablehnung der Teilnahme an der Studie.

## **Monitoring**

### **Historische Daten und technische Grundlagen**

Den Grundstein für die Ableitung sensibel evozierter Potentiale legte Dawson 1947 mit der Entdeckung, dass sich nach Stimulation eines Armnervs eine Reizantwort an der Kopfhaut über dem sensiblen Kortex ableiten lässt [17]. Die hier erhaltene Reizantwort hat jedoch eine sehr kleine Amplitude im  $\mu\text{V}$ -Bereich und muss aus dem hochamplitudigen Hintergrundrauschen, wie z.B. dem EEG oder technischem Rauschen, extrahiert werden [18]. Dies geschieht durch Verstärkung und Mittelungen von bis zu 200 Einzelantworten. Der Bedarf an einer Methode zur Funktionsprüfung der spinalen Leitungsbahnen nahm sehr zu, als in den 60er Jahren begonnen wurde, starke Wirbelsäulendeformierungen operativ zu korrigieren. Diese Operationen waren in den frühen Jahren mit vielen Komplikationen durch Läsionen des Rückenmarks verbunden. Seit Anfang der 70er Jahre war es dann möglich, intraoperativ SEPs durch Reizung der peripheren Nerven abzuleiten, wenn auch die Technik zu Anfang sehr störungsanfällig war [19]. Diese Methode hat sich zunächst bei den orthopädischen, anschließend auch bei neurochirurgischen Operationen an der Wirbelsäule schnell durchgesetzt [20], [21], [22]. In modernen Geräten ist meist eine automatische Artefaktunterdrückung integriert. Neben technischen Ursachen für eine gestörte Signalübertragung, z.B. Kabelbrüche, schlechte Positionierung der Elektroden, Wackelkontakte oder 50 Hz-Rauschen, haben jedoch auch Parameter wie die

Körpertemperatur, vorbestehende sensible Defizite, Hypotonie oder die Wahl des Anästhetikums Einfluss auf die Reproduzierbarkeit des Antwortsignals.

Das nächste große Manko des lediglich mit SEPs durchgeführten IOM war weiterhin die fehlende Darstellung der motorischen Bahnen am anästhesierten Patienten. So kam es trotz komplikationsloser intraoperativer Ableitung der SEPs immer wieder zum Auftreten höhergradiger Paresen. Eine bahnbrechende Erkenntnis auf dem Weg zur Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEPs) war die Entdeckung von Merton und Morton 1980, dass mittels einer transkraniellen Hochvoltstimulation die Pyramidenzellen an ihren Axonhügeln aktiviert werden können. Die deszendierende Aktivität kann sowohl epidural vom Rückenmark als auch nach der Fortleitung über das spinale  $\alpha$ -Motorneuron zum Zielorgan Muskel von diesen abgeleitet werden. Die so aufgezeichneten MEPs geben Aufschluss über die Leitfähigkeit des primären Motorkortex und des Tractus corticospinalis. Diese zunächst in der Diagnostik eingesetzte Methode war jedoch sehr schmerzhaft, sodass sie durch die Einführung der transkraniellen Magnetstimulation, welche Barker 1985 in England vorstellten konnte, abgelöst wurde. Bis zur intraoperativen Einführung dieser Technik bedurfte es aber aufgrund der totalen Muskelrelaxation bei Inhalationsanästhesie erst der total intravenösen Anästhesie mit Propofol und Fentanyl sowie der technischen Modifikation der transkraniell elektrischen Stimulation [19]. Zur stabilen intraoperativen Ableitung führte Taniguchi 1993 die sogenannte „train-of-five“-Stimulation ein [23]. Anstelle eines einzigen Stimulus wird eine Pulsserie von 5 Stimuli mit einem hochfrequenten Interstimulusintervall appliziert. Damit kann eine zeitliche und räumliche Summation der deszendierenden Aktivität am spinalen  $\alpha$ -Motoneuron erreicht werden [24], [25], [26].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass das Zusammenspiel von erhaltenem spinalen Potential („D—Welle“) und den muskulär abgeleiteten MEPs zur

sicheren Prädiktion postoperativer motorischer Defizite verwendet werden kann [9], [27].

### **Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Die verbreitetste Methode, die Funktion des zentralen Nervensystems während operativer Eingriffe kontinuierlich zu überwachen, ist die Funktionsprüfung des Funiculus posterior anhand der SEPs.

Durch elektrische Reizung in der Nähe eines peripheren Nervs und die Ableitung der durch die Reize ausgelösten Potentiale mithilfe von an der Kopfhaut angebrachten Messelektroden kann die Funktion der Hinterstrangbahn beurteilt werden.

In dieser Studie wurden zum Monitoring der aufsteigenden Bahnen des zervikalen Spinalkanals bei allen Patienten die Potentiale des N. medianus (Hinterhornwurzel C6-Th1) und, um auch den Zellschaden distal der Halswirbelsäule beurteilen zu können, die Potentiale des N. tibialis (L4-S3) jeweils beidseits abgeleitet.

Das elektrische Signal nach Reizung des N. medianus am Handgelenk erfährt die erste Umschaltung im Spinalganglion auf Höhe C6, C7, C8 und Th1, wird dann im Funiculus cuneatus zur Medulla oblongata weitergeleitet, wo die Umschaltung auf das zweite Neuron und die Kreuzung zur Gegenseite erfolgt. Nachdem die Verschaltung auf das dritte Neuron dann im Thalamus stattgefunden hat, zieht die Bahn zum primären somatosensorischen Kortex und der Reiz wird über Elektroden an der Kopfhaut über dem Gyrus postcentralis abgeleitet.

Der N. tibialis wird am Malleolus medialis stimuliert. Das Signal läuft dann über das erste Neuron in Form des Spinalganglions und den Fasciculus gracilis zum Nucleus

gracilis. Hier kommt es ebenfalls zur Verschaltung auf das zweite Neuron, zur Kreuzung der Fasern und zum Aufstieg zum Thalamus zusammen mit den Nervenfasern aus dem Ncl. cuneatus im Lemniscus medialis.

Die Stimulation des N. medianus und des N. tibialis erfolgte in Form eines bilateralen alternierenden Rechteckimpulses mit einer Dauer von 200 -500  $\mu$ s. Es wurde in einer Frequenz von 2,3 - 4,3 Hz und sowie einer Intensität von 20 bis 40 mA stimuliert. Die Ableitung der Potentiale fand dann mit Nadelelektroden an den Positionen C3', C4', Cz' und Cv1 in Referenz zu Fz nach dem Internationalen 10-20-EEG-System (s. Abbildung M 3) statt. Bei diesem System, welches aus der Elektroenzephalographie kommt, wird der Schädel vom Nasion zum Inion sowie den beiden Ohren zunächst in einem 10%-Schritt, dann in 20%-Schritten und letztendlich nochmals 10% unterteilt und wie in der Abbildung erkennbar bezeichnet [28]. Dies erlaubt eine standardisierte und optimierte Ableitung.

Bei den erhaltenen Antwortkurven werden die positiven Amplitudenausschläge nach unten gerichtet und mit einem „P“ bezeichnet aufgezeichnet, die negativen Ausschläge werden mit „N“ benannt und weisen nach oben. Außerdem wird neben dem Buchstaben die Latenzzeit in Millisekunden angegeben. Beim Nervus medianus wird das Potential N20/P25 als Primärkomplex bezeichnet und direkt über dem Handareal des Gyrus postcentralis abgeleitet [29].

Erst eine Amplitudenminderung um mehr als 50% wurde in der vorliegenden Studie als negative Veränderung gewertet, da der Kurvenverlauf auch unspezifisch durch Vorkommnisse wie zum Beispiel Temperaturveränderungen oder Änderung der Narkosetiefe beeinflusst werden kann. Die hohe Spezifität des SEPs für das lemniskale System ist gleichzeitig mit dem Nachteil verbunden, dass die anderen sensiblen Qualitäten wie Temperatur, Tastsinn, Schmerz nicht untersucht werden. Der Tractus spinothalamicus zum Beispiel spiegelt sich in den Potentialen nicht wieder.

## **Motorisch evozierte Potentiale**

Um den durch das Monitoring erfassten Anteil am zentralen Nervensystems auch um die efferenten Bahnen zu erweitern, ist es mittlerweile verbreitet, auch motorisch evozierte Potentiale zur Darstellung des Tractus corticospinalis während des intraoperativen Monitoring abzuleiten.

Hierzu werden transcraniell über der primär motorischen Hirnrinde elektrische Impulse gesetzt [30]. Die direkte Aktivierung des corticospinalen Traktes führt zur D-Welle, dem ersten Negativausschlag in der Ableitung der Potentiale. Die indirekte, transsynaptische Aktivierung führt zur zweiten Welle mit dem Namen „I“ (s. Abbildung).

Zum einen kann man spinale motorisch evozierte Potentiale (sMEP) zum anderen muskuläre motorisch evozierte Potentiale (mMEP) ableiten. Bei den spinal abgeleiteten Potentialen erfolgt die Messung epidural am Spinalkanal als direktes Signal des Tractus corticospinalis, während die mMEP das  $\alpha$ -Motoneuron depolarisierende Summenpotentiale sind, welche dann über den peripheren Nerv geleitet am Muskel aufgezeichnet werden können.

Seit der Einführung dieser Methode des Monitorings haben zahlreiche Studien gezeigt, dass postoperativ die in der folgenden Tabelle aufgeführten Befunde zu erwarten sind (Tabelle M 4).

| Muskuläre MEPs | Spinale MEPs             | Zu erwartender postoperativer neurologischer Befund                       |
|----------------|--------------------------|---|
| Unverändert    | Unverändert              | Unverändert, allenfalls transiente leichtgradige Para-/Tetraparese        |
| Verlust        | > 50 % Ausgangsamplitude | Transiente Para-/Tetraparese  |
| Verlust        | < 50 % Ausgangsamplitude | Permanente Para-/Tetraparese  |
| Verlust        | Nicht abzuleiten         | Transiente – permanente Para-/Tetraparese: keine Differenzierung möglich! |

Tabelle M 4 motorisch evozierte Potentiale (aus intraoperatives Monitoring, Szelényi in Siebner et al., 2007)

In der vorgestellten Studie wurden nur mMEP in die Analyse mit einbezogen, da die D-Welle nicht bei allen Patienten abgeleitet wurde bzw. werden konnte. Diese wurden standardisiert sowohl vom M. abducens pollicis brevis zum Monitoring der oberen Extremitäten als auch dem M. tibialis anterior zur Darstellung der unteren Extremitäten beidseits bei jedem Patienten abgeleitet. Es ist von Vorteil, Muskeln zu wählen, auf welche ein relativ hoher Anteil der Nervenfasern des Tractus corticospinalis konvergiert. Der Retikulospinaltrakt, Vestibulospinaltrakt und Tektospinaltrakt können über die Testmethode nicht dargestellt werden. Zusätzlich zu den oben genannten Muskeln wurde bei zervikalen Operationen der entsprechende Kennmuskel zur Höhe des Operationsfeldes hinzugenommen, da eine direkte Irritation der Vorderhornwurzel sonst unerkant bleiben könnte.

Für die motorisch evozierten Potentiale wurde kortikal immer elektrisch mit dem Digitimer MultiPulse Hochvoltstimulator D185 - Mark IIa, welcher eine maximale

Ausgangsspannung von 1000 Volt hat, stimuliert. Das Maximum der Stromstärke liegt bei 1,5 A und es kann zwischen einem Einzelimpuls und einer Reizsalve von bis zu 9 Impulsen bei einer festen Einzelpulsbreite von 0.05 ms gewählt werden.

Die Stimulation erfolgte anodal. Es wurde mit folgenden Elektrodenmontagen die linke Hemisphäre gereizt: C1 (Anode) - C2 (Kathode) und C3 (Anode) - C4 (Kathode). Für die rechte Hemisphäre war die Elektrodenmontage revers: C2 (Anode) - C1 (Kathode) und C4 (Anode) - C3 (Kathode).

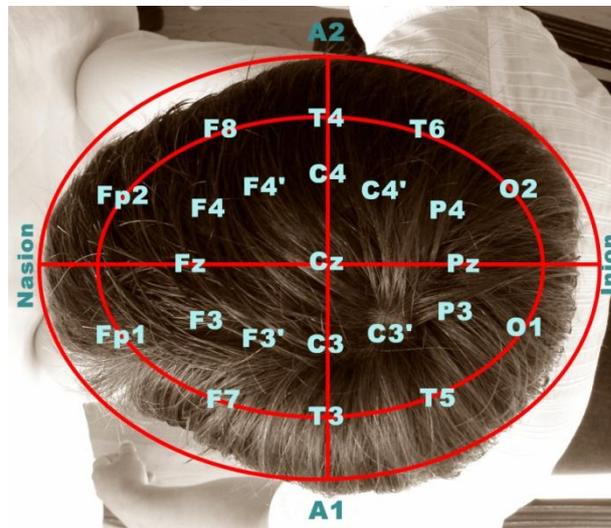


Abbildung M 3 das 10-20-EEG-System

Als Reiz diente ein „train of 5 stimuli“. Da im Gegensatz zum wachen Patienten, beim narkotisierten Patienten ein einzelner Einzelreiz nicht zur Auslösung einer Erregungssalve ausreicht (23), werden zum Erhalt einer Antwort fünf überschwellige anodale Impulse in einem Impulsintervall von 4 ms gesetzt. Höhere Intensität bewirkt eine Verminderung der Latenz. Die Wahl des Interstimulusintervalls (ISI) beruht auf der Annahme einer relativen Refraktärzeit von 4 ms einer jeden D-Welle bei einer

moderaten Stimulusintensität [31], [25], [26]. So ist davon auszugehen, dass jeder Impuls ein abzuleitendes MEP auslöst. Die Messung der Potentiale erfolgte jeweils beidseits über Nadelelektroden in den o. g. Muskeln.

Die Präsenz von mMEPs zeigte mit einer hohen Spezifität die Funktionsfähigkeit der Pyramidenbahn auf allen Ebenen. Die Amplitude der D-Welle, welche bei spinal abgeleiteten MEPs der aussagekräftigste Parameter bezüglich des Outcomes ist, weist bei muskulär abgeleiteten Potentialen auch ohne pathologischen Wert eine extreme Variabilität auf [8]. Änderungen in der Latenz der D-Welle sind selten und resultieren oft aus nicht-chirurgischen Gegebenheiten wie zum Beispiel Temperaturänderungen [32], weshalb die Latenz auch kein geeigneter Parameter zu Quantifizierung des neuronalen Schadens ist. Deswegen wurde in der vorliegenden Studie erst der komplette Verlust eines Signals während des intraspinalen Eingriffes als Parameter eingeschlossen.

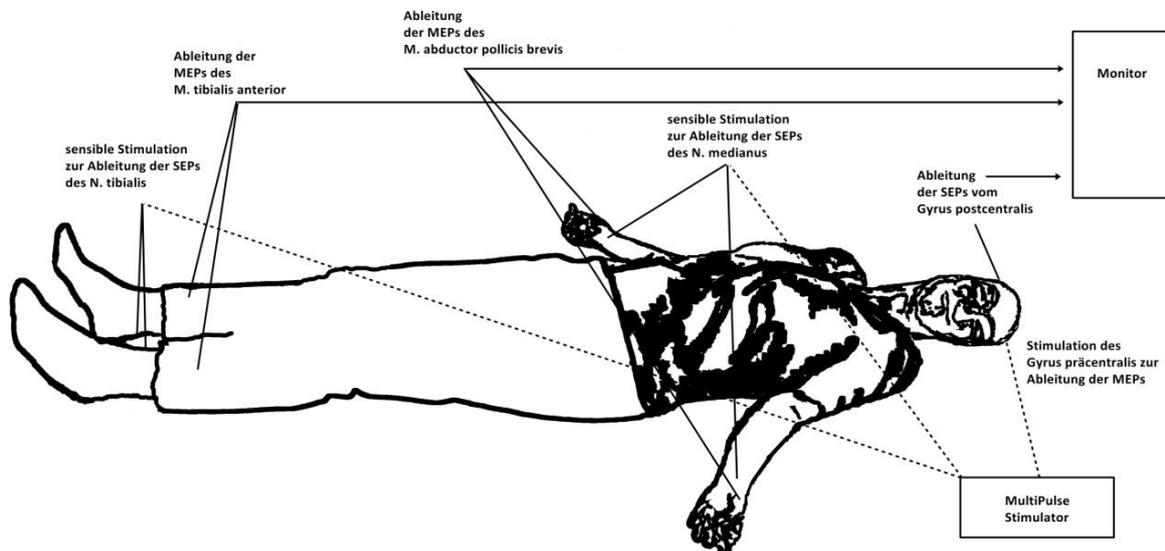


Abbildung M 4 Ableitung der SEPs und MEPs

## **S100B**

Es existieren mehr als 20 verschiedene S100 Proteine. Kleine, in vielen Geweben produzierte, jedoch relativ gewebespezifische, Calcium bindende Dimere, welche in vielfacher Interaktion mit anderen Proteinen unterschiedlicher Zielzellen stehen. Die verschiedenen S100 interagieren z.B. mit der Aldolase C, Guanylatcyclase oder mit den Microtubuli. Dadurch kommt es zur Beeinflussung vieler extra- und intrazellulärer Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Regulation des Zellzyklus und des Energiemetabolismus. S100B ist ein vorwiegend in den Gliazellen produziertes Protein, welches im Vergleich zu vielen anderen S100 Proteinen auch in calciumfreier Umgebung relativ stabil ist [33].

Das Protein wurde schon umfangreich im Bezug auf cerebrale Schäden untersucht. So ist es bekannt, dass es im gesunden Gehirn als trophischer Faktor bei starkem Neuritenwachstum wirkt und die Neuroplastizität mit überwacht. Ein Anstieg bei cerebraler Ischämie oder Subarachnoidalblutungen prognostiziert einen schlechten klinischen Verlauf [34], [35], [36]. Hierbei wird von Sanchez-Pena et al. ein Anstieg auf 0,23µg/l als Durchschnittswert der ersten 15 Tagen nach einer subarachnoidalen Blutung als wegweisender Cutoff-Wert für ein schlechtes Outcome genannt.

Der hier besprochenen Studie ging an der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, eine Evaluierung des S100Bs bei spinalen Metastasen beziehungsweise epiduralen Empyemen voraus. Dabei wurde der prognostische Wert des S100B nach Dekompression bei spinalen Metastasen beziehungsweise epiduralen Empyemen untersucht. In beiden vorausgegangenen Studien wurde die Klassifizierung des klinischen Verlaufes anhand des motorischen Outcomes vorgenommen und es zeigte sich, dass ein über den dritten Tag persistierender Anstieg mit einem schlechten motorischen Outcome verbunden ist [37], [12].

In der aktuellen Untersuchung wurden Patienten mit intraspinalen und intraduralen Raumforderungen des zervikalen und thorakalen Rückenmarks gewählt. Es war nun von Interesse, den Serumspiegel des Proteins vor der operativen Intervention und in der ersten Woche nach der Dekompression in Korrelation zu dem klinischen Kurzzeit- aber vor allem auch dem Langzeitoutcome nach mindestens einem Jahr zu stellen.

Zur Bestimmung der S100B-Werte wurde der Chemolumineszenz-Immunoassay Liaison Santec100 der Firma AB Santec Medical aus Schweden verwendet. Mit ihm lassen sich S100B-Werte ab 0,02µg/l bestimmen. In einer Studie von Stranjalis et al. wurde für dieses Messinstrument eine Ungenauigkeit von 6,4% bei 0,11µg/l, 2,8% bei 1,6µg/l und 3,6% bei 18,4µg/l bei jeweils fünffacher Messung pro Blutprobe berechnet [11].

### **Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spielt, seitdem im Jahre 1958 zum ersten Mal neben der physischen auch die psychische Unversehrtheit in die WHO-Definition der Gesundheit mit einbezogen wurde, eine zunehmende Rolle, welche auch durch den Alterungsprozess der Gesellschaft noch an Gewicht zunimmt. Außerdem nimmt die allgemeine Skepsis an einer rein symptomorientierten sowie Lebenszeit verlängernden Zielsetzung der Medizin zu und es wird ein auch an den Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf den Patienten orientiertes Konzept gefordert [38].

Bei den zum Teil stark beeinträchtigenden Folgen, die sowohl von der Tumorlokalisierung, deren Wachstumsgeschwindigkeit oder der Operationen am zentralen Nervensystem herrühren können, war für uns neben der im klinischen Untersuchungsbefund und dem JOA dargestellten körperlichen Befindlichkeit auch die Lebensqualität im Langzeitoutcome von Interesse.

Um die persönliche Auseinandersetzung mit der Krankheit sowie die Bewältigung der eventuell daraus resultierenden Schwierigkeiten im alltäglichen Leben zu beleuchten, wählten wir den Short Form-36 Health Survey, ausgelegt auf einen Zeitraum von vier Wochen. Eine speziell auf einen noch längeren Zeitraum ausgelegte Form des Scores ist nicht verfügbar.

### **Short Form -36 Health Survey (SF-36)**

Seit den 60er Jahren wird verstärkt an Messinstrumenten zur Darstellung der Lebensqualität gesunder und kranker Menschen unterschiedlicher Altersklassen und Herkunft gearbeitet. Ein international wichtiges, mittlerweile in viele Sprachen übersetztes Messinstrument aus dem angloamerikanischen Raum ist der Short Form-36 Health Survey. Er geht aus der Medical Outcome Study zur Beurteilung amerikanischer Versicherungssysteme hervor. Für diese Studie wurde der zunächst sehr große Fragenkatalog Anfang der 60er auf 100 Items reduziert und durch Weiterentwicklung entstand der SF-36, welcher dazu dienen soll, Informationen über die Lebensqualität eines Menschen unabhängig vom Alter und Gesundheitszustand zu gewinnen.

Für den deutschsprachigen Raum wurde der Fragebogen 1994 übersetzt und inklusive einer Differenzierung nach Alter, Geschlecht sowie Herkunft aus den alten und neuen Bundesländern normiert. Der Short Form-36 Health Survey, welcher sechsunddreißig Items über die körperliche und psychische Verfassung der Befragten enthält, ist in acht Subskalen unterteilt. Die acht Skalen setzen sich wie folgt zusammen:

- körperliche Funktionsfähigkeit
- körperliche Rollenfunktion
- Schmerzen

- Vitalität
- Wahrnehmung des Gesundheitszustandes
- psychisches Wohlbefinden
- emotionale Rollenfunktion
- soziale Rollenfunktion

Die körperliche Funktionsfähigkeit, stellt konkret das Maß der körperlichen Einschränkung dar, wobei in der körperlichen Rollenfunktion die hierdurch entstehende Beeinträchtigung des Arbeits- und Alltagslebens beschrieben wird.

Auf der Schmerzskala werden der Schmerz und die Auswirkung dessen auf die alltäglichen Aktivitäten erfragt und die Vitalitätsskala zeigt den Erschöpfungszustand der Befragten an.

Mit der allgemeinen Gesundheitswahrnehmungsskala erfolgt die subjektive Beurteilung des momentanen und voraussichtlich zukünftigen Gesundheitszustandes des Untersuchten.

In der Skala des psychischen Wohlbefindens wird die allgemeine psychische Stimmung inklusive Angst, Nervosität und Depression erfragt, während es bei der emotionalen Rollenfunktion um die hieraus resultierenden Einschränkungen der alltäglichen Arbeit geht.

Die Beeinträchtigung der sozialen Aktivität durch körperliche oder emotionale Probleme wird in der Dimension der sozialen Funktionsfähigkeit abgebildet.

Auf jeder Skala kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei ein höherer Wert immer für einen besseren Gesundheitszustand spricht [38].

In einem zusätzlichen Punkt, der nicht mit in die Skalenberechnung einfließt, sondern einzeln zu werten ist, werden die Veränderungen des Gesundheitszustandes innerhalb

eines Jahres dargestellt. Erfolgte die Datenerhebung nicht ein Jahr nach der Tumorexstirpation sondern erst einige Zeit später, wurde die Befragung bezüglich dieses Punktes trotzdem auf die Zeit vor der Operation und nicht auf die letzten zwölf Monate bezogen.

Bei siebenundzwanzig der dreiunddreißig Patienten war es möglich, Antworten auf den SF-36 zu bekommen. Die Patienten bearbeiteten den Bogen entweder während des Hausbesuches oder schickten ihn in Briefform zusammen mit der Beschreibung ihres körperlichen Status ausgefüllt zurück. Die Bearbeitung dauert durchschnittlich zehn Minuten und wurde je nach Allgemeinzustand und auch Sehfähigkeit des Patienten selbstständig oder in Interviewform durchgeführt.

Da die Untersuchungsgruppe der Studie zum größten Teil in Hessen und komplett in den alten Bundesländern wohnhaft ist, erfolgt der Vergleich mit der westdeutschen Kontrollgruppe, die sich bei allen 8 Dimensionen aus circa 1900 Menschen in einem Alter von mindestens vierzehn Jahren zusammensetzte. Der Altersdurchschnitt der gesamtdeutschen Normstichprobe lag bei 47,7 Jahren und der der hier untersuchten Stichprobe bei 52,85 Jahren.

## **Datenanalyse**

### Klinische Untersuchung

Nach der Erhebung des körperlichen Untersuchungsbefundes an den drei Messpunkten erfolgte die Einteilung der Fälle in die drei Gruppen des verbesserten, des unveränderten und des schlechteren klinischen Status zum Zeitpunkt M3 anhand des Vergleichs des präoperativen Befundes und des Untersuchungsbefundes am dritten Messpunkt mindestens ein Jahr nach dem operativen Eingriff.

S100B

Für das S100 wurden dann die für Varianzanalyse nötigen Voraussetzungen der Normalverteilung und der Homogenität im Bezug auf die Stichprobe geprüft. Dies geschah für die Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und für die Homogenität anhand des Levene-Tests.

Entsprachen die Merkmale den Voraussetzungen, erfolgte die univariate Varianzanalyse (ANOVA). Für die S100B-Laborwerte des dritten postoperativen Tages war die Voraussetzung der Homogenität nicht erfüllt. Aufgrund dessen wurde für diesen Tag anstelle der ANOVA der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Mittelwerte in den drei Gruppen verwendet.

Post-hoc diente zur Differenzierung der Unterschiede zwischen Gruppe 1 bis 3 der Tukey-Test.

Aufgrund der insgesamt relativ kleinen Stichprobe wurden nach dem Vergleich der drei unterschiedlichen Gruppen anhand der univariaten Varianzanalyse und für den dritten Tag mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die Gruppe zwei und drei zu einer Gruppe, welche sich klinisch nicht gebessert hatte, zusammengefasst und auf gleiche Art und Weise verglichen.

#### Intraoperatives Neuromonitoring

Die Einordnung der Merkmale des Monitorings erfolgte kategorial, während die Merkmalsausprägung S100B in intervallskalierten Variablen dargestellt wurde. Zur Auswertung des intraoperative Monitorings wurde aufgrund des zum Teil dichotomen, zum Teil ordinalen Messniveaus der Daten nach der Anfertigung von Kontingenztafeln auf den Pearson Chi-Test zurückgegriffen.

## Auswertung des JOA und SF-36

Die Ergebnisse des SF-36 zur Bewältigung des Alltagslebens wurde aufgrund der rein in Westdeutschland wohnhaften Untersuchungsgruppe mit den Durchschnittswerten einer ca. 1900 Befragte umfassenden Vergleichsgruppe aus den alten Bundesländern verglichen. Da die Geschlechterverteilung in der Untersuchung an der Johann Wolfgang Goethe-Universität ungleichmäßig mit einem ca. doppelt so hohen Frauenanteil unter den Befragten ausfiel, wurden die vorliegenden Vergleichswerte entsprechend umgerechnet.

Bei der bereits relativ kleinen Gesamtzahl der für die Befragung zur Verfügung stehenden Patienten von 27 und nur 7 beteiligten Männern, wurde in der Auswertung des Fragebogens auf eine Geschlechterdifferenzierung verzichtet. Die deskriptive Auswertung erfolgte als Gesamtgruppe sowie in Abhängigkeit vom Outcome. Methodisch wurde auf Kontingenztafeln und den Vergleich der Z-Werte zurückgegriffen. Bei der Zusammenfassung der 8 unterschiedlichen Skalen zu einer Einschätzung der physischen und einer der psychischen Beeinträchtigung lagen keine normskalierten Werte für die westdeutsche Gruppe vor, weshalb auf die Daten der Normbevölkerung Nordamerikas als Vergleichsgruppe zurückgegriffen wurde und neben der Studiengruppe mit den 3 Untergruppen auch die westdeutsche Vergleichsgruppe mit diesen Daten in Korrelation gesetzt wurde.

## Ergebnisse

---

In die Studie wurden 33 von 56 zwischen Oktober 2001 und August 2006 an intraspinalen und intraduralen Raumforderungen der Hals- und Brustwirbelsäule operierten Patienten (58,93%) eingeschlossen, welche den im vorherigen Kapitel genannten Kriterien entsprachen. Bei 23 Patienten mangelte es entweder an Laborwerten (mindestens 2 postoperative Werte mit mindestens einem Wert am/nach dem dritten Tag), an Kontaktdaten, aussagekräftigen Verlaufsbefunden oder der Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Das Kollektiv, der 33 eingeschlossenen Patienten, bestehend aus 24 Frauen und 9 Männern in einem Alter von 22 bis 80 Jahren (Durchschnitt  $54,7 \pm 25,3$ ), wurde in 16 Fällen thorakal operiert. 14 Operationen erfolgten zervikal und bei 3 Patienten musste am zervikothorakalen Übergang operiert werden. Tabelle E 1 gibt einen Überblick über die Erhebung und Auswertung der vorliegenden Daten.

## Übersicht

|   | Patienten<br>(gesamt) | klinische Befunderhebung durch                        |  |  |              |
|---|-----------------------|---|--|--|--------------|
|   |                       | Untersuchung<br>/Interview                            | Patientenselbst-<br>auskunft                                     | klinische Verlaufs-<br>dokumentation   |              |
| <b>Eingeschlossene Patienten</b>                                      | 33/56 (58,93%)        | 22/33 (66,67%)  | 5/33<br>(15,15%)   | 6/33 (18,18%)  |              |
| <b>präoperativer Untersuchungs-befund anhand der Klinikdaten (M1)</b> | 33/33 (100%)          | 22/22 (100%)  | 5/5 (100%)   | 6/6 (100%)   |              |
| <b>früher postoperativer Befund im ersten Monat (M2)</b>              | 33/33 (100%)          | 22/22 (100%)<br>durch Klinikdaten und Interview zu M3 | 5/5 (100%) anhand eines persönlichen Briefes und der Klinikdaten | 6/6 (100%)<br>anhand der Klinikdaten   |              |
| <b>Langzeitbefund nach mindestens 12 Monaten (M3)</b>                 | 33/33 (100%)          | 22/22 (100%)<br>durch Interview / Untersuchung        | 5/5 (100%) anhand eines persönlichen Briefes und der Klinikdaten | 6/6 (100%) anhand der Klinikdaten<br>(2 Todesfälle, 4 fehlende Kontaktdaten) |              |
| <b>SF-36</b>  | 27/33 (81,82%)        | 22/22 (100%)  | 5/5 (100%)   | 0/6 (0%)   |              |
| <b>JOA</b>  | 33/33 (100%)          | 22/22 (100%)  | 5/5 (100%)   | 6/6 (100%)   |              |
| <b>S100B</b>  | <b>präoperativ</b>    | 28/33 (84,85%)  | 19/22 (86,36%)   | 0/5 (0%)   | 4/6 (66,67%) |
|   | <b>1. postop. Tag</b> | 28/33 (84,85%)  | 19/22 (86,36%)   | 4/5 (80%)  | 5/6 (83,33%) |
|   | <b>2. postop. Tag</b> | 17/33 (51,52%)  | 11/22 (50%)  | 3/5 (60%)  | 3/6 (50%)    |
|   | <b>3. postop. Tag</b> | 23/33 (69,7%)   | 16/22 (72,73%)   | 2/5 (40%)  | 5/6 (83,33%) |
|   | <b>4. postop. Tag</b> | 14/33 (42,42%)  | 9/22 (40,91%)  | 2/5 (40%)  | 3/6 (50%)    |
|   | <b>5. postop. Tag</b> | 15/33 (45,45%)  | 10/22 (45,45%)   | 2/5 (40%)  | 3/6 (50%)    |
|   | <b>6. postop. Tag</b> | 5/33 (15,15%)   | 5/22 (22,73%)  | 0 (0%)   | 0 (0%)       |

|   | Patienten<br>(gesamt)                                 | klinische Befunderhebung durch                     |   |   |
|---|---|--|---|---|
|   |   | Untersuchung<br>/Interview                         | Patientenselbst-<br>auskunft                | klinische Verlaufs-<br>dokumentation        |
| <b>Intraoperatives<br/>Monitoring<br/>(SEPs, MEPs)</b>        | 33/33 (100%)<br>unveränderte<br>EPs 19/33<br>(57,56%) | 22/22 (100%)<br>unveränderte EPs<br>12/22 (54,55%) | 5/5 (100%)<br>unveränderte EPs<br>4/5 (80%) | 6/6 (100%)<br>unveränderte EPs<br>3/6 (50%) |
| <b>Besserung des Befundes<br/>(Gruppe 1)</b>                  | 17/33 (51,52%)  | 11/22 (50%)  | 3/5 (60%)                                   | 3/6 (50%)                                   |
| <b>unveränderter Befund<br/>(Gruppe 2)</b>                    | 6/33 (18,18%)   | 4/22 (18,18%)                                      | 1/5 (20%)                                   | 1/6 (16,67%)                                |
| <b>Zunahme des<br/>neurologischen Defizits<br/>(Gruppe 3)</b> | 10/33 (30,3%)   | 7/22 (31,82%)                                      | 1/5 (20%)                                   | 2/6 (33,33%)                                |

Tabelle E 1 Übersicht

Nachdem bei allen dreiunddreißig Patienten die somatosensorisch und motorisch evozierten Potentiale abgeleitet wurden und der S100B-Serumspiegel mindestens dreimal bestimmt wurde, ist die klinische Entwicklung der ersten Wochen bis zwei Monate während des Aufenthaltes sowie z.T. durch Nachuntersuchungen im Universitätsklinikum beobachtet worden. In einigen Fällen konnte der Verlauf im Anschluss an die stationäre Behandlung aber auch nur anamnestisch bei der abschließenden Nachuntersuchung zur Erfassung des Langzeitoutcomes nach mindestens einem Jahr erhoben werden.

## **Klinisches Outcome**

Die Exstirpation der Tumoren führte bei siebzehn Patienten zur klinischen Besserung beziehungsweise bestand bei einer Patientin dieser Gruppe zu keinem Zeitpunkt eine neurologische Symptomatik (Gruppe 1). Hiervon erreichten 11/17 Patienten (64,71%) Symptomfreiheit. Von diesen Patienten 4 durch Rückgang der Sensibilitätsstörung, 3/11 Patienten durch Remission der sensiblen Defizite und der Paresen. In einem Fall durch Remission der isoliert bestehenden Parese. Bei 3/11 Patienten handelte es sich um einen Zufallsbefund, welcher bei 2 Patientinnen zwar Schmerzen verursacht hat, aber zu keinem Zeitpunkt andere neurologische Beschwerden mit sich brachte. Sechs von 17 Patienten (35,29%) konnten sich einer Befundbesserung erfreuen, mussten aber weiterhin mit motorischen und sensiblen Defiziten (3/17 Patienten, 17,65%), isoliert sensiblen Defiziten (2/17 Patienten, 11,76%) bei in einem Fall Remission der motorischen Symptomatik leben. Bei einer Patientin war es zwar postoperativ zu einer persistierenden Dranginkontinenz gekommen, der motorische Befund hatte sich aber postoperativ sehr positiv entwickelt, sodass sich trotz einer präoperativen Gangunfähigkeit im Langzeitoutcome keine Defizite mehr finden ließen (1/17 Patienten, 5,88%). In den 3 Fällen der persistierenden motorischen Defizitsymptomatik war diese rückläufig und es war zu einer wesentlichen Besserung des sensiblen Befundes gekommen, der selbstständige Gang war möglich. Auf der Kraftgradeinteilung des British Medical Research Councils erreichten diese Patienten mindestens Kraftgrad 4 im Langzeitoutcome.

Bei sechs Patienten war es auch nach ein bis drei Jahren nur unwesentlich zur Veränderung des präoperativen Befundes gekommen (Gruppe 2). In dieser Gruppe erlangte eine Patientin graduelle Besserung der präoperativ bestehenden Missempfindungen bei jedoch persistierender Paraparese und einer neu aufgetretenen, meist aber kontrollierbaren Dranginkontinenz. Bei zwei Patienten

besserte sich die motorische Symptomatik um maximal 1 Kraftgrad, aber die Dysästhesien in beiden Fällen sowie die Thermhypästhesie ab Th5 bei einer Patientin bestanden auch im Langzeitverlauf fort. In einem Fall kam es zum Rückgang der Schmerzen bei ansonsten persistierender sensibler Symptomatik, während bei einer weiteren Patientin prä- und postoperativ unverändert eine schwere Schmerzsymptomatik im Vordergrund stand. Die sechste Patientin dieser Gruppe beklagte vor und auch im gesamten Verlauf nach der Operation leichte Parästhesien.

Zehn Patienten zeigten postoperativ eine dauerhafte Symptomverschlechterung (Gruppe 3). In dieser Gruppe war präoperativ für 6/10 Patienten (60%) ein, zum Teil schon hochgradiges, motorisches Defizit und ebenfalls für 6/10 (60%) ein sensibles Defizit beschrieben worden. In drei Fällen (30%) bestanden sowohl sensible als auch motorische Symptome und eine Patientin beklagte zusätzlich zu einer Anästhesie ab Th2 Blasenentleerungsstörungen und Obstipation. Direkt postoperativ und auch im Langzeitoutcome wurden bei 7/10 Patienten (70%) neue motorische und bei 10/10 Patienten sensible Befunde erhoben. Die präoperative bestehende Blasenstörung der einen Patientin persistierte auch bis zur Nachuntersuchung (M3) nach einem Jahr und in einem weiteren Fall war es nach der Operation zur Dranginkontinenz gekommen.

### **Entwicklung des S100B-Serumspiegels**

Die S100B-Werte der präoperativen Stichprobe sowie an den ersten 5 postoperativen Tagen bewegten sich mit Ausnahme von 2 höheren Werten am zweiten postoperativen Tag (0,27µg/l und 0,35µg/l) zwischen 0,02µg/l und 0,25µg/l. Die Durchschnittswerte präoperativ und am fünften postoperativen Tag waren mit 0,078µg/l und 0,079µg/l fast identisch, während die höchsten Werte am ersten und zweiten postoperativen Tag gemessen wurden (siehe Tabelle E 2).

|                                      | Stichprobe<br>(N) | Minimum<br>(µg/l) | Maximum<br>(µg/l) | Durchschnitt<br>(µg/l) | Standardab-<br>weichung (µg/l) |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| <b>präoperativ</b>                   | 28                | 0,03              | 0,24              | 0,079                  | 0,04573                        |
| <b>1.<br/>postoperativer<br/>Tag</b> | 28                | 0,03              | 0,24              | 0,135                  | 0,06095                        |
| <b>2.<br/>postoperativer<br/>Tag</b> | 17                | 0,02              | 0,35              | 0,135                  | 0,09461                        |
| <b>3.<br/>postoperativer<br/>Tag</b> | 23                | 0,03              | 0,25              | 0,100                  | 0,04553                        |
| <b>4.<br/>postoperativer<br/>Tag</b> | 14                | 0,02              | 0,13              | 0,072                  | 0,03043                        |
| <b>5.<br/>postoperativer<br/>Tag</b> | 15                | 0,03              | 0,21              | 0,078                  | 0,04057                        |

Tabelle E 2 Durchschnittswerte des S100B-Verlaufs der Gesamtstichprobe

### **Klinisches Outcome und Entwicklung des S100B-Serumspiegels**

Das S100B, welches in den Gruppen 2 und 3 bis zum zweiten postoperativen Tag auf durchschnittlich  $0,206\mu\text{g/l}$  ( $0,13\mu\text{g/l} - 0,35\mu\text{g/l}$ ,  $\sigma=0,074\mu\text{g/l}$ ) gestiegen ist, hat bei der Gruppe 1 sein Durchschnittsmaximum mit  $0,12\mu\text{g/l}$  ( $0,03\mu\text{g/l} - 0,23\mu\text{g/l}$ ,  $\sigma=0,64\mu\text{g/l}$ ) bereits am ersten postoperativen Tag erreicht und war am zweiten Tag wieder auf  $0,085\mu\text{g/l}$  ( $0,02\mu\text{g/l} - 0,27\mu\text{g/l}$ ,  $\sigma=0,075\mu\text{g/l}$ ) gesunken. Die Differenz zwischen der Gruppe 1 und 3, welche präoperativ für die Gruppe 1 durchschnittlich  $0,03\mu\text{g/l}$  geringere Serumwerte des S100B ergab, betrug auch am ersten postoperativen Tag nur  $0,04\mu\text{g/l}$ . Am zweiten postoperativen Tag waren die Werte der Gruppe 3 im Durchschnitt aber auf  $0,12\mu\text{g/l}$  höhere Serumwerte im Vergleich zur Gruppe 1 gestiegen. Und auch am dritten Tag war noch eine eindeutige Erhöhung des S100B bei den Patienten mit dem schlechten Outcome im Vergleich zu jenen mit einer klinischen Verbesserung zu erkennen. Die Patienten der Gruppe 2 zeigten einen ähnlichen Verlauf des Serummarkers wie jene mit einer negativen klinischen Entwicklung. Am vierten und fünften Tag fand dann langsam wieder eine Angleichung der Werte unter den Gruppen statt (Abb. E 1).

Drei Patientinnen litten temporär an neuen neurologischen Defiziten. Bei 2 dieser Patientinnen zeigte sich zu M3 eine Teilremission ihres präoperativen sensiblen Befundes sowie in einem Fall nach einer postoperativen Zunahme der motorischen Defizite auch eine Remission des motorischen Befundes. Bei beiden Patientinnen ließ sich zu M2 eine Zunahme der sensiblen Defizite erheben. In einem Fall eine neu aufgetretene Hypästhesie im Dermatom C5 und ein reduzierter Tastsinn C6-7 rechts in Verbindung mit einem langsamen Rückgang der präoperativ bestandenen Kribbelparästhesien und Schmerzen am linken Arm (C6-Th1). Zum Zeitpunkt M3 bestanden kaum noch Kribbelparästhesien bei abnehmender Hypästhesie aber weiterhin reduziertem Tastsinn. Bei der zweiten Patientin kam es zu einer Zunahme

der Thermhypästhesie, welche zuvor ab Th8 bestand, bereits ab Th5 in Kombination mit einer neuen diskreten Hemiparese links. Die Hemiparese links und auch die präoperativ bestehenden Paresen Kraftgrad 4 der Hüftbeuger beidseits und des M. quadriceps femoris rechts waren am Messpunkt M3 nach einem Jahr nicht mehr nachzuweisen. Die Patientin war sicher gehfähig, die Dysästhesien waren rückläufig, aber die Thermhypästhesie bestand unverändert. In beiden Fällen kam es zu einem Anstieg des S100B-Spiegels in den ersten postoperativen Tagen.

Die dritte Patientin, welche präoperativ Schmerzen beklagte, litt in den ersten Monaten nach dem operativen Eingriff an einer Blasenentleerungsstörung, war aber zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung (M3), drei Jahre nach der Tumorexstirpation, symptomfrei. Die von ihr analysierten Serumwerte waren mit 0,04µg/l am zweiten und vierten postoperativen Tag nicht erhöht.

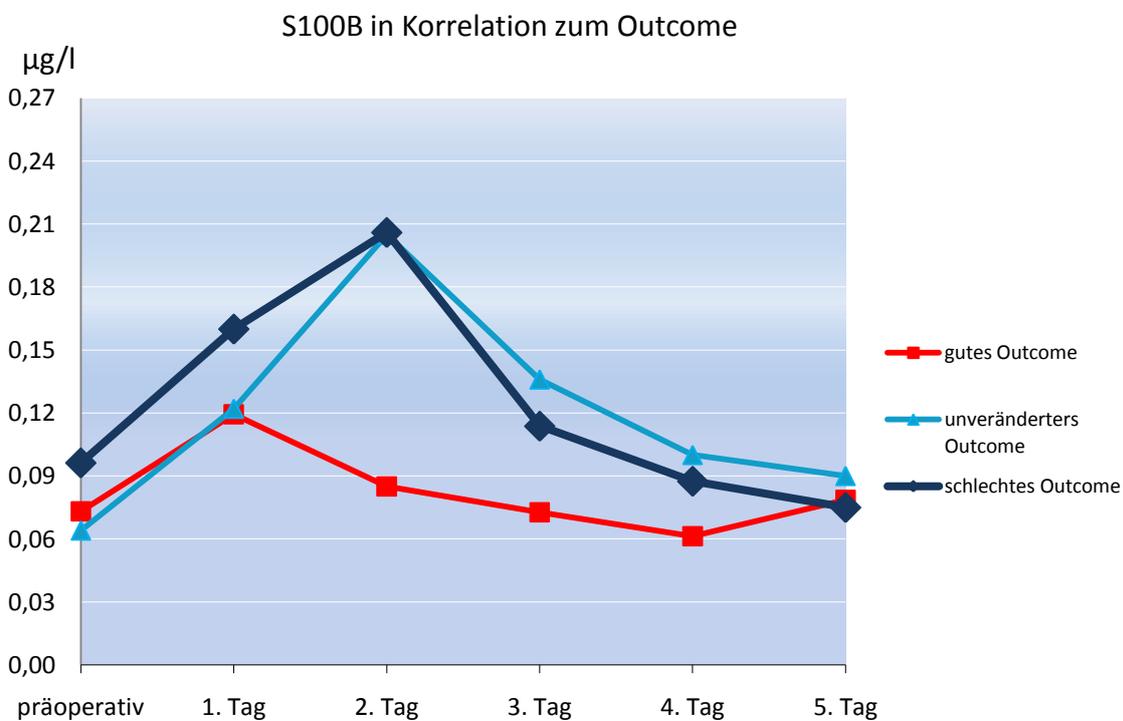


Abbildung E 1 Verlauf der S100B-Mittelwerte in den Gruppen 1-3

|                              | <b>S100B am<br/>2. postoperativen Tag</b> | <b>S100B am<br/>3. postoperativen Tag</b> |
|------------------------------|---|---|
| <b>gut<br/>(N=17)</b>        | ̄ 0,085µg/l<br>(σ= 0,075µg/l)             | ̄ 0,076µg/l<br>(σ= 0,027µg/l)             |
| <b>unverändert<br/>(N=6)</b> | ̄ 0,205µg/l<br>(σ= 0,035µg/l)             | ̄ 0,136µg/l<br>(σ=0,075µg/l)              |
| <b>schlecht<br/>(N=10)</b>   | ̄ 0,206µg/l<br>(σ= 0,088µg/l)             | ̄ 0,111µg/l<br>(σ= 0,019µg/l)             |

Tabelle E 3 Mittelwerte des S100B am 2. und 3. postoperativen Tag für die Gruppen 1-3

Zur Auswertung der oben beschriebenen Beobachtungen wurde das Merkmal S100B präoperativ und der ersten fünf postoperativen Tage in Bezug auf die Stichprobe anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Levene-Tests auf die Erfüllung der Voraussetzungen zur Durchführung einer Varianzanalyse überprüft. Es ergab sich eine Normalverteilung für alle Werte und für alle Messpunkte. Die Homogenität bestätigte sich für alle Tage mit Ausnahme des dritten Tages. Daraufhin wurden die Mittelwerte aller Tage mit Ausnahme des dritten postoperativen Tages anhand der univariaten Varianzanalyse näher beleuchtet. Für den dritten Tag wurde stattdessen der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

In der Varianzanalyse bestätigte sich die Vermutung, dass sich die präoperativen Serumwerte der einzelnen Gruppen und auch die des ersten Tages nach dem operativen Eingriff nicht signifikant unterscheiden. Währenddessen stellt sich am zweiten postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ) in den Gruppenwerten heraus. Im post hoc durchgeführten Tukey-Test zeigt sich, dass signifikante Differenzen nur zwischen den Werten der Gruppe 1 und der Gruppe 3 bestehen, also die Patienten mit dem negativen Langzeitverlauf signifikant höhere Werte am zweiten postoperativen Tag aufweisen als die Gruppe 1 mit dem positiven Langzeitoutcome ( $p= 0,031$ ). Hierzu muss aber einschränkend gesagt werden, dass bei

der ohnehin eher kleinen Gruppe der Patienten ohne größere neurologische Veränderungen im Befund (N= 6), zu diesem Messzeitpunkt nur zwei verwertbare Laborwerte mit in die Rechnung einfließen konnten, die Daten zur Interpretation also zunächst einer größeren Stichprobe bedürfen.

Für den dritten Tag ergaben sich im Kruskal-Wallis-Test ebenfalls signifikante Unterschiede in den Serumwerten der einzelnen Gruppen ( $p= 0,026$ ). Der Tukey-Test konnte nur signifikant höhere Werte für die Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 bestätigen ( $p= 0,031$ ).

Auch für den vierten Tag zeigten sich in der ANOVA zwischen den Gruppen 1 und 2 signifikant höhere Werte in der Gruppe 1 ( $p= 0,026$ ) während sich in der Rechnung mit den Werten des fünften Tages keine höhergradigen Unterscheidungen mehr finden ließen.

Unterschiede auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  ließen sich also an den Tagen 2 bis 4, genauer am Tag 2 zwischen der Gruppe 1 und 3, am Tag 3 und 4 zwischen der Gruppe 2 mit unverändertem und der Gruppe 1 mit dem guten Langzeitoutcome finden.

Fasst man die Gruppe 2 (N= 6) und die Gruppe 3 (N= 10) zusammen, was aufgrund der kleinen Stichprobe sinnvoll erscheint (Gruppe 2/3, N=16), ergeben sich in der ANOVA hochsignifikante Unterschiede der Serumwerte mit  $p= 0,005$  sowohl für den zweiten als auch für den vierten postoperativen Tag. Am dritten Tag, berechnet mit dem parameterfreien Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, variieren die Werte ebenfalls hochsignifikant ( $p=0,007$ ) in Abhängigkeit vom Langzeitoutcome.

### S100B bei unterschiedlichem Outcome

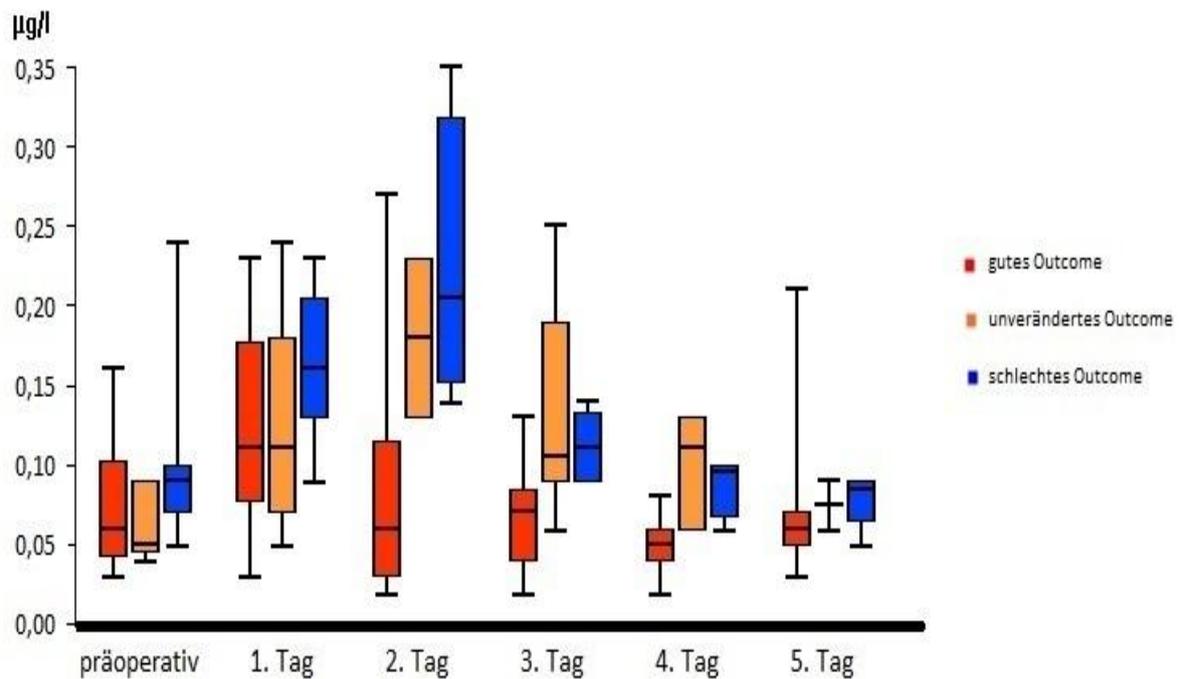


Abbildung E 2 Boxplot der S100B -Werte der Gruppen 1-3

Die Patienten ohne postoperative neurologische Verbesserung hatten zu 100% am oder nach dem dritten postoperativen Tag Werte über 0,08 µg/l, während 90,9% der Patienten mit Symptombefreiheit im Langzeitoutcome an dem Tag Werte unterhalb dieses Wertes gehabt haben. Die Sensitivität für eine klinische Verschlechterung liegt somit bei einem pathologischen Grenzwert von 0,09µg/l bei 100%. Die Spezifität beträgt in diesem Fall 72,7%. in Marquardt et al. haben sowohl für epidurale als auch zu intradurale Prozessen den in der cerebralen Chirurgie häufig verwendeten Wert <0,15µg/l als oberen normalen Grenzwert verwendet. Bei den vorliegenden Daten der Studie zeigte sich aber, dass bei den intraduralen Tumoren und der Verwendung dieses Wertes mit Ausnahme von zwei Patienten aus der Gruppe 2 alle Serumwerte der Patienten am dritten postoperativen Tag im Normbereich lägen und auch am zweiten

Tag mit der höchsten Konzentration des Proteins im Blut nur 6 von 17 vorliegenden Werten eine Konzentration oberhalb des Grenzwertes aufweisen würden.

Am zweiten postoperativen Tag erscheint der von Marquardt et al. verwendete Grenzwert  $0,15\mu\text{g/l}$  jedoch nur geringfügig zu hoch zu sein. Die Verteilung der S100B-Werte in der Untersuchungsgruppe erstreckt sich hier beim guten Outcome zu 90% über den Bereich von  $0,02\mu\text{g/l}$  bis  $0,13\mu\text{g/l}$ , während die neurologisch schlechtere Gruppe Werte von  $0,13\mu\text{g/l}$  bis  $0,35\mu\text{g/l}$  erreicht.

Insgesamt lagen vom 2. postoperativen Tag jedoch nur von siebzehn Patienten Daten vor. Werte über  $0,13\mu\text{g/l}$  waren zu 100% auch von zu hohen Werten am dritten bis vierten postoperativen Tag begleitet und 100% der Patienten mit einem schlechten Outcome zeigten mindestens einen Wert von  $0,13\mu\text{g/l}$  am zweiten Tag.

Es war bei zwei Patienten am zweiten Tag ein Wert von  $0,13\mu\text{g/l}$  zu erheben, in dem einen Fall kam es bei einem weiterhin erhöhten Wert von  $0,11\mu\text{g/l}$  am dritten Tag zu einer schlechten klinischen Entwicklung, während der andere Patient mit normalen Werten, also weniger als  $0,09\mu\text{g/l}$  am vierten Tag eine positive neurologische Entwicklung zeigte.

Folgt den Serumwerten des zweiten Tages bis maximal  $0,13\mu\text{g/l}$  in den nächsten Tagen Serumspiegel bis maximal  $0,08\mu\text{g/l}$ , zeigte sich in allen Fällen eine positive neurologische Entwicklung.

Betrachtet man also Gruppe 1 (N=17) und 3 (N=10), zeigen sich zwar bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  auch bei einem Grenzwert bei  $0,09\mu\text{g/l}$  noch signifikante Gruppenunterschiede in der ANOVA und dem post hoc durchgeführten Tukey-Test ( $p=0,047$ ), die Unterschiede stellen sich aber ausgeprägter bei einem Grenzwert  $0,13\mu\text{g/l}$  für den zweiten Tag dar ( $p=0,007$ ). Dieser Beobachtung liegt jedoch eine relativ geringe Fallzahl zugrunde und sie müsste zunächst durch weitere Studien und

höhere Fallzahl verifiziert werden. Von Gruppe 2 (N=6) liegen von diesem Tag zu wenige Labordaten vor, um sie eigenständig mit den anderen Gruppen zu vergleichen. Fasst man sie zusammen mit der Gruppe zusammen ergibt die einfaktorielle Varianzanalyse beim Grenzwert  $0,09\mu\text{g/l}$  eine Signifikanz von  $p=0,008$  und bei  $0,13\mu\text{g/l}$  als Grenzwert einen signifikanten Unterschied von  $p=0,0004$ .

Ordnet man die Patienten nach Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation oder Histologie ergeben sich bei keinem der genannten Merkmale signifikante Unterschiede in den Serumwerten des Gliaproteins. Wie es auch Stranjalis et al es bei kraniellen Meningeomresektionen beobachten konnten [11], erscheint die Ausschüttung des Proteins von diesen Faktoren auch bei spinalen Prozessen unabhängig zu sein.

### **Intraoperatives Monitoring**

Das kontinuierliche intraoperative Monitoring gestaltete sich bei achtzehn der dreiunddreißig Patienten (54,5 %) ereignislos. Vierzehn operative Eingriffe führten zu einer mindestens fünfzigprozentigen Amplitudenminderung bei der Ableitung der SEP. Diese Minderung der somatosensorischen Signale war in 57,1% mit dem Verlust eines oder mehrerer motorisch evozierter Potentiale verbunden. Eine isolierte Störung der motorischen Leitungsbahn zeigte nur ein Patient. Zur weiteren Analyse wurde nach den Veränderungen in den SEPs und MEPs in Subgruppen eingeteilt.

## Klinisches Outcome und intraoperatives Monitoring

82% der Patienten, welche sich klinisch besserten, zeigten auch im Monitoring keine Auffälligkeiten, während 90% der Gruppe 3 mindestens in einer der Ableitungen Komplikationen aufwiesen.

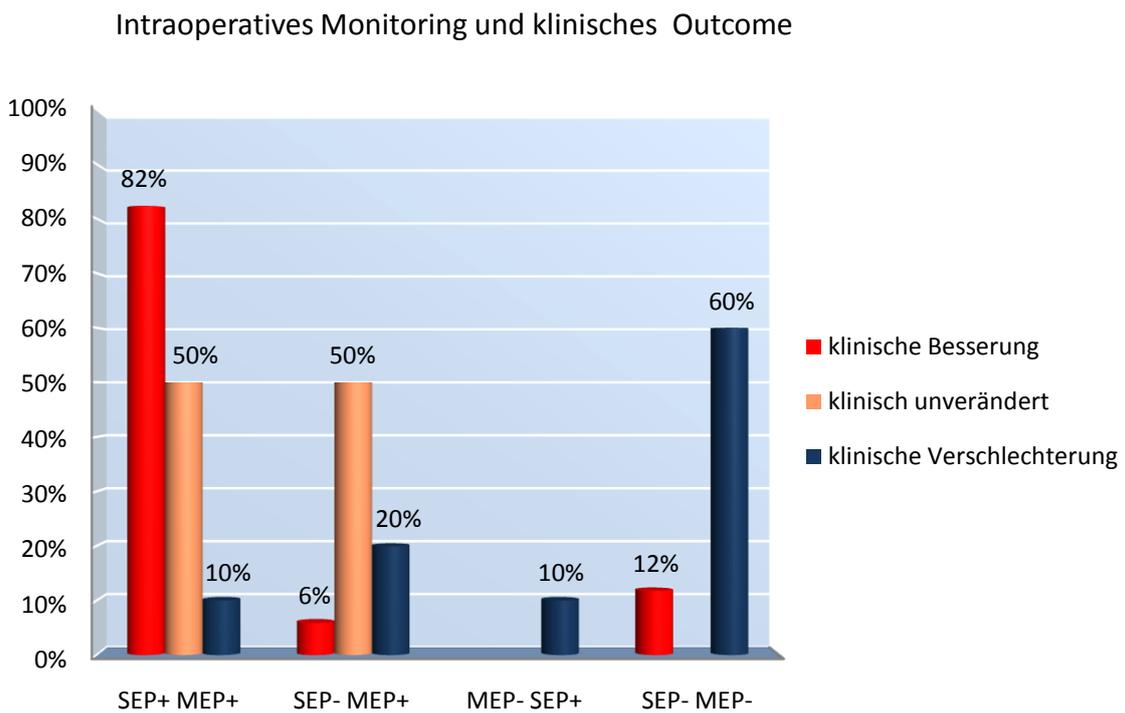


Abbildung E 3 Outcome und Monitoring

## **Somatosensorisch evozierte Potentiale**

### **Sensibler Status**

Präoperativ bestanden bei sechsundzwanzig Patienten sensible Defizite wie Hypästhesien, Parästhesien oder auch Anästhesien. Die Symptomatik war zum Teil mit motorischen Ausfällen verbunden.

Insgesamt war bei 57,6% der Gesamtstichprobe eine eindeutige klinische Besserung im sensiblen Status nach Ablauf von mindestens zwölf Monaten zu verzeichnen oder es bestand zu keinem Zeitpunkt ein solches Defizit. Bei 9% zeigte sich eine nur geringe Remissionstendenz der sensiblen Symptome. Bei weiteren 33 % der Patienten kam es postoperativ zu einer Zunahme der sensiblen Symptomatik. Diese klinischen Entwicklungen korrelierten hoch signifikant mit dem intraoperativen Monitoring der sensiblen Leitungsbahnen ( $p$ -Wert im Chi-Quadrat-Test = 0,00028), welches im Falle einer negativen Entwicklung des sensiblen Befundes zu 90,9% komplikationsreich verlief. Im Gegensatz hierzu war sensible Symptomfreiheit in 91,7% von normalen somatosensorisch evozierten Potentialen begleitet.

Bei einer Sensitivität von 90,9% lag die Spezifität für eine positive klinische Entwicklung bei 78,9%.

## Sensibles intraoperatives Monitoring und klinischer Status

|                         | sensible Besserung<br>/ nie Defizit | unveränderter<br>sensibler Status | sensible<br>Verschlechterung | Total |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------|
| <b>unveränderte SEP</b> | 15                                  | 3                                 | 1                            | 19    |
| <b>veränderte SEP</b>   | 4                                   | 0                                 | 10                           | 14    |
| <b>Total</b>            | 19                                  | 3                                 | 11                           | 33    |

Tabelle E 4 SEPs und Outcome

In der präoperativ symptomatischen Patientengruppe spiegelte sich die klinische Besserung bei acht Patienten in einem sensiblen Japanese Orthopaedic Association Score der Maximalzahl von sechs Punkten, bei den verbleibenden sieben Patienten in einer erreichten Punktzahl von fünf Punkten, also einem milden sensiblen Verlust an den oberen oder unteren Extremitäten, wider.

Eine volle Punktzahl in der sensiblen Skala des JOA-Scores stand zweimal in Verbindung mit dem Verlust oder der Minderung der somatosensorisch evozierten Potentiale, während 85,7% der Patienten mit sechs Punkten im sensiblen Teil des JOA-Scores einen komplikationslosen intraoperativen SEP-Verlauf vorweisen können.

## Sensibles Outcome und die Ableitung der somatosensorischen Potentiale

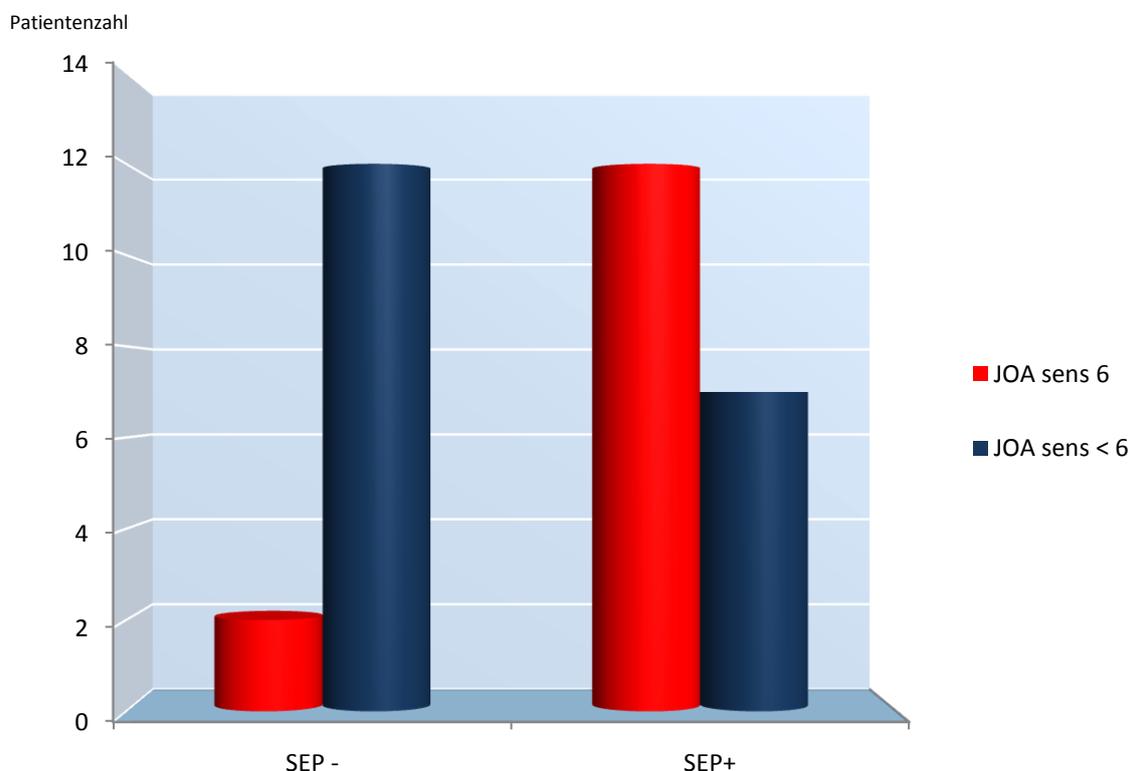


Abbildung E 4 SEPs und sensibler Japanese Orthopaedic Association Score

### Stabile Ableitung der somatosensorischen Potentiale

78,9% (15/19) der Patienten mit normalen SEP hatten sich klinisch gebessert und 63,2% hatten gemessen im ergänzten Japanese Orthopaedic Association Scores keine sensiblen Defizite.

85,7% der Patienten mit voller Punktzahl in der sensiblen Skala des Japanese Orthopaedic Association Scores hatten intraoperativ stabile somatosensorisch evozierte Potentiale. Änderungen im sensiblen Monitoring trotz voller JOA-Punktzahl

ergaben sich bei einer Patientin, welche weder präoperativ noch postoperativ sensible Defizite beklagte, und bei einer weiteren Patientin, die sich im Langzeitoutcome eines besseren sensiblen Befundes mit nur noch einem kleinen hypästhetischen Areal erfreuen konnte, aber mit neuen motorischen Defiziten leben musste. Außerdem persistierte bei beiden Patientinnen eine postoperativ neu aufgetretene Dranginkontinenz bei präoperativer Symptommfreiheit der einen Patientin und präoperativen Blasenentleerungsstörungen der anderen Patientin.

Nach 15,8% der Operationen ohne dauerhafte Amplitudenminderung der SEPs waren keine Veränderungen im sensiblen Status zu erkennen. Dies ging bei 10,5% mit einem milden sensiblen Defizit an einer Extremität und einem sensiblen JOA von fünf Punkten einher. Bei einer Patientin reichte es nur zu vier Punkten nach der totalen Exstirpation eines thorakalen Cavernoms bei präoperativ bestehender Hemianästhesie rechts unterhalb Th10. Auch in diesem Fall war es sensibel nicht zum Auftreten neuer Symptome gekommen, intraoperativ hatte sich jedoch neben dem dreißigminütigen Verlust der MEPs am linken Bein, welcher mit der postoperativen Zunahme der Paraparese korreliert, auch ein temporärer SEP-Verlust gezeigt. Durch ausgiebiges Training konnte die Patientin jedoch auch motorisch wieder auf dem präoperativen Niveau stabilisiert werden.

Die Spezifität der somatosensorisch evozierten Potentiale für eine positive Entwicklung der Sensibilität liegt somit bei 78,9%. Für das Erlangen von sensibler Symptommfreiheit unabhängig von vorherigen Defiziten beträgt sie 91,7%.

## Intraoperativer Verlauf der SEPs

Im Gegensatz zu dem meistens guten Outcome bei unverändertem intraoperativem IOM führte eine intraoperative SEP-Amplitudenminderung bei 12/14 Patienten (85,7%) zu einem sensiblen Defizit, welches sich in einem sensiblen JOA mit zwei bis fünf Punkten widerspiegelte. Sensible Defizite, die sich zum Teil aber nicht im JOA zeigten, weil bei diesem der Körperstamm nicht mit abgebildet wird, waren bei 13/14 Patienten (92,9%) der Patienten mit intraoperativem Verlust oder Minderung des sensiblen Signals nachzuweisen.

Sensible Symptombefreiheit trotz Veränderungen im IOM bestand nur bei einer Patientin, welche auch präoperativ keine sensiblen Defizite aufwies. Bei ihr hatte sich jedoch eine neu aufgetretene Dranginkontinenz entwickelt.

Der Zusammenhang zwischen einem sensiblen JOA ohne Abzüge und einer normalen intraoperativen Signalübertragung beziehungsweise einer reduzierten Punktzahl und einer Amplitudenminderung der SEPs um mindestens 50% erwies sich als signifikant ( $p=0,005$ ).

### Sensibles Monitoring und der JOA für die Sensibilität

| <b>sensibler JOA-Score</b>                        | <b>1</b> | <b>2</b>   | <b>3</b> | <b>4</b>   | <b>5</b>   | <b>6</b>    | <b>Total</b> |
|---|----------|------------|----------|------------|------------|-------------|--------------|
| <b>Amplitudenminderungen<br/>≥50%_in den SEPs</b> | 0<br>0%  | 2<br>14,3% | 0<br>0%  | 6<br>42,9% | 4<br>28,6% | 2<br>14,3%  | 14<br>42,4%  |
| <b>normale SEPs</b>                               | 0<br>0%  | 1<br>5,3%  | 0<br>0%  | 1<br>5,3%  | 6<br>31,6% | 11<br>57,9% | 19<br>57,6%  |

Tabelle E 5 SEPs und der sensible Japanese Orthopaedic Association Score

## **Motorisch evozierte Potentiale**

### **Motorischer Status**

Vor der operativen Tumorexstirpation bestanden bei siebzehn der dreiunddreißig Patienten (51,5%) motorische Defizite, welche postoperativ bei sechs Patienten (18,2%) zugenommen hatten, bei 4 Patienten (12,1%) graduell abgenommen hatten und sich bei sieben Patienten (21,2%) komplett zurückgebildet hatten. Zu neu aufgetretener motorischer Symptomatik war es bei zwei Patienten (6,1%) gekommen. Intraoperativ war es bei 6 von 8 Patienten mit Befundverschlechterung auch zu einem Signalverlust mindestens eines unterhalb der Resektionshöhe abgeleiteten MEPs gekommen.

Die Sensitivität der motorisch evozierten Potentiale, neu aufgetretene Paresen beziehungsweise eine Befundverschlechterung vorherzusagen, betrug 75%. Währenddessen zeigten 22/25 Patienten mit unverändertem postoperativen Befund oder einer Besserung auch durchgehend abzuleitende MEPs. Die Spezifität der Potentiale lag somit bei 88%.

### **Langzeitoutcome und IOM der motorisch evozierten Potentiale**

Der Verlust mindestens eines motorischen Signals ist bei insgesamt neun Patienten dokumentiert und führte im Langzeitoutcome auch bei 66, 6% zu einem erheblichen motorischen Defizit, welches sich mit einer signifikanten Häufigkeit ( $p = 0,002$ ) in einem Verlust von mindestens zwei Punkten im motorischen Teil des JOA-Scores zeigte (JOA <11).

| MEPs                      | motorische Verschlechterung /<br>Befundpersistenz | motorische Besserung /<br>nie Parese |
|---------------------------|---|--------------------------------------|
| permanenter Signalverlust | 6   | 3                                    |
| unverändert               | 2   | 22                                   |
| <b>Total</b>              | <b>8</b>  | <b>25</b>                            |

Tabelle E 6 MEPs und das klinische Outcome

Ein Ergebnis der maximal erreichbaren zwölf Punkte war in 90% mit einem komplikationslosen motorischen Monitoring verbunden und 87% der Patienten ohne MEP-Verluste konnten im Langzeitoutcome einen motorischen JOA –Score von mindestens elf Punkten vorweisen.

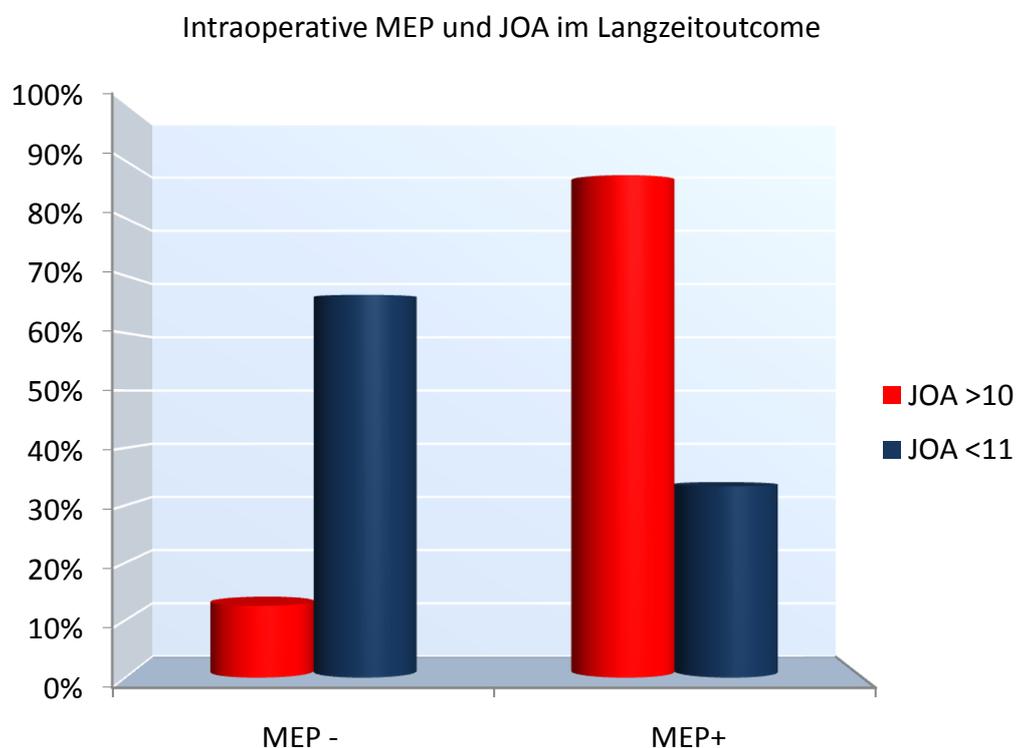


Abbildung E 5 MEPs und motorischer Japanese Orthopaedic Association Score

### **Unveränderte Ableitung der motorisch evozierten Potentiale**

Nach vierundzwanzig Eingriffen ohne dauerhaften Signalverlust eines MEP zeigten 18/24 Patienten (75%) zu keinem Zeitpunkt postoperativ motorische Defizite. Bei 3/24 Patienten bestand ein leichtes motorisches Defizit, sodass sich insgesamt für 21/24 Fälle (87,5%) mit unveränderten MEPs ein motorischer JOA >10 Punkte bei 12 maximal erreichbaren Punkten ergab.

Bei den drei weiteren Patienten (12,5%) war ein motorischer Japanese Orthopaedic Association Score von neun Punkten zu erheben, aber auch in dieser kleinen Gruppe kam es zu keiner postoperativen Befundverschlechterung und bei einer der 3 Patienten zu einer graduellen Besserung.

Somit konnten sich 22/24 der Patienten (91,7%), welche intraoperativ unveränderte MEPs zeigten, einer Besserung des motorischen Befundes erfreuen oder hatten zu keiner Zeit motorische Defizite.

### **Veränderungen im motorischen intraoperativen Monitoring**

Insgesamt zeigten neun Patienten Veränderungen im Sinne eines Signalverlustes während des operativen Eingriffes. Sechs von neun Patienten hatten bei M3 eingeschränkte motorische Fähigkeiten, welche mit einem motorischen JOA von zwei bis zehn Punkten verbunden waren, weitere drei Patienten hatten keine oder nur geringe motorische Defizite und erreichten in den motorischen Items des abgewandelten JOAs elf bis zwölf Punkte.

## **Korrelation des intraoperativen Monitorings und der S100B - Serumwerte**

Betrachtet man das Monitoring und den Serumwert des S100B zusammen, fällt zunächst ins Auge, dass bei Symptombfreiheit der Patienten im Langzeitoutcome zu 100% ein unkompliziertes Monitoring der afferenten und efferenten Bahnen stattgefunden hat und dieses bei mehr als 90% mit normalen Serumwerten des S100B verbunden war. Bei einer von elf Patienten (9,1%) mit Symptombfreiheit am Zeitpunkt M3 war nach der Operation an einem Ependymom auf der Höhe des zwölften Brustwirbelkörpers ohne Komplikationen im Monitoring und auch ohne postoperativen S100B-Anstieg zu einer temporären Blasenentleerungsstörung gekommen, 10/11 (90,9%) Patienten verspürten direkt eine Symptombesserung oder litten zu keinem Zeitpunkt unter neurologischen Defiziten.

Die Spezifität für ein gutes Outcome im Langzeitverlauf mit zumindest gradueller Besserung im Vergleich zum präoperativen Befund liegt für das Monitoring bei 82% und den S100B-Spiegel bei 76%.

Währenddessen zeigte sich bei einer klinischen Verschlechterung zu 100% ein Anstieg des S100B auf mindestens 0,09µg/l am oder nach dem 3. postoperativen Tag.

Der Unterschied im Verlauf der IOM-Messungen verbunden mit einem entsprechenden Anstieg der S100B-Werte oder Ausbleiben dessen erwies sich als signifikant ( $p = 0,00001$ ) zwischen den beiden Gruppen des schlechteren und besseren klinischen Status. Auch einzeln betrachtet zeigte sich zwischen Gruppe 1 und 3 für das Monitoring ein signifikanter Unterschied von  $p = 0,00027$ , für die S100B-Serumwerte von  $p = 0,00006$ . In der Gruppe 2 war das Bild weniger eindeutig, in 67% der Fälle stieg das S100B an und im Monitoring kam es zu Komplikationen bei 50% der Patienten. Eine Kombination eines normwertigen S100B-Spiegels und unverändert ableitbarer Potentialen hatte jedoch in dieser Gruppe niemand.

## Outcome, Monitoring und S100B-Werte

| Langzeit-Outcome         | IOM                                    |                                  | S100B am 2. Tag              | S100B am 3. Tag              |
|--------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Gut (N=17)</b>        | 82,35% unverändert<br>17,65% verändert |                                  | ̄ 0,085µg/l<br>(σ=0,075µg/l) | ̄ 0,076µg/l<br>(σ=0,027µg/l) |
|                          | MEP- & SEP-Veränderungen<br>11,76%     |                                  |                              |                              |
|                          | nur MEP-<br>Veränderungen              | nur SEP-<br>Veränderungen        |                              |                              |
|                          | 0%                                     | 5,88%                            |                              |                              |
| <b>unverändert (N=6)</b> | 50% unverändert<br>50% verändert       |                                  | ̄ 0,205µg/l<br>(σ=0,035µg/l) | ̄ 0,136µg/l<br>(σ=0,075µg/l) |
|                          | MEP-<br>Veränderungen                  | SEP-<br>Veränderungen            |                              |                              |
|                          | 0%                                     | 50%                              |                              |                              |
| <b>schlecht (N=10)</b>   | 10% unverändert<br>90% verändert       |                                  | ̄ 0,206µg/l<br>(σ=0,088µg/l) | ̄ 0,111µg/l<br>(σ=0,019µg/l) |
|                          | MEP- & SEP-Veränderungen 60%           |                                  |                              |                              |
|                          | nur MEP-<br>Veränderungen<br>10%       | nur SEP-<br>Veränderungen<br>20% |                              |                              |

Tabelle E 7 Langzeitoutcome, Monitoring, S100B

### Intraoperatives Monitoring und S100B in Korrelation zum Outcome

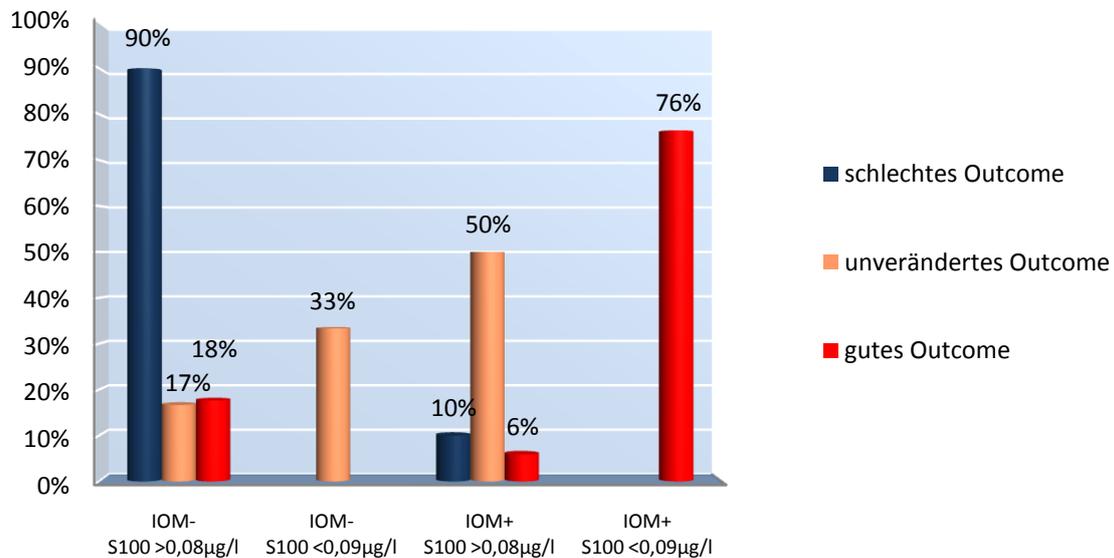


Abbildung E 6 Outcome, IOM S100B

Drei Patienten beklagten eine temporäre klinische Verschlechterung. In einem Fall war es zu einer neuen Hemiparese gekommen, bei einer Patientin bestanden zunächst Miktionsstörungen und eine weitere beklagte neue sensible Defizite an der rechten Hand, wobei sich die Symptomatik an der linken Hand sowohl motorisch als auch sensibel gebessert hatte. Die Miktionsstörung hat sich vollständig zurückgebildet, bei der Patientin besteht Symptomfreiheit und es war nicht zu Veränderungen im Monitoring oder zu einem S100B-Anstieg gekommen. Auch die Hemiparese ist nicht mehr nachzuweisen, aber bei dieser Patientin bestehen noch immer sensible Defizite in etwa auf dem präoperativen Niveau, im Monitoring war es zu Problemen in der Ableitung der somatosensorischen Potentiale aber nicht der motorischen gekommen und das S100B im Serum war angestiegen. Die dritte Patientin leidet noch etwas unter einer auch eineinhalb Jahre nach der Operation weiterhin abnehmenden Hypästhesie, aber die präoperativ bestehende Kribbelparästhesie, der Schmerz und die motorische Schwäche der rechten Hand bereiten ihr keine Beschwerden mehr. Bei ihr war es

sowohl zu Problemen beim sensiblen und motorischen Monitoring als auch zum Anstieg des S100B gekommen.

Zur vegetativen Funktionsstörungen im Sinne einer Dranginkontinenz war es noch in zwei weiteren Fällen gekommen. Sie war beide Male mit einem negativen Verlauf des Monitorings und einem Anstieg des S100B verbunden. Motorische Defizite liegen bei beiden Patientinnen nicht mehr vor. In dem einen Fall beschränken sich die Beschwerden mittlerweile auf die Dranginkontinenz, während die bereits präoperativ beschriebene, ausgeprägte sensible Symptomatik im Sinne einer Hypästhesie und Thermhypästhesie der anderen Patientin zugenommen hat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse des IOMs und auch die Höhe des Serummarkers S100B in den ersten postoperativen Tagen gut mit dem klinischen Langzeitoutcome nach der Tumorexstirpation korrelieren. Eine Aussage über den prädiktiven Wert des Monitorings und des Markers bezüglich temporärer Defizite lässt sich anhand der kleinen Stichprobe nicht machen.

### **Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)**

Ein weiterer Punkt, der bei dieser Studie von Interesse war, war der Umgang der Menschen mit den möglichen Einschränkungen durch den Tumor beziehungsweise die operative Entfernung dessen. Zur Beantwortung des zur Erfragung der Lebensqualität genutzten Short Form 36-Health Survey (SF-36) erklärten sich 27 der 33 Patienten während der Untersuchung oder in Briefform bereit.

Der Fragebogen ist in 8 Unterpunkte zur körperlichen und psychischen Gesundheit unterteilt und beinhaltet einen weiteren Punkt, welcher die Gesundheitszustandsveränderung im Verlauf beurteilt. Die 8 Punkte werden in von 0

bis 100 reichenden Skalen dargestellt. Hundert entspricht immer dem Wert des besten Zustandes.

Die untersuchte Gruppe hatte einen Altersdurchschnitt von  $52,85 \pm 30,85$  Jahren, der damit über dem der Normstichprobe Gesamtdeutschlands von 47,7 Jahren liegt. Circa ein Viertel der befragten Patienten waren Männer. Auch in der untersuchten Normstichprobe der Gesamtbevölkerung Deutschlands beträgt der Männeranteil nur ca. 45%. Um als Kontrollgruppe zur Auswertung der Untersuchungsgruppen zu dienen, wurde der westdeutsche Anteil dieser Stichprobe nochmals auf einen Männeranteil von 25% umgerechnet, um hier eine vergleichbare Basis zu schaffen.

Die Stichprobe der untersuchten Männer ist zu klein, um aus den Ergebnissen valide Schlussfolgerungen im Geschlechtervergleich zu ziehen, weshalb eine Differenzierung nach Geschlecht in der Auswertung nicht stattfindet.

Vergleicht man nun die Gruppen 1 bis 3 mit den Durchschnittswerten der westdeutschen Bevölkerung in einem Alter  $>14$  Jahren, zeigen sich zum Teil sehr deutliche Unterschiede. Die Schmerzen sind zum Beispiel in der gesamten Untersuchungsgruppe stärker ausgeprägt, als dies bei der Vergleichsgruppe der Fall ist. Auch die Wahrnehmung der körperlichen Rollenfunktion, einer Skala, die sich mit dem Selbstvertrauen bezüglich des Verrichtens der alltäglichen Dinge beschäftigt, ist insgesamt wesentlich negativer besetzt. Die Untersuchungsgruppe (N=27) erreicht in keiner der acht Skalen einen über dem der Normstichprobe der westdeutschen Bevölkerung liegenden Wert, hat also in allen 8 erfragten Bereichen mehr oder durchschnittliche Beschwerden.

In der körperlichen Rollenfunktionsskala, in welcher die Studienteilnehmer insgesamt (N=27) 64,81 von 100 Punkten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung mit 82,93 Punkten erreichten, ergeben sich beispielsweise auch diagnose- und höhenspezifische

Unterschiede. So wurden nach Exstirpation auf Höhe der Halswirbelsäule (N=12) durchschnittlich 77,08 Punkte erreicht, während nach thorakaler Exstirpation (N=13) durchschnittlich nur 55,77 Punkte erreicht wurden. Zwei Patienten wurden am zervikothorakalen Übergang operiert, während die eine Patientin ein überdurchschnittliches Rollenfunktionsbewusstsein präsentierte, ergaben sich bei dem anderen Patienten große Defizite. Der Skalenwert für die Patienten mit Ependymomen (N=5) oder Meningeomen (N=8) lag bei nur 40,00 beziehungsweise 40,63 Punkten, wobei sich zum Beispiel für die Diagnosen Neurinom (N=8) mit 81,25 und Cavernom (N=2) mit 87,5 Punkten fast durchschnittliche beziehungsweise sogar überdurchschnittliche Werte zeigen. Die Unterschiede der Skalenwerte bei intra- (N=10) und extramedullären (N=17) Tumoren waren unwesentlich.

Bei der Schmerzskala (0 = unerträglicher Schmerz bis 100 = kein Schmerz) entspricht das persönliche Empfinden auch dem klinischen Outcome und die körperliche Einschränkung scheint eine Sensibilisierung für Schmerz mit sich zu bringen. Während die ganze Untersuchungsgruppe im Durchschnitt 18 Punkte unter dem westdeutschen Durchschnitt liegt, erreicht die Gruppe 1 zwar auch einen reduzierten Durchschnittswert, 50% dieser Patienten haben jedoch auch mehr als 80 Punkte und entsprechen damit ungefähr dem westdeutschen Wert oder liegen drüber. Die Gruppe 3 erreicht mit durchschnittlich 48 Punkten 30 Punkte weniger als die Normalbevölkerung und die kleine Gruppe 2 liegt mit 65 Punkten zwischen den beiden Gruppen. Bei den insgesamt 10 befragten Personen mit intramedullären Tumoren berichtete niemand von Schmerzfreiheit, und 9/10 Patienten (90%) lagen unterhalb des westdeutschen Durchschnitts. Währenddessen waren 7/17 Patienten (41,18%) nach der Exstirpation extramedullärer Raumforderungen schmerzfrei und 8/17 (47,06%) beklagten weniger Schmerzen als der Durchschnitt. Die Tumorphöhe scheint auf das postoperative Schmerzempfinden keine Auswirkungen zu haben.

Eine weitere Auffälligkeit ist, dass die Gruppe 3 des schlechten klinischen Outcomes sich zwar körperlich weniger belastbar fühlt, im psychischen Wohlbefinden aber eine größere Stabilität, durchschnittlich fast 4 Punkte über der Normalbevölkerung aufweist. Hier ergeben sich für die Gruppe 1 fast der Normalbevölkerung entsprechende Werte, während die Gruppe 2, bei der es seit der Operation zu keinen großen Veränderungen kam, Werte weit unter dem westdeutschen Durchschnitt angibt. Die Gruppe 2 weist auch in der Gesundheitswahrnehmung mit 44,2 Punkten eine Differenz von mehr als 23 Punkten unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung (67,4 Punkte) auf. Im Gegensatz dazu hat die Gruppe 1, welche eine positive Entwicklung zeigen konnte, in der Befragung mehr als 6 Punkte über dem Durchschnitt gelegen. Die Gruppe 3 sieht den eigenen Gesundheitszustand ebenfalls nicht so pessimistisch wie die Gruppe 2, liegt aber noch mehr als 7 Punkte unter dem Bevölkerungsdurchschnitt.

In der emotionalen Rollenfunktion, bei der es darum geht, ob die Bewältigung des Alltags durch psychische Einschränkungen in den letzten vier Wochen vor der Untersuchung erschwert war, präsentieren sich die Patienten des schlechten Outcomes im Gegensatz zu den anderen Gruppen, welche weit unter dem Durchschnitt liegen, wieder positiver gestimmt und liegen mit nur drei Punkten unter dem Normwert nah am westdeutschen Durchschnitt.

In der sozialen Funktionsfähigkeit ergeben sich für keine Gruppe Werte, die mehr als 8 Punkte von der Normstichprobe abweichen, Gruppe 1 und 2 zeigen sogar leicht über dem westdeutschen Durchschnitt liegende Werte. Auch in der Wahrnehmung der Gesundheit liegt zumindest die Gruppe 1 über der Normstichprobe, Gruppe 2 zeigt aber mit nur 44,2 Punkten im Vergleich zu 67,21 Punkten wieder eine große Differenz hin zur negativen Wahrnehmung.

Altersabhängige Unterschiede in der Beantwortung der Items bestanden signifikant nur für die körperliche Rollenfunktion, wo eine negative Korrelation zwischen den erreichten Skalenpunkten und dem Alter bestanden ( $p=0,29$ ). Tumorhöhe oder -lage nahmen keinen Einfluss auf die Ergebnisse im SF-36.

Durchschnittswerte des SF-36 (Untersuchungsgruppen und Normalbevölkerung West)

|                                       | <b>gutes Outcome<br/>N=14</b> | <b>unver-<br/>ändertes<br/>Outcome N=5</b> | <b>schlechtes<br/>Outcome N=8</b> | <b>Gesamt-<br/>stichprobe<br/>N=27</b> | <b>Normstich-<br/>probe West</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| <b>körperliche Funktionsfähigkeit</b> | 80,00                         | 78,00                                      | 62,50                             | 74,44                                  | 84,62                            |
| <b>körperliche Rollenfunktion</b>     | 71,43                         | 55,00                                      | 59,38                             | 64,81                                  | 82,93                            |
| <b>emotionale Rollenfunktion</b>      | 78,57                         | 73,33                                      | 87,50                             | 80,25                                  | 90,45                            |
| <b>Schmerzen</b>                      | 72,79                         | 65,00                                      | 48,13                             | 64,04                                  | 78,14                            |
| <b>psychisches Wohlbefinden</b>       | 71,43                         | 65,60                                      | 76,50                             | 71,85                                  | 72,61                            |
| <b>Vitalität</b>                      | 65,71                         | 52,00                                      | 55,00                             | 60,00                                  | 61,92                            |
| <b>soziale Funktionsfähigkeiten</b>   | 90,18                         | 90,00                                      | 81,25                             | 87,50                                  | 87,97                            |
| <b>Gesundheitswahrnehmung</b>         | 73,79                         | 44,20                                      | 59,88                             | 64,19                                  | 67,41                            |

Tabelle E 8 Durchschnittswerte SF-36

### SF-36 im Langzeitoutcome

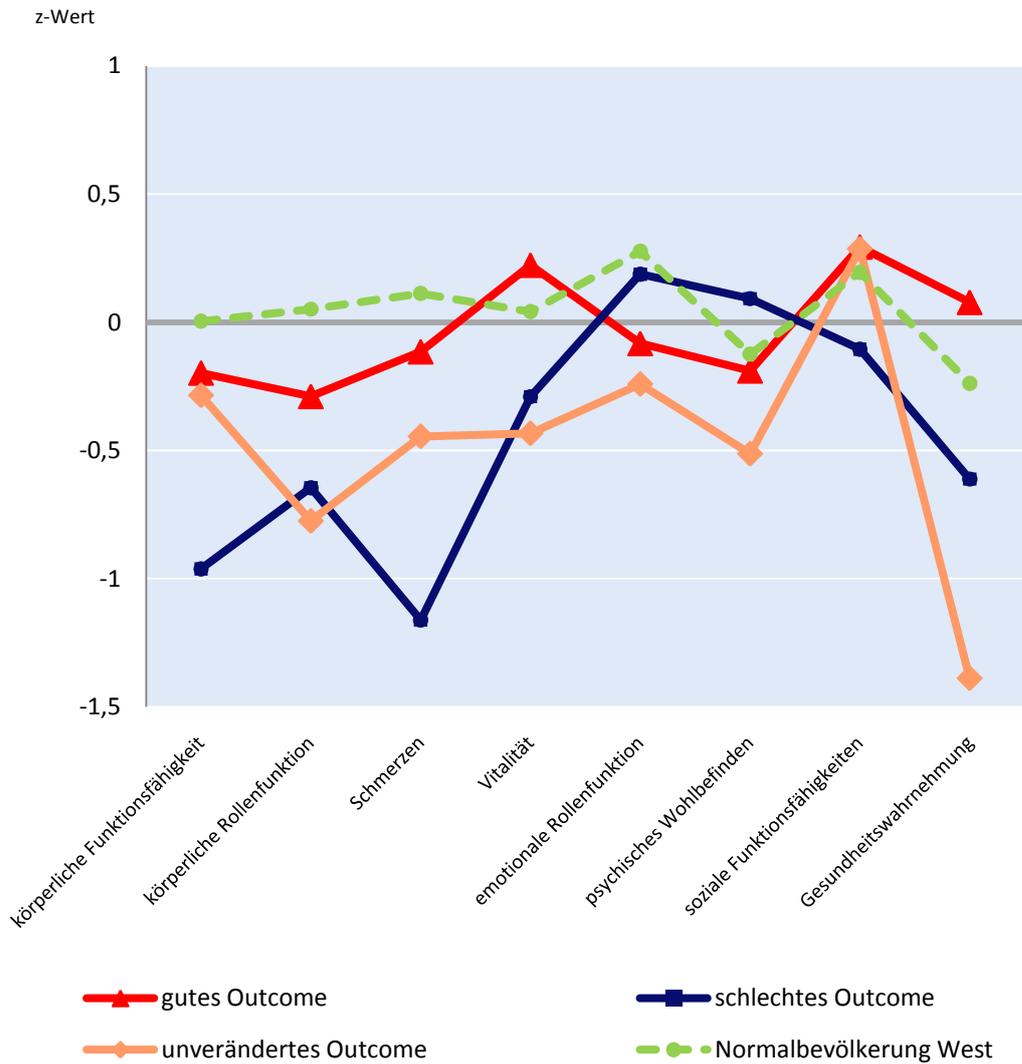


Abbildung E 7 Subskalen des SF-36 im Vergleich zu den USA (USA = Nulllinie)

Die 8 in der oben gezeigten Tabelle und Graphik dargestellten Subskalen des SF-36 wurden nochmals zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst, in welchen 50 dem Durchschnittswert der gesunden Bevölkerung der USA entspricht. Für die graphische Darstellung der Subskalen mit Z-Werten und

auch die Zusammenfassung der 8 Skalen zu einer Skala der psychischen und einer Skala der physischen Beeinträchtigung lag keine Normskalierung für die westdeutschen Bevölkerung vor, weshalb die gesunde Bevölkerung Nordamerikas als Vergleichsgruppe dienen musste. Es wurden neben den Werten der Studienstichprobe auch die Werte der westdeutschen Bevölkerung mit der nordamerikanischen Stichprobe verglichen.

In diesen zwei Skalen unterscheidet sich die Gruppe des guten Outcomes in ihrer Lebensqualität nicht wesentlich von dem Status der westdeutschen Stichprobe beziehungsweise der nordamerikanischen Bevölkerung. Auch in den Subskalen in Abbildung 9 präsentiert sie sich ohne größere Differenzen zur Normalbevölkerung.

Währenddessen liegt die Gruppe 2 in 7 der 8 Punkte unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung und erzielt auch in der Summenskala, gerade in jener des psychischen Befindens, schlechtere Ergebnisse als die Gruppe 3.

Die Patienten des schlechten Outcomes schneiden sowohl in der Summenskala des körperlichen Befindens als auch in der Wahrnehmung des momentanen und zukünftigen Gesundheitszustandes eindeutig weniger gut ab. Es zeigt sich jedoch insgesamt eine psychische Stabilität, die den Durchschnitt Westdeutschlands sowie Nordamerikas übersteigt.

Zusammenfassend lässt sich beobachten, dass die Lebensqualität, gemessen an der körperlichen Funktionalität und der selbstständigen Bewältigung der alltäglichen Aufgaben auch vom postoperativen klinischen Verlauf stark beeinflusst ist. Während die Zufriedenheit und psychischen Stabilität nicht vom Verlauf der Operation abzuhängen scheinen.

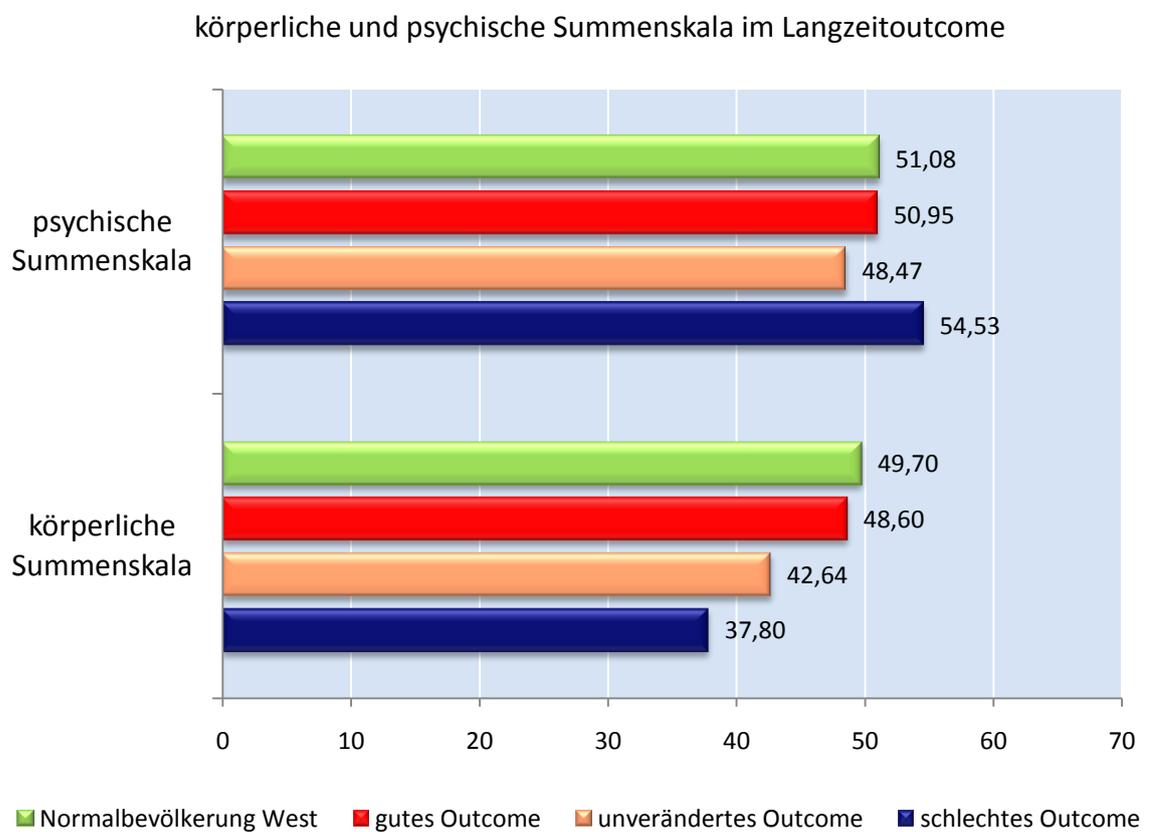


Abbildung E 8 körperliche und psychische Summenskala

## Diskussion

---

Das Operationsfeld bei der intraduraler Tumorexstirpation ist bekanntlich empfindlich und eine Begrenzung der chirurgischen Manipulation der zentralen Leitungsbahnen durch intraoperative Kontrolle wünschenswert. In vielen Kliniken ist es deshalb Standard, zur Reduktion des Risikos der iatrogenen Schädigung, intraoperativ evozierte Potentiale der efferenten und afferenten Leitungsbahnen abzuleiten, um das Vorgehen bei Änderung der Potentiale direkt überdenken zu können.

Auch in dieser Arbeit wurde die Ableitung evozierter Potentiale der afferenten und efferenten Bahnen durchgeführt und die Operateure konnten bei Änderungen der Potentiale direkt zum Überdenken der Vorgehensweise angeregt werden.

Zur postoperativen Beurteilung des Ausmaßes der möglicherweise nur transienten oder doch persistierenden Zellschädigung wird seit einiger Zeit nach einem passenden Marker gesucht. Ein Ansatz ist das von den Gliazellen produzierte Protein S100B, welches bei akuter Zellschädigung vermehrt ausgeschüttet wird und im Liquor und Blutserum nachweisbar ist.

In der hier vorgestellten Studie wurden intraoperativ die SEPs und MEPs abgeleitet und sowohl prä- als auch mehrfach postoperativ der Blutserumwert des S100Bs bestimmt und in Korrelation zum direkten und Langzeitverlauf des klinischen Outcomes über mindestens ein Jahr gestellt. Außerdem wurden eventuell noch bestehende Einschränkungen im Alltag und die subjektive Gesundheitswahrnehmung der Patienten im Langzeitoutcome beleuchtet. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- 1) Wieweit sind durch die evozierten Potentiale durch Manipulation verursachte Schäden frühzeitig erkennbar und gegebenenfalls zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren?

- 2) Steht die Höhe des S100B-Serumspiegels in Korrelation zum klinischen Verlauf?
- 3) Korreliert das S100B mit intraoperativen Veränderungen der evozierten Potentiale?
- 4) Lässt sich aus dieser Kombination ein prädiktiver Marker erarbeiten
- 5) Besteht bei den Patienten durch den Eingriff neue physische und psychische Probleme im Leben der Patienten und welche Auswirkungen haben sie auf das alltägliche Leben der Menschen? Korreliert die subjektive Wahrnehmung mit dem klinischen Outcome?

### **Intraoperatives Monitoring**

Es konnte bereits in zahlreichen Studien an neurochirurgischen und orthopädischen Kliniken gezeigt werden, dass das Monitoring der efferenten und afferenten Bahnen eine hohe Spezifität für die postoperative neurologische Entwicklung nach unterschiedlichsten Operationen an der Wirbelsäule habe. So kamen zum Beispiel Eggspuehler et al. 2007 in einer Studie über 246 an der cervicalen Wirbelsäule aufgrund vielfältiger Diagnosen, wie zum Beispiel degenerative Veränderungen, Frakturen oder kongenitale Anomalien, operierten Patienten und einer weiteren Untersuchung von 36 Patienten mit der Diagnose einer thorakalen Spinalkanalstenose auf eine Spezifität des multimodalen Monitorings aus SEPs, MEPs und EMG von 99,2% für die zervikalen Eingriffe [39] und 97% für die thorakalen Operationen [40]. Bei orthopädischen Eingriffen an der Wirbelsäule konnten Nuwer et al. dem isolierten Monitoring der afferenten Bahnen durch die SEPs trotz der fehlenden Darstellung der efferenten Leitungsbahnen eine Reduktion des Paraplegierisikos um 60% zeigen [41]. Bei intramedullären Wirbelsäulentumoren haben die MEPs nach einer Untersuchung

von Kothbauer eine Sensitivität von fast 100% bei einer ca. neunzigprozentigen Spezifität für höhergradige postoperative motorische Defizite ergeben [42]. Auch Kelleher et al. können in einer Studie über an der zervikalen Wirbelsäule operierten Patienten eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 96% errechnen [43].

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich für die SEPs und die sensible Symptomatik bei einer Sensitivität für das Erkennen eines negativen Verlaufes von 90,9% und einer Spezifität für eine positive Entwicklung im klinischen Untersuchungsbefund von 78,9% eine hohe Signifikanz ( $p=0,00028$ ) in der Korrelation zwischen den Signalen und dem Langzeitoutcome. Die leichte Einschränkung in der Sensitivität ist in dem vorliegenden Fall vor allem darauf zurückzuführen, dass die postoperativen, sensible Defizite in zervikalen Dermatomen vorlagen, die mit dem IOM nicht erfasst werden.

Bezieht man die Spezifität nicht nur auf Besserung des Befundes sondern auf sensible Symptombefreiheit, ergibt sich ein Wert von 91,7%. 85,7% werden erlangt, legt man das Erreichen einer vollen Punktzahl im JOA Score der Bewertung zugrunde. Hierbei ist zu bedenken, dass der JOA Score auch in ergänzter Form nur die Sensibilität der Extremitäten aber nicht des Körperstammes widerspiegelt. Jedoch auch beim außer Acht lassen des Körperstammes zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sensiblen Verlauf und dem Erreichen der vollen Punktzahl im JOA-Score ( $p=0,005$ ).

Die Spezifität der MEPs für das motorische Outcome lag bei der vorliegenden Patientengruppe mit 88% (N=25) bei einem mit der Untersuchung Kothbauers vergleichbaren Wert. 3/25 Patienten mit einer positiven motorischen Entwicklung beziehungsweise in einem Fall zu keinem Zeitpunkt motorischen Defiziten zeigten intraoperativ Komplikationen im motorischen Monitoring.

Bei den vorliegenden Daten ergab sich aber mit 75% eine wesentlich schlechtere Sensitivität der MEPs, als dies zum Beispiel in den oben genannten Studien zu unterschiedlichen Krankheitsbildern und Operationen beschrieben ist. Studien mit dieser Fragestellung speziell zu intraduralen oder intramedullären Prozessen ließen sich nicht finden.

Die bereits insgesamt geringe Fallzahl (N=33) und somit noch geringeren Patientenzahl mit negativer motorischer Entwicklung (N=8) schränkt die Aussagekraft der Sensitivität der MEPs stark ein. Von den beiden Patientinnen mit schlechtem motorischem Langzeitverlauf aber normalen evozierten Potentialen hatte eine bereits präoperativ eine Paraparese, welche sich postoperativ nicht wesentlich geändert hatte, außerdem ist bei ihr der Einfluss anderer Erkrankungen bei Multimorbidität und schlechten Deutschkenntnissen schwer abzugrenzen. Bei der anderen Patientin war es zwar zu einer neuen Paraparese gekommen, aber auch bei ihr war das Langzeitoutcome durch Nebenerkrankungen beeinflusst, sie hatte in der Zwischenzeit eine osteoporotische BWK3-Sinterungsfraktur erlitten, die im Vergleich zum direkten postoperativen Befund zunächst positive Entwicklung wieder negativ beeinflusste. Sie erklärte sich auch nicht zur körperlichen Untersuchung am Untersuchungspunkt M3 bereit. Auch hier liegt sicherlich ein Schwachpunkt der Studie, dass einige Befunde nur durch die Datenanalyse der in der Klinik anderweitig erhobenen Befunde, beziehungsweise durch zum Teil auch sehr subjektiv geprägte Langzeitverläufe in Briefform ohne körperliche Untersuchung erhoben werden konnten.

Betrachtet man das klinische Outcome nicht unterteilt in die einzelnen Qualitäten der Defizite ergeben sich für 82,4% der Patienten mit einem positiven Verlauf insgesamt unauffällige intraoperativ abgeleitete evozierte Potentiale, während 90% der Patienten mit einem schlechten Langzeitoutcome Schwierigkeiten in mindestens einer Ableitung der Potentiale aufweisen. Damit zeigt sich auch in dieser Studie eine relativ hohe

Zuverlässigkeit für ein intraoperatives Monitoring aus einer Kombination von motorisch und somatosensorisch evozierten Potentialen.

Die Aussagekraft der evozierten Potentiale bezüglich der transienten Defizite ist in der Studie bei drei Patienten mit transientser Verschlechterung des Befundes und einer Patientin mit verzögerter Besserung der präoperativ bestehenden hochgradigen Parese bei C8-Syndrom links so gering, dass hierauf nicht weiter eingegangen werden wird. Zweimal kam es bei diesen 4 Fällen zu Komplikationen im Monitoring, hiervon einmal isoliert bei der Darstellung der afferenten Bahnen und einmal bei der Ableitung sowohl der SEPs als auch der MEPs. Ebenfalls zweimal stieg der Spiegel des S100B an, während er bei zwei Patienten immer im Normbereich lag. Hier wäre es sicherlich anmaßend, aus diesen wenigen Daten Schlussfolgerungen zu ziehen.

## **S100B**

Auf der Suche nach einem geeigneten Marker für akute Nervenzellschädigungen und auch für die klinische Langzeitprognose nach Eingriffen am zentralen Nervensystem wird S100B schon seit einigen Jahren unter unterschiedlichen Gesichtspunkten untersucht. Im Vergleich zu den relativ wenigen Studien zu spinalen Fragestellungen, vor allem zu nicht traumatischen Diagnosen existieren sehr wenige Untersuchungen, lassen sich einige Studien zur Serum- und Liquorkonzentration nach Apoplex finden. Zum Beispiel haben Abraha et al. [44] und Brouns et al. [45] in prospektiven Studien sowie Dassana et al. [46] in einem Review von 6 Longitudinalstudien herausgestellt, dass die Höhe des Proteinspiegels im Serum in den ersten 4 Tagen nach einem Apoplex gut mit der Infarktgröße und auch dem funktionellen Outcome nach mehreren Monaten korreliert. Andere Studien, zum Beispiel von Petzold et al. [47] konnten

diesen Zusammenhang zwischen der S100B-Liquorkonzentration, der Infarktgröße und dem Outcome der Patienten mit Apoplex nochmals bestätigen.

Auch bei traumatischen Schäden des Cerebrums hat neben zahlreichen anderen das Team um Pieter Vos eine Erhöhung des S100B-Serumspiegels als einen starken Prädiktor für ein schlechtes klinisches Outcome beziehungsweise eine Hirnverletzung mit Todesfolge gesehen [48]. In einem Review von 12 Artikeln und insgesamt 2466 Patienten haben Undén und Romner festgestellt, dass bei einem leichten Schädel-Hirn-Trauma ohne neurologische Ausfälle und ohne gravierende extracerebrale Verletzungen der negativ prädiktive Wert für CT-Veränderungen bei einem normalen S100B-Wert bei über 99% liegt [49].

Somit spielt das Protein bei cerebralen Schäden schon seit einiger Zeit eine gewisse Rolle, die es in dem Maße bei spinalen Raumforderungen noch nicht erlangt hat. Unter den wenigen existierenden Studien haben zum Beispiel Marquardt et al. zu unterschiedlichen epiduralen Raumforderungen der Wirbelsäule geforscht. Das Team hat anhand von 34 Patienten mit epiduralen, komprimierenden Metastasen der Wirbelsäule versucht herauszufinden, inwiefern der Marker auch in der Wirbelsäulen Chirurgie einen prädiktiven Wert haben könnte [37]. Die Studie hat unter anderem ergeben, dass bei allen Patienten mit präoperativ normalen Werten postoperativ die Funktion laufen zu können, unabhängig vom präoperativen Paresegrad gegeben war. Eine präoperative Erhöhung des Serumspiegels ließ jedoch keine Rückschlüsse auf das Outcome zu. Die Werte aller Patienten mit einem guten Outcome in den ersten drei postoperativen Wochen waren innerhalb der ersten zwei bis drei Tagen unter  $0,15\mu\text{g/l}$  im Blutserum gesunken oder durchgehend unter diesem Wert gewesen. In einer weiteren Studie zu epiduralen Empyemen konnte das Team um Marquardt die Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen S100B und dem Outcome bei epiduraler Dekompression nochmals bestätigen [12]. In dieser

Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede im Verlauf des Serumspiegels bei den Patienten mit einem guten Outcome und den Patienten mit einem negativen Verlauf. Die Gruppe mit dem positiven Verlauf hatte nach dem dritten Tag Werte unter  $0,15\mu\text{g/l}$ , der präoperative Wert schien prognostisch erneut irrelevant zu sein. Die Fallzahl der Studie war mit insgesamt 11 Patienten aber auch sehr klein.

Marquardt et al. haben 2009 zusätzlich Ergebnisse zu dem Serumverlauf des Proteins bei vierundvierzig Patienten nach intraduraler Tumorexstirpation an der Wirbelsäule veröffentlicht [50]. Interessanterweise konnte hier im Gegensatz zu den erstgenannten Studien kein signifikanter Unterschied der Werte in Abhängigkeit vom Outcome erkannt werden.

Auch in der hier vorgestellten Studie über den klinischen Verlauf nach der Exstirpation intraduraler Prozesse scheint der präoperative S100B-Spiegel keinen prognostischen Wert zu besitzen. Die Patienten mit motorischen Defiziten vor der Operation, jedoch einem vollständigen Rückgang der Symptomatik im Langzeitverlauf, hatten präoperativ durchschnittlich einen Wert von  $0,077\mu\text{g/l}$  ( $0,03-0,15\mu\text{g/l}$ ). Der Durchschnittswert beim schlechten motorischen Outcome unabhängig von dem präoperativen klinischen Status wich mit  $0,078\mu\text{g/l}$  ( $0,05-0,1\mu\text{g/l}$ ) kaum von diesem ab.

Das Potential, das der Biomarker bei epiduralen Prozessen bezüglich des klinischen Verlaufs zu haben scheint, könnte jedoch den vorliegenden Daten nach auch für intradurale Raumforderungen bestehen. Es zeigte sich an den Tagen 2 bis 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppe 1 mit gutem Langzeitverlauf und den Werten der Patienten, bei denen eine positive Entwicklung auch nach mindestens 12 Monaten nicht zu erkennen war. Allerdings erwies sich der von Marquardt et al. verwendete Grenzwert von  $0,15\mu\text{g/l}$  am dritten postoperativen Tag für intradurale Prozesse als zu hoch. Unter Annahme dieses Grenzwertes befänden sich am dritten Tag von allen untersuchten Teilnehmern nur zwei Patienten mit

Stagnation des Befundes außerhalb des Referenzbereiches. Zieht man den von Stranjalis et al. 2005 in einer Studie über cerebrale Meningeome bei Nutzung des gleichen Labortests Liaison Santec100 verwendeten Wert 0,4 µg/l heran [11], würden alle Patienten normale Serumwerte aufweisen. Unter Betrachtung der vorliegenden Labordaten erschien es sinnvoller, den Normwert für den dritten Tag auf maximal 0,08 µg/l herunterzusetzen. Das Anheben um nur 0,01 µg/l hätte die Sensitivität, welche bei dem genannten Wert bei 100% lag, bereits um 28,6% gesenkt.

Am zweiten postoperativen Tag könnte der Cut-Off für die S100B-Werte näher an dem von Marquardt et al. verwendete Wert 0,15µg/l zu liegen. Hier erstrecken sich die Werte beim guten Outcome zu 90% über den Bereich von 0,02µg/l bis 0,13µg/l, während die Gruppe 3 mit der schlechten klinischen Entwicklung zu 100% Werte von 0,13µg/l bis 0,35µg/l erreicht. Die Werte des zweiten postoperativen Tages der Gruppe 1 und 3 unterscheiden sich an M3 signifikant ( $p=0,031$ ) voneinander. Die Gruppe 2 konnte in die Auswertung dieses Tages nur sehr eingeschränkt mit einbezogen werden, da bei dieser kleinen Patientengruppe (N=6) nur 2 Laborwerte zur Auswertung zur Verfügung standen. An den Tagen 3 und 4 nach dem operativen Eingriff existierten für die Gruppe 2 aber signifikante Unterschiede im S100B-Spiegel im Vergleich mit der Gruppe 1 mit dem guten Outcome.

Bei Betrachtung aller Laborwerte zeigt sich auch, dass alle erhöhten Werte des zweiten postoperativen Tages mit erhöhten Werten am 3. bis 4. postoperativen Tag und alle Werte unter 0,13µg/l auch mit Werten unter 0,09µg/l an den Folgetagen verbunden sind. Es ergeben sich am zweiten Tag bei der Einteilung nach einem erhöhten oder normwertigen Laborparameter auch bei dem Grenzwert 0,08µg/l signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und 3, aber bei der Verwendung des Wertes 0,08 µg/l liegt der p-Wert bei 0,047, während er bei der Verwendung des Wertes 0,12 µg/l als oberen Normwert bei 0,007 liegt.

Es haben also 100% der Patienten der Gruppe 3 am dritten Tag Werte über 0,08µg/l beziehungsweise beim Fehlen des Wertes dieses Tages (3/10 Patienten) in den folgenden Tagen noch Werte über 0,08µg/l. Fasst man die Gruppe 2 und 3 zusammen zu einer Gruppe ohne positive Entwicklung im klinischen Befund, ergibt sich für den dritten Tag im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz auf dem Niveau  $p=0,01$ . Aufgrund der kleinen Stichprobe ( $N=33$ ) erscheint diese Zusammenfassung sinnvoll. Die geringe Patientenzahl ist sicherlich ein Manko, weshalb von den Tagen 2 und 3 nach der Operation nur 17 beziehungsweise 23 S100B-Werte in die Auswertung mit einfließen konnten, aber die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die Bestimmung des Proteins im Serum an Tag zwei bis vier einen prädiktiven Wert für das Langzeitoutcome haben könnte. Zwar kann es bei hohen Werten auch zu einem positiven Verlauf kommen, doch bei normalen S100B-Werten scheint eine negative Entwicklung der Sensibilität oder Motorik nach den vorliegenden Daten nicht zu erwarten zu sein. Inwiefern sich die Höhe des als pathologisch zu bewertenden Serumspiegels des S100B am zweiten postoperativen Tag relevant von dem Wert des Proteins am dritten postoperativen Tag unterscheidet, müsste noch anhand einer höheren Fallzahl beleuchtet werden.

Stranjalis et al. haben bei Patienten, die einer kraniellen Meningeomresektion unterliefen, den Einfluss von Alter, Geschlecht, präoperativem Ödem, chirurgischer Vorgeschichte, Seite des Tumors, Ausmaß der Resektion und Histologie auf den S100B-Serumwert untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Markerhöhe von diesen Faktoren unabhängig zu sein scheint [11]. Auch in der hier vorgestellten Untersuchung ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Tumorart oder -höhe mit dem Spiegel des Proteins im Serum.

Die Ergebnisse sind, wenn auch nur mit eingeschränkter Aussagekraft, insgesamt richtungsweisend. Es erscheint notwendig, das eventuell bestehende Potential des Gliaproteins weiter, wenn möglich in größeren Studien, zu erforschen.

Es bleibt zunächst offen, ob der Schweregrad des neu aufgetretenen neuronalen Schadens mit dem Anstieg der Proteinkonzentration im Serum korreliert, eine iatrogen herbeigeführte Paraplegie also zum Beispiel zu einem entsprechend höheren Wert führen würde als eine geringere Schädigung. Bei den vorliegenden Daten war es im Vergleich zu anderen Studien zu unterschiedlichen Krankheitsbildern zu einem relativ geringen Anstieg der Serumkonzentration des S100B gekommen und es ließ sich kein auch nur annähernd linearer Zusammenhang des Serumanstiegs mit der postoperativ neuen Funktionseinschränkung finden, sondern dieser schien mehr nach einem „On/Off-Prinzip“ zu funktionieren. Allerdings ist auch bei allen Operation von einem verhältnismäßig geringen iatrogen herbeigeführten, neuronalen Schaden auszugehen, bei keinem der eingeschlossenen Patienten ist postoperativ eine neue Tetra- oder Paraplegie aufgetreten.

Ebenfalls unbeantwortet bleibt die Frage, ob eventuell die S100B-Konzentration im Liquor cerebri prädiktiv aussagekräftiger wäre als die Serumkonzentration. Die Risiken einer für eine ordnungsgemäße Auswertung notwendigen mehrfach postoperativen Liquorpunktion nach mikrochirurgischer Tumorextirpation betrachteten wir jedoch als unangemessen hoch, um diesen Punkt mit in das Studiendesign aufzunehmen. Auch im klinischen Alltag wäre der diagnostische Aufwand zur mehrfachen postoperativen Bestimmung der Liquorkonzentration des S100B als Routineuntersuchung zu hoch.

## **Korrelation des intraoperativen Monitorings und des S100B**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des Monitorings und auch des S100B fällt als erstes auf, dass eine Verbindung aus einem komplikationslosen Monitoring und einem normwertigen S100B in allen Fällen mit einer positiven klinischen Entwicklung verbunden ist. Der Umkehrschluss ist nicht ganz so eindeutig, doch auch hier zeigt sich, dass bei 80% der 20 Patienten mit entweder einem S100B-Anstieg oder Komplikationen in mindestens einer Ableitung der evozierten Potentiale beziehungsweise sowohl einem Anstieg des Serumproteins als auch Schwierigkeiten im Monitoring ein negatives oder unverändert schlechtes Langzeitoutcome haben. Außerdem kam es bei 100% der Patienten mit negativer Entwicklung zu einem S100B-Anstieg, vier Patienten mit positivem Outcome hatten aber ebenfalls einen Anstieg des Proteins zu verzeichnen und in 3 Fällen war es mit Problemen in den EPs gekoppelt.

In der Sensitivität für die negative Entwicklung erweist sich das S100B mit 100% in dieser Studie als etwas stärker als das Monitoring, welches bei einem Patienten falsch negativ war. Um spezifisch den positiven Verlauf vorherzusagen, benötigt es für eine wirklich zu verlässige Aussage die Kombination aus dem Serummarker und den motorisch sowie sensibel evozierten Potentialen, da die Verbindung dieser Parameter in den vorliegenden Daten zu einer Spezifität von 100% geführt hat. Währenddessen liegen die Werte für die Spezifität des S100B-Spiegels und des Monitorings einzeln betrachtet nur bei 76,47% und 82,35%. In der Gruppe 2 mit unverändertem klinischen Outcome sind die Ergebnisse auch wieder bei geringer Fallzahl der Gruppe (N=6) schwer interpretierbar, bei 2/3 der Patienten kam es zum Proteinanstieg und bei der Hälfte zu einem schwierigen Monitoring, aber nur einmal waren diese beiden Faktoren miteinander verbunden, aber keinmal waren der Serumspiegel und das intraoperative Monitoring in Kombination ohne pathologischen Befund.

Die Kombination des Monitorings mit dem S100B-Spiegel scheint in den ersten postoperativen Tagen durchaus einen prädiktiven Wert zu haben. Diese Parameter ergänzen sich sehr gut, weil während des Monitorings intraoperativ noch Maßnahmen zur Begrenzung des iatrogenen Schadens eingeleitet werden können und der postoperative Verlauf des S100B-Gliaproteins möglicherweise Hinweise auf eine nur transiente oder doch persistierenden Schädigung geben kann. Die Korrelation zwischen Schweregrad der neu aufgetretenen Schädigung und dem Anstieg der Serumkonzentration bleibt zunächst ungeklärt. In der Studie war es insgesamt zu einem eher geringen Anstieg der Werte gekommen, aber neu aufgetretener Para- oder Tetraplegien hat es auch nicht gegeben. Ebenso bleibt die Aussagekraft der Liquorkonzentration des Markers unbekannt, weil eine mehrfache Lumbalpunktion unserer Meinung nach in keiner Relation zum Nutzen des zusätzlichen Informationsgewinns stand.

### **Klinisches Outcome und der Einfluss auf das alltägliche Leben**

Anhand des SF-36 Scores wurde versucht, einen Eindruck von den Einschränkungen in den alltäglichen Dingen des Lebens der Patienten im Langzeitoutcome zu bekommen. 27 Patienten erklärten sich bereit, diesen Score zum subjektiven Vergleich zwischen den Messpunkten M1 und M3, bestehend aus 36 Items, auszufüllen und die Ergebnisse für die acht Subskalen waren sehr interessant. Insgesamt lag der Durchschnittswert aller befragten Patienten für alle acht Skalen unter dem Durchschnitt der westdeutschen Normstichprobe. Allerdings betrug die Differenz bei den immer 0 bis 100 Punkte zählenden Skalen zum Beispiel bei der sozialen Funktionsfähigkeit nur 0,47 Punkte, während sie bei der körperliche Rollenfunktion, bei der es darum geht, inwieweit die eigenen Pläne oder Wünschen durch die körperliche Gesundheit in den letzten Wochen eingeschränkt wurden, 18,12 Punkte erreichte. In dieser Skala zeigen

sich auch Unterschiede in den einzelnen Untersuchungsgruppen. Die Gruppe 2 (N=5) nimmt, obwohl es objektiv zu keiner Verschlechterung gekommen ist, mit fast 28 Punkten Differenz zur Normalbevölkerung die Einschränkungen durch die Operation am intensivsten wahr. Im Vergleich dazu hat die Gruppe 1 eine Differenz von etwas mehr als 11 Punkten und die Gruppe 3 weist entsprechend des klinischen Verlaufes mit über 23 Punkten Differenz zur Normstichprobe große Defizite auf. Bei der subjektiven Beurteilung von Tätigkeiten mit alltagspraktischer Relevanz wie z. B. der Gehstrecke entsprechen die Ergebnisse der körperlichen Funktionsskala gut dem Outcome der einzelnen Subgruppen. Die Gruppe 1 schätzt sich nah an dem Normwert liegend ein. Auch die Gruppe 2 liegt nur knapp 2 Punkte unter der Gruppe 1 und etwas mehr als 6 Punkte unter der Vergleichsgruppe. Währenddessen besteht zwischen Gruppe 3 und der Normalbevölkerung eine Differenz von über 22 Punkten. Somit scheinen körperliche Einschränkungen durch den Eingriff vorhanden zu sein. Die soziale Funktionsfähigkeit scheint nur in der Gruppe 3 beeinträchtigt zu sein, während die anderen Untersuchungsgruppen in dieser Skala über dem Durchschnitt der Vergleichsgruppe liegen. Der Einfluss des Alters, anderer Erkrankungen und anderer äußerer Faktoren ist, auch wenn sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder Tumorphöhe gezeigt haben, zum Teil schwer zu beurteilen, weil je nach Interviewform und Auskunftsbereitschaft des Patienten unterschiedlich auf die Begleitumstände eingegangen werden konnte.

Interessant waren im Gegensatz zu den genannten negativen subjektiven Wahrnehmungen der körperlichen Gesundheit die Angaben zum psychischen Wohlbefinden, welches bei der Gruppe 3 knapp vier Punkte über dem Durchschnitt der Vergleichsgruppe lag, während die Gruppe 2 sechs Punkte und die Gruppe 1 einen Punkt weniger als der deutsche Durchschnitt erreichte. Auch in der emotionalen Rollenfunktion zeigte die Gruppe des schlechten Outcomes bessere Ergebnisse als die beiden anderen Untersuchungsgruppen und erreichte fast den Wert der

Vergleichsgruppe. Diese Gruppe blickte trotz der schlechtesten Werte in der Schmerzskala und der körperlichen Funktionsfähigkeit auch im Bezug auf die Gesundheitswahrnehmung mehr als 15 Punkte besser in die Zukunft als die Gruppe 2.

Keine postoperative Veränderung des Befundes hat sich in dem SF-36 sehr negativ auf die psychische Grundstimmung, das Selbstvertrauen und die persönliche Körperwahrnehmung sowie das Vertrauen in den Gesundheitszustand ausgewirkt. Trotzdem fühlt sich die Gruppe in ihrer sozialen Funktionsfähigkeit nicht eingeschränkt.

Bei der Gruppe 1 liegt die Annahme nahe, dass die Differenzen zur gesunden Vergleichsgruppe am geringsten sein müssten. Zum Teil trifft das auch zu, aber in der emotionalen Körperwahrnehmung und dem Selbstvertrauen besteht doch noch ein großer Unterschied zur Vergleichsgruppe. In den zwei zusammenfassenden Skalen der körperlichen Funktion und des psychischen Wohlbefindens zeigt sich aber deutlich, dass die Gruppe 1 im Gesamtergebnis mit der Normalbevölkerung vergleichbar ist, während die Gruppe 2 sowohl körperlich, aber vor allem im psychischen Wohlbefinden eindeutig sichtbare Defizite hat. Die Gruppe 3 hat trotz gravierender körperlicher Einschränkungen in der Skala des psychischen Wohlbefindens klar überdurchschnittliche Werte.

Einschränkend auf die Verwertbarkeit vor allem der Ergebnisse der Gruppe 2 wirkt sich natürlich wieder die Fallzahl aus. Trotzdem ist es eine interessante Beobachtung, dass sich keine Veränderung Befundes unabhängig vom Schweregrad, sowohl bei einer isolierten Hypästhesie an der Narbe und an einem Ohr als auch bei gravierenderen Befunden wie zum Beispiel einer Paraparese negativer auf das psychische Wohlbefinden auswirkt, als eine negative Entwicklung nach dem operativen Eingriff, während eine gute Entwicklung postoperativ, eventuell wieder zu einem psychisch ausgeglichenen Zustand führt. Die Gruppe 3 liegt mit 54,53 Punkten in der psychischen

Summenskala 4,5 Prozentpunkte über dem Durchschnitt der Vergleichsgruppe. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Forchheimer et al. in einer Studie über das Outcome nach Abschluss der Rehabilitationsphase bei 215 traumatischen Wirbelsäulenverletzungen [51]. Auch in dieser Studie zeigte die Gruppe in der psychischen Summenskala gute (53,5 Punkte) und in der körperlichen Summenskala weit unterdurchschnittliche Werte (33,5 Punkte). Post et al. haben im Gegensatz dazu bei Patienten mit thorakolumbalen Wirbelfrakturen im SF-36 keine signifikanten Unterschiede zur Normalbevölkerung entdeckt, haben aber auch das Patientenkollektiv selektiert und nur Patienten mit Typ A Frakturen ohne neurologische Ausfälle im Langzeitoutcome in die Studie aufgenommen [52]. Dem entspricht das Ergebnis, dass die Gruppe mit der neurologischen Befundverbesserung am nächsten an der Kontrollgruppe liegt.

## Zusammenfassung

---

In der vorliegenden prospektiven Studie in der neurochirurgischen Klinik an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main wurden Oktober 2001 bis August 2006 dreiunddreißig Patienten mit intraduralen Raumforderungen der zervikalen und thorakalen Wirbelsäule unter Betrachtung eines möglichen prädiktiven Wertes der Serumkonzentration des Gliaproteins S100B und des intraoperativen Monitorings untersucht.

Bei jedem Patienten erfolgte das intraoperative Monitoring mittels MEPs und SEPs, außerdem wurde prä- und mehrfach postoperativ die S100B-Serumkonzentration bestimmt. Anschließend wurden die Patienten mindestens 1 Jahr nach dem Eingriff in Bezug auf die noch bestehenden körperlichen Folgen sowie auch die Einschränkungen im alltäglichen Leben und im psychischen Wohlbefinden untersucht.

Der Zusammenhang zwischen dem neurologischen Langzeitoutcome, den Teilergebnissen im intraoperativen Monitoring und im postoperativen S100B-Verlauf zeigte sich deutlich und war statistisch signifikant. Die gemeinsame Betrachtung der Serumkonzentration des Gliaproteins und des IOM unterstrich diese Ergebnisse nochmals, die Spezifität für ein gutes Outcome bei unkompliziertem Monitoring und ausbleibenden Anstieg des S100B lag zum Beispiel bei 100%.

Auch in der Befragung zum alltäglichen Leben anhand des SF-36 zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem klinischen Outcome und den subjektiv aus Patientensicht geschilderten Problemen in der Bewältigung des Alltags. Interessanterweise korrelierte aber die psychische Summenskala des Scores nicht mit dem körperlichen Befund. Die Gruppe des schlechten Outcomes zeigte ein besseres psychisches Wohlbefinden als die Gruppe des guten Outcomes, die aber mit der Normstichprobe vergleichbare Ergebnisse erzielte.

## Summary

---

In this prospective study, carried out at the neurosurgical department of the Johann Wolfgang Goethe-University in Frankfurt am Main between October 2001 and August 2006, thirty-three patients with intradural tumors of the cervical and thoracic spine were examined. The main emphasis of the examination was laid on a potentially existing predictive power of the S100B-concentration in blood serum in combination with intraoperative monitoring results.

In all cases intraoperative monitoring consisted of motor and somatosensory evoked potentials (MEPs and SEPs), besides this, the serum concentration of S100B was determined once preoperatively and repeatedly during the first five postoperative days. Patients' clinical follow-up with a minimum of 12 months included a standardized questionnaire, physical examination and the assessment according to an extended JOA-score and SF-36 survey.

There was a significant statistical relation between the changes of intraoperative monitoring, the postoperative range of S100B and the neurological outcome after more than one year. Combining the results of monitoring and S100B concentration it became apparent that the specificity for a good outcome in case of an uncomplicated monitoring and a not increased S100B-level was 100%.

The SF-36 survey data nicely showed a link between the patients' subjective difficulties in activities of everyday life and clinical long term-outcome. Interestingly, the psychological sum-scale didn't correlate with the physical handicap. Surprisingly, the highest SF-36-scores were given by patients with bad physical outcome indicating good coping strategies. Patients with improved neurological symptoms after surgery scored comparable to those of the control group.

## Abkürzungsverzeichnis

---

|        |   |
|--------|---|
| ANOVA  | Analysis of variance                    |
| EP     | evoziertes Potential                    |
| G1-3   | Gruppe 1 – 3                            |
| IOM    | intraoperatives Monitoring              |
| ISI    | Interstimulusintervall                  |
| JOA    | Japanese Orthopaedic Association Score  |
| M1- 3  | Messpunkt 1- 3                          |
| MANOVA | multiple Analysis of variance           |
| MEP    | motorisch evoziertes Potential          |
| mMEP   | muskulär motorisch evoziertes Potential |
| SEP    | somatosensorisch evoziertes Potential   |
| SF-36  | Short Form-36 Health Survey             |
| sMEP   | spinal motorisch evoziertes Potential   |

## Abbildungsverzeichnis

---

|  |        |
|--|--------|
| Abbildung M 1 Art und Anzahl der Tumoren .....                                   | - 18 - |
| Abbildung M 2 Geschlechterverteilung und Tumorlokalisation .....                 | - 19 - |
| Abbildung M 3 das 10-20-EEG-System .....   | - 31 - |
| Abbildung M 4 Ableitung der SEPs und MEPs .....                                  | - 32 - |
|  |        |
| Abbildung E 1 Verlauf der S100B-Mittelwerte in den Gruppen 1-3.....              | - 47 - |
| Abbildung E 2 Boxplot der S100B -Werte der Gruppen 1-3.....                      | - 50 - |
| Abbildung E 3 Outcome und Monitoring .....                                       | - 53 - |
| Abbildung E 4 SEPs und sensibler Japanese Orthopaedic Association Score .....    | - 56 - |
| Abbildung E 5 MEPs und motorischer Japanese Orthopaedic Association Score.....   | - 60 - |
| Abbildung E 6 Outcome, IOM S100B.....  | - 64 - |
| Abbildung E 7 Subskalen des SF-36 im Vergleich zu den USA (USA = Nulllinie)..... | - 71 - |
| Abbildung E 8 körperliche und psychische Summenskala .....                       | - 73 - |

## Tabellenverzeichnis

---

|  |        |
|--|--------|
| Tabelle M 1 Studienaufbau .....  | - 20 - |
| Tabelle M 2 Untersuchungsprotokoll .....   | - 22 - |
| Tabelle M 3 JOA nach Benzel et al. inklusive Ergänzung.....  | - 23 - |
| Tabelle M 4 motorisch evozierte Potentiale (entnommen aus intraoperatives<br>Monitoring, Szelényi in Siebner et al., 2007) ..... | - 30 - |
|  |        |
| Tabelle E 1 Übersicht .....  | - 42 - |
| Tabelle E 2 Durchschnittswerte des S100B-Verlaufs der Gesamtstichprobe .....   | - 45 - |
| Tabelle E 3 Mittelwerte des S100B am 2. und 3. postoperativen Tag für die Gruppen<br>1-3.....                                    | - 48 - |
| Tabelle E 4 SEPs und Outcome .....   | - 55 - |
| Tabelle E 5 SEPs und der sensible Japanese Orthopaedic Association Score .....   | - 58 - |
| Tabelle E 6 MEPs und das klinische Outcome .....   | - 60 - |
| Tabelle E 7 Langzeitoutcome, Monitoring, S100B.....  | - 63 - |
| Tabelle E 8 Durchschnittswerte SF-36.....  | - 70 - |

## Literaturverzeichnis

---

1. Trappe, AE; Frank, AM; Grosu, AL; Hiller, E; Jaksche, H; Meyer, TE; Weinzierl, FX  
Primäre Tumoren des Rückenmarks. In:Tonn J, Kreth FW (eds) (2004) Hirntumoren  
und primäre Tumoren des Rückenmarks, 2nd edn. Zuckschwerdt, München [i.e. ]  
Germering ; Wien ; New York
2. Greenberg MS (1997) Handbook of neurosurgery, 4th edn. Greenberg Graphics,  
Lakeland, Fla
3. Payer M (2008) Spinale Tumoren. Teil 2: Intradual-extramedulläre Tumoren.  
Schweiz Medical Forum(39): 729–733
4. Mekni A, Kourda J, Chelly I, Ferchichi L, Bellil K, Hammouda KB, Kchir N, Zitouna M,  
Khaldi M, Haouet S (2008) Hemangiopericytoma in the central nervous system. A  
study of eight cases. Neurochirurgie 54(1): 15–20
5. Payer M (2008) Spinale Tumoren. Teil 1: Intramedulläre Tumoren. Schweiz Medical  
Forum(38): 705–709
6. Deutsch H, Jallo GI, Faktorovich A, Epstein F (2000) Spinal intramedullary  
cavernoma: clinical presentation and surgical outcome. J. Neurosurg. 93(1): 65–70
7. Stoffel M, Rothörl R, Zausinger S, Muacevic A, Astner S, Meyer B Spinale Tumoren  
einschließlich Metastasen. In: Tonn J, Kreth FW, Goldbrunner R. et al. (eds) (2007)  
Hirntumoren und spinale Tumoren. [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und  
Nachsorge], 3rd edn. Zuckschwerdt, München [i.e.] Germering [u.a.]
8. Kothbauer KF (2008) Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Spinal Cord  
Surgery. European Neurological Review 3(1): 56–58

9. Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ (1998) Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurg Focus* 4(5)
10. Vries J de, Snels SEA, Menovsky T, Lemmens WAJG, Reus H de, Lamers KJB, Grotenhuis JA (2003) Peri-operative levels of s-100 protein in serum: marker for surgical manipulation and postoperative complications. *Minim Invasive Neurosurg* 46(1): 33–36
11. Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, Boviatsis E, Kouyialis A, Protopappa D, Sakas DE (2005) Serum S-100B as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery. *Clin. Chem.* 51(1): 202–207
12. Marquardt G, Setzer M, Seifert V (2004) Protein S-100b for individual prediction of functional outcome in spinal epidural empyema. *Spine* 29(1): 59–62
13. Benzel EC, Lancon J, Kesterson L, Hadden T (1991) Cervical laminectomy and dentate ligament section for cervical spondylotic myelopathy. *J Spinal Disord* 4(3): 286–295
14. Japanese Orthopaedic Association (1976) Japanese Orthopaedic Association scoring system for cervical spondylotic myelopathy (in Japanese). *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*(50): 18–19
15. Hirabayashi K, Miyakawa J, Satomi K, Maruyama T, Wakano K (1981) Operative results and postoperative progression of ossification among patients with ossification of cervical posterior longitudinal ligament. *Spine* 6(4): 354–364

16. Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Yonenobu K, Wada E, Tanaka T, Hirota Y (2008) Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): part 4. Establishment of equations for severity scores. Subcommittee on low back pain and cervical myelopathy, evaluation of the clinical outcome committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 13(1): 25–31
17. Dawson GD (1947) Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 10(3): 134–140
18. Vogel P (2001) *Kursbuch Klinische Neurophysiologie. EMG - ENG - evozierte Potentiale.* Thieme, Stuttgart [u.a.]
19. Tamaki T, Kubota S (2007) History of the development of intraoperative spinal cord monitoring. *Eur Spine J.* 16(2): 140–146
20. Keim HA, Hajdu M, Gonzalez EG, Brand L, Balasubramanian E (1985) Somatosensory evoked potentials as an aid in the diagnosis and intraoperative management of spinal stenosis. *Spine* 10(4): 338–344
21. Whittle IR, Johnston IH, Besser M (1986) Intra-operative recording of cortical somatosensory evoked potentials as a method of spinal cord monitoring during spinal surgery. *Aust N Z J Surg* 56(4): 309–317
22. Gepstein R, Brown MD (1989) Somatosensory-evoked potentials in lumbar nerve root decompression. *Clin. Orthop. Relat. Res.*(245): 69–71

23. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J (1993) Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery* 32(2): 219–226
24. Patton HD, Amassian VE (1954) Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. Neurophysiol.* 17(4): 345–363
25. Deletis V, Isgum V, Amassian VE (2001) Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 1. Recovery time of corticospinal tract direct waves elicited by pairs of transcranial electrical stimuli. *Clin Neurophysiol* 112(3): 438–444
26. Deletis V, Rodi Z, Amassian VE (2001) Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 2. Relationship between epidurally and muscle recorded MEPs in man. *Clin Neurophysiol* 112(3): 445–452
27. Deletis V, Sala F (2008) Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. *Clin Neurophysiol* 119(2): 248–264
28. Jasper H (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 10(2): 371–375
29. Fischer A (2003) Elektroenzephalogramm und somatosensorisch evozierte Potentiale im Rahmen von Inhalationsnarkosen bei gynäkologischen Patientinnen: Desfluran und Isofluran im Vergleich
30. Szelényi, A. Intraoperatives Monitoring/Intensivmedizin. In: Siebner HR, Ziemann U (eds) (2007) *Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation.* Springer Medizin, Heidelberg

31. Novak K, Camargo AB de, Neuwirth M, Kothbauer K, Amassian VE, Deletis V (2004) The refractory period of fast conducting corticospinal tract axons in man and its implications for intraoperative monitoring of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 115(8): 1931–1941
32. Deletis V (1993) Intraoperative monitoring of the functional integrity of the motor pathways. *Adv Neurol* 63: 201–214
33. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS (2006) Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem. J.* 396(2): 201–214
34. Mori T, Asano T, Town T (2010) Targeting S100B in Cerebral Ischemia and in Alzheimer's Disease. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010. [Online]
35. Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejean L, Colonne C, Boch AL, Al Hawari M, Abdenour L, Puybasset L (2008) S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit. Care Med.* 36(8): 2267–2273
36. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M (1997) S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 28(10): 1956–1960
37. Marquardt G, Setzer M, Seifert V (2004) Protein S-100b as serum marker for prediction of functional outcome in metastatic spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 146(5): 449–452
38. Bullinger M, Kirchberger I (1998) Der SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen

39. Eggspuehler A, Sutter MA, Grob D, Jeszensky D, Porchet F, Dvorak J (2007) Multimodal intraoperative monitoring (MIOM) during cervical spine surgical procedures in 246 patients. *Eur Spine J* 16(2): 209–215.
40. Eggspuehler A, Sutter MA, Grob D, Jeszensky D, Porchet F, Dvorak J (2007) Multimodal intraoperative monitoring (MIOM) during surgical decompression of thoracic spinal stenosis in 36 patients. *Eur Spine J* 16(2): 216–220
41. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LEA, Sherman JE (1995) Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96(1): 6–11
42. Kothbauer KF (2007) Intraoperative neurophysiologic monitoring for intramedullary spinal-cord tumor surgery. *Neurophysiol Clin* 37(6): 407–414
43. Kelleher MO, Tan G, Sarjeant R, Fehlings MG (2008) Predictive value of intraoperative neurophysiological monitoring during cervical spine surgery: a prospective analysis of 1055 consecutive patients. *J Neurosurg Spine* 8(3): 215–221.
44. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Gartwaite J, Sherwood RA (1997) Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann. Clin. Biochem.* 34(4): 366–370
45. Brouns R, Vil B de, Cras P, De Surgeloose D, Marien P, De Deyn PP (2010) Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin. Chem.* 56(3): 451–458

46. Dassan P, Keir G, Brown MM (2009) Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. *Cerebrovasc. Dis.* 27(3): 295–302
47. Petzold A, Michel P, Stock M, Schluep M (2008) Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 17(4): 196–203
48. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TMJC, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, Edwards M, Rosmalen CF, Vissers JL (2010) GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology* 75(20): 1786–1793
49. Undén J, Romner B (2010) Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil* 25(4): 228–240
50. Marquardt G, Setzer M, Szelenyi A, Seifert V, Gerlach R (2009) Prognostic relevance of serial S100b and NSE serum measurements in patients with spinal intradural lesions. *Neurol. Res.* 31(3): 265–269
51. Forchheimer M, McAweeney M, Tate DG (2004) Use of the SF-36 among persons with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 83(5): 390–395
52. Post RB, Keizer HJE, Leferink VJM, van der Sluis, CK (2006) Functional outcome 5 years after non-operative treatment of type A spinal fractures. *Eur Spine J* 15(4): 472–478

## Danksagung

---

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mir bei der Durchführung meiner Dissertation behilflich waren, insbesondere:

Frau Prof. Andrea Szelényi für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung und die kritische Auseinandersetzung mit der Arbeit.

Meiner Schwester Elisabeth für die Hilfe bei der Erstellung des Plans zur statistischen Auswertung der Daten.

Und meinen Eltern unter anderem für die Zurverfügungstellung des Autos, ohne welches die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem danke ich Barbara van Essen und Claudia Galle für das Modell Sitzen zur Erstellung von 2 Graphiken des vorliegenden Manuskriptes und zuletzt möchte ich den medizinisch technischen Assistentinnen in der Klinikambulanz meinen Dank für die stets gute Zusammenarbeit aussprechen.

## Schriftliche Erklärung

---

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Korrelation des Serummarkers S100B und des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings mit dem klinischen Verlauf bei intraduralen Tumoren

in der Klinik für Neurochirurgie des Zentrums für Neurologie und Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Andrea Szelényi

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden zum Teil in folgender Form veröffentlicht:

Autoren: Heukamp C; Szelényi A; Seifert V; Marquardt G

Titel: Is S100b an additional marker for long-term outcome in intradural spinal cord surgery? - S100b als zusätzlicher Marker zur Prognose des Langzeitverlaufs nach intraduralen spinalen Tumoroperationen

Vortrag auf der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie am 29.04.2007 in Leipzig, Abstract:

<http://www.egms.de/static/en/meetings/dgnc2007/07dgnc220.shtml>

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)