

Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinikum rechts der Isar, Neurochirurgische
Klinik und Poliklinik

Einfluss intraoperativer hämodynamischer Parameter auf das Volumen perioperativer Infarkte und
das Überleben bei Glioblastompatienten

Felicitas Theresa Wiedenmann

Vorname und Name

Vollständiger Abdruck der von

der Fakultät für Medizin

der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades

eines Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. Jens Gempt

2. apl. Prof. Dr. Bettina E. Jungwirth

3.

Die Dissertation wurde am 08.08.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die
Fakultät für Medizin am 19.02.2019 angenommen.



Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München

Einfluss intraoperativer hämodynamischer Parameter auf das Volumen perioperativer Infarkte
und das Überleben bei Glioblastompatienten

Felicitas Wiedenmann

INHALTSVERZEICHNIS

1 Abkürzungsverzeichnis	3
2 Einleitung.....	5
2.1 Gliome.....	5
2.1.1 Übersicht neuroepithelialer Gliome	5
2.1.2 Glioblastom	7
2.2 Hämodynamik.....	7
2.3 Anästhesie.....	8
2.4 Einflussnahme auf hämodynamische Parameter und Blutdruckwerte	9
2.4.1 Blutdruckwerte.....	10
2.4.2 Flüssigkeitsbilanz.....	10
2.5 Perioperative Infarkte	11
2.6 Immunhistochemische Marker.....	12
2.6.1 Mutation des Isocitratdehydrogenase Gens	12
2.6.2 O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Methylierungsstatus	13
2.7 Bildgebung	14
2.8 Zielsetzung	15
3 Methodik.....	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Datenakquirierung.....	16
3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung	16
3.2.2 Operation.....	17
3.2.3 Bildgebung mittels MRT.....	17
3.2.4 Histopathologie und Immunhistochemie.....	19
3.2.5 Anästhesie und Aufwachraum	19
3.2.6 Hämodynamische Parameter	19
3.2.7 Elektronische Datenverarbeitung.....	21
3.3 Datenanalyse.....	21
3.3.1 Bildanalyse	21
3.3.2 Statistische Analyse	22
3.4 Ethikvotum	22
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Studienpopulation	23
4.2 Postoperative Ischämie.....	25
4.3 Korrelationen zwischen den intra- und postoperativen hämodynamischen Parametern, den Blutdruckwerten und dem Infarktvolumen	26
4.4 Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Glioblastompatienten ..	31
5 Diskussion	33
5.1 Blutdruckwerte und Infarktvolumen	33
5.2 Flüssigkeitsbilanz und Infarktvolumen	35
5.3 Operationsdauer und Infarktvolumen.....	36
5.4 Weitere hämodynamische Parameter	37
5.5 Gesamtüberleben.....	39
5.6 Limitationen.....	40
6 Zusammenfassung und Ausblick	41

7	Abbildungsverzeichnis	42
8	Tabellenverzeichnis.....	43
9	Literaturverzeichnis.....	44
10	Danksagung	51

1 Abkürzungsverzeichnis

3D MPRage	Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
AWR	Aufwachraum
cm ³	Kubikcentimeter
dRR	Diastolischer Blutdruck
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
etCO ₂	Endtidales Kohlenstoffdioxid
FDR	False Discovery Rate
FFE	Fast Field Echo
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HbK	Hämoglobinkonzentration
HES	Hydroxyäthylstärke
HF	Herzfrequenz
IDH	Isocitratdehydrogenase
intraOP	Intraoperativ
IQR	Interquartilenabstand
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
Krit.	Kritisch
MAD	Mittlerer Arterieller Blutdruck

MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm ³	Kubikmillimeter
MRI	München rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
Mttl.	Mittlerer
NOS	Not otherwise specified
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
präOP	Präoperativ
postOP	Postoperativ
RQ	Risikoquotient
SD	Standardabweichung
SE	Spin echo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sRR	Systolischer Blutdruck
TE	Echo time
TR	Repetition time
w	Weighted
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Einleitung

2.1 Gliome

2.1.1 Übersicht neuroepithelialer Gliome

Der Begriff Gliom beschreibt Hirntumore des zentralen Nervensystems. Gliome entstehen aus Gliazellen, dem Stütz- und Nährgewebe der Nervenzellen. Ihr Anteil an den intrakraniellen Tumoren beträgt 70% (Ohgaki, 2005).

In der Klassifikation der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2016 werden 17 Klassifikationen von Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) beschrieben (Louis, 2016).

Abbildung 1: Klassifikation der ZNS-Tumoren nach der WHO



Einteilung nach (Louis, 2016)

Das Glioblastom, ein Tumor aus der Gruppe der diffusen astrozytären und oligodendroglialen Tumoren, kann nach molekularen Parametern weiter differenziert werden:

- Glioblastom, IDH Wildtyp
 - Riesenzellglioblastom
 - Gliosarkom
 - Epitheloides Glioblastom
- Glioblastom, IDH Mutation
- Glioblastom, NOS

Die zwei häufigsten Formen, das IDH Wildtyp Glioblastom und IDH Mutation Glioblastom, werden in der folgenden Tabelle näher dargestellt.

Tabelle 1: Merkmale IDH Wildtyp Glioblastom und IDH Mutation Glioblastom

	IDH Wildtyp Glioblastom	IDH Mutation Glioblastom
Vorläuferläsion	Entwicklung de novo	Diffuses Astrozytom, Anaplastisches Astrozytom
Anteil an Glioblastomen	~ 90%	~ 10%
Alter bei Erstdiagnose	~ 62 Jahre	~ 44 Jahre
Gesamtüberleben mit:		
Operation und Strahlentherapie	9,9 Monate	24 Monate
Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie	15 Monate	31 Monate
EGFR Amplifikation	35%	selten

Einteilung nach (Louis, 2016)

Basierend auf histologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Tumormerkmalen werden Tumore des ZNS von der WHO in die Grade I bis IV eingeteilt (Louis, 2016).

Tabelle 2: Einteilung von Tumoren in WHO Grad I-IV

WHO Grad	Eigenschaften	Beispiele
I	benigne hochdifferenziert, extrem langsames Wachstum, gute Prognose	Pilozytisches Astrozytom, Subependymom
II	semibenigne hochdifferenziert, langsames Wachstum, gute Prognose	Diffuses Astrozytom, Pleomorphes Xanthoastrozytom
III	semimaligne wenig differenziert, schnelles Wachstum, ungünstige Prognose	Anaplastisches Astrozytom, Anaplastisches Ependymom
IV	maligne undifferenziert, sehr schnelles Wachstum, sehr ungünstige Prognose	Glioblastom, Diffuses Mittellinien-Gliom (H3-K27M mutiert)

Einteilung nach (Louis, 2016)

Das Glioblastom ist hier in Kategorie IV zu finden und wird durch eine sehr ungünstige Prognose und schnelles undifferenziertes Wachstum charakterisiert.

Die Einteilung des Tumors nach der WHO Klassifikation ist jedoch nur eine Komponente unter einer Vielzahl von Kriterien, welche die Prognose eines Hirntumors beeinflussen. Weitere wichtige Faktoren sind die Tumorlokalisierung, die Möglichkeit einer kompletten neurochirurgischen Entfernung, das Ansprechen des Tumors auf Strahlen- und Chemotherapie sowie das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten.

2.1.2 Glioblastom

In unserer Studie wurden Patienten mit Glioblastom (WHO Grad IV) untersucht.

Das Glioblastom ist der häufigste bösartige Gehirntumor und tritt im Durchschnitt im Alter von 64 Jahren auf (Thakkar, 2014).

Anatomisch finden sich Glioblastome hauptsächlich in den vorderen subkortikalen Strukturen des Gehirns, vor allem dem Frontal- und Temporallappen (Larjavaara, 2007), können jedoch auch an allen weiteren Lokalisationen vorkommen. Glioblastome breiten sich bevorzugt entlang der kondensierten weißen Substanz, wie sie in der Pyramidenbahn oder dem Corpus Callosum zu finden ist, aus. Ausbreitungen über die Kommissurenbahnen können zu dem so genannten Schmetterlingsgliom führen, welches die kontralaterale Hemisphäre miteinbezieht. Glioblastome beinhalten selten die Hirnhäute (Rees, 1996).

Der aktuelle Goldstandard ist die Resektion unter Schonung wichtiger Funktionen wie der Sprache und Motorik oder eine Biopsie, falls eine Resektion nicht möglich ist. Es folgt eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und eine begleitende sowie erhaltende Chemotherapie mit 6 Zyklen Temozolomid. Diese Therapie wird als Stupp-Schema bezeichnet (Stupp, 2009). Die momentane Studienlage befürwortet eine Chemotherapie mit Temozolomid (Johnson, 2012).

Die neurochirurgische Operation zur Tumorreduktion kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Eine intraoperative Identifikation der Tumorzellen mit 5-Aminolävulinsäure Fluoreszenz führt zu einer höheren Rate kompletter Resektionen, was sich für die Patienten in der Nachkontrolle in einem größeren progressionsfreien Intervall auswirkt (Stummer, 2006). Eine weitere Studie zeigt, dass das Gesamtüberleben mit dem Resektionsausmaß korreliert (Bette, 2018; Stummer, 2008). Das Resektionsausmaß ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor. Da einzelne Tumorzellen das gesunde Gehirngewebe infiltrativ durchwandern ist eine vollständige Tumorresektion jedoch nicht möglich und Rezidive treten auf. Eine endgültige Heilung ist derzeit nicht erreichbar.

Die mittlere Überlebenszeit von Glioblastompatienten beträgt etwa 12 Monate. 3-5% der Patienten überleben mehr als 3 Jahre, sie werden als Langzeitüberlebende bezeichnet (Johnson, 2012; Krex, 2007).

2.2 Hämodynamik

Die Hämodynamik beschreibt die Lehre der Strömungsmechanik des Blutes. Hierbei werden verschiedene Parameter betrachtet: u.a. die Herzfrequenz (HF), der Blutdruck, intravaskuläre Blutdruckwerte und das Herzzeitvolumen (Hollenberg, 2013).

Durch Veränderungen dieser Parameter wird die Durchblutung des Körpers bzw. der einzelnen Organe so eingestellt, dass deren Bedarf möglichst optimal gedeckt wird. Die Steuerung erfolgt durch das vegetative Nervensystem und das endokrine System.

Das Ziel einer Überwachung hämodynamischer Parameter ist somit eine adäquate Gewebeperfusion sicherzustellen (Bigatello, 2002).

Bei Patienten, die am Gehirn operiert werden, führt man eine enge intra- wie postoperative Überwachung durch, um übermäßige Schwankungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz zu vermeiden.

Jüngste Studien zeigen, dass Hypotonie bei vaskulären und nicht-kardialen Operationen ein Risikofaktor für Myokardschädigungen ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine intraoperative Überwachung des Blutdruckes und der hämodynamischen Parameter bei diesen Patienten von großer Bedeutung ist (Hallqvist, 2016; van Waes, 2016).

Es stellt sich die Frage, inwieweit hämodynamische Parameter eine direkte Auswirkung auf die Perfusion des Operationsgebietes haben und bei Gehirnoperationen perioperative Infarkte beeinflussen bzw. auslösen. Hierzu gibt es bislang noch keine Studien.

2.3 Anästhesie

In der modernen Anästhesie hat das Hypnotikum Propofol andere intravenöse Hypnotika wie Barbiturate oder Etomidat auf Grund eines besseren Nebenwirkungsprofils verdrängt. Die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol gewährleisten eine schnelle Aufwachzeit und Erholung psychomotorischer Funktionen.

Propofol eignet sich zur Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung und führt dosisabhängig zu Sedierung und Bewusstlosigkeit sowie Amnesie. Propofol wird intravenös kontinuierlich über Spritzenpumpen appliziert.

Auch Opioide wie Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil werden zu Narkosezwecken eingesetzt. Der Opioideffekt wirkt über den μ -Rezeptor und führt zu ausgeprägter Analgesie und Atemdepression. Remifentanil zeichnet sich durch seine gute Steuerbarkeit aus. Die Induktion von Amnesie und Hypnose kann selbst durch hochdosierte Opioidgaben nicht sicher erreicht werden.

Nach institutionellen Standards werden Hypnotika und Opioide kombiniert eingesetzt, Variationen auf Grund spezieller Erkrankungen und Eingriffe sind möglich.

Die Einleitung der Allgemeinnarkose erfolgt in aller Regel intravenös. Die Narkoseführung für intrakranielle Eingriffe erfolgt ebenfalls über die intravenöse kontinuierliche Zufuhr von Propofol und Remifentanil. Dies hat neben den positiven Auswirkungen auf den cerebralen Metabolismus und intrakraniellen Druck den Vorteil, dass die intraoperative Ableitung von evozierten Potentialen auch in tiefer Narkose möglich ist. Bei Glioblastom Operationen wird eine orotracheale Intubation durchgeführt. Nach Intubation werden ein zentraler Venenkatheter und ein arterieller Zugang gelegt. Die Extubation erfolgt bei ausreichender Spontanatmung, Rückkehr der Schutzreflexe und Kontaktfähigkeit. Es folgt eine Überwachung im Aufwachraum durch das Anästhesiepersonal.

Die Anästhesie in der Neurochirurgie bringt einige Besonderheiten mit sich. Anästhetika verändern den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss und den zerebralen Sauerstoffverbrauch.

Der zerebrale Blutfluss ist autoreguliert und bleibt bei einem zerebralen Perfusionsdruck von 50-150 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) konstant. Außerhalb der Autoregulationsgrenzen sowie bei einer Schädigung dieses regulativen Mechanismus (z.B. verursacht durch Trauma, vaskuläre Läsionen oder Raumforderungen des Gehirns), folgt der zerebrale Blutfluss passiv dem zerebralen Perfusionsdruck. Therapieziel bei aufgehobener Autoregulation ist ein zerebraler Perfusionsdruck von 60-70 mmHg. Eine Hypokapnie führt zu Vasokonstriktion und einem verminderten zerebralen Blutvolumen, eine Hyperkapnie zu Vasodilatation und einem erhöhten zerebralen Blutvolumen. Eine Hypoxie resultiert in einer Steigerung des zerebralen Blutflusses.

Durch die Gabe von Osmodiuretika diffundiert Wasser aus dem Interstitium in den intravasalen Raum und führt so zu einer Senkung des intrakraniellen Druckes. Als Osmodiuretikum wird meist Mannitol verwendet.

Das Glukokortikoid Dexamethason wird zur antiödematösen Therapie bei intrakraniellen Operationen und perifokalen Ödemen eingesetzt.

Zum Ersatz von Flüssigkeitsverlusten (durch Diurese, Perspiratio insensibilis, Blutverlusten) wird isotonische Ringer-Laktat-Lösung zugeführt. Größere Blutverluste werden durch die Gabe von kolloidalen Lösungen wie Hydroxyäthylstärke (HES) oder Gelantinen (z.B. Gelafundin) ausgeglichen (Bause, 2011).

2.4 Einflussnahme auf hämodynamische Parameter und Blutdruckwerte

Hämodynamische Parameter und Blutdruckwerte lassen sich durch eine enge anästhesiologische Überwachung analysieren. Im Folgenden werden mögliche Abweichungen von Blutdruckwerten und der Flüssigkeitsbilanz aufgeführt und Möglichkeiten aufgezeigt, diese Parameter durch Gabe von Pharmaka in eine gewünschte Richtung zu beeinflussen.

Die Normwerte für die verschiedenen Parameter unterliegen auf Grund des Alters, des Geschlechtes und des Gesundheitszustandes der einzelnen Patienten großen Variationen. Auch die zu verabreichende Medikation im Hinblick auf eine Beeinflussung der einzelnen Parameter ist, um gleichzeitig eine sichere und sinnvolle anästhesiologische Betreuung zu verwirklichen, stark vom Allgemeinzustand des Patienten und dessen präoperativer Medikamenteneinnahme abhängig. Auch die Tumorlokalisation und Operationsmethode haben einen Einfluss auf die Manipulationsmöglichkeiten hämodynamischer Parameter und der Blutdruckwerte.

Die Veränderung der hämodynamischen Parameter und Blutdruckwerte ist durch die unter Punkt 0 und 2.4.2 aufgeführten Pharmaka möglich. Die einzelnen Parameter können, wie unter Absatz 2.2 aufgeführt, Auswirkungen auf das Operationsergebnis haben. Somit ist eine Beeinflussung dieser Faktoren bedeutsam und kann zielorientiert eingesetzt werden.

2.4.1 Blutdruckwerte

Eine intraoperative Hypotonie wird häufig als 20%ige Abnahme des ursprünglichen systolischen Blutdruckes definiert (Lonjaret, 2014).

Die Behandlung einer intraoperativen Hypotonie sollte einem kausalen Ansatz folgen und somit ist es wichtig, den zu Grunde liegenden pathophysiologischen Prozess zu bestimmen. Mögliche Faktoren sind die Wirkung der Anästhetika, eine Hypovolämie, die Lagerung des Patienten, die chirurgische Technik, die kardiale Ätiologie, die Wirkung der mechanischen Beatmung oder intraoperative Komplikationen wie zum Beispiel eine Anaphylaxie. Eine Analyse des Schweregrads der Hypotonie, die mit der Hypotonie assoziierten Krankheitserscheinungen und die Wirkung der initialen Therapie sind wichtig, um eine adäquate Behandlung einzuleiten. Nach Narkoseeinleitung wird eine Hypotonie hauptsächlich mit der Wirkung der Anästhetika und dem Beginn der mechanischen Beatmung verbunden. Während der Operation kann eine Hypotonie mit einer Hypovolämie, hohen Dosen an Anästhetika und einer Herzinsuffizienz verknüpft werden. Kurzwirksame Vasopressoren werden verwendet, um die angestrebten Blutdruckwerte zu erreichen (Lonjaret, 2014). Folgende Medikamente kommen häufig zum Einsatz: Noradrenalin, Phenylephrin, Dopamin, Adrenalin und Vasopressin (Ferguson-Myrthil, 2012)

Eine intraoperative Hypertonie wird als systolischer Blutdruck größer 180 mmHg (Reich, 2002) und diastolischer Blutdruck größer 120 mmHg (Desai, 2009) definiert.

Eine perioperative Hypertonie kann während der Einleitung der Narkose auftreten, vor allem wenn keine Opioid-Analgetika verwendet werden.

Lidocain, Fentanyl und Esmolol können während der trachealen Intubation effektiv den Blutdruck steuern (Helfman, 1991). Während der Operation wird ein hoher Blutdruck hauptsächlich mit einer akuten schmerzinduzierten sympathischen Stimulation in Verbindung gebracht (Varon, 2008). In der gegenwärtigen Praxis ist es oft ausreichend die Narkosetiefe zu erhöhen, um den intraoperativen Bluthochdruck zu korrigieren. Wenn trotz Narkosevertiefung immer noch hypertensive Blutdruckwerte vorliegen sind kurzwirksame Antihypertensiva indiziert (Lonjaret, 2014). Nitroglycerin, Urapidil und Clonidin sind nach heutigem Wissenstand zur Senkung einer perioperativen Hypertonie zu empfehlen (Vuylsteke, 2011).

2.4.2 Flüssigkeitsbilanz

Eine negative Flüssigkeitsbilanz entsteht durch intraoperative Blut- und Flüssigkeitsverluste (z.B. induzierte Diurese durch Osmodiuretika). Zudem folgen auf chirurgische Eingriffe, die der Körper als Stress empfindet, physiologische Reaktionen, welche erhebliche Auswirkungen auf den perioperativen Flüssigkeitshaushalt haben.

Viele Patienten sind auf Grund längeren Fastens, wegen der Verwendung von Abführmitteln oder einer Diuretika-Therapie dehydriert. Daher ist eine allgemeine Tendenz zur Hypovolämie zu beobachten, welche zu Durst und Vasopressin Sekretion führt. Die wichtigste Reaktion auf eine Anästhesie und Chirurgie in der perioperativen Phase ist die Natrium- und Wasserretention.

Im Allgemeinen korreliert die Tendenz, Wasser zurückzuhalten, unmittelbar mit dem Ausmaß der Operation. Eine Reihe von Faktoren kann zu diesem Phänomen beitragen: die Wirkungen der Anästhetika auf die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate, die Auswirkungen einer intraoperativen Hypotonie oder Hypovolämie auf die Nierenfunktion, ein erhöhter Sympathikotonus und zirkulierende Katecholamine, welche eine renale Vasokonstriktion begünstigen, ein erhöhter Plasmakortisol und Aldosteron Spiegel als Reaktion auf die Belastungen der Operation und eine erhöhte Spiegel des antidiuretischen Hormons. Änderungen in der Porosität der Kapillarmembran treten während der Operation im Wesentlichen aufgrund der Zytokin vermittelten Reaktionen auf Gewebeverletzungen und Bakteriämie auf. Trotz einer erheblichen Steigerung der Lymphdrainage sammelt sich Flüssigkeit in zuvor "trockenen" Geweben. In dieser Situation ist eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr erforderlich um das Kreislaufvolumen und eine ausreichende Organperfusion aufrechtzuerhalten (Rassam, 2005).

Die Art der Substitution akuter Blutverluste hängt vom Ausmaß des Blutverlustes ab.

Tabelle 3: Blutverluste

Prozentualer Verlust	Substitutionslösung
Bis 15%	Vollektrolytlösung
Bis 30%	Vollektrolytlösung und künstliche Kolloide
Bis 40%	Vollektrolytlösung, künstliche Kolloide und Sauerstoffträger (Erythrozytenkonzentrate)
Über 70%	Vollektrolytlösung, künstliche Kolloide, Sauerstoffträger (Erythrozytenkonzentrate) und Gerinnungsfaktoren (Gefrorenes Frischplasma, Thrombozyten, Einzelfaktoren)

Einteilung nach (Bause, 2011)

Bei elektiven Gehirntumoroperationen am Recht der Isar kommt es im Regelfall nicht zu größeren Blutverlusten. Somit ist eine Substitution mit einer Vollektrolytlösung, überwiegend mit isotoner Ringer Laktat Lösung, ausreichend. Bei größeren Blutverlusten werden onkotisch wirksame Substanzen wie künstliche Kolloide (HES und Gelafundin) verabreicht (Bause, 2011).

2.5 Perioperative Infarkte

Perioperative Infarkte treten in etwa 30-80% der Fälle bei Gehirntumoroperationen auf und werden mit postoperativen neurologischen Defiziten und einer Beeinträchtigung der funktionellen Unabhängigkeit assoziiert (Gempt, 2013a; Gempt, 2013b; Gempt, 2013c; Jakola, 2014).

Andere Studien zeigen, dass postoperativ erworbene Defizite mit dem Gesamtüberleben korrelieren und dass eine perioperative Ischämie zu Hypoxie-vermitteltem Tumorwachstum führen kann (McGirt, 2009; Thiepold, 2015).

Eine weitere Studie bestätigt, dass das Infarktvolumen mit dem Gesamtüberleben korreliert und zeigt, dass das Infarktvolumen als unabhängiger prognostischer Faktor eine hohe Gewichtung im weiteren Krankheitsverlauf hat (Bette, 2016).

Die Prävention perioperativer Infarkte ist somit für die funktionelle Unabhängigkeit und die Prognose der Patienten sehr wichtig.

2.6 Immunhistochemische Marker

Die Immunhistochemie detektiert Antigene (z.B. Proteine) in Zellen eines Gewebes mit Hilfe von Antikörpern. Immunhistochemische Färbungen werden bei der Diagnose abnormaler Zellen, wie sie in Tumoren gefunden werden, eingesetzt. Spezifische molekulare Marker sind für bestimmte zelluläre Ereignisse charakteristisch, beispielsweise die Proliferation oder die Apoptose.

Im Jahr 2010 wurden vier Subtypen von Glioblastomen durch molekulargenetische Analysen definiert: das klassische, proneurale, mesenchymale und neuronale Glioblastom. Glioblastome können auch durch immunhistochemische Verfahren (z.B. Bewertung der Expression der Proteine EGFR, CD44, MERTK, p53 und OLIG2) in Subtypen unterteilt werden (Popova, 2014).

Die Einteilung in Subtypen und Analyse dieser Subtypen im Rahmen großer Datenbanken wie dem Cancer Genome Atlas kann zu einer genaueren Prognose für die Patienten führen (Zhang, 2016). Auch die neue Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems der WHO schließt molekulare Marker neben histologischen Kriterien zur Definition von Tumoren mit ein (Louis, 2016).

2.6.1 Mutation des Isocitratdehydrogenase Gens

Isocitratdehydrogenasen (IDH) sind Enzyme, welche die oxidative Abspaltung von Kohlenstoffdioxid von Isocitrat katalysieren, wobei α -Ketoglutarat entsteht.

Bei Mutationen entsteht aus α -Ketoglutarat D-2-Hydroxyglutarat. D-2-Hydroxyglutarat akkumuliert zu sehr hohen Konzentrationen und führt zu einem hypermethylierten Zustand der DNA und der Histone. In Folge kommt es zu einer veränderten Genexpression.

Dies kann zu einer Aktivierung von Onkogenen und einer Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen führen. Letztlich ist eine Entwicklung von Tumoren möglich. IDH1/2-Mutationen werden bei Leukämien mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht, während sie bei Gliomen zu einer längeren Überlebenszeit führen (Molenaar, 2014).

In einer genomweiten Mutationsanalyse als Teil des Projektes „The Cancer Genome Atlas“ wurde im Jahr 2008 bei Glioblastomen eine somatische Mutation im IDH-Gen nachgewiesen (Parsons, 2008).

Punktmutationen im IDH 1-Gen und seltener im IDH 2-Gen treten bei primären Glioblastomen, welche „de novo“ entstehen, bei 5% der Fälle auf. Bei sekundären Glioblastomen, die als fortschreitende Entdifferenzierung aus weniger bösartigen Astrozytomen hervorgehen, sind sie in 70% der Fälle zu finden. Diese Punktmutationen korrelieren mit einer besseren Prognose (Bleeker, 2012; Yan, 2009). Mit dem IDH 1/2-Status kann man eine aussagekräftigere Prognose für das Überleben stellen, als es die histologischen Standardkriterien zur Differenzierung von High Grade Gliomen erlauben (Hartmann, 2010).

IDH1/2-Mutationen treten vor allem bei jüngeren Patienten auf. Das Alter als positiver prognostischer Faktor könnte aus dem vermehrten Auftreten der IDH 1/2-Mutationen bei jüngeren Patienten hervorgehen (Hartmann, 2010).

2.6.2 O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Methylierungsstatus

Die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein Protein innerhalb des Zellkerns, welches an der Reparatur alkylierter DNA beteiligt ist. Eine Methylierung der DNA führt zur Bildung von 6-O-Methylguanin aus Guanin. MGMT repariert diesen Defekt durch Übertragung der Methylgruppe auf sich selbst.

Bei Nachweis einer Hypermethylierung des MGMT Promotors wird bei Glioblastom Patienten von einer besseren Prognose und einem besseren Ansprechen auf Chemotherapie mit Temozolomid ausgegangen (Hegi, 2005; Stupp, 2009). Temozolomid, ein Medikament aus der Gruppe der Alkylantien, führt vermehrt die Mutation von Guanin zu 6-O-Methylguanin herbei, was die Proliferation von Tumorzellen hemmen kann. MGMT macht diese Alkylierung kontinuierlich rückgängig und verringert die Wirkung von Temozolomid. Eine Methylierung im MGMT Promotor reduziert die Expression des Proteins und dadurch dessen Aktivität. Im Gegenzug steigt die Effektivität der Chemotherapie.

Die bessere Prognose zeigt sich in einem verlängerten progressionsfreien Intervall und einem höheren Gesamtüberleben; dies ist jedoch gleichzeitig vom IDH 1-Mutationsstatus abhängig (Wick, 2013).

2.7 Bildgebung

Bei Glioblastomen spielt die prä- und postoperative multimodale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) für Diagnose, Charakterisierung des Tumors, Operation, anschließende Planung einer Bestrahlung und weitere Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle (Upadhyay, 2011).

Es gibt eine wachsende Zahl an Studien, die zeigen, dass anhand von diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (Diffusion Weighted Imaging (DWI)) zwischen Rezidiv und strahlungsinduzierten Veränderungen unterschieden werden kann.

Die DWI beruht auf der Fähigkeit, zufallsbedingte mikroskopische Bewegungen freier Wassermoleküle, auch Brownsche Bewegung genannt, zu detektieren (Malayeri, 2011). Die Bewegung der Wassermoleküle wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, einschließlich der Struktur der intra- und extrazellulären Räume und dem Grad der Zelldichte. Bei Patienten mit einem Rezidiv zeigen sich eine hohe Konzentration maligner Zellen am Ort des Rezidivs und ein erweiterter intrazellulärer Raum. Dies führt zu weniger freien zufallsbedingten Bewegungen der Wassermoleküle. Es kommt zu einer eingeschränkten Diffusion der Moleküle und einem vermehrten Signal in der Bildgebung. Die Diffusion kann mit dem apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC, mm^2/s), der eine Messung der Bewegung der Wassermoleküle innerhalb des Mediums auf Voxel Ebene ermöglicht, quantifiziert werden. Eine eingeschränkte Diffusion führt zu einem niedrigeren ADC-Wert. Daher erscheinen Bereiche eines Rezidivs in einer ADC-Sequenz hypointens (Walker, 2014).

Auch bei zerebralen Infarkten zeigt sich im Rahmen eines zytotoxischen Ödems eine Diffusionsstörung mit entsprechender Absenkung der ADC-Werte (Srinivasan, 2006). Somit ist die diffusionsgewichtete Bildgebung zur Erkennung von Infarkten zum einen bei der Schlaganfall-Bildgebung und zum anderen bei der postoperativen Bildgebung bei Hirntumoren von großer Bedeutung.

Hein et al. zeigen in einer Studie bei Patienten mit hochgradigen Gliomen die Bedeutung der ADC Sequenz für die Differenzierung von Strahlungsnekrose von Tumor-Rezidiv oder Progression. Der mittlere ADC-Wert der Rezidivgruppe ist im Vergleich mit der Gruppe ohne Rezidive signifikant niedriger (Hein, 2004).

Eine Studie von Cha et al. belegt, dass die kombinierte Analyse des ADC und des relativen zerebralen Blutvolumens einen zusätzlichen Nutzen in der korrekten Differenzierung der Tumorprogression von einer Strahlungsnekrose haben kann (Cha, 2013).

Die DWI ist somit für die Erkennung postoperativer Infarkte wichtig und wird in den Verlaufskontrollen angewandt, um zwischen einer Pseudoprogression und einem schrankengestörten Infarkt zu unterscheiden. Sie wird am Klinikum rechts der Isar routinemäßig im postoperativen MRT durchgeführt.

2.8 Zielsetzung

Bei Gehirntumoroperationen treten, wie unter Punkt 2.5 aufgeführt, häufig perioperative Infarkte auf, welche mit einem geringeren Gesamtüberleben und einer schlechteren Prognose assoziiert werden. Die Prävention des Auftretens bzw. eine Verringerung des Ausmaßes perioperativer Infarkte ist folglich erstrebenswert und es stellt sich die Frage, welche Faktoren eine Auswirkung auf das postoperative Infarktvolumen haben.

Unsere Studie hat sich mit der Analyse hämodynamischer Parameter (siehe Punkt 2.2) beschäftigt, welche im Rahmen der anästhesiologischen Überwachung aufgezeichnet werden (siehe Punkt 2.3). Diese Parameter beeinflussen die Perfusion des Operationsgebietes und in Folge vermutlich auch das postoperative Infarktvolumen.

Das Ziel unserer Studie war Korrelationen zwischen den hämodynamischen Parametern, dem postoperativen Infarktvolumen und dem Gesamtüberleben zu untersuchen.

Es existieren verschieden Studien, welche die Auswirkung hämodynamischer Parameter auf das Operationsergebnis bei der Herz- oder Gefäßchirurgie analysieren (Monk, 2015; van Waes, 2016). Für neurochirurgische Eingriffe gab es in diesem Forschungsbereich bis jetzt keine Untersuchungen.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die retrospektiv durchgeführte unizentrische Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 179 Patienten mit insgesamt 201 Operationen. Zwei Operationen an demselben Patienten wurden als zwei unabhängige Fälle ausgewertet. Zu den Einschlusskriterien gehörten die Diagnose eines Glioblastoms (WHO Grad IV) sowie das Vorliegen einer postoperativen diffusionsgewichteten Bildgebung. Sowohl Patienten mit Erstdiagnose als auch mit einem Rezidivtumor wurden im Zeitraum von Mai 2008 bis März 2015 eingeschlossen. Die Patientenfälle besaßen alle ein früh postoperatives MRT (mit diffusionsgewichteten Bildern) und Dokumentationsbögen für prä-, intra- und postoperative hämodynamische Werte.

Die Ergebnisse unserer Studie wurden vorab in dem Paper *Safe Brain Tumor Resection Does not Depend on Surgery Alone - Role of Hemodynamics* (Bette, 2017) veröffentlicht.

3.2 Datenakquirierung

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen der Patienten wurden alle Daten in den elektronischen Klinikdatenbanken (SAP/PKIS/PACS) und den Patientenakten angelegt. Das Abrufen, Bearbeiten und Speichern der Daten zur weiteren Auswertung erfolgte unter konsequenter und genauer Einhaltung aktuell gültiger Datenschutzbestimmungen. Für diese retrospektive unizentrische Studie lag ein Ethikvotum der Ethikkommission der TU München, Klinikum rechts der Isar vor (284/15). Die Studie wurde in Einklang mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki (General Assembly of the World Medical, 2014) durchgeführt.

Es wurden prä-, intra- und postoperativ folgende Daten erhoben:

3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Folgende Befunde wurden für unsere Studie erfasst: klinische Parameter wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und frühere thromboembolische Ereignisse. Die klinische Datenerhebung umfasste außerdem, ob der Patient geraucht hat, den prä- und postoperativen Karnofsky Performance Status Scale (KPS), das Datum der Tumorerst diagnose bzw. das Auftreten des Rezidivs, das Operationsdatum, frühere Tumorresektionen, frühere Bestrahlungen sowie den Todeszeitpunkt bzw. das Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten.

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv aus Anamnesebögen, Operationsberichten und Arztbriefen unter Nutzung der klinikinternen elektronischen Datenverarbeitung (EDV).

3.2.2 Operation

Bei Indikation zur Tumorresektion wurde die Operation im Klinikum rechts der Isar unter Schonung der Motorik und der Sprachfunktion durchgeführt. In unserer Klinik wird dazu die intraoperative Neuronavigation und intraoperatives neurophysiologisches Monitoring verwendet.

Da Glioblastome primär infiltrierend wachsen und die proliferierenden Tumorränder oft nicht vom Hirngewebe zu unterscheiden sind, wird bei ausgewählten Patienten intraoperativ eine Identifikation der Tumorzellen mit 5-Aminolävulinsäure Fluoreszenz durchgeführt. Tumorzellen können wegen einem Enzymdefekt bestimmte Aminosäuren nicht verarbeiten. Dies führt zur Anreicherung der präoperativ eingenommen 5-Aminolävulinsäure in den Tumorzellen und kann während der Operation durch Blaulicht dargestellt werden. Dadurch wird ein höherer Prozentsatz kompletter Resektionen bei Glioblastom Operationen möglich.

Der Operationserfolg wurde am Resektionsausmaß gemessen, welches durch ein früh postoperatives MRT als inkomplett (<90%), subtotal (90 - 99,9%) oder komplett (100%) klassifiziert wurde. Eine komplette Tumorresektion wurde als Resektion aller kontrastmittelanreichernden Tumoranteile definiert. Bei subtotaler Resektion waren residuelle Tumoranteile in den kontrastmittelanreichernden Anteilen der postoperativen MRT sichtbar.

3.2.3 Bildgebung mittels MRT

Die MRT Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla Gerät, genaue Gerätebezeichnung Philips "Achieva" oder Philips "Ingenia" der Firma Philips Medical Systems (Niederlande) oder mit dem Gerät Siemens "Verio" der Firma Siemens Healthcare (Deutschland, Erlangen) durchgeführt.

Es wurden T2-gewichtete Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenzen und T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe erstellt. Bei postoperativen MRT Aufnahmen wurden zudem auch diffusionsgewichtete Bilder angefertigt.

Die einzelnen Kenndaten der MRT Sequenzen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Kenndaten der MRT Sequenzen

MRT	Sequenz	Akquisitionszeit	TR/TE	Räumliche Auflösung
Philips Achieva	2D T2w FLAIR	3:00 min	12000/140 ms	0,45 x 0,45 x 4 mm ³
	T2w 3D FLAIR	4:52 min	4800/278 ms	1,04 x 1,04 x 1,12 mm ³
	Diffusionstensorbildgebung (15 Richtungen)	6:26 min	10728/55 ms	2 x 2 x 2 mm ³

	Diffusionstensorbildgebung (6 Richtungen)	2:09 min	7665/55 ms	2 x 2 x 2 mm ³
	Diffusionsgewichtete Bildgebung	2:10 min	7221/55 ms	2 x 2 x 2 mm ³
	T1w FFE	2:53 min	530/10 ms	0,45 x 0,45 x 4 mm ³
	3D MPRage	5:55 min	9/4 ms	1 x 1 x 1 mm ³
Siemens Verio	2D T2w FLAIR	3:44 min	8560/136 ms	0,8 x 0,7 x 4 mm ³
	T2w 3D FLAIR	5:52 min	5000/395 ms	1 x 1 x 1 mm ³
	Diffusionstensorbildgebung (6 Richtungen)	1:28 min	3600/95 ms	1,8 x 1,8 x 4 mm ³
	Diffusionsgewichtete Bildgebung	2:30 min	5700/91 ms	1,4 x 1,4 x 4 mm ³
	T1w FFE	4:02 min	2000/9 ms	0,9 x 0,7 x 4 mm ³
	3D MPRage	4:18 min	1900/2,45 ms	1,1 x 1,1 x 1 mm ³
Philips Ingenia	2D T2w FLAIR	3:00 min	12000/140 ms	0,9 x 0,95 x 4 mm ³
	T2w 3D FLAIR	4:34 min	4800/302 ms	1,12 x 1,12 x 1,12 mm ³
	T1w SE	3:16 min	590/10 ms	0,9 x 1,12 x 4 mm ³
	Diffusionstensorbildgebung (15 Richtungen)	4:58 min	16119/61 ms	2 x 2,04 x 2 mm ³
	Diffusionstensorbildgebung (6 Richtungen)	3:46 min	8124/66,5 ms	2 x 2,03 x 2 mm ³
	Diffusionstensorbildgebung	2:21 min	6436/688,7 ms	1,98 x 2,02 x 2 mm ³
	3D MPRage	5:59 min	9/4 ms	0,99 x 1,05 x 1 mm ³

3D MPRage: three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence (dreidimensionale Gradientenechosequenz); FFE: Fast Field Echo (FFE Sequenz); FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery; min: Minute; mm³: Kubikmillimeter; ms: Millisekunde; SE: Spin echo (SE Sequenz); TE: Echo time (Echo Zeit); TR: Repetition time (Wiederholungszeit); w: Weighted (gewichtet)

Daten aus (Bette, 2016a)

Als Kontrastmittel wurde Magnograf® der Firma MaRoTrast (Deutschland, Jena) intravenös mittels eines MR-kompatiblen Injektionssystems (Spectris Solaris EP, Siemens Medical, Erlange, Deutschland) appliziert (0,3 ml/kg, 1 ml/sec).

3.2.4 Histopathologie und Immunhistochemie

Die histopathologische Evaluation fand am Institut für Neuropathologie der TU München, Klinikum rechts der Isar nach den Kriterien der WHO-Klassifikation statt (Louis, 2016). Tumorproben wurden analysiert und WHO Grad IV Tumoren in unsere Studie eingeschlossen.

Immunhistochemisch lag in 87/201 Fällen der Methylierungsstatus der O6 - Methylguanin DNA-Methyltransferase vor, in 69/201 Fällen wurde der Status der Isocitratdehydrogenase 1/2-Mutation bewertet.

3.2.5 Anästhesie und Aufwachraum

Die Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde nach institutionellen Standards mit einer Infusion von Propofol (in der Regel ausgehend von 5 mg/kg/h) und Remifentanyl (beginnend mit 0,2 µg/kg/min) durchgeführt.

Nach orotrachealer Intubation wurden ein zentraler Venenkatheter und eine arterielle Leitung gelegt.

Um ein tumorassoziiertes Ödem zu reduzieren, wurde Dexamethason in einer Dosis von 40 mg gegeben. Mannitol wurde in einer Dosis von 20 g verabreicht, um eine „Entspannung“ des Gehirns herbeizuführen.

Flüssigkeit wurde mit Ringer Laktat Lösung zugeführt. Bei größeren Blutverlusten wurden HES 130/0,4 (vor Juni 2013) oder Gelafundin 40 (nach Juni 2013) verabreicht, um Volumenverluste zu ersetzen. Nach Ende der Operation wurde eine prompte Extubation angestrebt und die Patienten wurden in den Aufwachraum (AWR) verlegt. Die Patienten blieben meist über Nacht bis 10 Uhr am nächsten Morgen zur Überwachung der Vitalfunktionen im Aufwachraum.

3.2.6 Hämodynamische Parameter

Hämodynamische Parameter wurden vor, während und nach der Operation im Rahmen von Anästhesieprotokollen durch den jeweils verantwortlichen Anästhesisten aufgezeichnet. Vor dem 21.07.2014 fand eine Dokumentation mit handschriftlichen Anästhesieprotokollen statt, nach dem 21.07.2014 wurden die Daten mit dem Programm QCare der Firma Health Information Management festgehalten. Folgende Daten fanden in unserer Studie Verwendung:

Die gesamte Operationsdauer wurde für jeden Patienten aufgezeichnet. Routinemäßig bleiben die Patienten nach der Operation über Nacht im Aufwachraum.

Der Blutdruck wurde während der Operation alle 5 Minuten und nach der Operation im Aufwachraum stündlich dokumentiert. Weiterhin wurde der Wert des endtidalen Kohlenstoffdioxids (etCO₂) während der Zeit der künstlichen Beatmung alle 5 Minuten aufgezeichnet.

Für alle Patienten wurden Bluttests durchgeführt, um Werte für die Hämoglobinkonzentration (HbK) und die Höhe des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (paCO₂) zu erhalten. Um den etCO₂ für den individuellen Shuntanteil des Patienten zu "kalibrieren", wurde die Differenz aus dem ersten entsprechenden etCO₂ und paCO₂ berechnet und dokumentiert, um den individuellen arterio-alveolären Unterschied miteinzubeziehen.

Das Volumen der Flüssigkeitsein- und Ausfuhr sowie die Flüssigkeitsbilanz wurden für jeden Patientenfall aufgezeichnet.

Der Zeitpunkt des Operationsbeginns sowie der Startpunkt des Aufenthalts im Aufwachraum wurden ebenso für jeden Fall aufgezeichnet.

Drei Zeitintervalle wurden definiert:

- Operationsvorbereitung (präoperativ),
- Operation (intraoperativ),
- Aufwachraum (postoperativ).

Für die drei Zeitpunkte wurden jeweils die folgenden Parameter begutachtet: Mittelwert und Standardabweichung (SD) des systolischen Blutdruckes (sRR) und des diastolischen Blutdruckes (dRR), der mittlere arterielle Druck (MAD) und der paCO₂. Weiterhin wurde die kumulative Zeit des reduzierten Blutdruckes (<20% des ursprünglichen Blutdruckes) und des paCO₂ (<30 mmHg) berechnet. Die minimale HbK wurde für alle Patienten beurteilt.

3.2.7 Elektronische Datenverarbeitung

Die verschiedenen Softwares zur Datenerhebung und Weiterverarbeitung sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Software zur Datenerhebung und –verarbeitung

Software	Beschreibung
Microsoft Office Academic EXCEL 2010 © (Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)	Datenerfassung und Organisation
Brainlab® iPlannet 3.0 cranial (BrainLAB AG, München, Deutschland)	Semiquantitative Analyse der TU-Volumina MRT
IBM SPSS Statistics 23® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)	Statistische Auswertung der Datensätze
RFit Paket 3.2 (RFIT, Madison, Wisconsin USA)	Statistische Auswertung der Datensätze
SAP Klinischer Arbeitsplatz MRI ® (SAP Hallbergmoos, Deutschland)	Klinik-interne EDV von patientenbezogenen Daten
Public key infrastructure system MRI (München, Deutschland)	Klinik-interne EDV von Daten der Bildgebung
GraphPad Prism (GraphPad Prism version 7.00, GraphPad Software, San Diego, California, USA)	Graphische Darstellung der Daten
QCare (Health Information Management GmbH, Bad Homburg, Germany)	Aufzeichnung intraoperativer hämodynamischer Parameter

MRI: München rechts der Isar; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Der Schutz der Patientenidentität wurde zu jedem Zeitpunkt sichergestellt (Verbraucherschutz 1998, 2015).

3.3 Datenanalyse

3.3.1 Bildanalyse

Die Bildanalyse wurde von einer Neuroradiologin (SB, 6 Jahre Erfahrung) und einem Neurochirurgen (JG, 9 Jahre Erfahrung) ohne Wissen der hämodynamischen Parameter im Konsens durchgeführt (Bette, 2016b; Gempt, 2013a; Gempt, 2013b; Gempt, 2013c).

Ischämische Läsionen in der postoperativen MRT wurden durch eine Hyperintensität in der DWI (b-1000) Sequenz und einer korrespondierenden Hypointensität des ADC in den postoperativen Aufnahmen definiert.

Postoperative Veränderungen, sowie die Bildung von Methämoglobin, wurden durch die Bewertung der FLAIR und T1 gewichteten Bilder ohne Kontrastmittel ausgeschlossen (Bette, 2016b; Gempt 2013a; Gempt, 2013b; Gempt, 2013c).

Die manuelle Segmentierung des postoperativen Infarktvolumens wurde von einem Neuroradiologen durchgeführt, erneut ohne Wissen der Hämodynamik und unter Berücksichtigung der genannten Limitationen.

Für die semiautomatische Segmentierung wurde IPlannet (iPLAN 3.0 Cranial, Brainlab AG, München, Deutschland) verwendet (Bette, 2016b).

Auch das Volumen des prä- und postoperativen kontrastmittelanreichernden Tumoranteils und somit das Resektionsausmaß wurden mit manueller Segmentierung gemessen.

3.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von IBM SPSS Statistics Version 23.0 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA) und RFit Paket 3.2 (RFIT, Madison, Wisconsin USA) ausgeführt.

Normalverteilte Daten wurden als Mittel- und Standardabweichung dargestellt, nicht-normalverteilte Daten als Median und Interquartilenabstand (IQR).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde univariat mit dem Kaplan-Meier-Schätzer (Log-rank) ausgewertet. Eine multivariate Analyse wurde mit dem Cox Regressionsmodell mit proportionalen Risikoquotienten (Hazards) erstellt. Durch Dichotomisierung wurden Medianwerte ermittelt.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde verwendet, um die Beziehung zwischen Hämodynamik und Ischämievolumen zu bewerten.

Um die Alphafehler-Kumulierung zu berücksichtigen, wurde die False Discovery Rate (FDR) Methode von Benjamini und Hochberg verwendet.

Ferner wurde das Bootstrapp Verfahren (1000fach wiederholt) durchgeführt, um ein 95%iges Konfidenzintervall um den Korrelationskoeffizienten Rho abzuschätzen.

Um den unabhängigen Beitrag dieser Parameter auf das Infarktvolumen unter Berücksichtigung der Nicht-Normalität und Nichtlinearität des Datensatzes zu beurteilen, erstellten wir ein Rangregressionsmodell mit dem RFit Paket und Wilcoxon-Scores.

Alle Tests waren zweiseitig, ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3.4 Ethikvotum

Die vorgelegte Arbeit wurde durch die zuständige Ethik-Kommission genehmigt (Registrierungsnummer: 284/15) und wurde somit nach den ethischen Standards der Erklärung von Helsinki von 1964 (World Medical Association, 2009) und seiner Ergänzungen durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Patientenpopulation umfasste insgesamt 201 Fälle mit einer Glioblastomoperation (WHO Grad IV). Hiervon waren 122 männlich und 79 weiblich; das mittlere Alter bei Operation lag bei 60,8 (+/- 12,4) Jahren.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientencharakteristika und volumetrische Messungen

Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren	60,8 (+/- 12,4)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	60,5 (+/- 12,5)
Geschlecht, weiblich	79 / 201 (39,3%)
Rezidiv bei klinischer Vorstellung	58 / 201 (28,9%)
Bestrahlung vor Operation	52 / 201 (25,9%)
Karnofsky Performance Status Scale	
präOP	80 (70 - 90)
postOP	80 (70 - 90)
Tod während des Follow up	157 / 201 (78,1%)
Gesamtüberleben nach Operation in Monaten	11,1 (9,6 - 12,6)
Gesamtüberleben nach Erstdiagnose in Monaten	14 (12,1 - 15,8)
Arterielle Hypertonie	69 / 201 (34,3%)
Diabetes	17 / 201 (8,5%)
Frühere thromboembolische Ereignisse	19 / 201 (9,5%)
pAVK	2 / 201 (1,0%)
Raucher	41 / 201 (20,4%)
PräOP Tumolvolumen	23,6 cm ³ (6,3 - 47,4 cm ³)
PostOP Tumolvolumen	0,0 cm ³ (0,0 - 1,3 cm ³)
PostOP Infarktvolumen	2,64 cm ³ (0,97 - 8,00 cm ³)

cm³: Kubikcentimeter; pAVK: Periphere Arterielle Verschlusskrankheit; präOP: präoperativ; postOP: postoperativ

In 143 von 201 Fällen wurde eine Erstdiagnose gestellt, in 58 Fällen trat die Erkrankung erneut auf und es wurde schon zuvor operiert.

Eine vorangegangene Strahlentherapie wurde in 52 von 201 Fällen durchgeführt.

Der mediane Karnofsky Performance Status Scale betrug prä- und postoperativ 80 (IQR 70 - 90).

Das mediane präoperative Tumolvolumen besaß eine Größe von 23,6 cm³ (IQR 6,3 – 47,4 cm³) und das mediane postoperative Tumolvolumen betrug 0,0 cm³ (IQR 0,0 – 1,3 cm³).

In 157/201 (78,1%) Fällen starben die Patienten während der Nachkontrolle. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 11,1 Monate (95%iges Konfidenzintervall von 9,6 – 12,6 Monaten) nach Operationstag.

Eine arterielle Hypertonie wurde in 69/201 (34,3%), Diabetes mellitus in 17/201 (8,5%), vorherige thromboembolische Ereignisse in 19/201 (9,5%) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in 2/201 (1,0%) der Fälle erfasst.

Bei 41/201 (20,4%) der Fälle waren die Patienten Raucher.

53/87 (61,0%) der Patienten, bei denen eine Immunhistochemie durchgeführt wurde, zeigten eine MGMT-Methylierung. Eine IDH 1/2-Mutation wurde in 3/69 (4,3%) der analysierten Fälle beobachtet.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit (nur für Patienten mit Erstdiagnose berechnet) betrug 14,0 Monate (95%iges Konfidenzintervall von 12,1 – 15,8 Monaten).

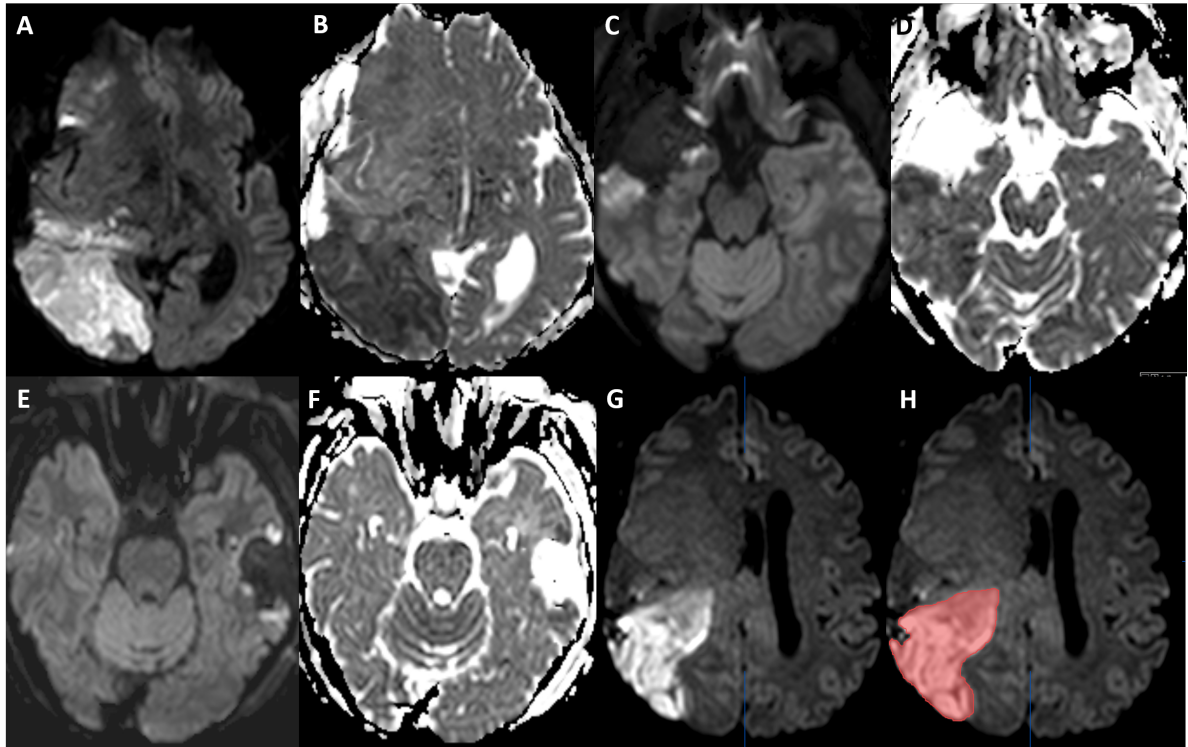
Bei der statistischen Analyse und Korrelation des Auftretens einer MGMT-Methylierung oder einer IDH 1/2-Mutation mit dem Infarktvolumen bzw. dem Gesamtüberleben konnten wir keine signifikante Beziehung finden.

4.2 Postoperative Ischämie

Insgesamt zeigten 176 der 201 Patientenfälle ischämische Veränderungen in der postoperativen MRT.

Das mediane Infarktvolume betrug $2,64 \text{ cm}^3$ (IQR $0,97 - 8,00 \text{ cm}^3$).

Abbildung 2: Beispiele der volumetrischen Messung postoperativer Ischämien



(3T Philips Achieva)

Beispiele für Patienten mit unterschiedlichen Infarktvolumeina:

- A und B zeigen einen großen Infarkt mit Hyperintensität in der DWI (b - 1000) Sequenz (A) und entsprechender Hypodensität im ADC (B).
- C und D zeigen einen kleineren Infarkt am Rand der Resektionshöhlen.
- E und F zeigen nur kleine ischämische Veränderungen.
- G und H zeigen Beispiele einer semiautomatischen volumetrischen Messung eines postoperativen Infarktes.

4.3 Korrelationen zwischen den intra- und postoperativen hämodynamischen Parametern, den Blutdruckwerten und dem Infarktvolumen

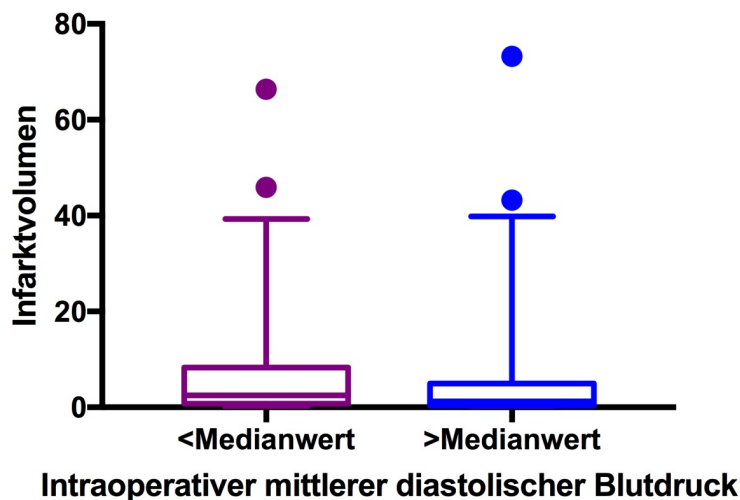
Zur Beurteilung der Korrelationen zwischen Hämodynamik und Infarktvolumen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient für alle Parameter berechnet.

Um die Alphafehler-Kumulierung zu berücksichtigen, führten wir eine False Discovery Rate Korrektur durch.

Ferner wurde das Bootstrap Verfahren bei jedem Korrelationskoeffizienten 1000fach angewendet, um ein 95%iges Konfidenzintervall um den Effektschätzer zu konstruieren.

Diese Analyse ermittelte eine signifikante Korrelation zwischen dem mittleren diastolischen Blutdruck (ρ -0,239, 95%iges Konfidenzintervall -0,11 bis -0,367, $p = 0,017$) und dem Infarktvolumen.

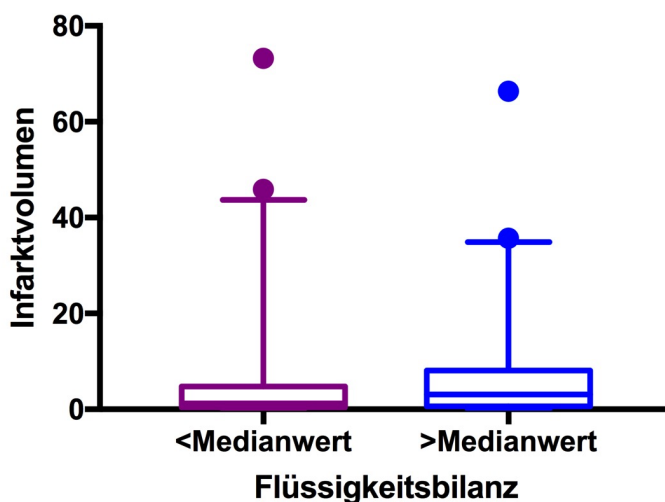
Abbildung 3: Infarktvolumen in Abhängigkeit des intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruckes



Der Medianwert beträgt 60,0 mmHg ($\pm 7,9$). In dieser Darstellung schließt der Box-Whiskers-Plot alle Daten in einem Bereich von 97,5% ein.

Die Flüssigkeitsbilanz (ρ 0,236, 95%iges Konfidenzintervall 0,1 bis 0,373, $p = 0,017$) und das Infarktvolumen zeigten ebenso eine signifikante Korrelation.

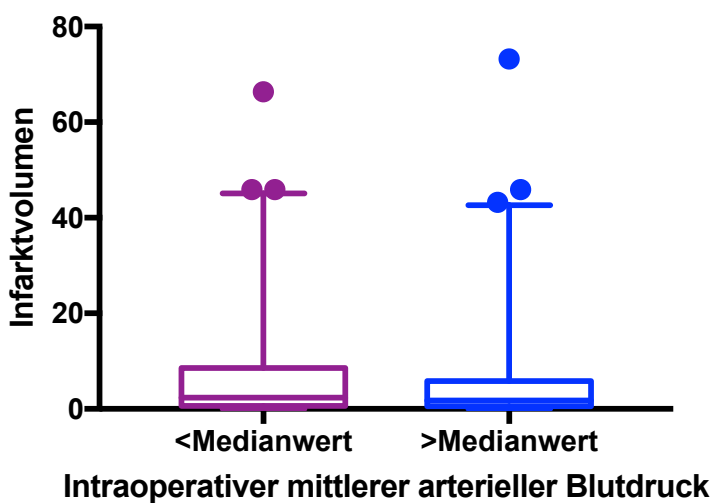
Abbildung 4: Infarktvolumen in Abhängigkeit der Flüssigkeitsbilanz



Der Medianwert beträgt 1945 ml (\pm 1376,5). In dieser Darstellung schließt der Box-Whiskers-Plot alle Daten in einem Bereich von 97,5% ein.

Auch der mittlere arterielle Blutdruck während der Operation (ρ -0,205, 95%iges Konfidenzintervall -0,07 bis -0,34, $p = 0,041$) korrelierte mit dem Infarktvolumen.

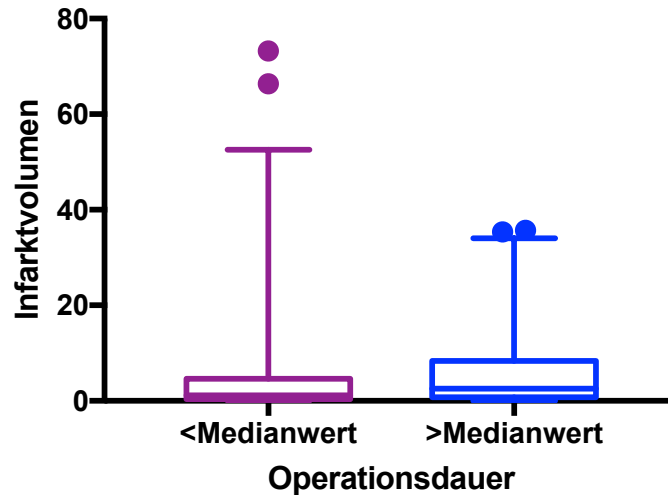
Abbildung 5: Infarktvolumen in Abhängigkeit des mittleren arteriellen Blutdruckes



Der Medianwert beträgt 76,7 mmHg (\pm 7,9). In dieser Darstellung schließt der Box-Whiskers-Plot alle Daten in einem Bereich von 97,5% ein.

Die Operationsdauer verpasste knapp die an False Discovery Rate angepasste Signifikanz, wobei längere Operationen mit einem größeren Infarktvolumen assoziiert wurden (ρ 0,183, 95%iges Konfidenzintervall 0,05 bis 0,315, $p = 0,081$).

Abbildung 6: Infarktvolumen in Abhängigkeit der Operationsdauer



Der Medianwert beträgt 195 min (+/- 57,8). In dieser Darstellung schließt der Box-Whiskers-Plot alle Daten in einem Bereich von 97,5% ein.

Die einzelnen Werte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Spearmans Korrelationskoeffizient ρ , 95%iges Konfidenzintervall und p-Wert für den intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruck, den intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruck, die Flüssigkeitsbilanz und die Operationsdauer

Feature	Spearmans rho	95%iges Konfidenzintervall	p (FDR-angepasst)
IntraOP dRR	-0,238873586	-0,11 – -0,367	0,017024058
Flüssigkeitsbilanz	0,236119475	0,1 – 0,373	0,017024058
IntraOP MAD	-0,205476544	-0,07 – -0,34	0,041575504
Operationsdauer	0,183107007	0,05 – 0,315	0,081816919

dRR: Diastolischer Blutdruck; IntraOP: Intraoperativ; MAD: Mittlerer Arterieller Blutdruck

Keine signifikante Korrelation wurde für die kumulative Zeit des reduzierten diastolischen Blutdruckes (<20% des anfänglichen Blutdruckes; ρ 0,007, 95%iges Konfidenzintervall -0,13 bis -0,15, $p = 0,973$) und die kumulative Zeit des reduzierten arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (ρ 0,002, 95%iges Konfidenzintervall -0,145 bis -0,15, $p = 0,973$) beobachtet.

Die Daten aller analysierten Parameter sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Mit dem Bootstrap Verfahren berechnete Spearmans Korrelationskoeffizientschätzungen für alle Parameter

Feature	rho.bs	rho.bs.se	raw.p	fdr.p
IntraOP dRR	-0,238873586	0,065336572	0,000649033	0,017024058
Flüssigkeitsbilanz	0,236119475	0,069775171	0,000920219	0,017024058
IntraOP MAD	-0,205476544	0,068817923	0,003370987	0,041575504
Operationsdauer	0,183107007	0,067426821	0,008845072	0,081816919
Minimale HbK	-0,159575334	0,072828597	0,026440392	0,195658904
Diabetes	-0,131803676	0,08304945	0,056986254	0,263561427
PräOP dRR	-0,14028031	0,068435848	0,045799011	0,263561427
PostOP dRR	-0,132483104	0,070376672	0,053009103	0,263561427
Raucher	-0,124098903	0,070413496	0,067594275	0,277887574
PostOP MAD	-0,123964033	0,070389412	0,08497665	0,314413607
PräOP krit. MAD	0,110668136	0,075229786	0,109475391	0,368235407
pAVK	-0,089852087	0,032211937	0,22223642	0,432776187
PräOP SD sRR	0,084652975	0,071650171	0,220458455	0,432776187
PräOP krit. sRR	0,091011491	0,072675889	0,208222392	0,432776187
PräOP SD dRR	0,095800188	0,065637539	0,167444166	0,432776187
PräOP mttl. MAD	-0,099932294	0,066173999	0,166196383	0,432776187
PräOP SD RR	0,093215284	0,070013056	0,189396283	0,432776187
IntraOP mttl. sRR	-0,099091447	0,069401406	0,16039155	0,432776187
PostOP mttl. sRR	-,096660514	0,072515629	0,175480735	0,432776187
PräOP krit. dRR	0,077651482	0,074899851	0,257738028	0,476815352
Alter	0,068978198	0,069434906	0,340484608	0,599901452
PostOP krit. dRR	0,047520767	0,070726578	0,489005536	0,808563524
PostOP krit. MAD	0,043828986	0,072944421	0,502620569	0,808563524
Arterielle Hypertonie	-0,039120786	0,068231518	0,578613166	0,845638847
Thromboembolisches Ereignis	-0,0355319	0,068057075	0,619795342	0,845638847
PräOP mttl. sRR	-0,040314173	0,071524541	0,592027116	0,845638847
IntraOP SD sRR	0,034503683	0,069487357	0,662798015	0,845638847
PostOP SD dRR	0,038093988	0,073663976	0,598320676	0,845638847
PostOP SD MAD	0,03411805	0,072420669	0,655106361	0,845638847
IntraOP krit. sRR	0,016526007	0,068750519	0,802429962	0,94990122

IntraOP SD MAD	0,015512395	0,075217489	0,821536191	0,94990122
PostOP krit. sRR	0,017045708	0,068812775	0,809998239	0,94990122
IntraOP SD dRR	-0,000629506	0,071516473	0,972685172	0,972685172
IntraOP krit. dRR	0,00687948	0,072608135	0,935056333	0,972685172
IntraOP krit. MAD	0,01075946	0,069533842	0,896343854	0,972685172
IntraOP krit. etCO ₂	0,002321381	0,075144368	0,961219276	0,972685172
PostOP SD sRR	0,010783578	0,073021163	0,907673587	0,972685172

dRR: Diastolischer Blutdruck; etCO₂: Endtidales Kohlenstoffdioxid; HbK: Hämoglobinkonzentration; IntraOP: Intraoperativ; krit.: kritisch; MAD: Mittlerer Arterieller Blutdruck; mtl.: mittlerer; pAVK: Periphere Arterielle Verschlusskrankheit; PräOP: Präoperativ; PostOP: Postoperativ; SD: Standardabweichung; sRR: Systolischer Blutdruck

Um die unabhängige Beziehung dieser Parameter mit dem Infarktvolumen beurteilen zu können, erstellten wir ein Rang Regressionsmodell, wobei das Alter und das erneute Auftreten der Erkrankung (Rezidiv) als potenzielle Risikofaktoren eingeschlossen wurden.

In dieser Analyse waren der mittlere diastolische Blutdruck, die Flüssigkeitsbilanz und die Operationsdauer alle unabhängig mit dem Infarktvolumen korreliert, während der mittlere arterielle Blutdruck, das Alter und das erneute Auftreten der Erkrankung keinen signifikanten Einfluss auf das Infarktvolumen zeigten.

Die einzelnen Daten, die mit dem Rangregressionsmodell ermittelt wurden, sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9: Rangregressionsmodell für das Infarktvolumen als abhängiger Parameter

Feature	Koeffizient	Standardfehler	p - Wert
(Achsenabschnitt)	3,60495996	3,55460617	0,3117934
IntraOP dRR	-0,2806577	0,09642437	0,0040378
IntraOP MAD	0,16467332	0,09324762	0,0790054
Operationsdauer	0,01107712	0,00449952	0,014714
Flüssigkeitsbilanz	0,00068436	0,00018651	0,0003159
Rezidiv, ja vs. nein	0,59812028	0,57602504	0,300423
Alter	-0,01395845	0,02217059	0,5297171

dRR: Diastolischer Blutdruck; IntraOP: Intraoperativ; MAD: Mittlerer Arterieller Blutdruck

Für den mittleren arteriellen Blutdruck war dies nicht überraschend, wenn man die starke Korrelation mit dem mittleren diastolischen Blutdruck (Spearman's rho = 0,91) berücksichtigt.

Konsequenterweise zeigte ein Abfall im Dispersionstest eine hochsignifikante Abnahme der Dispersion bei Einbeziehung des intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruckes, der Flüssigkeitsbilanz und der Operationsdauer in die Regressionsformel (F-Statistik 8,3912, p = 0,000028737). Die Einbeziehung des intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruckes zeigte keine weitere signifikante Wirkung (F-Statistik 2,989612, p = 0,085425).

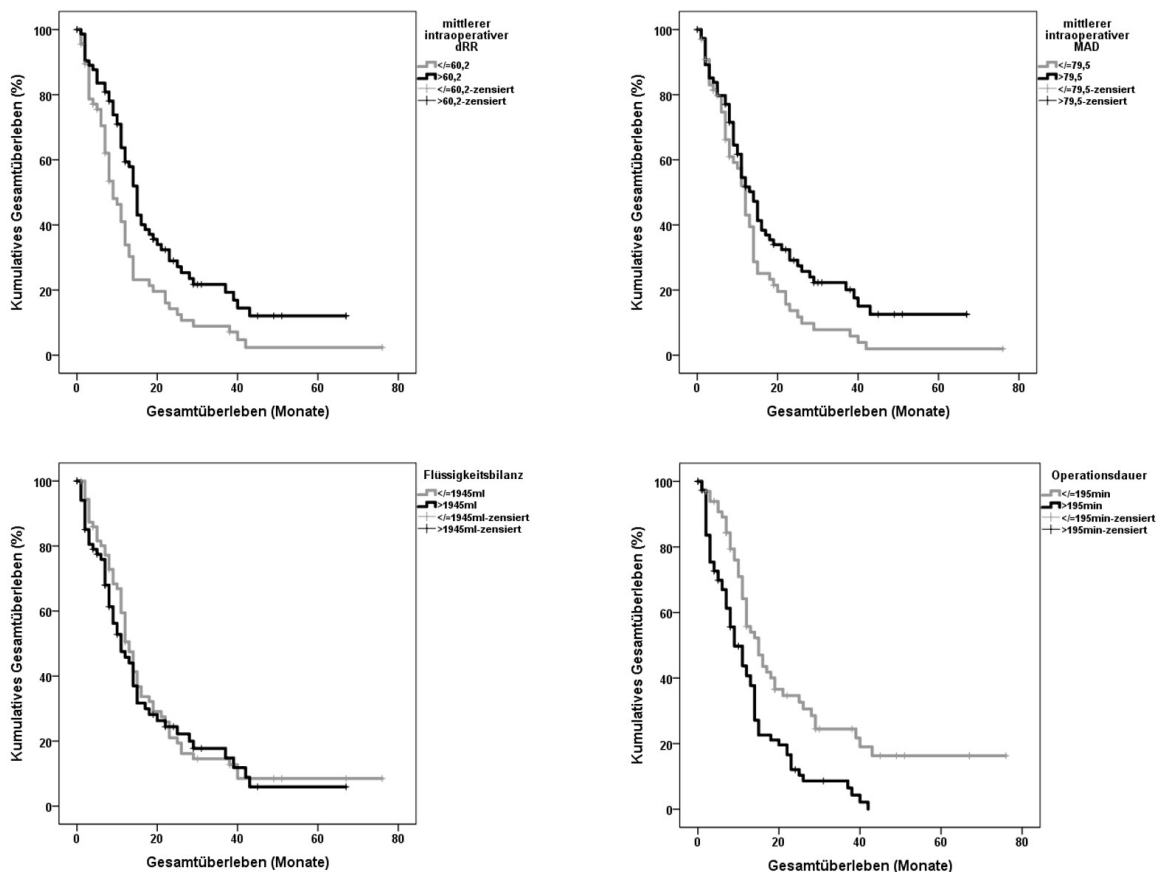
4.4 Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Glioblastompatienten

Univariate und multivariate Analysen der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden für die Patienten mit Erstdiagnose eines Glioblastoms (n = 143) berechnet.

Die univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Schätzungen (Log-Rank) zeigte folgende Parameter als signifikante prognostische Faktoren: den dichotomisierten intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruck (p = 0,003), den intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruck (p = 0,038) und die Operationsdauer (p = 0,002).

Die Flüssigkeitsbilanz zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Überleben (p = 0,655).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom mittleren diastolischen Blutdruck, dem mittleren arteriellen Blutdruck, der Flüssigkeitsbilanz und der Operationsdauer



Die Multivariate Analyse wurde mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Als Variablen wurden das Alter bei Erstdiagnose, das Ausmaß der Resektion und der postoperative KPS (≥ 80 , <80) festgelegt.

Die Operationsdauer war auch in diesem Modell ein signifikanter prognostischer Faktor (Risikoquotient (RQ) = 1,003 [95%iges Konfidenzintervall von 1,000 - 1,007], $p = 0,027$). Schon bekannte prognostische Faktoren wie das Alter (RQ = 1,035 [95%iges Konfidenzintervall von 1,016 - 1,055], $p < 0,001$), das Ausmaß der Resektion (RQ = 1,925 [95%iges Konfidenzintervall von 1,251 - 2,962] für die komplette Resektion im Gegensatz zu einer Resektion $<90\%$, $p < 0,001$) und postoperativer KPS (RQ = 2,415 [95%iges Konfidenzintervall von 1,590 - 3,669]) zeigten sich auch in unserer Studie als signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelierend.

Das multivariate Modell legte keine Korrelation zwischen dem mittleren intraoperativen diastolischen Blutdruck und dem intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruck als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben dar.

5 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der mittlere diastolische Blutdruck, die Flüssigkeitsbilanz und die Operationsdauer als unabhängige Faktoren mit dem postoperativen Infarktvolumen korrelieren.

Weiterhin belegt unsere Studie, dass niedrige intraoperative mittlere diastolische und mittlere arterielle Blutdruckwerte in der univariaten Analyse mit einer Beeinträchtigung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind.

Ferner ist die Operationsdauer ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben.

Es gibt verschiedene Studien, welche die Auswirkungen perioperativer Ischämien und das Volumenausmaß postoperativer Infarkte untersuchen.

Eine perioperative Ischämie bei Gliomoperationen geht mit postoperativen neurologischen Defiziten einher. Sie führt zudem zu einem reduzierten Karnofsky Performance Status Scale und geringerem Gesamtüberleben (Gempt, 2013a; Gempt, 2013c; Jakola, 2014; McGirt, 2009).

Andere Studien legen nahe, dass perioperative Ischämien zu Hypoxie-vermitteltem invasivem Tumorwachstum führen und mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert werden (Semenza, 2012; Thiebold, 2015; Vaupel, 2008; Yang, 2012).

Daher ist die Reduktion perioperativer Ischämien und in Folge eine Reduktion des postoperativen Infarktvolumens von hoher Bedeutung für das Behandlungsergebnis.

Zum heutigen Kenntnisstand ist unsere Studie die Erste, welche die Auswirkungen hämodynamischer Parameter und Blutdruckwerte auf das Infarktvolumen und das Gesamtüberleben bei Glioblastompatienten untersucht.

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse unter Einbeziehung früherer Studien zu dieser Thematik diskutiert.

5.1 Blutdruckwerte und Infarktvolumen

Unsere Studie zeigt in der univariaten Analyse einen niedrigen mittleren diastolischen Blutdruck und einen niedrigen mittleren arteriellen Blutdruck mit einem größeren Infarktvolumen korrelierend. In der multivariaten Analyse ist nur der mittlere diastolische Blutdruck ein signifikanter prognostischer Faktor.

Nach unserem Wissen existieren keine Studien, welche die Auswirkungen der Blutdruckwerte auf das Infarktvolumen während einer Gehirntumoroperation analysieren. Es gibt jedoch mehrere Studien aus anderen medizinischen Fachrichtungen - vor allem der Herz- und Gefäßchirurgie, welche den Einfluss des intraoperativen Blutdruckes auf postoperative Ergebnisse untersuchen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer Studie mit diesen Ergebnissen verglichen und diskutiert.

Der mittlere arterielle Druck wird aus dem diastolischen und systolischen Blutdruck berechnet und spielt eine wichtige Rolle in der anästhesiologischen Überwachung des Blutdruckes. Für diese Berechnung zeigt der diastolische Blutdruck eine höhere Gewichtung als der systolische Blutdruck. Dies wird auch durch die Ergebnisse unserer Studie belegt. Während der diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Blutdruck in der univariaten Analyse signifikant mit dem Infarktvolumen korrelieren, zeigt die multivariate Analyse nur den diastolischen Blutdruck als signifikanten Faktor. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der systolische Blutdruck keine signifikante Auswirkung auf das Infarktvolumen besitzt. Ein möglicher Pathomechanismus, der unsere Beobachtung erklären würde, könnte die Störung der zerebralen Autoregulation aufgrund der Blutdruckveränderungen sein. Bei normotonen Erwachsenen wird der zerebrale Blutfluss bei 50 ml pro 100 g Hirngewebe pro Minute konstant gehalten, sofern der zerebrale Perfusionsdruck im Bereich von 60 bis 160 mmHg ist. Oberhalb und unterhalb dieser Grenze geht die Autoregulation verloren und die Hirndurchblutung wird linear von dem mittleren arteriellen Blutdruck abhängig. Wenn der zerebrale Perfusionsdruck unter die untere Grenze der Autoregulation fällt, kommt es zu einer zerebralen Ischämie (Cipolla, 2009).

In der Herzchirurgie wird eine intraoperative Hypotonie als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Myokardinfarktes in einer groß angelegten Studie beschrieben. Insbesondere eine Abnahme von mehr als 40% des Ausgangsblutdruckwertes über eine Gesamtzeit von 30 Minuten wird mit signifikant erhöhten postoperativen Myokardverletzungen in Verbindung gebracht (van Waes, 2016). In unserer Studie ist der mittlere diastolische Blutdruck für das Infarktvolumen von Bedeutung, nicht jedoch die kumulative Zeit des reduzierten diastolischen Blutdruckes. Dies ist nachvollziehbar, da in unserer Studienkohorte der Blutdruck über die Zeit stabil und Blutdruckabfälle selten beobachtet werden.

Andere Studien untersuchen den Einfluss einer intraoperativen Hypotonie bei nicht-kardialen Operationen auf die Nierenfunktion. Sun et al. und Walsh et al. zeigen in groß angelegten Studien, dass mittlere arterielle Blutdruckwerte kleiner 55 mmHg bzw. 60 mmHg mit postoperativer akuter Nierenschädigung korrelieren (Sun, 2015; Walsh, 2013). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine intraoperative Hypotonie, neben den in unserer Studie belegten negativen Auswirkungen auf das direkte Operationsgebiet, weitreichende Folgen für den gesamten Organismus haben kann. Eine andere Studie belegt, dass bei nicht kardialen Operationen sogar die postoperative 30-Tages-Mortalität im Zusammenhang mit einer intraoperativen Hypotonie signifikant erhöht ist (Monk, 2015).

Auch die Rolle der Überwachung des Blutdruckes während eines ischämischen Schlaganfalles und bei intraarterieller Schlaganfallbehandlung wird von vielen neueren Studien untersucht. Castillo et al. zeigen, dass niedrige und hohe systolische und diastolische Blutdruckwerte und ein relevanter Blutdruckabfall mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall korrelieren (Castillo, 2004).

Zwei weitere Studien weisen darauf hin, dass eine durch Allgemeinanästhesie ausgelöste Hypotonie bei akutem ischämischen Schlaganfall und in der vaskulären Chirurgie mit einem negativen Outcome in Verbindung steht (Davis, 2012; van den Berg, 2015). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit unserer Studie, da auch hier eine intraoperative Hypotonie kritisch betrachtet werden muss.

Die enge Überwachung und Prävention eines niedrigen diastolischen Blutdruckes und in Folge eines niedrigen mittleren arteriellen Blutdruckes ist somit von hoher Bedeutung und kann perioperative Ischämien verhindern oder minimieren.

Wie unter Punkt 2.4.1 erwähnt, kann der Blutdruck bei Bestehen einer intraoperativen Hypotonie durch die Gabe von Noradrenalin, Phenylephrin, Dopamin, Adrenalin und Vasopressin gesteigert werden. Dieses Wissen könnte von dem Anästhesieteam bei Analyse der Blutdruckwerte und Feststellen einer Abweichung von den Normwerten gezielt eingesetzt werden, um postoperative Infarkte zu verhindern bzw. zu minimieren. Prospektive Studien, welche den Effekt eines stabilen oder höheren intraoperativen Blutdruckes auf das Überleben und Infarktvolumen untersuchen, sind notwendig. Die Gabe von Pharmaka sollte im Hinblick auf Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten immer kritisch hinterfragt werden. Hier sind auch der Allgemeinzustand und mögliche Grunderkrankungen der einzelnen Patienten zu berücksichtigen.

5.2 Flüssigkeitsbilanz und Infarktvolumen

Unsere Studie zeigt, dass neben dem Blutdruck der perioperative Flüssigkeitshaushalt ein unabhängiger prognostischer Faktor für postoperative Infarkte ist. Eine höhere Flüssigkeitsbilanz korreliert mit einem größeren Infarktvolumen.

Nach unserem Wissen gibt es auch hier bisher im Rahmen elektiver Gehirntumoroperationen keine Untersuchungen. In anderen Fachgebieten konnten jedoch Korrelationen zwischen der Flüssigkeitsbilanz und dem Outcome aufgezeigt werden. Im Forschungsbereich der Subarachnoidalblutung gibt es interessante Studien, welche die Flüssigkeitsbilanz und deren Auswirkungen untersuchen.

Die Theorie, dass eine verbesserte zerebrale Sauerstoffversorgung ein geringeres Ischämie Risiko und somit geringere postoperative Infarkte zur Folge hat, wird von den Studienergebnissen zur hypervolämischen Therapie bei akuter Subarachnoidalblutung von Muench et al. und Raabe et al. (Muench, 2007; Raabe, 2005) unterstützt. Es konnte gezeigt werden, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz mit einer Verbesserung der zerebralen Sauerstoffversorgung korreliert.

Entgegen dieses weit verbreiteten therapeutischen Ansatzes, dass eine hypervolämische Therapie positive Effekte auf Vasospasmen und zerebrale Ischämien nach akuter Subarachnoidalblutung hat, wird in mehreren Studien keine oder nur eine geringe Auswirkung auf die zerebrale Sauerstoffversorgung und den zerebralen Blutfluss beobachtet und von einer hypervolämischen Therapie auf Grund erhöhter Risiken abgeraten (Kissoon, 2015; Lennihan, 2000; Muench, 2007; Raabe, 2005).

Eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigt sogar, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz bei Patienten mit einer akuten Subarachnoidalblutung mit einem schlechten Behandlungsergebnis assoziiert ist (Kissoon, 2015). Diese Studien stimmen mit unseren Ergebnissen überein, die eine Korrelation zwischen positiver Flüssigkeitsbilanz und einem größeren Infarktvolumen zeigen. Eine positive Flüssigkeitsbilanz findet man bei Glioblastompatienten oft bei längeren Operationszeiten, höheren Blutverlusten und bei Vorerkrankungen, da in diesen Fällen mehr Flüssigkeit transfundiert wird.

Der perioperative Flüssigkeitshaushalt kann durch die Gabe von isotoner Ringer Laktat Lösung und kolloidaler Lösungen (HES, Gelafundin) beeinflusst werden. Eine enge anästhesiologische Überwachung, Diagnose einer eventuell positiven Flüssigkeitsbilanz und Ausgleich dieser Bilanz könnte nach unseren Studienergebnissen ein wichtiger Faktor sein, um perioperative Infarkte zu minimieren bzw. zu vermindern.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Studienresultaten von Patienten mit akuter Subarachnoidalblutung ist, da unterschiedliche Pathomechanismen auftreten, jedoch schwierig. Prospektive Studien vor allem im Bereich neurochirurgischer Interventionen im Kopfbereich sind notwendig.

5.3 Operationsdauer und Infarktvolumen

Auch die Operationsdauer korreliert als unabhängiger Faktor mit dem postoperativen Infarktvolumen.

Es gibt viele Studien, welche in den einzelnen medizinischen Fachbereichen eine kürzere Operationsdauer mit einem besseren Behandlungsergebnis assoziieren. Längere Operationszeiten haben verschiedene negative Auswirkungen: es können thromboembolische Ereignisse auftreten (Kim, 2015), die Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei neurochirurgischen Operationen wird erhöht (Bekelis, 2016) und eine längere Operationsdauer korreliert mit Komplikationen und höheren Risiken (Daley, 2015). Studien, die das postoperative Infarktvolumen in Bezug auf die Operationsdauer untersuchen, existieren zum momentanen Zeitpunkt nicht.

Die Operationsdauer kann durch neurochirurgische Operationstechniken beeinflusst werden, dies ist jedoch nur in einem gewissen Rahmen möglich, von vielen Faktoren wie der Tumorlokalisierung, -ausdehnung, der Ausstattung der Klinik und dem Operationsgeschick des Operateurs abhängig, und es besteht immer eine Gradwanderung zwischen Zeitersparnis und Operationspräzision (Hentschel, 2003; Young, 2015).

5.4 Weitere hämodynamische Parameter

In unserer Studie wurden viele weitere hämodynamische Parameter ausgewertet und in Bezug auf das Infarktvolumen und Gesamtüberleben auf mögliche signifikante Korrelationen geprüft.

Auch der arterielle Kohlenstoffdioxid Partialdruck wurde untersucht.

Wir wissen, dass eine Hypokapnie zu Vasokonstriktion und einem verminderten zerebralen Blutvolumen, eine Hyperkapnie zu Vasodilatation und einem erhöhten zerebralen Blutvolumen (Bause, 2011) führt. Eine Hypokapnie wird als schlechter prognostischer Faktor bei einer Subarachnoidalblutung und einem ischämischen Schlaganfall angesehen (Solaiman, 2013; Takahashi, 2014).

Ob es bei der elektiven Gehirntumorchirurgie einen ähnlichen Effekt gibt, hat nach heutigem Wissensstand noch niemand untersucht. Eine Auswirkung auf das Operationsergebnis bei neurochirurgischer Intervention am Kopf wäre denkbar.

In unserer Studie zeigt sich jedoch keine Korrelation zwischen Hypokapnie und Hirninfarkten. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass während der elektiven Operation eine enge anästhesiologische Überwachung eine Hypo- und Hyperkapnie verhinderte und folglich keiner der analysierten Patienten schwere Veränderungen im arteriellen Kohlendioxidpartialdruck vorwies.

Die Hämoglobinkonzentration und deren Veränderungen wurden ebenfalls bei jedem Patienten protokolliert und analysiert. Eine Beziehung zum Infarktvolumen oder dem Gesamtüberleben können wir nicht feststellen. In der kardialen Chirurgie gibt es eine Studie von Kimberly et al., die eine Korrelation zwischen niedrigen Hämoglobinwerten und größerem Herzinfarktvolumen belegt (Kimberly, 2011). Diese Korrelation ist vor dem Hintergrund, dass Hämoglobin Tetramere die hauptsauerstofftragenden Moleküle im Blut sind, zu erwarten. Weitere Studien, welche die Hämoglobinkonzentration bei elektiven Gehirntumoroperationen in einem größeren Rahmen untersuchen, sind indiziert.

Einen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Infarktvolumen bzw. dem Gesamtüberleben kann unsere Studie nicht finden. Ein langandauernder Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten, einen Schlaganfall, Herzversagen und dem Auftreten einer pAVK. Das korrekte Einstellen der Blutdruckwerte kann das Auftreten eines Schlaganfalls und anderer kardiovaskulärer Komplikationen vermindern (Droste, 2003). Ob eine arterielle Hypertonie Auswirkungen auf das Infarktvolumen bei neurochirurgischen Eingriffen zur Gehirntumorresektion hat, ist eine Frage, zu deren Beantwortung weitere Studien notwendig sind.

Bei Patienten mit Diabetes Mellitus kann in unserer Studie keine signifikante Korrelation mit einem größeren Infarktvolumen oder einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden. Diabetes Mellitus ist eine Krankheit, die mit verschiedenen kardiovaskulären Risiken einhergeht. Eine Hyperglykämie wird mit schlechteren Behandlungsergebnissen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall in Verbindung gebracht. Verschiedene Studien zeigen, dass Patienten mit einem erhöhten Blutglukosespiegel bei akuten ischämischen Schlaganfällen ein größeres Infarktvolumen besitzen (Shimoyama, 2014; Shimoyama, 2013). Im Bereich der Gehirntumoroperationen sind hier weitere Untersuchungen notwendig, um den Einfluss der Vorerkrankung Diabetes Mellitus auf das Infarktvolumen und Gesamtüberleben bei Glioblastom Patienten zu prüfen.

In unserer Studie wurde keine Korrelation zwischen dem Habit Rauchen und dem Infarktvolumen oder dem Gesamtüberleben gefunden. Rauchen hat einen Einfluss auf die Gefäßwand der Blutgefäße und kann zu Rupturen derselben führen (Kool, 1993). Es besteht eine Korrelation zwischen der Menge an Zigaretten, die geraucht wird, und der Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden (Shah, 2010). Untersuchungen, welche das Infarktvolumen in Abhängigkeit vom Faktor Rauchen analysieren, sind indiziert.

Bei der Analyse der Immunhistochemie wird weder bei Patienten mit MGMT-Methylierung noch bei Patienten mit einer IDH 1/2-Mutation eine signifikante Korrelation mit dem Infarktvolumen bzw. dem Gesamtüberleben gefunden. Eine Korrelation kann auch in einer anderen Studie, die das Infarktvolumen als unabhängigen prognostischen Faktor untersuchte, nicht belegt werden (Bette, 2016b).

Unsere Ergebnisse können nicht darlegen, dass weitere mögliche Faktoren wie das Alter oder wiederholte Eingriffe bei Rezidiven signifikant mit dem Infarktvolumen assoziiert sind. Dies hätte man unter Anbetracht früherer Studien, welche zeigen, dass die Rate postoperativer Infarkte bei wiederholten Gliomoperationen aufgrund von Gewebeveränderungen oder den Effekten der Strahlentherapie höher zu sein scheint (Gempt, 2013a), erwartet.

5.5 Gesamtüberleben

Unsere Studie zeigt bei der univariaten Analyse den intraoperativen mittleren diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie die Operationsdauer als signifikante Faktoren für die Prognose der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Bei der multivariaten Analyse korreliert die Operationsdauer, das Alter, das Resektionsausmaß und der postoperative Karnofsky Performance Status Scale mit dem Gesamtüberleben.

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse zur Prognose des Gesamtüberlebens unter Betrachtung der momentanen Studienlage diskutiert.

Unsere Studie kann eine Korrelation zwischen dem intraoperativen mittleren diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck und dem Gesamtüberleben belegen. Für neurochirurgische Interventionen gibt es in diesem Forschungsgebiet keine vergleichbaren Studienergebnisse. Eine Untersuchung aus dem Bereich der nicht kardialen Chirurgie kann jedoch zeigen, dass die postoperative 30-Tages-Mortalität im Zusammenhang mit einer intraoperativen Hypotonie signifikant erhöht ist (Monk, 2015). Ein Vergleich dieser Ergebnisse ist jedoch schwierig und weitere Studien bei Gliompatienten sind indiziert.

Ein wichtiger prognostischer Faktor bei Glioblastom Operationen ist das Alter. Patienten hohen Alters besitzen beim Auftreten von Glioblastomen eine sehr schlechte Prognose. Donato et al. belegen dies für ein Alter größer 60 Jahre (Donato, 2007), Mariniello et al. größer 65 Jahre (Mariniello, 2014).

Patienten jüngeren Alters, hier definiert als ein Alter geringer 35 Jahre, überleben deutlich länger, dies ist auch auf einen höheren KPS zurückzuführen (Ulutin, 2006). Diese Ergebnisse werden durch unsere Studie bestätigt.

Des Weiteren kann mit Hilfe des Karnofsky Performance Status Scale eine Prognose für den Krankheitsverlauf und das Überleben gestellt werden. Patienten mit einem hohen KPS besitzen eine bessere Prognose. Patienten mit einem $KPS \leq 70$ müssen mit einer schlechteren Prognose und kürzeren Überlebenszeit rechnen (Donato, 2007; Ulutin, 2006). In unserer Studie zeigt sich der KPS ebenfalls signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelierend.

Ein weiterer prognostischer Faktor stellt das Ausmaß der Tumorsektion dar. Bei subtotaler Resektion ist die Prognose signifikant schlechter (Bloch, 2012; Donato, 2007). Eine Studie von Li et al. zeigt eine längere Überlebenszeit, wenn zusätzlich zu einer 100%igen Resektion des kontrastmittelanreichernden Areals abnormale FLAIR Sequenzen, welche den Tumor umgeben, unter Berücksichtigung und Sicherung neurologisch wichtiger Gehirnareale, entfernt werden (Li, 2016). In der multivariaten Analyse bestätigt sich diese These auch in unseren Ergebnissen, das Resektionsausmaß korreliert mit dem Gesamtüberleben.

Ferner wird der Nachweis einer Hypermethylierung des MGMT Promotors bei Glioblastom Patienten mit einem besseren Krankheitsverlauf und einem besseren Ansprechen auf Chemotherapie mit Temozolomid in Verbindung gebracht (Hegi, 2005; Stupp, 2009). Dies zeigt sich in einem verlängerten progressionsfreien Intervall und einer längeren Überlebenszeit (Wick, 2013). Bei der statistischen Analyse und Korrelation des Auftretens einer MGMT-Methylierung mit dem Infarktvolumen bzw. dem Gesamtüberleben können wir jedoch keine signifikante Beziehung finden.

5.6 Limitationen

Die größte Limitation unserer monozentrischen Studie ist ihr retrospektives Design.

Ungeachtet des retrospektiven Studiendesigns wurden die perioperativen hämodynamischen Parameter bei jedem Patienten prospektiv beurteilt. Ferner wurde die semiautomatische Segmentierung des postoperativen Infarktolumens ohne Wissen der hämodynamischen Parameter durchgeführt, um eine Befangenheit zu vermeiden. Allerdings wurden die anästhesiologischen Daten nicht im Rahmen einer Studie protokolliert, sondern jeweils von dem verantwortlichen Anästhesisten aufgezeichnet; dies könnte eine unvermeidbare Befangenheit darstellen.

Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist, dass andere potentielle prognostische Faktoren für das perioperative Infarktolumen, wie die Gefäßanatomie oder die Tumorbiologie, nicht miteinbezogen wurden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Der intraoperative mittlere diastolische Blutdruck, die Flüssigkeitsbilanz und die Operationsdauer korrelieren alle unabhängig voneinander mit dem postoperativen Infarktvolumen während einer elektiven Gehirntumoroperation.

Niedrige mittlere intraoperative diastolische und mittlere arterielle Blutdruckwerte korrelieren in der univariaten Analyse mit einer reduzierten Gesamtüberlebenszeit. Die Operationsdauer zeigt sich als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutsamkeit der engen Überwachung perioperativer hämodynamischer Parameter, um eine perioperative Ischämie zu minimieren oder zu vermeiden.

Die enge Überwachung der Parameter, die genaue Analyse der Werte und deren Abweichungen von den Normwerten ist die Grundvoraussetzung, um in Folge auf abweichende Werte intraoperativ einen Einfluss ausüben zu können.

Den intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruck kann der Anästhesist durch die Gabe kurzwirksamer Vasopressoren steigern. Durch Infusionen kann eine durch Blut- und Flüssigkeitsverluste negative Flüssigkeitsbilanz ausgeglichen werden. In einem gewissen Rahmen ist es möglich, durch perfektionierte neurochirurgische Operationstechnik die Operationsdauer möglichst kurz zu halten; dies ist jedoch stark von der Tumorlokalisation und Ausdehnung, der Ausstattung der Klinik und dem Geschick des Operateurs abhängig.

Ein Einbeziehen dieser Ergebnisse in zukünftige Behandlungsstrategien könnte sich positiv auf das postoperative Infarktvolumen auswirken. Für die Patienten könnte sich dies in geringeren neurologischen Defiziten, in Folge einer verbesserten Lebensqualität und einem höheren Gesamtüberleben zeigen. Hierfür sind jedoch weiterführende prospektive Studien erforderlich.

7 Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Klassifikation der ZNS-Tumoren nach der WHO	5
Abbildung 2	Beispiele der volumetrischen Messung postoperativer Ischämien	25
Abbildung 3	Infarktvolume in Abhängigkeit des intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruckes	26
Abbildung 4	Infarktvolume in Abhängigkeit der Flüssigkeitsbilanz	27
Abbildung 5	Infarktvolume in Abhängigkeit des mittleren arteriellen Blutdruckes	27
Abbildung 6	Infarktvolume in Abhängigkeit der Operationsdauer	28
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom mittleren diastolischen Blutdruck, dem mittleren arteriellen Blutdruck, der Flüssigkeitsbilanz und der Operationsdauer	31

8 Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Merkmale IDH Wildtyp Glioblastom und IDH Mutation Glioblastom	6
Tabelle 2	Einteilung von Tumoren in WHO Grad I-IV	6
Tabelle 3	Blutverluste	11
Tabelle 4	Kenndaten der MRT Sequenzen	17
Tabelle 5	Software zur Datenerhebung und –verarbeitung	21
Tabelle 6	Patientencharakteristika und volumetrische Messungen	23
Tabelle 7	Spearman's Korrelationskoeffizient ρ , 95%iges Konfidenzintervall und p-Wert für den intraoperativen mittleren diastolischen Blutdruck, den intraoperativen mittleren arteriellen Blutdruck, die Flüssigkeitsbilanz und die Operationsdauer	28
Tabelle 8	Mit dem Bootstrap Verfahren berechnete Spearman's Korrelationskoeffizientenschätzungen für alle Parameter	29
Tabelle 9	Rangregressionsmodell für das Infarkt volumen als abhängiger Parameter	30

9 Literaturverzeichnis

- Am Esch, J. S., Bause, H., Kochs, E., Scholz, J., Standl, T., Werner, C., & Alexander (Eds.). (2007). *Anästhesie*. doi:10.1055/b-001-2144
- Bekelis, K., Coy, S., & Simmons, N. (2016). Operative Duration and Risk of Surgical Site Infection in Neurosurgery. *World Neurosurgery*, 94, 551–555.e6. doi:10.1016/j.wneu.2016.07.077
- Bette, S., Barz, M., Wiestler, B., Huber, T., Gerhardt, J., Buchmann, N., Combs, S.E., Schmidt-Graf, F., Delbridge, C., Zimmer, C., Kirschke, J.S., Meyer, B., Ryang, Y.M., Ringel, F., & Gempt, J. (2017). Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Annals of Surgical Oncology*, 25(2), 558–564. doi:10.1245/s10434-017-6253-0
- Bette, S., Huber, T., Wiestler, B., Boeckh-Behrens, T., Gempt, J., Ringel, F., Meyer, B., Zimmer, C., & Kirschke, J. S. (2016). Analysis of fractional anisotropy facilitates differentiation of glioblastoma and brain metastases in a clinical setting. *European Journal of Radiology*, 85(12), 2182–2187. doi:10.1016/j.ejrad.2016.10.002
- Bette, S., Wiestler, B., Kaesmacher, J., Huber, T., Gerhardt, J., Barz, M., Delbridge, C., Ryang, Y.M., Ringel, F., Zimmer, C., Meyer, B., Boeckh-Behrens, T., Kirschke, J.S., & Gempt, J. (2016). Infarct volume after glioblastoma surgery as an independent prognostic factor. *Oncotarget*, 7(38), 61945–61954. doi:10.18632/oncotarget.11482
- Bette, S., Wiestler, B., Wiedenmann, F., Kaesmacher, J., Bretschneider, M., Barz, M., Huber, T., Ryang, Y.M., Kochs, E., Zimmer, C., Meyer, B., Boeckh-Behrens, T., Kirschke, J.S., & Gempt, J. (2017). Safe Brain Tumor Resection Does not Depend on Surgery Alone - Role of Hemodynamics. *Scientific Reports*, 7(1), 5585. doi:10.1038/s41598-017-05767-2
- Bigatello, L. M., & George, E. (2002). Hemodynamic monitoring. *Minerva Anestesiologica*, 68(4), 219–225.
- Bleeker, F. E., Molenaar, R. J., & Leenstra, S. (2012). Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 108(1), 11–27. doi:10.1007/s11060-011-0793-0
- Bloch, O., Han, S. J., Cha, S., Sun, M. Z., Aghi, M. K., McDermott, M. W., Berger, M.S., & Parsa, A. T. (2012). Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *Journal of Neurosurgery*, 117(6), 1032–1038. doi:10.3171/2012.9.jns12504
- Castillo, J., Leira, R., García, M. M., Serena, J., Blanco, M., & Dávalos, A. (2004). Blood Pressure Decrease During the Acute Phase of Ischemic Stroke Is Associated With Brain Injury and Poor Stroke Outcome. *Stroke*, 35(2), 520–526. doi:10.1161/01.str.0000109769.22917.b0
- Cha, J., Kim, S. T., Kim, H.-J., Kim, H. J., Kim, B., Jeon, P., Kim, K.H., & Byun, H. S. (2012). Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *European Radiology*, 23(3), 879–886. doi:10.1007/s00330-012-2638-4
- Cipolla, M. J. (2009). Chapter 5: Control of Cerebral Blood Flow. *The Cerebral Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences.

- Daley, B. J., Cecil, W., Clarke, P. C., Cofer, J. B., & Guillaumondegui, O. D. (2015). How Slow Is Too Slow? Correlation of Operative Time to Complications: An Analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative. *Journal of the American College of Surgeons*, 220(4), 550–558. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.040
- Davis, M. J., Menon, B. K., Baghirzada, L. B., Campos-Herrera, C. R., Goyal, M., Hill, M. D., & Archer, D. P. (2012). Anesthetic Management and Outcome in Patients during Endovascular Therapy for Acute Stroke. *Anesthesiology*, 116(2), 396–405. doi:10.1097/aln.0b013e318242a5d2
- Desai, R. G., Muntazar, M., & Goldberg, M. E. (2009). Strategies for managing perioperative hypertension. *Current Hypertension Reports*, 11(3), 173–177. doi:10.1007/s11906-009-0031-8
- Donato, V., Papaleo, A., Castrichino, A., Banelli, E., Giangaspero, F., Salvati, M., & Delfini, R. (2007). Prognostic Implication of Clinical and Pathologic Features in Patients with Glioblastoma Multiforme Treated with Concomitant Radiation plus Temozolomide. *Tumori Journal*, 93(3), 248–256. doi:10.1177/030089160709300304
- Droste, D. W., Ritter, M. A., Dittrich, R., Heidenreich, S., Wichter, T., Freund, M., & Ringelstein, E. B. (2003). Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(4), 241–251. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00098.x
- Ferguson-Myrthil, N. (2012). Vasopressor Use in Adult Patients. *Cardiology in Review*, 20(3), 153–158. doi:10.1097/crd.0b013e31824e2294
- Gempt, J., Förschler, A., Buchmann, N., Pape, H., Ryang, Y.-M., Krieg, S. M., Zimmer, C., Meyer, B., & Ringel, F. (2013). Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. *Journal of Neurosurgery*, 118(4), 801–808. doi:10.3171/2012.12.jns12125
- Gempt, J., Gerhardt, J., Toth, V., Hüttinger, S., Ryang, Y.-M., Wostrack, M., Krieg, S.M., Meyer, B., Förschler, A., & Ringel, F. (2013). Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 119(6), 1395–1400. doi:10.3171/2013.9.jns13596
- Gempt, J., Krieg, S. M., Hüttinger, S., Buchmann, N., Ryang, Y.-M., Shiban, E., Meyer, B., Zimmer, C., Förschler, A., & Ringel, F. (2013). Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials. *Journal of Neurosurgery*, 119(4), 829–836. doi:10.3171/2013.5.jns121981
- World Medical Association (WMA). (2009). Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Jahrbuch Für Wissenschaft Und Ethik*, 14(1). doi:10.1515/9783110208856.233
- Hallqvist, L., Martensson, J., Granath, F., Sahlen, A., & Bell, M. (2016). Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(6), 450–456. doi:10.1097/eja.0000000000000429

- Hartmann, C., Hentschel, B., Wick, W., Capper, D., Felsberg, J., Simon, M., Westphal, M., Schackert, G., Meyermann, R., Pietsch, T., Reifenberger, G., Weller, M., Loeffler, M., & von Deimling, A. (2010). Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 120(6), 707–718. doi:10.1007/s00401-010-0781-z
- Hegi, M. E., Diserens, A.-C., Gorlia, T., Hamou, M.-F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J.M., Hainfellner, J.A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J.E., Hau, P., Mirimanoff, R.O., Cairncross, J.G., Janzer, R.C., & Stupp, R. (2005). MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 997–1003. doi:10.1056/nejmoa043331
- Hein, P. A., Eskey, C. J., Dunn, J. F., & Hug, E. B. (2004). Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *American Journal of Neuroradiology*, 25(2), 201-209.
- Helfman, S. M., Gold, M. I., DeLkser, E. A., & Herrington, C. A. (1991). Which Drug Prevents Tachycardia and Hypertension Associated With Tracheal Intubation. *Anesthesia & Analgesia*, 72(4), 482-486. doi:10.1213/00000539-199104000-00011
- Hentschel, S. J., & Lang, F. F. (2003). Current Surgical Management of Glioblastoma. *The Cancer Journal*, 9(2), 113–125. doi:10.1097/00130404-200303000-00007
- Hollenberg, S. M. (2013). Hemodynamic Monitoring. *Chest*, 143(5), 1480–1488. doi:10.1378/chest.12-1901
- Jakola, A. S., Berntsen, E. M., Christensen, P., Gulati, S., Unsgård, G., Kvistad, K. A., & Solheim, O. (2014). Surgically Acquired Deficits and Diffusion Weighted MRI Changes after Glioma Resection - A Matched Case-Control Study with Blinded Neuroradiological Assessment. *PLoS ONE*, 9(7), e101805. doi:10.1371/journal.pone.0101805
- Johnson, D. R., & O'Neill, B. P. (2011). Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *Journal of Neuro-Oncology*, 107(2), 359–364. doi:10.1007/s11060-011-0749-4
- Kim, J. Y. S., Khavanin, N., Rambachan, A., McCarthy, R. J., Mlodinow, A. S., De Oliveria, G. S., Stock, M.C., Gust, M.J., & Mahvi, D. M. (2015). Surgical Duration and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Surgery*, 150(2), 110. doi:10.1001/jamasurg.2014.1841
- Kimberly, W. T., Wu, O., Arsava, E. M., Garg, P., Ji, R., Vangel, M., Singhal, A.B., Ay, H., & Sorensen, A. G. (2011). Lower Hemoglobin Correlates with Larger Stroke Volumes in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 1(1), 44–53. doi:10.1159/000328219
- Kissoon, N. R., Mandrekar, J. N., Fugate, J. E., Lanzino, G., Wijidicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2015). Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(10), 2245–2251. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.027

- Kool, M. J. F., Hoeks, A. P. G., Struijker Boudier, H. A. J., Reneman, R. S., & Van Bortel, L. M. (1993). Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(7), 1881–1886. doi:10.1016/0735-1097(93)90773-t
- Krex, D., Klink, B., Hartmann, C., von Deimling, A., Pietsch, T., Simon, M., Sabel, M., Steinbach, J.P., Heese, O., Reifenberger, G., Weller, M., & Schackert, G. (2007). Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*, 130(10), 2596–2606. doi:10.1093/brain/awm204
- Larjavaara, S., Mäntylä, R., Salminen, T., Haapasalo, H., Raitanen, J., Jääskeläinen, J., & Auvinen, A. (2007). Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro-Oncology*, 9(3), 319–325. doi:10.1215/15228517-2007-016
- Lennihan, L., Mayer, S. A., Fink, M. E., Beckford, A., Paik, M. C., Zhang, H., Wu, Y.C., Klebanoff, L.M., Raps, E.C., & Solomon, R. A. (2000). Effect of Hypervolemic Therapy on Cerebral Blood Flow After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 31(2), 383–391. doi:10.1161/01.str.31.2.383
- Li, Y. M., Suki, D., Hess, K., & Sawaya, R. (2016). The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *Journal of Neurosurgery*, 124(4), 977–988. doi:10.3171/2015.5.jns142087
- Lonjaret, L., Lairez, O., Geeraerts, T., & Minville, V. (2014). Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integrated Blood Pressure Control*, 7, 49–59. doi:10.2147/ibpc.s45292
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Malayeri, A. A., El Khouli, R. H., Zaheer, A., Jacobs, M. A., Corona-Villalobos, C. P., Kamel, I. R., & Macura, K. J. (2011). Principles and Applications of Diffusion-weighted Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up. *RadioGraphics*, 31(6), 1773–1791. doi:10.1148/rg.316115515
- Peca, C., De Caro, M., Giamundo, A., Donzelli, R., Maiuri, F., & Mariniello, G. (2014). Glioblastoma in the Elderly: The Impact of Advanced Age on Treatment and Survival. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 75(04), 276–281. doi:10.1055/s-0033-1349713
- McGirt, M. J., Mukherjee, D., Chaichana, K. L., Than, K. D., Weingart, J. D., & Quinones Hinojosa, A. (2009). Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 65(3), 463-469. doi:10.1227/01.neu.0000349763.42238.e9
- Molenaar, R. J., Radivoyevitch, T., Maciejewski, J. P., van Noorden, C. J. F., & Bleeker, F. E. (2014). The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1846(2), 326–341. doi:10.1016/j.bbcan.2014.05.004

- Monk, T. G., Bronsert, M. R., Henderson, W. G., Mangione, M. P., Sum-Ping, S. T. J., Bents, D. R., Nguyen, J.D., Richman, J.S., Meguid, R.A., & Hammermeister, K. E. (2015). Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(2), 307–319. doi:10.1097/aln.0000000000000756
- Muench, E., Horn, P., Bauhuf, C., Roth, H., Philipps, M., Hermann, P., Quintel, M., Schmiedek, P., & Vajkoczy, P. (2007). Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine*, 35(8), 1844–1851. doi:10.1097/01.ccm.0000275392.08410.dd
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 93–108. doi:10.1007/s00401-005-0991-y
- Parsons, D. W., Jones, S., Zhang, X., Lin, J. C.-H., Leary, R. J., Angenendt, P., Mankoo, P., Carter, H., Siu, I.M., Gallia, G.L., Olivi, A., McLendon, R., Rasheed, B.A., Keir, S., Nikolskaya, T., Nikolsky, Y., Busam, D.A., Tekleab, H., Diaz, L.A., Hartigan, J., Smith, D.R., Strausberg, R.L., Marie, S.K., Shinjo, S.M., Yan, H., Riggins, G.J., Bigner, D.D., Karchin, R., Papadopoulos, N., Parmigiani, G., Vogelstein, B., Velculescu, V.E., & Kinzler, K. W. (2008). An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*, 321(5897), 1807–1812. doi:10.1126/science.1164382
- Popova, S. N., Bergqvist, M., Dimberg, A., Edqvist, P.-H., Ekman, S., Hesselager, G., Ponten, F., Smits, A., Sooman, L., & Alafuzoff, I. (2013). Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology*, 64(3), 365–379. doi:10.1111/his.12252
- Raabe, A., Beck, J., Keller, M., Vatter, H., Zimmermann, M., & Seifert, V. (2005). Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 103(6), 974–981. doi:10.3171/jns.2005.103.6.0974
- Rassam, S. S., & Counsell, D. J. (2005). Perioperative electrolyte and fluid balance. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 5(5), 157–160. doi:10.1093/bjaceaccp/mki042
- Rees, J. H., Smirniotopoulos, J. G., Jones, R. V., & Wong, K. (1996). Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*, 16(6), 1413–1438. doi:10.1148/radiographics.16.6.8946545
- Reich, D. L., Bennett-Guerrero, E., Bodian, C. A., Hossain, S., Winfree, W., & Krol, M. (2002). Intraoperative Tachycardia and Hypertension Are Independently Associated with Adverse Outcome in Noncardiac Surgery of Long Duration. *Anesthesia & Analgesia*, 95(2), 273–277. doi:10.1213/00000539-200208000-00003
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(4), 207–214. doi:10.1016/j.tips.2012.01.005
- Shah, R. S., & Cole, J. W. (2010). Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(7), 917–932. doi:10.1586/erc.10.56

- Shimoyama, T., Kimura, K., Uemura, J., Saji, N., & Shibazaki, K. (2013). Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients. *European Journal of Neurology*, 21(3), 402–410. doi:10.1111/ene.12280
- Shimoyama, T., Shibazaki, K., Kimura, K., Uemura, J., Shiromoto, T., Watanabe, M., Inoue, T., Iguchi, Y., & Mochio, S. (2012). Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: association of collateral grade on conventional angiography. *European Journal of Neurology*, 20(1), 109–116. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03801.x
- Solaiman, O., & Singh, J. M. (2013). Hypocapnia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 25(3), 254–261. doi:10.1097/ana.0b013e3182806465
- Srinivasan, A., Goyal, M., Azri, F. A., & Lum, C. (2006). State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics*, 26(suppl_1), S75–S95. doi:10.1148/rg.26si065501
- Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., & Reulen, H.-J. (2006). Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*, 7(5), 392–401. doi:10.1016/s1470-2045(06)70665-9
- Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Opperl, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., & Pietsch, T. (2008). Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62(3), 564–576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
- Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A.A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C.J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J.G., & Mirimanoff, R.O. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, 10(5), 459–466. doi:10.1016/s1470-2045(09)70025-7
- Sun, L. Y., Wijeyesundera, D. N., Tait, G. A., & Beattie, W. S. (2015). Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(3), 515–523. doi:10.1097/aln.0000000000000765
- Takahashi, C. E., Brambrink, A. M., Aziz, M. F., Macri, E., Raines, J., Multani-Kohol, A., Hinson, H.E., Lutsep, H.L., Clark, W.M., & Fields, J. D. (2013). Association of Intraprocedural Blood Pressure and End Tidal Carbon Dioxide with Outcome After Acute Stroke Intervention. *Neurocritical Care*, 20(2), 202–208. doi:10.1007/s12028-013-9921-3
- Thakkar, J. P., Dolecek, T. A., Horbinski, C., Ostrom, Q. T., Lightner, D. D., Barnholtz Sloan, J. S., & Villano, J. L. (2014). Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(10), 1985–1996. doi:10.1158/1055-9965.epi-14-0275

- Thiebold, A.-L., Luger, S., Wagner, M., Filmann, N., Ronellenfitsch, M. W., Harter, P. N., Braczynski, A.K., Dützmann, S., Hattingen, E., Steinbach, J.P., Senft, C., Rieger, J., & Bähr, O. (2015). Perioperative cerebral ischemia promote infiltrative recurrence in glioblastoma. *Oncotarget*, 6(16), 14537-14544. doi:10.18632/oncotarget.3994
- Ulutin, C., Fayda, M., Aksu, G., Cetinayak, O., Kuzhan, O., Ors, F., & Beyzadeoglu, M. (2006). Primary Glioblastoma Multiforme in Younger Patients: A Single-institution Experience. *Tumori Journal*, 92(5), 407–411. doi:10.1177/030089160609200507
- Upadhyay, N., & Waldman, A. D. (2011). Conventional MRI evaluation of gliomas. *The British Journal of Radiology*, 84 (Spec Iss 2), S107–S111. doi:10.1259/bjr/65711810
- Van den Berg, L. A., Koelman, D. L. H., Berkhemer, O. A., Rozeman, A. D., Fransen, P. S. S., Beumer, D., Dippel, D.W., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R.J., van Zwam, W.H., Brouwer, P.A., Jenniskens, S., Boiten, J., Lycklama À Nijeholt, G.A., Vos, J.A., Schonewille, W.J., Majoie, C.B., & Roos, Y.B. (2015). Type of Anesthesia and Differences in Clinical Outcome After Intra-Arterial Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*, 46(5), 1257–1262. doi:10.1161/strokeaha.115.008699
- Van Waes, J. A. R., van Klei, W. A., Wijeyesundera, D. N., van Wolfswinkel, L., Lindsay, T. F., & Beattie, W. S. (2016). Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*, 124(1), 35–44. doi:10.1097/aln.0000000000000922
- Varon, J. (2008). Perioperative hypertension management. *Vascular Health and Risk Management*, Volume 4, 615–627. doi:10.2147/vhrm.s2471
- Vaupel, P. (2008). Hypoxia and Aggressive Tumor Phenotype: Implications for Therapy and Prognosis. *The Oncologist*, 13(Suppl 3), 21–26. doi:10.1634/theoncologist.13-s3-21
- Vuylsteke, A., Vincent, J.-L., Payen de La Garanderie, D., Anderson, F. A., Emery, L., Wyman, A., Rushton-Smith, S., & Gore, J.M. (2011). Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). *Critical Care*, 15(6), R271. doi:10.1186/cc10551
- Walker, A. J., Ruzevick, J., Malayeri, A. A., Rigamonti, D., Lim, M., Redmond, K. J., & Kleinberg, L. (2014). Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncology*, 10(7), 1277–1297. doi:10.2217/fon.13.271
- Walsh, M., Devereaux, P. J., Garg, A. X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R. N., Cywinski, J., Thabane, L., & Sessler, D. I. (2013). Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 119(3), 507–515. doi:10.1097/aln.0b013e3182a10e26
- Wick, W., Meisner, C., Hentschel, B., Platten, M., Schilling, A., Wiestler, B., Sabel, M.C., Koeppen, S., Ketter, R., Weiler, M., Tabatabai, G., von Deimling, A., Gramatzki, D., Westphal, M., Schackert, G., Loeffler, M., Simon, M., Reifenberger, G., & Weller, M. (2013). Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology*, 81(17), 1515–1522. doi:10.1212/wnl.0b013e3182a95680

- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic Haberle, I., Jones, S., Riggins, G.J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K.W., Velculescu, V.E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773. doi:10.1056/nejmoa0808710
- Yang, L., Lin, C., Wang, L., Guo, H., & Wang, X. (2012). Hypoxia and hypoxia-inducible factors in glioblastoma multiforme progression and therapeutic implications. *Experimental Cell Research*, 318(19), 2417–2426. doi:10.1016/j.yexcr.2012.07.017
- Young, R. M., Jamshidi, A., Davis, G., & Sherman, J. H. (2015). Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Annals of Translational Medicine*, 3(9), 121. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.05.10
- Zang, Y., Li, A., Peng, C., & Wang, M. (2016). Improve Glioblastoma Multiforme Prognosis Prediction by Using Feature Selection and Multiple Kernel Learning. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 13(5), 825–835. doi:10.1109/tcbb.2016.2551745

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Promotionsschrift unterstützt haben:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Dr. Gempt für die hervorragende fachliche wie auch persönliche Betreuung dieser Arbeit. Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Bette und bei Herrn Dr. Bretschneider bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen.

Besonders möchte ich meinem Freund danken, der mein Interesse an der Forschung geweckt hat und immer für mich da war.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen Lebensweg durch ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung ermöglicht haben.