



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. Naureen Keric

**Verbesserung des Resektionsausmaßes  
kontrastmittelaffiner intrazerebraler  
Tumoren unter Verwendung von Fluorescein**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Christina Marie Richter  
aus Bad Homburg v. d. Höhe

Lübeck 2025

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Claudia Ditz  
Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Björn Machner  
Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.06.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

## Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I     | Abkürzungsverzeichnis                                    | 1  |
| II    | Abbildungsverzeichnis                                    | 2  |
| III   | Tabellenverzeichnis                                      | 3  |
| 1     | Einleitung und Fragestellung                             | 4  |
| 1.1   | Primäre Hirntumoren                                      | 4  |
| 1.1.1 | Histologie und WHO-Klassifikation                        | 4  |
| 1.1.2 | Epidemiologie  | 5  |
| 1.1.3 | Klinik   | 6  |
| 1.1.4 | Diagnostik   | 7  |
| 1.1.5 | Prognose   | 9  |
| 1.1.6 | Therapie   | 10 |
| 1.2   | Sekundäre Hirntumoren                                    | 12 |
| 1.2.1 | Epidemiologie  | 12 |
| 1.2.2 | Klinik   | 13 |
| 1.2.3 | Diagnostik   | 13 |
| 1.2.4 | Prognose   | 14 |
| 1.2.5 | Therapie   | 14 |
| 1.3   | Fluoreszenzverfahren in der Neurochirurgie               | 15 |
| 1.4   | Fluorescein  | 17 |
| 1.4.1 | Chemische Zusammensetzung und aktuelle Anwendungsgebiete | 17 |
| 1.4.2 | Anwendungen von Fluorescein in der Neurochirurgie        | 18 |
| 1.5   | Fragestellung  | 19 |
| 2     | Patient:innen und Methoden                               | 20 |
| 2.1   | Patient:innendaten                                       | 20 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 2.1.1   | Generierung der Datensätze   | 20 |
| 2.1.2   | Datenauswertung  | 21 |
| 2.1.3   | Generierung der Volumina   | 21 |
| 2.2     | Operative Therapie intrazerebraler Raumforderungen in der Neurochirurgie des UKSH Lübeck | 24 |
| 2.2.1   | Präoperative Maßnahmen   | 24 |
| 2.2.2   | Intraoperative Maßnahmen   | 24 |
| 2.2.3   | Postoperative Maßnahmen  | 26 |
| 2.3     | Statistische Auswertung  | 26 |
| 2.4     | Ethikvotum   | 28 |
| 3       | Ergebnisse   | 29 |
| 3.1     | Charakterisierung des Patient:innenkollektivs  | 29 |
| 3.2     | Erreichte Komplettresektionen  | 31 |
| 3.2.1   | Erreichte Komplettresektionen im Gesamtkollektiv   | 31 |
| 3.2.2   | Erreichte Komplettresektionen gemäß histopathologischem Befund                           | 32 |
| 3.3     | Resektionsausmaß bei Vorliegen eines Resttumors  | 34 |
| 3.3.1   | Volumina der Resttumoren in der gesamten Patient:innengruppe                             | 34 |
| 3.3.2   | Relatives Resektionsausmaß in der gesamten Patient:innengruppe                           | 35 |
| 3.3.3   | Volumina der Resttumoren und relatives Resektionsausmaß gemäß histopathologischem Befund | 35 |
| 3.3.3.1 | Primäre maligne Hirntumoren  | 35 |
| 3.3.3.2 | Glioblastom  | 37 |
| 3.3.3.3 | Sonstige primäre maligne Hirntumoren   | 38 |
| 3.3.3.4 | Metastasen   | 40 |
| 3.4     | Nebenwirkungen   | 41 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4     | Diskussion                                  | 42 |
| 4.1   | Bezug zur Fragestellung                     | 42 |
| 4.2   | Diskussion der Methodik                     | 42 |
| 4.3   | Diskussion der Ergebnisse                   | 45 |
| 4.3.1 | Patient:innenkollektiv                      | 45 |
| 4.3.2 | Komplettresektionen                         | 46 |
| 4.3.3 | Resektionsausmaß bei vorliegendem Resttumor | 51 |
| 4.3.4 | Nebenwirkungen durch Fluorescein            | 53 |
| 4.4   | Perspektiven für die Zukunft                | 54 |
| 5     | Zusammenfassung                             | 58 |
| 6     | Literaturverzeichnis                        | 59 |
| 7     | Anhang                                      | 66 |
| 8     | Danksagung                                  | 67 |
| 9     | Lebenslauf                                  | 68 |

## I Abkürzungsverzeichnis

|                 |   |
|-----------------|---|
| 5-ALA           | 5-Aminolävulinsäure   |
| cm <sup>3</sup> | Kubikzentimeter   |
| CT              | Computertomographie   |
| CUP             | Cancer of unknown primary (Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) |
| EMA             | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)            |
| Gy              | Gray  |
| IDH             | Isocitratdehydrogenase  |
| i.v.            | Intravenös  |
| KG              | Körpergewicht   |
| kg              | Kilogramm   |
| KM              | Kontrastmittel  |
| KPS             | Karnofsky Performance Status (Karnofsky-Index)                          |
| MGMT            | O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase                      |
| mm              | Millimeter  |
| MRT             | Magnetresonanztomographie   |
| NET             | Neuroendokriner Tumor   |
| nm              | Nanometer   |
| NOS             | Not otherwise specified (Nicht anders spezifiziert)                     |
| RTOG            | Radiation Therapy Oncology Group  |
| SD              | Standardabweichung  |
| UKSH            | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein                                 |
| ZNS             | Zentrales Nervensystem  |

## II Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Darstellung eines hochgradigen Glioms in der Magnetresonanztomographie (MRT)  | 8  |
| Abbildung 2: Wellenlängen der in der Neurochirurgie verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe  | 16 |
| Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Fluorescein  | 18 |
| Abbildung 4: Screenshot einer Volumetrie mit der Software Brainlab Elements  | 23 |
| Abbildung 5: Intraoperative Sicht auf das Tumorgewebe  | 25 |
| Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der erreichten Komplettresektionen   | 32 |
| Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der erreichten Komplettresektionen innerhalb der Patient:innengruppen, unterteilt nach den histopathologischen Diagnosen | 33 |
| Abbildung 8: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren  | 34 |
| Abbildung 9: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes   | 35 |
| Abbildung 10: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren bei primären malignen Hirntumoren   | 36 |
| Abbildung 11: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes bei primären malignen Hirntumoren  | 36 |
| Abbildung 12: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren bei Glioblastomen   | 37 |
| Abbildung 13: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes bei Glioblastomen  | 38 |
| Abbildung 14: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren bei sonstigen primären malignen Hirntumoren   | 39 |
| Abbildung 15: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes bei sonstigen primären malignen Hirntumoren  | 39 |
| Abbildung 16: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren bei Metastasen  | 40 |
| Abbildung 17: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes bei Metastasen   | 41 |

### III Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Verteilung maligner primärer Hirntumoren _____  | 6  |
| Tabelle 2: Mögliche Symptome bei Läsionen bestimmter Hirnlappen _____  | 7  |
| Tabelle 3: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der häufigsten malignen primären Hirntumoren _____   | 10 |
| Tabelle 4: Übersicht über die angewendete Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl des Patient:innenkollektivs _____   | 20 |
| Tabelle 5: Verteilung der Merkmale Geschlecht, Diagnose nach histopathologischem Befund und Vorliegen eines Rezidivs nach Aufteilung in Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein) _____ | 29 |
| Tabelle 6: Aufzählung der zugrundeliegenden Primärtumoren bei intrazerebralen Metastasen _____   | 30 |
| Tabelle 7: Aufzählung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse in der Gruppe der sonstigen primären Tumorentitäten _____  | 31 |
| Tabelle 8: Kreuztabelle zum Vergleich der erreichten Komplettresektionen ____  | 31 |
| Tabelle 9: Anzahl der erreichten Komplettresektionen in den Untergruppen der verschiedenen Tumorentitäten in der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) _____                    | 33 |

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Primäre Hirntumoren

### 1.1.1 Histologie und WHO-Klassifikation

Als primäre Hirntumoren bezeichnet man Raumforderungen, die ihren Ursprung direkt im Hirngewebe oder nahe des Gehirns haben und sich aus verschiedenen Strukturen im Gehirn entwickeln. Zu diesen zählen vor allem die Gliazellen, aber auch die Hirnhäute und die Hirnanhangsgebilde. Ebenso gehören Lymphome zu dieser Gruppe, sofern sie primär im zentralen Nervensystem (ZNS) entstehen (Glas et al. 2020).

Für die Einteilung von Hirntumoren hat sich international die WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS etabliert. Diese wurde zuletzt 2021 aktualisiert und liegt nun in der 5. Auflage vor. Die Hauptgruppen werden hierbei durch das Ursprungsgewebe bestimmt. Innerhalb dieser Gruppen wird nochmals anhand histologischer, immunhistochemischer und molekulardiagnostischer Eigenschaften differenziert (Louis et al. 2021).

Die WHO-Klassifikation berücksichtigt insgesamt über 100 verschiedene Tumoren. Am häufigsten entspringen primäre Hirntumoren den Stützzellen des Nervensystems, den sog. Gliazellen und werden als Gliome bezeichnet. Innerhalb der Gruppe der Gliome wird weiter nach den genauen Ursprungszellen, den Astrozyten, Oligodendrozyten oder Ependymzellen, spezifiziert und die Tumoren entsprechend der Nomenklatur in Astrozytome (inklusive der Glioblastome), Oligodendrogliome und Ependymome unterteilt. Zudem gibt es Mischtypen mit mehreren Zellarten (Aldape und Raghunathan 2014).

Zusätzlich nimmt die WHO ein Grading der Tumoren in ZNS-WHO-Grad 1 bis 4 vor. Dieses Grading dient zum einen der Einteilung von Tumoren innerhalb einer Tumorentität, unter Berücksichtigung der histologischen und molekularbiologischen Merkmale. Zum anderen dient es aber auch entitätsübergreifend dazu, Tumoren, bei denen ein ähnliches klinisch-biologisches Verhalten erwartet wird, zu gruppieren (Louis et al. 2021). Der ZNS-WHO-Grad 1 entspricht hierbei einem benignen, der

ZNS-WHO-Grad 4 einem hochmalignen Tumorverhalten. Die primären ZNS-Lymphome werden keinem ZNS-WHO-Grad zugeteilt.

Der häufigste maligne Hirntumor im Erwachsenenalter ist das Glioblastom. Dieses entspricht aufgrund seines aggressiven Wachstumsverhaltens dem ZNS-WHO-Grad 4. Glioblastome haben eine stets infauste Prognose, bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 41,5 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 6,7 % (vgl. Tabelle 3) (Ostrom et al. 2023). Charakteristisch für diese Tumorart ist ein invasives Wachstum mit Infiltration von Tumorzellen in das umliegende Gewebe, weit über die sichtbaren Tumorgrenzen hinaus, was eine vollständige Eliminierung der Tumorzellen bislang unmöglich macht (Osswald et al. 2015; Wang et al. 2022). Bei fortschreitender Erkrankung kommt es hauptsächlich zu Lokalrezidiven im Bereich von 2 cm um den ursprünglichen Tumor. Aufgrund des infiltrativen Wachstums kann es aber auch zu dislozierten Tumorherden in anderen Hirnlappen oder in der anderen Hirnhemisphäre kommen (Campos et al. 2016).

### 1.1.2 Epidemiologie

In den USA liegt die Inzidenz aller primären Hirntumoren bei etwa 24,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr, die der malignen intrazerebralen Raumforderungen bei etwa 6,9 (Ostrom et al. 2023).

Die Anzahl der Neuerkrankungen an primären malignen Hirntumoren in Deutschland lag 2018 bei 3130 Fällen bei Frauen und 4100 Fällen bei Männern. Damit betrug die Inzidenz hierzulande in diesem Jahr 5,4 für Frauen und 7,8 für Männer (Robert-Koch-Institut 2021).

Nach den Glioblastomen sind die am häufigsten vertretenen malignen primären Hirntumoren die diffusen und anaplastischen Astrozytome (Miller et al. 2021).

Bisher konnten als Risikofaktoren für das Auftreten von primären Hirntumoren ionisierende Strahlung im Kindesalter, seltene hereditäre Syndrome wie die Neurofibromatose und eine familiäre Häufung von Astrozytomen nachgewiesen werden. Für den Großteil der Tumoren lässt sich allerdings keine eindeutige ätiologische Ursache identifizieren (Fisher et al. 2006).

Tabelle 1: Verteilung maligner primärer Hirntumoren (modifiziert nach Miller et al. 2021)

\*NOS: not otherwise specified

|   | Häufigkeit (% aller malignen primären Hirntumoren) | Inzidenz    |
|---|--|-------------|
| <b>Tumoren des Neuroepithels</b>              | <b>84,8</b>  | <b>6,03</b> |
| Glioblastome                                  | 48,6   | 3,23        |
| Diffuse und anaplastische Astrozytome         | 11,8   | 0,87        |
| Maligne Gliome, NOS*                          | 6,6  | 0,51        |
| (anaplastische) Oligodendrogliome             | 4,5  | 0,35        |
| Pilozytische Astrozytome                      | 4,2  | 0,35        |
| Ependymome                                    | 3,2  | 0,25        |
| Embryonale Tumoren                            | 2,7  | 0,23        |
| Andere Astrozytome                            | 0,6  | 0,05        |
| Sonstige neuroepitheliale Tumoren             | 1,3  | 0,10        |
| <b>Lymphome u. hämatopoetische Neoplasien</b> | <b>6,6</b>   | <b>0,45</b> |
| <b>Tumoren der Meningen</b>                   | <b>2,1</b>   | <b>0,14</b> |
| Meningeome                                    | 1,4  | 0,10        |
| Mesenchymale Tumoren                          | 0,4  | 0,03        |
| Andere meningeale Neoplasien                  | 0,3  | 0,02        |
| <b>Keimzelltumoren und -zysten</b>            | <b>0,9</b>   | <b>0,07</b> |
| <b>Tumoren der Hirn- und Spinalnerven</b>     | <b>0,2</b>   | <b>0,01</b> |
| <b>Hypophysentumoren</b>                      | <b>0,1</b>   | <b>0,01</b> |
| <b>Unklassifizierte Tumoren</b>               | <b>5,4</b>   | <b>0,37</b> |

### 1.1.3 Klinik

Hirntumoren präsentieren sich durch vielfältige Symptome, die auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Zum einen können fokale Symptome durch direkte Zerstörung des Gewebes durch den Tumor hervorgerufen werden. Deren Ausprägung hängt zu einem großen Teil von der Lokalisation des Tumors ab (vgl. Tabelle 2). Zum anderen kann es auch zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Verwirrtheit oder Fatigue kommen, welche durch einen

generell erhöhten intrakraniellen Druck im Rahmen des raumfordernden Effekts des Tumors und des perifokalen Ödems entstehen (Hanif et al. 2017).

*Tabelle 2: Mögliche Symptome bei Läsionen bestimmter Hirnlappen (nach Mattle und Mumenthaler 2012)*

| <b>Tumorlokalisation</b> | <b>Mögliche neurologische Manifestationen</b>   |
|--------------------------|---|
| Frontallappen            | Persönlichkeitsveränderungen, spastische Lähmungen, Anosmie, Miktionsstörungen          |
| Parietallappen           | Hemihypästhesie, Hemiparese, Ataxie, Hemianopsie, sensorische Aphasie, Apraxie, Neglect |
| Temporallappen           | Verhaltensstörungen, sensorische Aphasie, Lernstörungen, visuelle Agnosie, Amusie       |
| Okzipitallappen          | Hemianopsie, visuelle Agnosie, visuelle Halluzinationen                                 |

Bei etwa der Hälfte der Patient:innen zeigt sich Kopfschmerz als erstes Symptom, dieser tritt allerdings am häufigsten in Form eines unspezifischen Spannungskopfschmerzes auf und führt in vielen Fällen noch nicht zu einer weiteren Diagnostik (Davidson 1994). Epileptische Anfälle sind mit 21 % am zweithäufigsten das erste klinische Symptom bei primären Hirntumoren. Fokale Symptome wie Hemiparesen, Dysphasie oder Diplopie, treten eher selten (15 %) als erstes Symptom auf, zeigen sich aber häufig zum Zeitpunkt der Vorstellung im Krankenhaus (80 %). Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 86 % der Patient:innen bereits mehrere Symptome auf (Grant 2004).

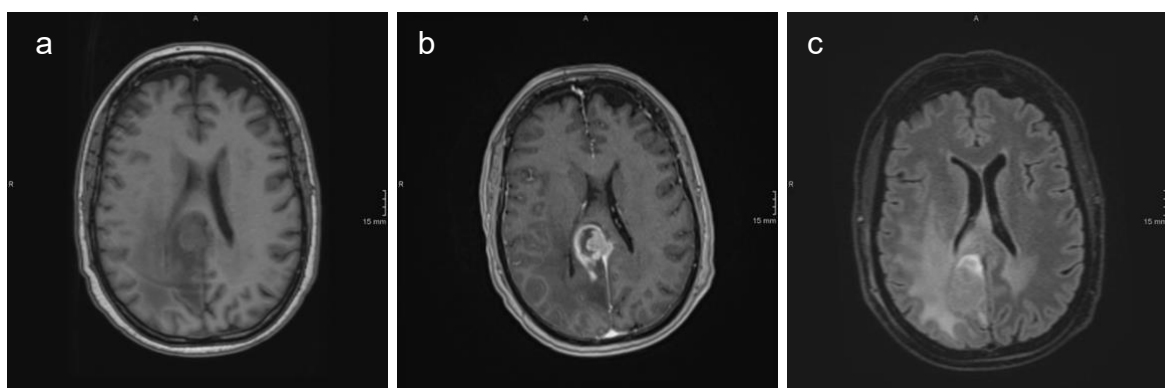
#### 1.1.4 Diagnostik

Bisher stehen keine effektiven Maßnahmen zur Früherkennung von intrazerebralen Tumoren zur Verfügung. Lediglich bei Vorliegen hereditärer Syndrome, die mit einer bekannten Prädisposition für die Entwicklung von Gliomen assoziiert sind, sollte ein gezieltes Screening erfolgen (Wick et al. 2021).

In der klinischen Untersuchung kann ein Eindruck über die Dauer und die Dynamik der Symptomatik gewonnen werden und damit zugleich ein erster Hinweis, ob es

sich um einen schnell oder langsam wachsenden Tumor handelt (Weller et al. 2017). Im Rahmen der Ersteinschätzung ist die Erhebung des Karnofsky Performance Status (KPS) flächendeckend etabliert. Dieser dient der standardisierten Einschätzung der tumorassoziierten Einschränkungen der Patient:innen in Bezug auf Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung. Der KPS ermöglicht eine Abschätzung der Prognose und hat damit auch einen Einfluss auf die Festlegung der Therapieziele (Gunawan et al. 2020). Neben dem KPS kann zur neurokognitiven Einschätzung und Verlaufskontrolle eine Mini Mental State Examination durchgeführt oder ein Montreal Cognitive Assessment erhoben werden (Folstein et al. 1975; Nasreddine et al. 2005).

Ergibt sich klinisch der Verdacht auf einen Hirntumor, sollte zur weiteren Diagnostik eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik wird häufig zuerst eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Sollte sich in dieser der Verdacht auf einen Hirntumor ergeben, schließt sich hier zur weiteren Diagnostik ebenfalls eine MRT an. Das Standardprotokoll umfasst eine dreidimensionale (axiale und sagittale) T1-gewichtete Sequenz ohne Kontrastmittel (KM), eine axiale T2-gewichtete fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenz, eine axiale T2-gewichtete diffusion weighted imaging (DWI) Sequenz, eine T2-gewichtete turbo spin echo (TSE) Sequenz und eine dreidimensionale T1-gewichtete Sequenz nach KM-Gabe. Die Schichtdicke sollte jeweils 5 mm nicht überschreiten (Ellingson et al. 2015).



*Abbildung 1: Darstellung eines hochgradigen Glioms in der Magnetresonanztomographie (MRT). Vergleich zwischen der T1-gewichteten Sequenz ohne (a) und nach KM-Gabe (b), sowie einer T2-gewichteten FLAIR Sequenz (c). Der Tumor zeigt eine deutliche Anreicherung des KM, in der FLAIR Sequenz ist ein begleitendes perifokales Ödem abgrenzbar.*

Als KM wird Gadolinium-DTPA eingesetzt. Im Rahmen der Neovaskularisation maligner Raumforderungen kommt es zu einer gestörten Blut-Hirn-Schranke. Dies führt zu einer extravaskulären und extrazellulären Anreicherung des KM im Bereich des Tumors. Obwohl eine Assoziation zwischen Neovaskularisation und Malignitätsgrad besteht, lässt die KM-Affinität des Tumors keine direkten Schlüsse auf den Malignitätsgrad zu (Bullinger 2020).

In Verlaufsuntersuchungen werden dieselben Standardprotokolle genutzt wie in der ersten MRT-Untersuchung. Nach Möglichkeit sollten die Untersuchungen auch mit demselben Gerät erfolgen und durch dieselben Personen befundet werden (Ellingson et al. 2015). Hierbei ist zu beachten, dass es im Rahmen der adjuvanten Strahlentherapie zu einer stärkeren KM-Aufnahme und damit zu einer scheinbaren Zunahme des Tumolvolumens, einer sog. Pseudoprogression kommen kann. Innerhalb der ersten 12 Wochen nach Beendigung einer Strahlentherapie sollte deshalb bei scheinbarer Zunahme des Tumors eine kurzfristige Verlaufs-MRT durchgeführt werden und noch keine Progressionsdiagnose erfolgen (Wick et al. 2021).

Zur Operations- oder Biopsieplanung von anatomisch ungünstig gelegenen Raumforderungen kann eine funktionelle MRT angefertigt werden, die über die Messung von Durchblutungsänderungen im Gewebe die Aktivität von Nervenzellen darstellen und so bestimmte Funktionsbereiche, zum Beispiel Sprachzentren, lokalisieren kann. Mithilfe der Aminosäure-Positronenemissionstomographie (PET) können Bereiche in Tumoren mit einer erhöhten Stoffwechselaktivität dargestellt werden. Dies kann insbesondere bei der Planung einer Biopsie hilfreich sein, um Tumorgewebe zielgenau entnehmen zu können (Albert et al. 2016; Bullinger 2020).

#### 1.1.5 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller primären malignen intrazerebralen Tumoren liegt in Deutschland bei 24 % für Frauen und 21 % bei Männern. Damit ist sie deutlich niedriger als die 5-Jahres-Überlebensrate der gesamten Krebsneuerkrankungen in Deutschland, welche bei 65 % für Frauen und 59 % für Männer liegt (Robert-Koch-Institut 2021). Zwischen den Überlebensraten unterschiedlicher histopathologischer Tumorentitäten bestehen jedoch deutliche Abweichungen (vgl. Tabelle 3).

*Tabelle 3: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der häufigsten malignen primären Hirntumoren (nach Ostrom et al. 2023)*

| <b>Histopathologie</b>          | <b>1-Jahres-Überleben (%)</b> | <b>5-Jahres-Überleben (%)</b> | <b>10-Jahres-Überleben (%)</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Glioblastome                    | 41,5                          | 6,7                           | 4,3                            |
| Anaplastische Astrozytome       | 65,9                          | 31,3                          | 22,9                           |
| Diffuse Astrozytome             | 75,6                          | 52,3                          | 41,8                           |
| Oligodendrogliome               | 94,9                          | 83,9                          | 70,2                           |
| Anaplastische Oligodendrogliome | 87,7                          | 63,6                          | 50,6                           |
| Pilozytische Astrozytome        | 98,0                          | 94,6                          | 92,9                           |
| ZNS-Lymphome                    | 55,1                          | 37,8                          | 29,8                           |

Neben dem histopathologischen Befund beeinflussen noch weitere Faktoren die individuelle Prognose. So lässt sich generell sagen, dass ein jüngeres Erkrankungsalter und ein hoher KPS diagnoseübergreifend positive prognostische Faktoren sind. Daneben existieren zahlreiche molekulargenetische Marker, die sowohl die Prognose als auch die Auswahl der Therapie beeinflussen. Die Wichtigsten sind (Weller et al. 2017; Schalthorn 2021):

- Isocitratdehydrogenase (IDH)-Mutation: Gliome mit einem IDH-Wildtyp wachsen aggressiver als Tumoren, die eine IDH-Mutation aufweisen
- 1p/19q-Kodeletion: Oligodendrogliome mit dieser Chromosomenveränderung und einer IDH-Mutation sprechen sensibler auf Radiochemotherapie an
- O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotorstatus: Glioblastome mit einer Methylierung der MGMT-Promotorregion zeigen ein besseres Ansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika

#### 1.1.6 Therapie

Die Therapiestrategien primärer maligner Hirntumoren werden in erster Linie durch die Tumorart und den ZNS-WHO-Grad bestimmt. Grundsätzlich kommen zur Therapie intrazerebraler Raumforderungen Chemo- und Strahlentherapie, sowie

die chirurgische Resektion in Betracht. Der Allgemeinzustand der Patient:innen, die neurologische Klinik und das Alter sollten bei Therapieentscheidungen stets mitberücksichtigt werden. Daneben haben in den letzten Jahren insbesondere die molekulargenetischen Marker einen wachsenden Einfluss auf die Behandlungsstrategie und insbesondere auf die Wahl des passenden Chemotherapeutikums (Wick et al. 2021).

Am Anfang der Behandlung steht die chirurgische Resektion. Diese verfolgt das Ziel, möglichst viel Tumorgewebe zu entfernen, ohne dabei ein neues neurologisches Defizit zu verursachen. Aufgrund der grundsätzlich schlechten Prognose der Erkrankung, mit einhergehender deutlicher Verkürzung der Lebenszeit, ist das oberste Ziel durch die operative Therapie, die Lebensqualität der Patient:innen nicht weiter einzuschränken. Das erzielbare Ausmaß der Resektion ist dabei stark von der Lage des Tumors und seiner Nähe zu funktionell bedeutenden Arealen des Gehirns abhängig. Es werden verschiedene Hilfsmittel eingesetzt, um die chirurgische Resektion möglichst sicher durchzuführen. Intraoperativ können zum Beispiel Neuronavigationssysteme, intraoperative Sonographie, Neuromonitoring oder Fluoreszenzverfahren genutzt werden (Weller et al. 2021). Gleichzeitig ist das Resektionsausmaß bei Gliomen ein wichtiger prognostischer Faktor, wobei eine vollständige Resektion der KM-affinen Tumoranteile mit einem signifikant höheren Gesamtüberleben und einem längerem progressionsfreiem Zeitraum assoziiert ist (Stummer et al. 2006; Karschnia et al. 2022).

Innerhalb von drei bis fünf Wochen nach der chirurgischen Resektion schließt sich eine Strahlentherapie an. Hierzu wird der Bereich der Resektionshöhle und mögliche Anteile eines Resttumors in der postoperativen MRT identifiziert. Aufgrund des diffusen, infiltrativen Wachstums primärer maligner Hirntumoren werden zusätzlich 1 bis 2 cm um diesen Bereich als Bestrahlungsziel definiert. Üblicherweise werden insgesamt 50 bis 60 Gy in Tagessitzungen von je 1,8 bis 2 Gy appliziert. In den meisten Fällen wird die Strahlentherapie um eine Chemotherapie ergänzt. Diese erfolgt mit alkylierenden Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Insbesondere bei höhergradigen Gliomen wird häufig Temozolomid verabreicht. Bei niedriggradigeren Gliomen kommt eher Lomustin im Rahmen einer Polychemotherapie zusammen mit Procarbazin und Vincristin zum Einsatz (Weller et al. 2021).

Ist eine Resektion der Raumforderung nicht möglich, erfolgt eine Biopsie zur Gewinnung einer Gewebeprobe für die histopathologische Aufarbeitung. Die anschließende Behandlung richtet sich dann nach der festgestellten Tumorart (Wick et al. 2021).

## 1.2 Sekundäre Hirntumoren

### 1.2.1 Epidemiologie

Sekundäre Hirntumoren entstehen als intrazerebrale Absiedelung eines distanten Primärtumors und gehen daher, in Abgrenzung zu den primären Hirntumoren, nicht aus hirneigenem Gewebe hervor.

Die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Daten aus populationsbasierten Studien geben Werte zwischen 8,3 und 14,3 Fälle pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr an. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz höher liegt (Pham et al. 2024). Insgesamt kommt es bei über 25 % der Patient:innen mit systemischen Malignomen im Krankheitsverlauf zu zerebraler Metastasierung (Gavrilovic und Posner 2005).

Zeigt sich in der Diagnostik nur eine Hirnmetastase und neben dem Primärtumor auch keine weiteren Metastasen im Körper, spricht man von einer solitären Hirnmetastase. Liegt eine Hirnmetastase zusammen mit weiteren extrakraniellen Metastasen vor, wird diese als singuläre Hirnmetastase bezeichnet. Treten mehrere Hirnmetastasen auf, spricht man von multiplen Metastasen (Nayak et al. 2012). In einer retrospektiven Untersuchung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) am Standort Kiel wiesen von 309 Patient:innen mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen 45,6 % solitäre Metastasen, 26,5 % singuläre Metastasen und 27,9 % multiple Metastasen auf (Stark et al. 2011).

Die am häufigsten zugrundeliegenden Primärtumoren sind Lungenkarzinome, Mammakarzinome und Melanome, welche zusammengenommen für 67 bis 80 % aller Hirnmetastasen verantwortlich sind. Grundsätzlich kann aber jedes Malignom zu Hirnmetastasen führen. In manchen Fällen lässt sich auch kein Primärtumor nachweisen, diese werden dann als „Cancer of unknown primary“ (CUP) bezeichnet (Nayak et al. 2012).

### 1.2.2 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild von Hirnmetastasen ist, ebenso wie das von hirneigenen Tumoren, hauptsächlich von der Lokalisation des Tumors abhängig. Auch hier treten bei etwa 40 bis 50 % der Patient:innen Kopfschmerzen auf, welche von allgemeinen Symptomen eines erhöhten Hirndrucks, wie Übelkeit und Erbrechen, begleitet sein können. Fokal-neurologische Symptome, am häufigsten eine Hemiparese, treten bei etwa 20 bis 40 % der Patient:innen auf. Ebenso können sich als Symptome kognitive Dysfunktionen, wie Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme, oder auch Krampfanfälle zeigen (Newton 1999).

### 1.2.3 Diagnostik

Bei Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, eines Melanoms im Stadium IV oder eines bereits metastasierten HER2-positiven oder Triple-negativen Mammakarzinoms kann aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit von Hirnmetastasen ein Screening bereits bei Diagnosestellung gerechtfertigt sein. Bei allen anderen Malignomen sollte eine Diagnostik bei Auftreten einer neurologischen Symptomatik erfolgen (Le Rhun et al. 2021).

Analog zur Diagnostik primärer Hirntumoren, ist auch hier der Goldstandard die MRT mit und ohne KM (Pham et al. 2024). Charakteristisch für Metastasen sind ringförmige KM-Anreicherungen, eine zentrale Nekrose und ein begleitendes perifokales Ödem. Eine definitive bildmorphologische Unterscheidung von hirneigenen Tumoren oder anderen Läsionen wie Abszessen oder Zysten ist jedoch nicht möglich. Zur Diagnosesicherung kann eine Biopsie durchgeführt werden (Le Rhun et al. 2021).

Ergibt sich in der Bildgebung bereits der starke Verdacht auf Hirnmetastasen, zum Beispiel bei Auftreten multipler Läsionen, ohne bekannten Primarius, schließt sich eine Primärtumorsuche an. An erster Stelle steht hier eine CT des Thorax, ergänzend können eine CT des Beckens, des Abdomens und des Halses durchgeführt werden. Seltener kommt in der Primärtumorsuche auch eine Fluorodeoxyglukose-(FDG)-Positronenemissionstomographie-(PET)/CT zum Einsatz (Mavrakis et al. 2005).

#### 1.2.4 Prognose

Zur Prognoseabschätzung nach der Diagnose von Hirnmetastasen entwickelte die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in den USA 1997 einen Index mittels rekursiver Partitionsanalyse (RPA), in welchem drei verschiedene Prognoseklassen (RPA-Klassen) für das Überleben der Patient:innen nach Ganzhirnbestrahlung definiert wurden. In der RPA-Klasse I wurden Patient:innen mit einem KPS  $\geq 70$ , Alter  $< 65$  Jahren und kontrollierter Primärerkrankung ohne extrakranielle Metastasen klassifiziert. In der RPA-Klasse III waren alle Patient:innen mit einem KPS  $< 70$  und in der RPA-Klasse II alle restlichen Patient:innen gruppiert. Das mediane Überleben der Patient:innen betrug in RPA-Klasse I 7,1 Monate, in RPA-Klasse II 4,2 Monate und in RPA-Klasse III 2,3 Monate (Gaspar et al. 1997).

Diese Prognoseklassen wurden durch die RTOG in den folgenden Jahren weiterentwickelt. In der aktuellen Version von 2012 erfolgt die Prognoseabschätzung anhand eines Graded Prognostic Assessment (GPA). Hierzu werden je nach histopathologischer Diagnose verschiedene signifikante Prognosefaktoren bepunktet und summiert. Die Summe ergibt den GPA-Score, der zwischen 0,0 und 4,0 liegen kann, wobei 0,0 mit der schlechtesten und 4,0 mit der besten Prognose korreliert. Auch heutzutage bleibt die Prognose insgesamt schlecht. Diagnoseübergreifend beträgt die mediane Überlebenszeit der Patient:innen mit Hirnmetastasen 7,16 Monate. Bei einem GPA-Score von 0-1 liegt die mediane Überlebenszeit bei 3,1 Monaten, mit einem GPA-Score von 1,5-2,0 bei 5,4 Monaten, mit einem GPA-Score von 2,5-3,0 bei 9,63 Monaten und bei einem GPA-Score von 3,5-4,0 bei 16,73 Monaten. Die schlechteste Prognose nach zugrundeliegendem Primärtumor weist das kleinzellige Bronchialkarzinom mit einem medianen Überleben von 4,9 Monaten auf, während die beste Prognose beim Mammakarzinom mit 13,8 Monaten zu beobachten ist (Sperduto et al. 2012).

#### 1.2.5 Therapie

Hirnmetastasen werden zumeist in Rahmen einer palliativen Therapiestrategie behandelt, nur selten besteht ein kurativer Therapieansatz. Dementsprechend liegt das Hauptziel der Therapie darin, das Überleben der Patient:innen zu verlängern und die Lebensqualität durch Symptomkontrolle möglichst hoch zu halten.

Therapieentscheidungen sind im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz für jede:n Patient:in individuell zu treffen.

Die neurochirurgische Resektion hat insbesondere bei größeren singulären und solitären Metastasen einen unverändert hohen Stellenwert (Carapella et al. 2018; Thon et al. 2018). Auch bei multiplen Metastasen kann eine Resektion einzelner Raumforderungen in Betracht gezogen werden, wenn diese Auslöser neurologischer Symptomatik sind, wie einer strukturellen Epilepsie oder eine raumfordernde Wirkung haben. Bei Metastasen im Kleinhirn kann eine Resektion erwogen werden, wenn durch die Raumforderung ein Hydrozephalus occlusus ausgelöst wird (Le Rhun et al. 2021).

Ergänzend zur Resektion oder bei multiplen Metastasen als primäre Therapie kann eine Strahlentherapie erfolgen. Den Standard stellt hierbei die stereotaktische Bestrahlung dar. Diese ermöglicht die intrakranielle Applikation hoher Strahlendosen mit einer Genauigkeit von etwa 1 mm. Die Bestrahlung erfolgt meist einmalig mit einer Dosis von 15 bis 24 Gy. Bei großen Tumoren (> 3 cm Durchmesser) oder Tumoren in der Nähe sensibler Strukturen, zum Beispiel dem Hirnstamm, wird fraktioniert in zwei bis fünf Sitzungen mit insgesamt 27 bis 30 Gy bestrahlt (Le Rhun et al. 2021). Vor Etablierung der stereotaktischen Bestrahlung wurden in erster Linie Ganzhirnbestrahlungen durchgeführt, diese zeigten sich aber selbst bei multiplen Metastasen nicht immer überlegen (Yamamoto et al. 2017). Laut der aktuellen europäischen Leitlinie sollte die Ganzhirnbestrahlung bei Patient:innen mit multiplen Metastasen, die einer stereotaktischen Bestrahlung nicht zugänglich sind oder im Rahmen palliativer Therapiekonzepte erwogen werden (Le Rhun et al. 2021).

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der Histopathologie des Primärtumors. Grundsätzlich kommen verschiedene ZNS-gängige Chemotherapeutika in Frage, wobei bei einer funktionell aufgehobenen Blut-Hirn-Schranke auch nicht ZNS-gängige Chemotherapeutika Anwendung finden (Schmieder et al. 2016).

### 1.3 Fluoreszenzverfahren in der Neurochirurgie

Mehrere Studien konnten übereinstimmend nachweisen, dass das Ausmaß der Resektion eines malignen Hirntumors Auswirkungen auf die Überlebensdauer und das neurologische Outcome der Patient:innen hat (Lacroix et al. 2001; Marko et al. 2014). So wurde beispielsweise bei Patient:innen, bei denen mehr als 90 % des

Tumorvolumens eines Glioblastoms reseziert werden konnte, ein signifikant höheres 1-Jahres-Überleben beobachtet (Orringer et al. 2012). Daraus ergibt sich als Therapieziel eine möglichst vollständige Resektion des Tumors, bei nicht eloquenter Lage also eine Komplettresektion der KM-affinen Tumoranteile.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung des Resektionsausmaßes intrazerebraler Tumoren stellen Fluoreszenzverfahren dar. Diese ermöglichen eine visuelle Echtzeit-Unterscheidung zwischen verschiedenen Gewebearten, in diesem Fall zwischen malignen Gewebeanteilen und gesundem Hirngewebe (Hadjipanayis et al. 2011). Dieser Effekt entsteht durch die spezifische Aufnahme von Fluoreszenzfarbstoffen in malignen Zellen bzw. durch die Anreicherung im Extrazellulärraum bei gestörter Blut-Hirn-Schranke. Fluoreszierende Stoffe absorbieren Licht und gelangen dadurch in einen energiegeladenen, angeregten Zustand, der als Fluorophor bezeichnet wird. Bei anschließender Rückkehr in den energieärmeren und stabileren Ausgangszustand, wird durch den Fluorophor Energie in Form von Licht abgegeben. Die emittierte Lichtenergie weist je nach verwendeten Fluorophor eine spezifische Wellenlänge auf (Hadjipanayis und Stummer 2019).

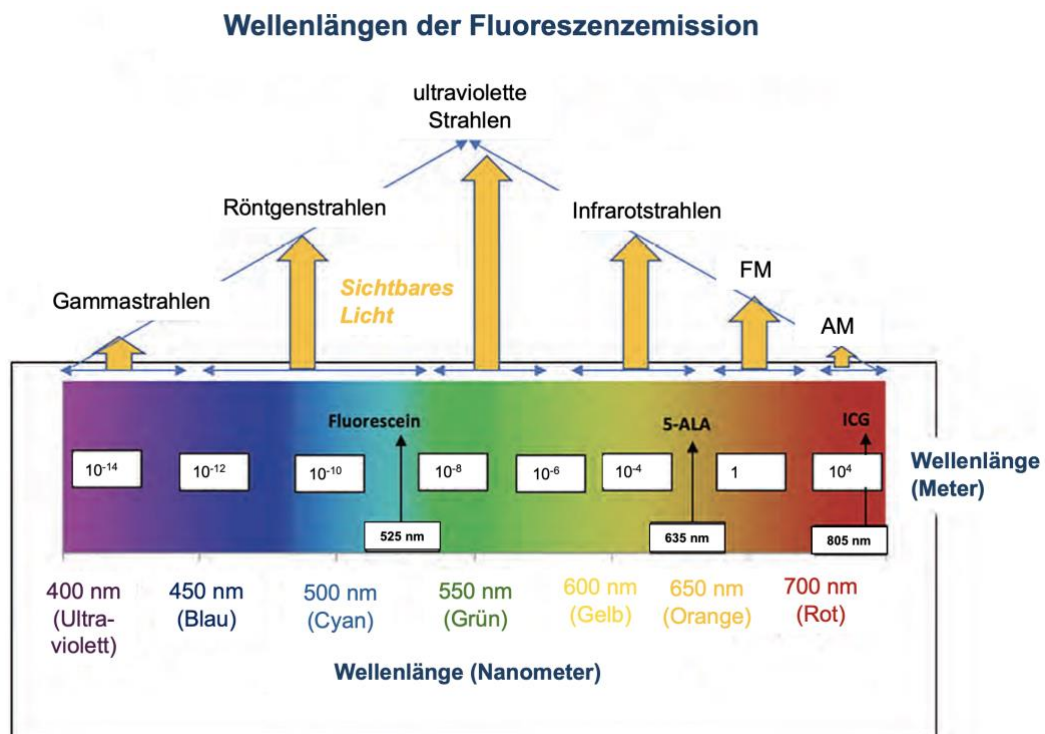


Abbildung 2: Wellenlängen der in der Neurochirurgie verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe (modifiziert nach Hadjipanayis und Stummer 2019, S.2). 5-ALA: 5-Aminolävulinsäure; ICG: Indocyaningrün

In einer großen Studie konnte 2006 gezeigt werden, dass durch die Verwendung fluoreszenzgestützter Operationsverfahren ein höheres Resektionsausmaß und damit einhergehend ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Operation unter Weißlicht bei Gliomen erzielt werden kann (Stummer et al. 2006). In dieser Studie kam 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) als Farbstoff zum Einsatz, welches in der Folge 2007 von der European Medicines Agency (EMA) für die Resektion maligner Gliome (ZNS-WHO-Grad 3 und 4) zugelassen wurde (EMA 2018).

5-ALA ist ein Prodrug, das intrazellulär zu fluoreszierendem Protoporphyrin IX umgewandelt wird. Aufgrund einer veränderten Hämbiosynthese und einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke akkumuliert Protoporphyrin IX selektiv in malignen Tumorzellen. Dort emittiert es rot-violettes Licht, das intraoperativ mithilfe eines 635 nm-Emissionsfilter am Operationsmikroskop sichtbar gemacht werden kann. Die Verabreichung von 5-ALA erfolgt zwei bis vier Stunden präoperativ über eine orale Lösung (Hadjipanayis et al. 2011). Als Nebenwirkungen treten bei der Anwendung gelegentlich Hypotonie, Übelkeit, Photosensibilität und Lichtdermatosen auf. Um das Risiko von Lichtdermatosen zu minimieren, sollten Patient:innen nach der Verabreichung von 5-ALA für 24 Stunden keinen starken Lichtquellen wie OP-Beleuchtung, direktem Sonnenlicht oder intensiver Innenbeleuchtung ausgesetzt werden (Fachinformation 2007).

Neben 5-ALA werden derzeit in Studien auch andere Fluoreszenzfarbstoffe wie Indocyaningrün und Fluorescein untersucht.

## 1.4 Fluorescein

### 1.4.1 Chemische Zusammensetzung und aktuelle Anwendungsgebiete

Fluorescein wurde 1871 durch den Chemiker Adolf von Baeyer entdeckt. In seiner Form als Dinatrium-Salz liegt es zunächst als wasserlösliches, rotes Pulver vor. Bei starker Verdünnung dissoziiert es in Natrium-Kationen und Uranin-Anionen, wobei sich die Anionen stark grün fluoreszierend zeigen. In der Wasserwirtschaft wird Fluorescein als Farbstoff zur Erforschung unterirdischer Wasserläufe eingesetzt, darüber hinaus findet es Anwendung zur Einfärbung von Chemikalien, Tinten oder Kosmetika (Welsch 2006).

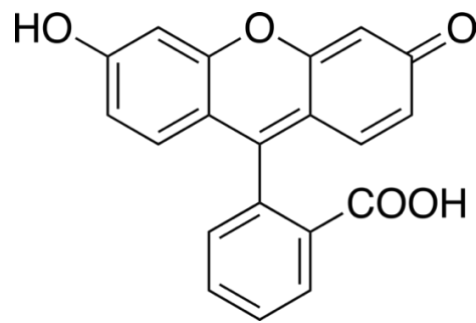


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Fluorescein

In der Medizin wird Fluorescein aktuell hauptsächlich in der Ophthalmologie verwendet. Hierbei dient es dazu, im Rahmen einer Fluoreszenzangiographie die Blutversorgung der Netzhaut zu beurteilen (Schlote et al. 2004).

#### 1.4.2 Anwendungen von Fluorescein in der Neurochirurgie

Neben seiner Anwendung in der Augenheilkunde ist Fluorescein in der Neurochirurgie bereits seit den 60er Jahren etabliert, um Liquorfisteln im Bereich der Oto- und Rhinobasis zum Beispiel im Rahmen von Schädelbasisfrakturen oder Operationen im Bereich der Hypophyse zu detektieren. Hierzu erfolgt eine intrathekale Applikation des Farbstoffs (Jakimovski et al. 2014).

Im Randbereich von malignem Gewebe im Rahmen von Hirnmetastasen und höhergradigen primären Hirntumoren kommt es häufig zu einer vermehrten Anreicherung von Gadolinium-haltigem KM. Diese KM-Anreicherung korreliert mit einer aufgehobenen Blut-Hirn-Schranke im Bereich des malignen Gewebes (Nduom et al. 2013). Fluorescein zeigt bei intravenöser Gabe ein ähnliches Anreicherungsverhalten im Extrazellulärraum dieser schrankengestörten Areale (Xiang et al. 2018).

Dieser Effekt wurde erstmals 1948 durch Biopsien malignomverdächtiger Hirnläsionen nach intravenöser Applikation von Fluorescein beschrieben (Moore et al. 1948). In den ersten durchgeführten Studien wurden ultraviolette Lichtquellen oder Weißlicht verwendet und relativ hohe Dosen Fluorescein (bis zu 20 mg/kg KG). Hierdurch zeigte sich bei Glioblastomen ZNS-WHO-Grad 4 eine deutliche Gelbfärbung im Bereich des Tumorgewebes. Dies ermöglichte in mehreren Studien bereits eine höhere Rate an Kompletresektionen oder nahezu kompletter Resektionen im

Vergleich zu der Operation ohne Farbstoff. In diesen Studien wurde Fluorescein als sichereres Arzneimittel ohne schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben (Shinoda et al. 2003; Koc et al. 2008)

1998 entwickelte Kuroiwa et al. erstmals ein Operationsmikroskop, das im Bereich der Lichtquelle mit einem Anregungsfilter (Zeiss BP 450-490 nm) und im Bereich der Optik mit einem Emissionsfilter (Kodak Wratten No. 12 500-530 nm) ausgestattet war. Nach intravenöser Applikation von 8 mg/kg KG Fluorescein bei 10 Patient:innen mit malignen Gliomen konnte mithilfe dieses Mikroskops eine deutliche Erhöhung der Fluoreszenz und ein deutlich besserer Kontrast zwischen malignem und benignem Gewebe beobachtet werden (Kuroiwa et al. 1998). 2013 brachte Zeiss mit dem Pentero YE560 ein spezielles Fluoreszenzmodul für Operationsmikroskope auf den Markt, das mit einer Blaulichtquelle und einem Emissionsfilter für den Wellenlängenbereich von 540 bis 690 nm ausgestattet und gezielt für die Verwendung von Fluorescein optimiert war.

## 1.5 Fragestellung

Die vorliegende Studie dient dazu, den möglichen Vorteil von Fluorescein im Vergleich zu einer Resektion ohne Einsatz eines Fluoreszenzverfahren (unter Weißlicht) bei der Entfernung KM-affiner intrazerebraler Tumoren zu untersuchen. Hierzu wurde als primärer Endpunkt der Unterschied zwischen den erreichten Komplettresektionen in der Versuchsgruppe (Resektion unter Fluorescein) und denen einer Kontrollgruppe (Resektion unter Weißlicht) untersucht. Als sekundärer Endpunkt wurde bei bestehendem Resttumor untersucht, ob ein Unterschied im Volumen des Tumorrests zwischen den Gruppen existierte.

In der Studienhypothese nehmen wir an, dass durch die Verwendung von Fluorescein mehr Komplettresektionen erreicht werden und das Volumen von Resttumoren signifikant verringert werden kann.

## 2 Patient:innen und Methoden

### 2.1 Patient:innendaten

#### 2.1.1 Generierung der Datensätze

Zur Untersuchung der Fragestellung wurde eine retrospektive klinische Studie in der neurochirurgischen Klinik des UKSH am Standort Lübeck durchgeführt. Dabei wurden zunächst alle Patient:innen betrachtet, die im Zeitraum zwischen Januar 2016 und September 2020 aufgrund intrazerebraler Tumoren operiert wurden. Identifiziert wurden diese mithilfe der vergebenen OPS-Codes. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 4) ergab sich ein Patient:innenkollektiv von 136 Personen. Zu diesen wurde jeweils folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Diagnose gemäß histopathologischem Befundbericht
  - bei Metastasen zusätzlich der zugrunde liegende Primärtumor
- Erstmalige Resektion oder erneute Resektion eines Rezidivs
- Intraoperative Anwendung von Fluorescein

Zur Gewinnung der genannten Daten und zur Bestimmung des Resektionsausmaßes wurden die Entlassungsberichte, histopathologischen Befundberichte, radiologischen Befundberichte, MRT-Aufnahmen und Operationsberichte ausgewertet.

*Tabelle 4: Übersicht über die angewendete Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl des Patient:innenkollektivs*

---

#### **Einschlusskriterien**

---

- Intrazerebrale Raumforderung
  - KM-Anreicherung
  - Komplettresektion als therapeutisches Ziel
  - Vorhandensein einer frühpostoperativen Bildgebung mit und ohne KM
-

---

## **Ausschlusskriterien**

---

- Raumforderung in eloquenten Arealen, so dass eine Komplettresektion ausgeschlossen war
- Keine Malignität im histopathologischen Befund nachweisbar

Ob eine primäre Komplettresektion möglich war, wurde retrospektiv anhand der präoperativen Bildgebung durch drei neurochirurgische Fachärzt:innen verifiziert.

### 2.1.2 Datenauswertung

Die Daten wurden mehrheitlich den im Krankenhaus-Informationssystem ORBIS (Dedalus Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) hinterlegten Patient:innenakten entnommen. Bei länger zurückliegenden und deshalb bereits archivierten Fällen wurden die Daten aus dem Archivierungssystem enaio<sup>®</sup> (optimal systems GmbH, Berlin, Deutschland) gewonnen.

Nach der Erhebung wurden alle Daten vollständig anonymisiert und in tabellarischer Form aufbereitet. Hierzu wurde die Tabellenkalkulationssoftware Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, USA) genutzt. Anschließend wurde der Datensatz um selbst erhobene Daten aus einer Volumetrie ergänzt, darunter die Volumina der Ausgangstumoren sowie die der Resttumoren. Hieraus wurde ergänzend das relative Resektionsausmaß in Prozent ermittelt und ebenfalls in die Tabelle eingepflegt. Für die Generierung der Volumetrie-Daten wurden Bildmaterialien aus dem klinikinternen Picture Archiving and Communication System (PACS) verwendet.

Die erhobenen Daten und Tabellen wurden anonymisiert und ausschließlich passwortgeschützt auf dem Server der Klinik für Neurochirurgie des UKSH Lübeck gespeichert.

### 2.1.3 Generierung der Volumina

Zur Beurteilung des primären Endpunkts der Studie, das Erreichen einer Komplettresektion der Raumforderungen, wurden die radiologischen Befundberichte der frühpostoperativen Bildgebung und die korrelierenden MRT-Schnittbilder ausge-

wertet. Im Fall eines verbliebenen Resttumors wurde das Volumen des Resttumors bestimmt, um den sekundären Endpunkt der Studie, ein geringeres Resttumolvolumen, zu bewerten.

Zudem wurden die Volumina aller Ausgangstumoren bestimmt, um das relative Resektionsausmaß ermitteln zu können und signifikante Unterschiede der Volumina zwischen den Patient:innengruppen auszuschließen.

Die Volumetrie wurde mit dem Programm Brainlab Elements (Brainlab AG, München, Deutschland) durchgeführt. Hierzu wurden die entsprechenden Bildgebungen aus dem Netzwerk der Klinik für Neurochirurgie des UKSH Lübeck in das Programm importiert und die Raumforderungen mit dem Tool „Elements SmartBrush“ dreidimensional erfasst. Brainlab Elements verwendet hierzu die dünnenschichtigen sagittalen Schnittbilder der T1-Wichtung nach KM-Gabe und rekonstruiert aus diesen Bildern zusätzlich eine coronare und eine axiale Ansicht. Durch Abfahren der Ränder der KM-Anreicherung mit dem Cursor in einer sagittalen Schicht konnte der Tumor eingezeichnet werden. Ergänzend wurde in den rekonstruierten coronaren und axialen Ansichten jeweils eine Schicht eingefärbt. Das Tool „Elements SmartBrush“ extrapolierte daraufhin automatisch die vermutete Raumforderung anhand der Farbunterschiede zwischen KM-Anreicherung und umgebendem Gewebe in allen zu Verfügung stehenden Schichten. Um Fehleinschätzungen der automatischen Ergänzung zu korrigieren, wurden anschließend alle sagittalen Schichten nochmals manuell durchfahren und die eingezeichneten Ränder bei Bedarf angepasst. Durch das Einfärben aller Schichten entstand ein dreidimensionales Objekt. Wenn dessen Ränder mit den KM-verstärkten Bereichen in den axialen und coronaren Ansichten übereinstimmten, wurde abschließend das Volumen in Kubikzentimetern (cm<sup>3</sup>) berechnet. Lagen Tumorreste in mehreren Segmenten vor, wurden die einzelnen Segmente separat ausgemessen und die jeweiligen Volumina für die Auswertung summiert.

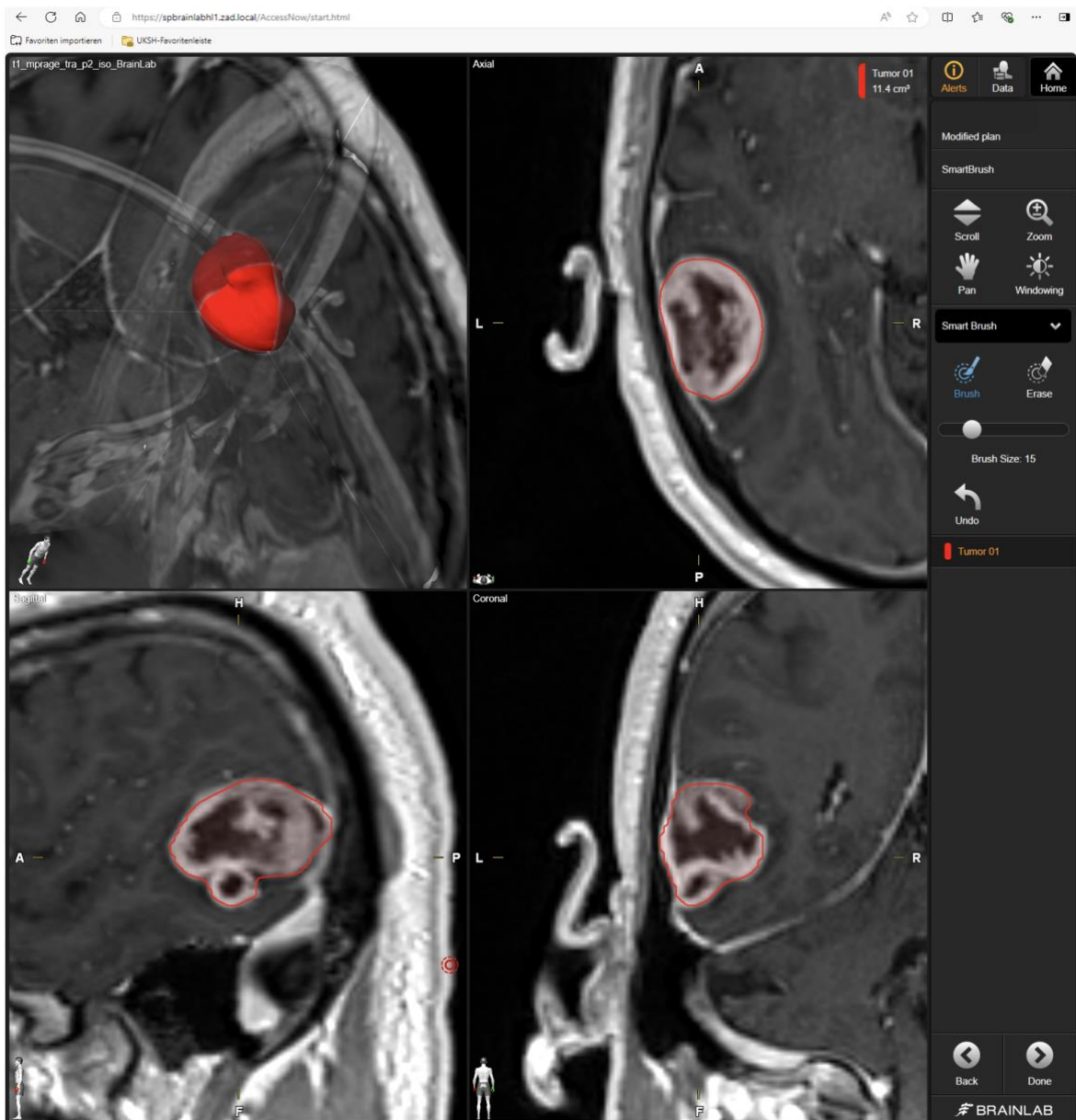


Abbildung 4: Screenshot einer Volumetrie mit der Software Brainlab Elements (Brainlab AG, München, Deutschland) mit Anwendung des Tools „Elements SmartBrush“. Oben links wird die dreidimensionale Rekonstruktion des eingezeichneten Objekts (hier als Tumor 01 bezeichnet) angezeigt. In den drei anderen Ansichten ist jeweils in einer Schicht der KM-affine Bereich eingezeichnet (oben rechts – axial; unten links – sagittal; unten rechts – coronar). Das errechnete Volumen des Objekts wird oben rechts angezeigt.

## 2.2 Operative Therapie intrazerebraler Raumforderungen in der Neurochirurgie des UKSH Lübeck

### 2.2.1 Präoperative Maßnahmen

Dem Behandlungspfad des Neuroonkologischen Zentrums am UKSH Lübeck folgend, erhielten alle Patient:innen präoperativ eine dünn-schichtige MRT-Untersuchung ( $\leq 1$  mm) mit und ohne KM in mindestens zwei Ebenen. Die Aufnahmen wurden mit einem 1,5 T oder 3 T MRT-Gerät unter Verwendung von 0,1 mmol/kg KG Gadolinium-DTPA erstellt. Das KM wurde unmittelbar vor Erstellung der Aufnahmen intravenös appliziert.

Die Entscheidung über die Empfehlung einer operativen Resektion wurde im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen. Basierend auf dieser Entscheidung, wurde das operative Vorgehen weitergehend geplant. Alle Patient:innen bzw. deren Bevollmächtigten erhielten eine umfassende Aufklärung über den geplanten Eingriff und willigten schriftlich in die Operation ein.

Auf Basis der angefertigten MRT-Aufnahmen entschied der/die verantwortliche Operateur:in, ob eine weitere präoperative Bildgebung, beispielsweise eine Angiographie zur Darstellung beteiligter Gefäße, erforderlich war.

Eine routinemäßige Gabe antiödematöser oder antikonvulsiver Medikation war präoperativ nicht vorgesehen und wurde abhängig von der Symptomatik individuell verabreicht.

### 2.2.2 Intraoperative Maßnahmen

Zunächst erfolgte die Narkoseeinleitung durch die Klinik für Anästhesiologie. Alle Patient:innen dieser Studie wurden in allgemeiner Intubationsnarkose operiert.

Ob eine präoperative Gabe von Dexamethason oder Mannitol erfolgte, entschied der/die Operateur:in individuell, eine prophylaktische Antibiotika-Gabe (Cefuroxim i.v. 1,5 g, sofern keine Kontraindikationen wie Allergien vorlagen) erfolgte standardmäßig. Auch die Entscheidung zur präoperativen Applikation von Fluorescein zur farbstoffgestützten Resektion lag bei dem/der verantwortlichen Operateur:in.

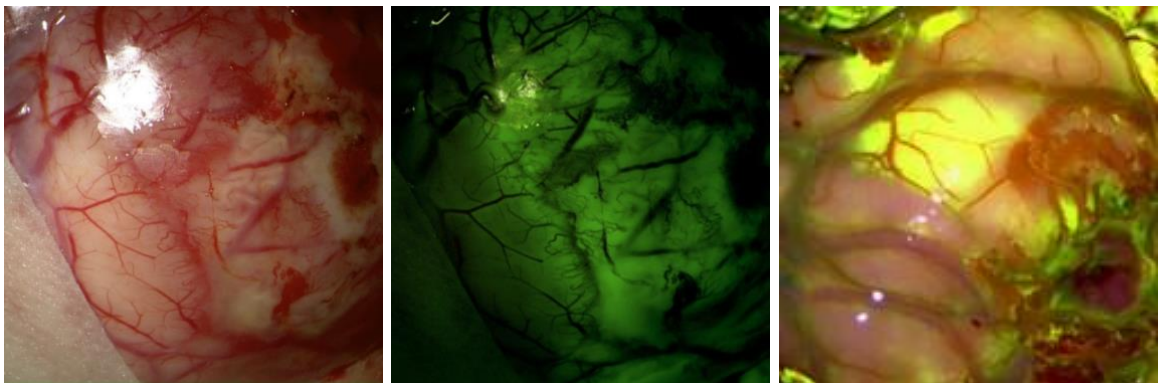
Nach der anästhesiologischen Einleitung wurden die Patient:innen auf dem Operationstisch mit dem Ziel gelagert, einen möglichst optimalen Zugang zum Tumor zu

ermöglichen. Der Kopf wurde hierzu in einer Schädelklemme fixiert und der geplante Zugangsweg mittels Neuronavigation verifiziert.

Die Patient:innen der Interventionsgruppe erhielten das Fluorescein auf Anweisung des Operateurs bzw. der Operateurin durch die Anästhesie zum Zeitpunkt des Hautschnitts. Es wurden jeweils 2 mg/kg KG Fluorescein Alcon® 10 % (Alcon Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland) intravenös appliziert.

Nach Eröffnung des Schädels über eine Kraniotomie und Eröffnung der Dura mater wurde der Tumor aufgesucht. Bei tiefer gelegenen Tumoren kam bei Bedarf intraoperative Sonographie ergänzend zum Einsatz.

In der Kontrollgruppe erfolgte sowohl das Aufsuchen als auch die Resektion des Tumors mikrochirurgisch unter Weißlicht. In der Interventionsgruppe erfolgten beide Schritte alternierend unter Weißlicht und unter Verwendung des Yellow 560 nm Filters (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) zur Sichtbarmachung des fluoreszierenden Tumorgewebes.



*Abbildung 5: Intraoperative Sicht auf das Tumorgewebe, links unter Weißlicht, mittig die direkte Lichtemissionen durch Fluorescein, rechts die Sichtbarkeit durch das Fluoreszenzmodul Y560 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)*

Der Filter kam insbesondere bei der Resektion der Tumorränder und bei der abschließenden Inspektion der Resektionshöhle zum Einsatz. Akzidentell ausgetretenes Fluorescein, etwa durch iatrogene Verletzung von Blutgefäßen, wurde mithilfe von Hirnwatten aufgenommen.

Alle Operationen der Studie wurden mit demselben Operationsmikroskop (PENTERO 900, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) und unter Zuhilfenahme von Neuronavigation (Brainlab AG, München, Deutschland) und ggf. intraoperativem Neuromonitoring (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen,

Deutschland) durchgeführt, sodass die technischen Voraussetzungen hier gruppenübergreifend identisch waren. Zudem erfolgten alle Operationen durch erfahrene Oberärzt:innen der Klinik für Neurochirurgie.

### 2.2.3 Postoperative Maßnahmen

Postoperativ wurden die Patient:innen für mindestens 24 Stunden auf der neurowissenschaftlichen Intensivstation überwacht und anschließend auf die neurochirurgische Normalstation verlegt. In diesem Zeitraum wurde die Interventionsgruppe auch gezielt auf mögliche Nebenwirkungen durch das verabreichte Fluorescein untersucht.

Intraoperativ gewonnenes Probenmaterial des Tumorgewebes wurde zur Aufarbeitung an das Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf versandt. Die Ergebnisse der Untersuchung wurde anschließend wieder an die neurochirurgische Abteilung übermittelt und in die jeweilige Patient:innenakte eingepflegt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patient:innen erhielten eine frühpostoperative bildgebende Kontrolle innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der Operation. Diese erfolgte mittels dünn-schichtiger MRT mit und ohne KM.

Die weitere Therapieplanung erfolgte nach Abschluss der histopathologischen Aufarbeitung des resezierten Gewebes. Die nächste routinemäßige Wiedervorstellung in der Fachambulanz der Neurochirurgie, einschließlich einer MRT-Verlaufskontrolle, erfolgte nach 12 Wochen.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 28 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Zunächst wurde das gesamte Patient:innenkollektiv mittels deskriptiver Statistik charakterisiert. Für stetige Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet, während für nominale und ordinale Merkmale absolute und relative Häufigkeiten angegeben wurden. Eine Poweranalyse wurde durchgeführt, um

sicherzustellen, dass die Stichprobengröße eine ausreichende Teststärke gewährleistet. Eine Power von > 80 % wurde als ausreichend erachtet (Segieth et al. 2004). Anschließend wurden die Patient:innen in eine Kontrollgruppe (Operation unter Weißlicht) und eine Interventionsgruppe (Operation mit Fluorescein) unterteilt.

Um das Erreichen des primären Endpunkts, also die erzielten Komplettresektionen, zu beurteilen, wurden Kreuztabellen erstellt und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf einen Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit (Kontroll- und Interventionsgruppe) und dem erreichten Resektionsausmaß geprüft. Eine Komplettresektion wurde definiert als vollständige Entfernung der zuvor als Tumor identifizierten KM-affinen Bereiche.

Bei der Analyse einzelner Untergruppen ergaben sich zum Teil erwartete Häufigkeiten unter 5 innerhalb der Kreuztabellen, hier wurde dann auf den exakten Test nach Fisher zurückgegriffen. Die Effektstärke wurde mittels  $\phi$ -Koeffizienten bestimmt, basierend auf folgender Klassifikation:

$\phi > 0,10 \rightarrow$  schwacher Effekt

$\phi > 0,30 \rightarrow$  mittlerer Effekt

$\phi > 0,50 \rightarrow$  starker Effekt

Das Erreichen des sekundären Endpunkts der Studie, ein geringeres Resttumorvolumen bei mit Fluorescein Operierten wurde auf zwei Arten untersucht. Zum einen wurden die absoluten Restvolumina der verbliebenden Tumoranteile betrachtet. Zum anderen wurde das relative Resektionsausmaß in % beider Gruppen gegenübergestellt. Hierzu wurden diese zunächst mit deskriptiver Statistik verglichen und dann mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests überprüft, ob sich die Volumina bzw. das Resektionsausmaß zwischen den Gruppen unterschieden. Zur Bestimmung der Effektstärke wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  bestimmt und wie folgt klassifiziert (Cohen 1988):

$|r| > 0,10 \rightarrow$  schwache Korrelation

$|r| > 0,30 \rightarrow$  mittlere Korrelation

$|r| > 0,50 \rightarrow$  starke Korrelation

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde daher bei  $p < 0,05$  angenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte vollständig durch die Doktorandin, hierzu wurde am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck eine biometrische Beratung im Umfang von etwa drei Stunden in Anspruch genommen.

#### 2.4 Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck angezeigt und unter dem Aktenzeichen 20-260 zur Kenntnis genommen. Eine Behandlung im üblichen Antragsverfahren wurde nicht als notwendig erachtet (siehe Schreiben im Anhang).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patient:innenkollektivs

Die Untersuchung umfasste 136 Patient:innen, welche die zuvor definierten Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 4) erfüllten. Von diesen waren 82 (60,3 %) männlich und 54 (39,7 %) weiblich. Bei insgesamt 95 (69,8 %) Patient:innen lag ein primärer Hirntumor vor, dabei entfielen 79 (58,1 %) auf die histopathologische Diagnose eines Glioblastoms, sonstige Tumorentitäten primärer Hirntumoren zeigten sich bei 16 (11,8 %) Patient:innen. 41 (30,1 %) Patient:innen wiesen eine Metastase auf. Insgesamt handelte es sich bei 97 (71,3 %) der Patient:innen um den ersten operativen Eingriff, bei 39 (26,7 %) erfolgte die erneute Resektion aufgrund eines Rezidivs. 32 (23,5 %) der eingeschlossenen Patient:innen wurden unter Weißlicht operiert. Bei 104 (76,5 %) Patient:innen erfolgte eine Fluorescein-gestützte Tumorsektion.

*Tabelle 5: Verteilung der Merkmale Geschlecht, Diagnose nach histopathologischem Befund und Vorliegen eines Rezidivs nach Aufteilung in Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein); GBM: Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4*

|                   |               | unter Weißlicht<br>(n = 32) | mit Fluorescein<br>(n = 104) | p-Wert |
|-------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
|                   |               | Anzahl (Anteil in %)        | Anzahl (Anteil in %)         |        |
| <b>Geschlecht</b> | männlich      | 19 (59,4 %)                 | 63 (60,6 %)                  | 0,903  |
|                   | weiblich      | 13 (40,6 %)                 | 41 (39,4 %)                  |        |
| <b>Diagnose</b>   | Prim. Tumoren | 16 (50,0 %)                 | 79 (76,0 %)                  | 0,020  |
|                   | GBM           | 13 (40,6 %)                 | 66 (63,5 %)                  |        |
|                   | sonstige      | 3 (9,4 %)                   | 13 (12,5 %)                  |        |
|                   | Metastase     | 16 (50,0 %)                 | 25 (24,0 %)                  |        |
| <b>Rezidiv</b>    | nein          | 27 (84,4 %)                 | 70 (67,3 %)                  | 0,630  |
|                   | ja            | 5 (15,6 %)                  | 34 (32,7 %)                  |        |

Die Patient:innen der Kontrollgruppe wiesen signifikant häufiger eine Metastase auf, während die der Interventionsgruppe signifikant häufiger primäre ZNS-Tumoren aufwiesen ( $p = 0,020$ ).

Durchschnittlich betrug das Alter der Patient:innen 60,25 Jahre (18–81 Jahre; SD: 12,55), der Median lag bei 61 Jahren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,516$ ) in der Altersverteilung zwischen den beiden Gruppen.

Zudem wurden die mittels Volumetrie ermittelten Ausgangsvolumina der Raumforderungen in den Gruppen verglichen. Das durchschnittliche Volumen betrug in der Kontrollgruppe  $28,69 \text{ cm}^3$  (1,9–97,0  $\text{cm}^3$ ; SD: 26,14). In der Interventionsgruppe lag das durchschnittliche Volumen bei  $26,75 \text{ cm}^3$  (0,2–159,4  $\text{cm}^3$ ; SD: 27,97). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,969$ ).

Für die Patient:innen, die an einer intrazerebralen Metastase operiert wurden, wurden die zugrundeliegenden Primärtumoren erhoben (vgl. Tabelle 6).

*Tabelle 6: Aufzählung der zugrundeliegenden Primärtumoren bei intrazerebralen Metastasen*

| Primärtumor           | unter Weißlicht                  | mit Fluorescein                  |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                       | (n = 16)<br>Anzahl (Anteil in %) | (n = 25)<br>Anzahl (Anteil in %) |
| Bronchialkarzinom     | 6 (37,5 %)                       | 12 (48,0 %)                      |
| CUP                   | 2 (12,5 %)                       | 4 (16,0 %)                       |
| Mammakarzinom         | 2 (12,5 %)                       | 3 (12,0 %)                       |
| Ovarialkarzinom       | -                                | 2 (8,0 %)                        |
| Ösophaguskarzinom     | 1 (6,3 %)                        | 2 (8,0 %)                        |
| Non-Hodgkin-Lymphom   | -                                | 1 (4,0 %)                        |
| Nierenzellkarzinom    | -                                | 1 (4,0 %)                        |
| Neuroendokriner Tumor | 1 (6,3 %)                        | -                                |
| M. Erdheim Chester    | 1 (6,3 %)                        | -                                |
| Rhabdomyosarkom       | 1 (6,3 %)                        | -                                |
| Melanom               | 1 (6,3 %)                        | -                                |
| Duodenalkarzinom      | 1 (6,3 %)                        | -                                |

Die primären Tumoren, die sich nicht der Gruppe der Glioblastome zuordnen ließen, wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n = 16) zu einer Gruppe zusammengefasst.

*Tabelle 7: Aufzählung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse in der Gruppe der sonstigen primären Tumorentitäten*

| <b>Histologie (ZNS-WHO-Grad)</b>    | <b>unter Weißlicht</b>          | <b>mit Fluorescein</b>           |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                     | (n = 3)<br>Anzahl (Anteil in %) | (n = 13)<br>Anzahl (Anteil in %) |
| Anaplastisches Oligodendrogliom (3) | -                               | 6 (46,1 %)                       |
| Oligodendrogliom (2)                | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Astrozytom (3)                      | 1 (33,3 %)                      | 1 (7,7 %)                        |
| Astrozytom (2)                      | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Diffuses Mittelliniengliom (4)      | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Gangliogliom (2)                    | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Gliosarkom (4)                      | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Medulloblastom (4)                  | -                               | 1 (7,7 %)                        |
| Ependymom (3)                       | 1 (33,3 %)                      | -                                |
| ZNS-Lymphom                         | 1 (33,3 %)                      | -                                |

### 3.2 Erreichte Komplettresektionen

#### 3.2.1 Erreichte Komplettresektionen im Gesamtkollektiv

Zur Überprüfung des primären Endpunkts der Studie, wurden die erreichten Komplettresektionen der beiden Gruppen in einer Kreuztabelle gegenübergestellt.

*Tabelle 8: Kreuztabelle zum Vergleich der erreichten Komplettresektionen*

|                          |      | <b>unter Weißlicht</b> | <b>mit Fluorescein</b> | <b>Gesamt</b> |
|--------------------------|------|------------------------|------------------------|---------------|
| <b>Komplettresektion</b> | ja   | 14                     | 75                     | 89            |
|                          | nein | 18                     | 29                     | 47            |
| <b>Gesamt</b>            |      | 32                     | 104                    | 136           |

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde eine signifikante Abhängigkeit ( $p = 0,003$ ) der erreichten Komplettresektionen von der angewandten Operationsmethode festgestellt. Der Einsatz von Fluorescein führte zu einer höheren Anzahl an Komplettresektionen (72,1 %) im Vergleich zu Operationen unter Weißlicht (43,8 %). Die Effektstärke betrug  $\phi = 0,253$  und wies somit auf einen schwachen Effekt hin. Die Poweranalyse ergab eine Teststärke von 83,9 %, was über dem als angemessen definierten Schwellenwert von 80 % liegt und einen ausreichenden Stichprobenumfang bestätigt.

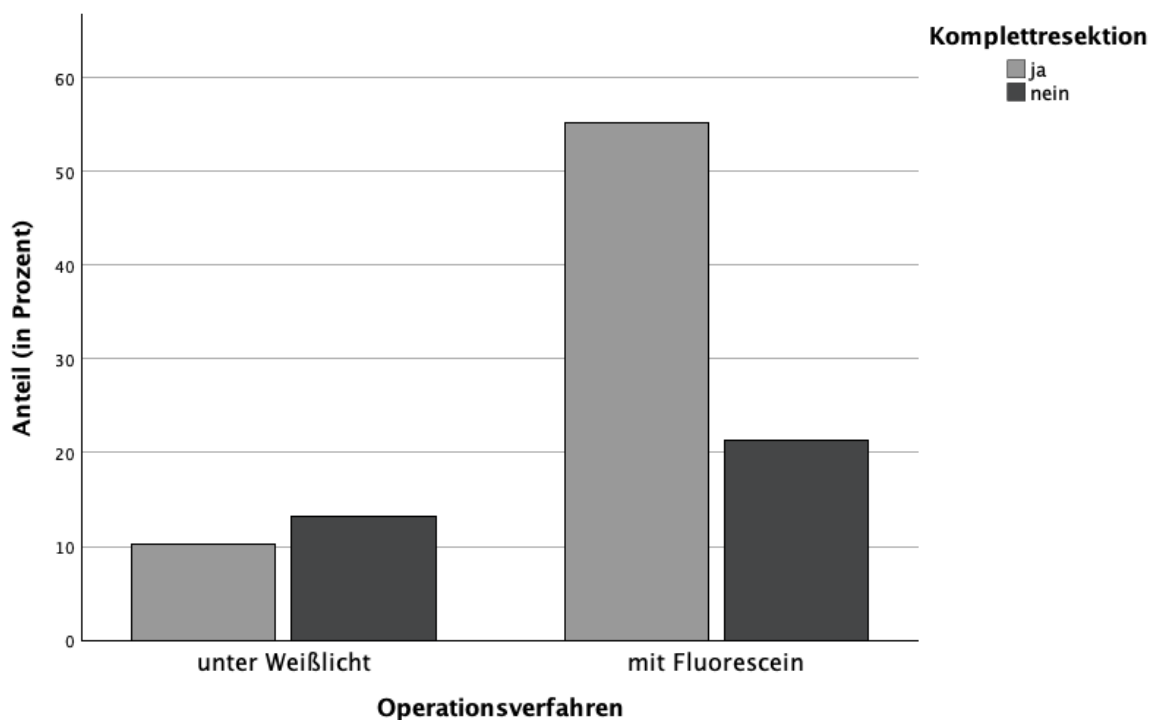


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der erreichten Komplettresektionen im Vergleich zwischen der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) und der Kontrollgruppe (unter Weißlicht)

### 3.2.2 Erreichte Komplettresektionen gemäß histopathologischem Befund

Das Erreichen der Komplettresektionen wurde zusätzlich für die verschiedenen Tumorentitäten gemäß histopathologischem Befundbericht einzeln ausgewertet.

Tabelle 9: Anzahl der erreichten Komplettresektionen in den Untergruppen der verschiedenen Tumorentitäten in der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein)

|                            | unter Weißlicht | mit Fluorescein | p-Wert |
|----------------------------|-----------------|-----------------|--------|
|                            | Anzahl/Gesamt   | Anzahl/Gesamt   |        |
| <b>Primäre ZNS-Tumoren</b> | 5/16            | 55/79           | 0,004  |
| Glioblastome               | 4/13            | 46/66           | 0,012  |
| sonstige Entitäten         | 1/3             | 9/13            | 0,518  |
| <b>Metastasen</b>          | 9/16            | 20/25           | 0,101  |

Bei Patient:innen mit primären malignen Hirntumoren konnte durch den Einsatz von Fluorescein signifikant häufiger eine Komplettresektion erreicht werden. Die Effektstärke entspricht mit  $\phi = 0,298$  einem schwachen Effekt.

Auch in der Untergruppe der Patient:innen mit Glioblastom zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen der gewählten Operationsmethode und dem Resektionsergebnis. In der Interventionsgruppe wurden mehr Komplettresektionen erzielt als in der Kontrollgruppe. Die Effektstärke von  $\phi = 0,299$  entspricht auch hier einem schwachen Effekt.

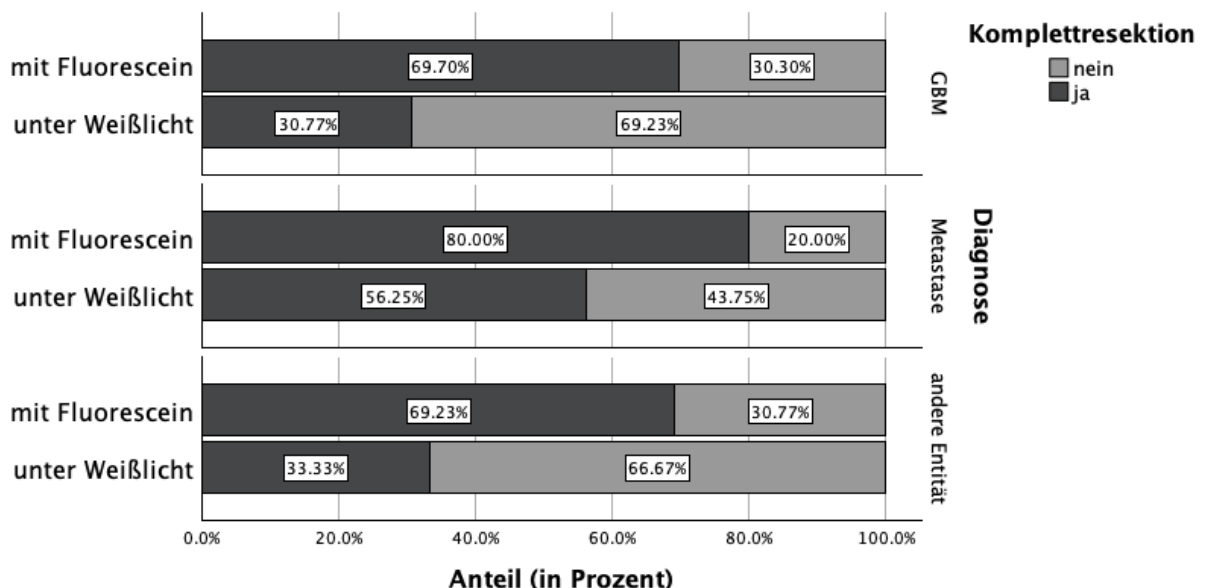


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der erreichten Komplettresektionen innerhalb der Patient:innen-  
gruppen, unterteilt nach den histopathologischen Diagnosen; GBM: Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4

In der Gruppe der Patient:innen mit sonstigen primären malignen Hirntumoren sowie bei Hirnmetastasen wurden unter Verwendung von Fluorescein mehr Komplettresektionen erzielt. Allerdings konnte in diesen Gruppen keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der gewählten Operationsmethode und dem Resektionsergebnis nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ).

### 3.3 Resektionsausmaß bei Vorliegen eines Resttumors

#### 3.3.1 Volumina der Resttumoren in der gesamten Patient:innengruppe

Zur Überprüfung des sekundären Endpunkts der Studie wurde untersucht, ob das Volumen eines verbliebenen Resttumors von der gewählten Operationsmethode beeinflusst wurde. Die Analyse umfasste 18 Patient:innen mit Resttumor aus der Weißlicht-Gruppe und 29 Patient:innen mit Resttumor aus der Fluorescein-Gruppe.

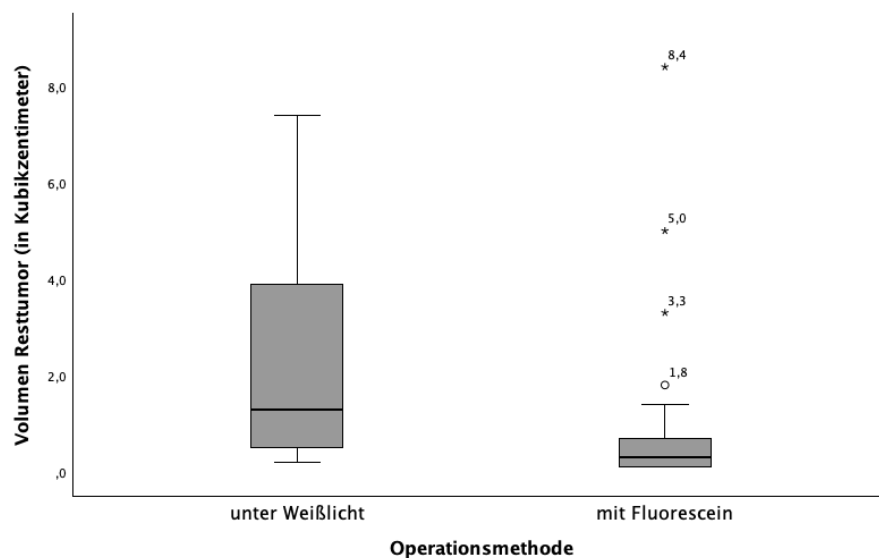


Abbildung 8: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein)

Das mittlere Volumen des Resttumors der Weißlicht-Gruppe lag bei  $3,38 \text{ cm}^3$  ( $0,2\text{--}17,8 \text{ cm}^3$ ; SD: 4,65). Das mittlere Volumen des Resttumors der Fluorescein-Gruppe lag bei  $1,43 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}15,6 \text{ cm}^3$ ; SD: 3,26).

Der Unterschied der Volumina der Resttumoren in den beiden Gruppen zeigte sich hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) und die Effektstärke zeigte mit  $|r| = 0,466$  in dieser Untersuchung eine mittlere Korrelation.

### 3.3.2 Relatives Resektionsausmaß in der gesamten Patient:innengruppe

Das relative Resektionsausmaß wurde anhand der erhobenen Daten zu Ausgangs- und Resttumorvolumina berechnet und zwischen den beiden Gruppen verglichen. In der Kontrollgruppe wurde das Tumolvolumen durchschnittliche um 86,01 % reduziert (20,5–99,2 %; SD: 19,63), in der Interventionsgruppe durchschnittlich um 90,12 % (19,5–99,8 %; SD: 20,44).

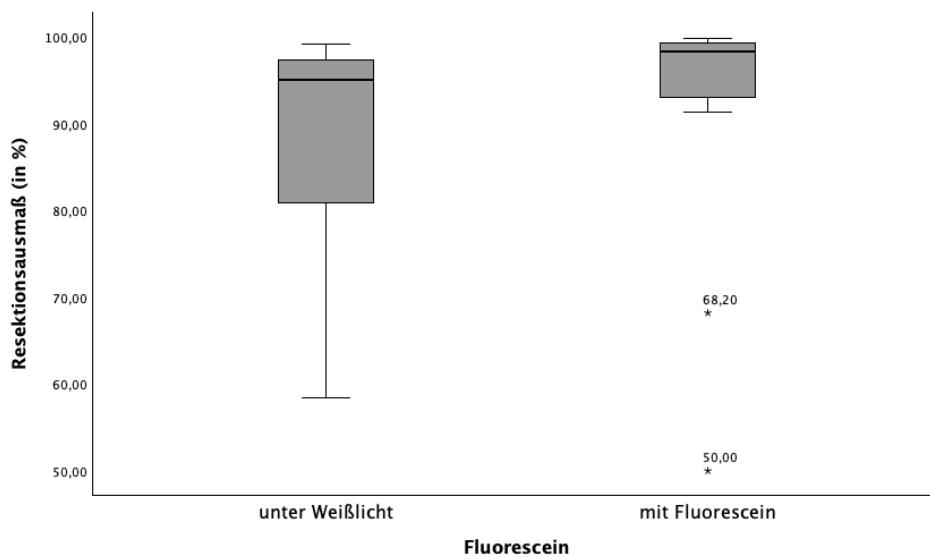


Abbildung 9: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes der Tumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein)

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,013$ ). Die Effektstärke zeigte dabei mit  $|r| = 0,36$  eine mittlere Korrelation.

### 3.3.3 Volumina der Resttumoren und relatives Resektionsausmaß gemäß histopathologischem Befund

#### 3.3.3.1 Primäre maligne Hirntumoren

Bei Patient:innen mit primären malignen Hirntumoren wurde in der postoperativen Kontrolle bei insgesamt 35 Personen ein Resttumor festgestellt. In der Kontrollgruppe waren es 11 Patient:innen, während in der Interventionsgruppe 24 Patient:innen verbliebenes Tumorgewebe aufwiesen.

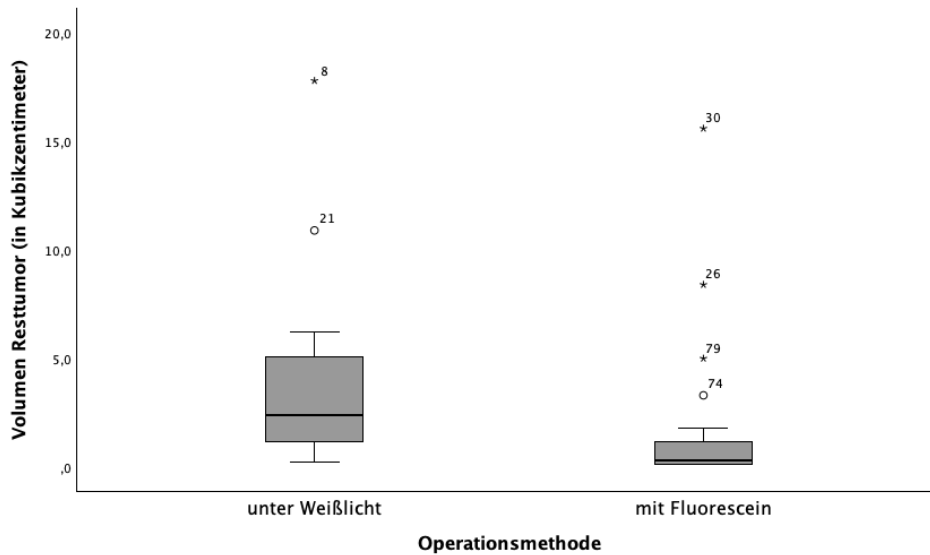


Abbildung 10: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei primären malignen Hirntumoren

Das durchschnittliche Volumen des Resttumors betrug in der Weißlicht-Gruppe 4,55 cm<sup>3</sup> (0,2–7,8 cm<sup>3</sup>; SD: 5,37) und in der Fluorescein-Gruppe 1,70 cm<sup>3</sup> (0,1–15,6 cm<sup>3</sup>; SD: 3,54). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,006$ ), während die Effektstärke mit  $|r| = 0,47$  eine mittlere Korrelation aufwies.

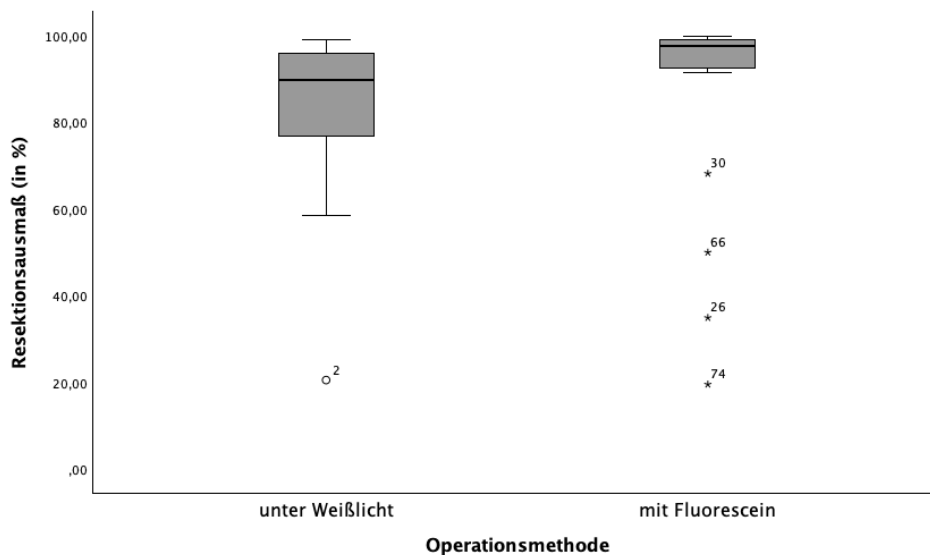


Abbildung 11: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes der Tumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei primären malignen Hirntumoren

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Untersuchung des relativen Resektionsausmaßes. In der Weißlicht-Gruppe konnte das Tumolvolumen durchschnittlich um 80,24 % reduziert werden (20,5–99,2 %; SD: 23,29). In der Fluorescein-Gruppe gelang die Reduktion des Tumolvolumens um durchschnittlich 88,27 % (19,5–99,8 %; SD: 22,08). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,028$ ) und wies mit  $|r| = 0,37$  eine mittlere Korrelation auf.

### 3.3.3.2 Glioblastom

Die Gruppe der Patient:innen, bei welchen ein Resttumor vorlag und in der histopathologischen Untersuchung ein Glioblastom diagnostiziert wurde umfasste insgesamt 29 Personen. Davon wurden 9 Patient:innen unter Weißlicht und 20 Patient:innen mithilfe von Fluorescein operiert.

In der Weißlicht-Gruppe betrug das durchschnittliche Volumen des Resttumors  $4,86 \text{ cm}^3$  ( $0,2\text{--}17,8 \text{ cm}^3$ ; SD: 5,95). In der Fluorescein-Gruppe lag das durchschnittliche Volumen des Resttumors bei  $1,83 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}15,6 \text{ cm}^3$ ; SD: 3,83).

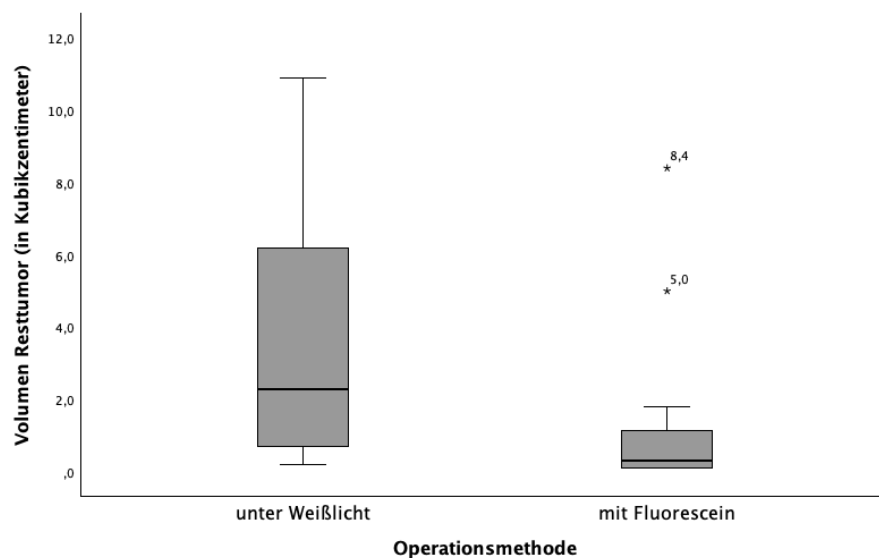


Abbildung 12: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei Glioblastomen

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich statistisch signifikant ( $p = 0,019$ ). Die Effektstärke zeigte mit  $|r| = 0,44$  eine mittlere Korrelation.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung des relativen Resektionsausmaßes der Patient:innen mit Glioblastom. Hier gelang bei der Resektion unter Weißlicht im Mittel eine Volumenreduktion des Tumors um 79,78 % (20,5–99,2 %; SD: 25,73). Im Vergleich dazu lag die mittlere Volumenreduktion mit Fluorescein bei 92,97 % (34,9–99,8 %; SD: 15,34). Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ( $p = 0,018$ ) und die Effektstärke wies mit  $|r| = 0,44$  ebenfalls eine mittlere Korrelation auf.

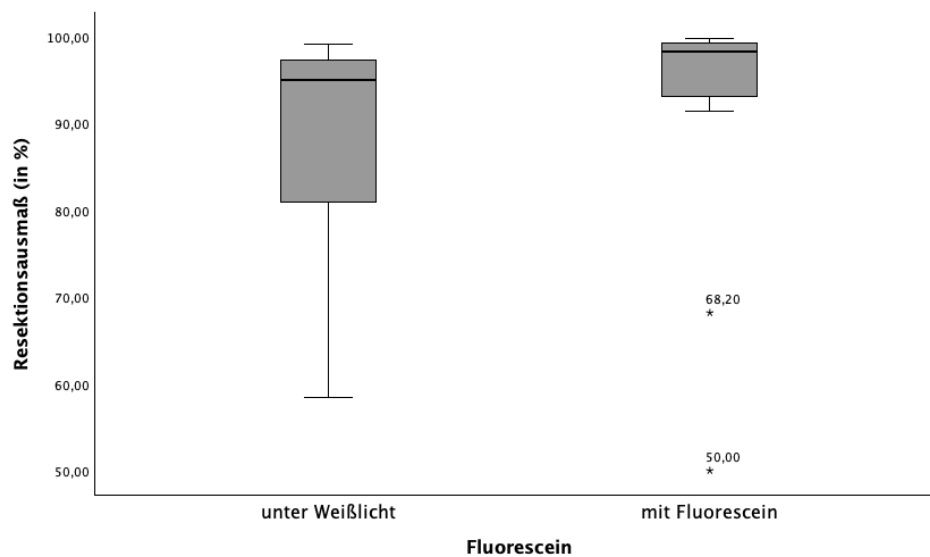


Abbildung 13: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes der Tumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei Glioblastomen

### 3.3.3.3 Sonstige primäre maligne Hirntumoren

Bei den sonstigen primären malignen Hirntumoren, bei denen die histopathologische Untersuchung kein Glioblastom ergab, wiesen insgesamt 6 Patient:innen einen postoperativen Resttumor auf. Von diesen wurden 2 unter Weißlicht und 4 mithilfe von Fluorescein operiert.

Das durchschnittliche Volumen der Resttumoren lag in der Kontrollgruppe bei  $3,15 \text{ cm}^3$  ( $2,4\text{--}3,9 \text{ cm}^3$ ; SD: 1,06) und in der Interventionsgruppe bei  $1,77 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}3,9 \text{ cm}^3$ ; SD: 1,65). Die Abhängigkeit des Resttumorvolumens von der gewählten Operationsmethode war statistisch nicht nachweisbar ( $p = 0,165$ ).

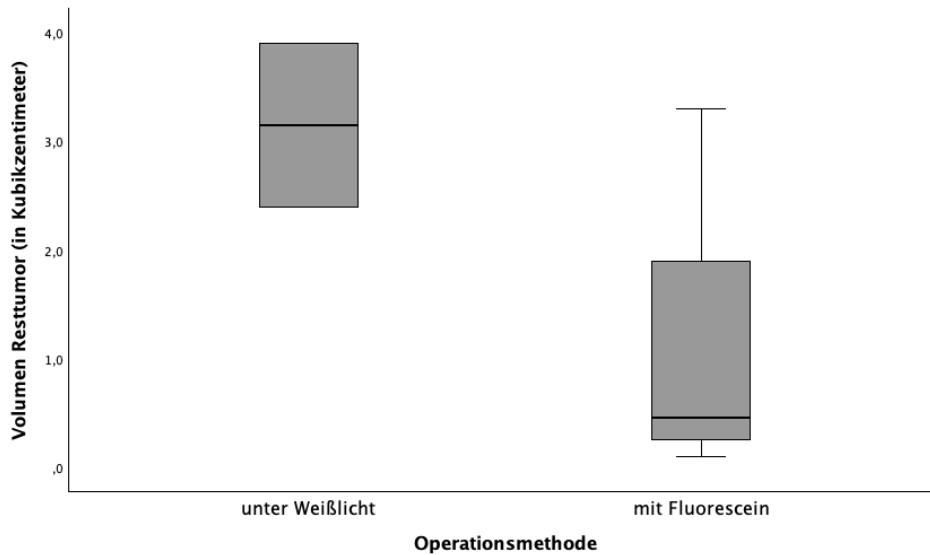


Abbildung 14: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei sonstigen primären malignen Hirntumoren

Bezüglich des relativen Resektionsausmaßes zeigte sich in der Kontrollgruppe eine durchschnittliche Volumenreduktion des Tumors um 82,30 % (74,7–89,0 %; SD: 10,75). In der Interventionsgruppe wurde im Mittel eine Volumenreduktion um 64,80 % (19,5–98,3 %; SD: 36,97) erreicht.

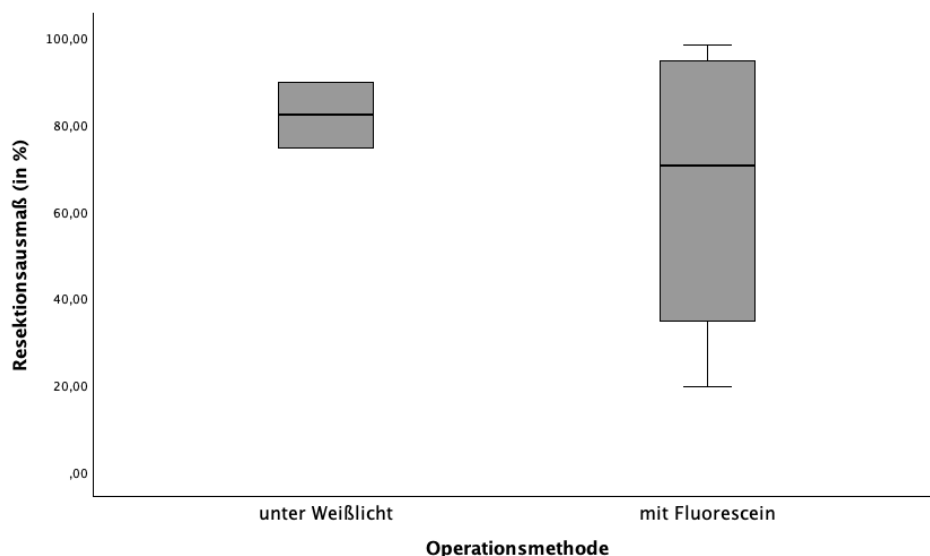


Abbildung 15: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes der Tumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei sonstigen primären malignen Hirntumoren

Dieses Ergebnis wurde jedoch stark durch einen Ausreißer in der Fluorescein-Gruppe beeinflusst. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ( $p = 1,0$ ).

### 3.3.3.4 Metastasen

In der Patient:innengruppe mit histopathologisch nachgewiesenen Metastasen zeigten insgesamt 12 Patient:innen postoperativ einen Resttumor. Davon traten 7 Fälle in der Gruppe der unter Weißlicht operierten Patient:innen auf, während 5 Fälle in der Interventionsgruppe mit Fluorescein auftraten.

Das durchschnittliche Volumen der Resttumoren lag in der Kontrollgruppe bei  $1,56 \text{ cm}^3$  ( $0,3\text{--}7,4 \text{ cm}^3$ ; SD:  $2,60$ ), während es in der Interventionsgruppe mit Fluorescein deutlich niedriger war und durchschnittlich  $0,14 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}0,2 \text{ cm}^3$ ; SD:  $0,05$ ) betrug. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ) und zeigte eine starke Korrelation mit  $|r| = 0,83$ .

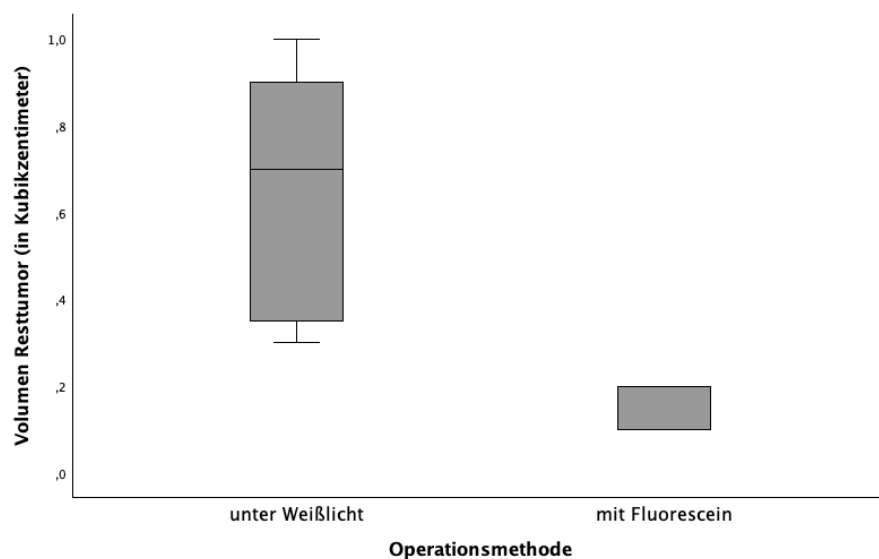


Abbildung 16: Boxplot mit Darstellung der Volumina der Resttumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei Metastasen

Analog dazu zeigte sich bei den Patient:innen mit Metastasen auch ein höheres relatives Resektionsausmaß in der Interventionsgruppe. Unter Weißlicht wurde eine durchschnittliche Reduktion des Tumolvolumens um  $95,23 \%$  ( $83,8\text{--}98,8 \%$ ; SD:  $5,24$ ) erreicht, während mit Fluorescein eine durchschnittliche Reduktion um

98,98 % (96,7–99,8 %; SD: 1,29) erzielt wurde. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,018$ ) und zeigte eine starke Korrelation mit  $|r| = 0,66$ .

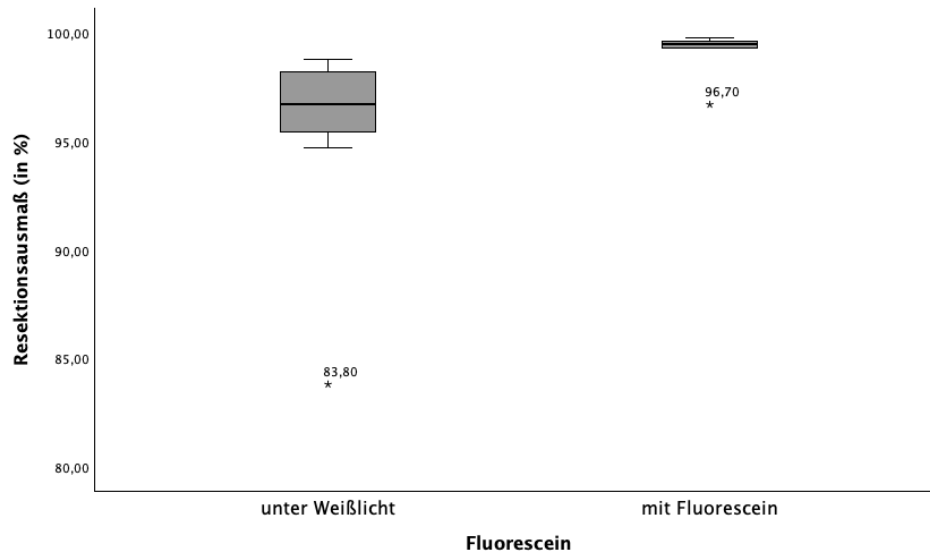


Abbildung 17: Boxplot mit Darstellung des prozentualen Resektionsausmaßes der Tumoren innerhalb der Kontrollgruppe (unter Weißlicht) und der Interventionsgruppe (mit Fluorescein) bei Metastasen

### 3.4 Nebenwirkungen

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden bei keinem der Patient:innen, die im USKH Lübeck Fluorescein erhielten, Nebenwirkungen des Medikaments festgestellt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Bezug zur Fragestellung

In der durchgeführten Studie wurde untersucht, ob durch den intraoperativen Einsatz von Fluorescein die Rate an Komplettresektionen kontrastmittelauffiner intrazerebraler Raumforderungen erhöht werden kann. Außerdem wurde überprüft, ob bei unvollständiger Resektion eine Verringerung des verbliebenen Tumolvolumens erzielt werden kann. Hierzu wurden die Operationsergebnisse mithilfe frühpostoperativ angefertigter MRT-Aufnahmen ausgewertet. Die statistische Auswertung zeigte, dass die Verwendung von Fluorescein im Vergleich zur Operation unter Weißlicht eine signifikant höhere Rate an Komplettresektionen ermöglicht und insgesamt ein größeres Resektionsausmaß erzielt werden konnte.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse nun in den Kontext bisheriger Studienergebnisse gesetzt und kritisch bewertet. Zudem werden Einschränkungen der Studie dargelegt und Perspektiven für zukünftige Studien und die weitere Entwicklung der Fluoreszenzverfahren in der Neurochirurgie aufgezeigt.

### 4.2 Diskussion der Methodik

Die Anzahl von 136 Patient:innen wurde durch den ausgewählten Zeitraum der Studie vorgegeben. Dieser erwies sich als sinnvoll, um sicherzustellen, dass die operationstechnischen Bedingungen, abgesehen von der Verwendung des Fluoresceins, in beiden Studiengruppen vergleichbar waren. Durch einen länger gewählten Zeitraum bestünde das Risiko, die Ergebnisse durch Änderungen der technischen Voraussetzungen, insbesondere durch den Fortschritt im Bereich der Neuronavigation und der Operationsmikroskope zu verfälschen. Vergleichbare Studien anderer Autor:innen bestätigen, dass mit dieser Anzahl an Patient:innen aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können (Shinoda et al. 2003; Schebesch et al. 2013; Xi et al. 2023). Eine Power-Analyse zur Auswertung der Komplettresektionen ergab eine statistische Power von 83,9 %, welche den in der Wissenschaft etablierten Grenzwert von 80 % übertrifft. Damit war die Stichprobengröße insgesamt ausreichend, um signifikante Aussagen treffen zu können (Segieth et al.

2004). Einschränkend kam es allerdings durch die Subgruppenbildung gemäß Diagnosen zu einzelnen Untergruppen, die zu klein waren, um Unterschiede signifikant nachweisen zu können. Hier müssten gezielte weitere Studien mit mehr Patient:innen mit diesen Diagnosen durchgeführt werden, um die Hypothese zu verifizieren. Bei den betreffenden Subgruppen wird dies in der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Regelversorgung ist grundsätzlich gegeben. Einschränkend könnte argumentiert werden, dass die Versorgung der Patient:innen innerhalb eines Universitätsklinikums durch erfahrene Operateur:innen potenziell hochwertiger ist als in der allgemeinen Krankenhausversorgung. Allerdings handelt es sich bei Hirntumoren um ein Krankheitsbild, dessen Therapie nahezu ausschließlich in spezialisierten Zentren erfolgt, sodass hier zumindest von sehr ähnlichen Operationsbedingungen auszugehen ist.

Die Ausmessung der Bildgebung erfolgten vollständig durch die Doktorandin, dadurch konnten Verzerrungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Interpretationen mehrerer Untersucher:innen minimiert werden. Eine Qualitätssicherung der Messungen erfolgte durch die Kontrolle eines erfahrenen Oberarztes der neurochirurgischen Klinik. Die Messung der verbliebenen KM-affinen Anteile des Tumorgewebes ist ein etabliertes Verfahren zur Ermittlung des Volumen von Resttumoranteilen und wird übergreifend in Studien verwendet, welche das Resektionsausmaß analysieren (Stummer et al. 2006; Schebesch et al. 2023). Auch ist die hierzu genutzte Software Brainlab Elements der Firma Brainlab ein seit Jahren etabliertes Programm für die Neuronavigation und bietet mit „Elements SmartBrush“ ein zugelassenes Tool zur Bestimmung von Tumolvolumina.

Dass sich die Größe des Resttumors und das Resektionsausmaß als Surrogatparameter für ein längeres Gesamtüberleben und eine längere progressionsfreie Überlebenszeit eignen, konnte ebenfalls bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (Lacroix et al. 2001; Stummer et al. 2006). Dies gilt unabhängig davon, ob es sich um einen primären Hirntumor oder eine Hirnmetastase handelt (Karschnia et al. 2022) Ebenso gilt dies auch für die Resektion von Rezidiv-Tumoren (McGirt et al. 2009; Schebesch et al. 2023). Zudem

wirkt sich das Erreichen einer Komplettresektion auf die Art und das Ansprechen adjuvanter Therapien aus und verbessert die Lebensqualität der Patient:innen im weiteren Krankheitsverlauf (Okuda et al. 2010; Lee et al. 2013)

Die operative Therapie am UKSH erfolgt gemäß dem abteilungsinternen Leitfadens, welchem aktuelle nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen zugrunde liegen, u. a. die S2k-Leitlinie Gliome (Wick et al. 2021). In unserer Studie erhielten die Patient:innen 2 mg/kg KG Fluorescein. Vor Einführung des speziell für den Einsatz mit Fluorescein entwickelten Fluoreszenzmodul für Operationsmikroskope, dem Zeiss Y560 im Jahr 2013, wurden zur Sichtbarmachung der Fluoreszenz deutlich höhere Dosierungen mit bis zu 20 mg/kg KG Fluorescein verwendet. Bei diesen Dosierungen lässt sich auch ohne Filter die Lichtemission des im Tumorgewebe aufgenommenen Fluoresceins erkennen (Shinoda et al. 2003). Unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskops mit dem Filtermodul konnte die benötigte Menge an Fluorescein deutlich reduziert werden. Da Fluorescein in der neurochirurgischen Tumorchirurgie bisher nur in Studien und als „off-label use“ angewendet wird, existieren keine Vorgaben oder Empfehlungen zur Dosierung durch den Hersteller. Die in dieser Studie verwendete Menge von 2 mg/kg KG orientiert sich an Erfahrungen aus aktuellen vergleichbaren Studien, in welchen durch die entsprechende technische Ausstattung die Dosierung auf 2 bis 5 mg/kg KG Fluorescein reduziert werden konnte (Schebesch et al. 2023; Xi et al. 2023; Höhne et al. 2019). Kongruent zu den vorherigen Studien zeigte sich auch in unserer Studie unter dieser Dosierung eine gute Anfärbung des malignen Tumorgewebes. Diese zeigte sich direkt nach Eröffnung der Dura und hielt jeweils bis zum Ende der Operation an, sodass sich die gewählte Dosierung und der Zeitpunkt der Applikation als praktikabel erwiesen. Da grundsätzlich davon auszugehen ist, dass eine möglichst niedrige Dosierung mit der geringsten medikamentenabhängigen Komplikationsrate verknüpft ist, ist der Einsatz von 2 mg/kg KG auch in Zukunft zu empfehlen.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte durch die Doktorandin. Die statistischen Methoden wurden unter dem Gesichtspunkt gewählt, dass es sich um die Auswertung einer explorativen Studie handelt. Neben der deskriptiven Statistik und der Bestimmung der p-Werte fand eine ergänzende Berechnung der

Effektstärken statt, abhängig vom Testverfahren waren dies die Korrelationskoeffizienten  $\phi$  oder  $r$ . Neben der Signifikanz ist auch die Effektstärke ein Maß für die Größe des Unterschieds zwischen zwei Gruppen und für die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit zu dem erzielten Ergebnis. Eine schwache Korrelation zeigt hier, dass beide Gruppen, trotz signifikanten Unterschieden, im Ergebnis nah beieinanderliegen. Allerdings muss man berücksichtigen, dass auch schwache statistische Effekte in der Medizin bedeutsam sein können – beispielsweise kann der Unterschied zwischen einer 98 %igen und einer 100 %igen Tumorresektion erhebliche Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben. Ob ein statistisch schwacher Effekt auch eine geringe klinische Relevanz bedeutet, muss also kritisch hinterfragt werden.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.3.1 Patient:innenkollektiv

Bei knapp zwei Drittel der Patient:innen unserer Studie konnte in der histopathologischen Untersuchung ein Glioblastom nachgewiesen werden. Etwa ein Drittel der Patient:innen wies eine Metastase auf, während etwa bei jeder/jedem Zehnten ein anderer primärer maligner Hirntumor diagnostiziert wurde. Die Verteilung der Tumorarten in der Studie unterscheidet sich von den allgemeinen Inzidenzen, die eine höhere Anzahl von Metastasen im Vergleich zu primären Hirntumoren erwarten lassen. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich durch die Einschlusskriterien der Studie erklären. Es wurden ausschließlich Metastasen berücksichtigt, bei denen die interdisziplinäre Tumorkonferenz zuvor eine Empfehlung zur operativen Therapie ausgesprochen hatte. Während primäre maligne Hirntumoren nur selten als inoperabel eingestuft werden, werden Metastasen deutlich häufiger in palliativen Therapiestrategien und ohne operative Intervention behandelt. Diese Selektion durch die definierten Einschlusskriterien erklärt die vermeintliche Unterrepräsentation von Metastasen in unserem Patient:innenkollektiv. Innerhalb der Gruppe der primären malignen Hirntumoren entspricht die Verteilung der histopathologischen Diagnosen dagegen den bekannten Inzidenzen.

Das UKSH ist mit seinem Standort in Lübeck einer der Maximalversorger in Schleswig-Holstein und gehört zu den größten Universitätskliniken in Deutschland.

Die Heterogenität der dort behandelten Patient:innen entspricht dem Auftreten des Krankheitsbildes in der Allgemeinbevölkerung, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf das allgemeine Patient:innenklientel gewährleistet.

Passend zu der Verteilung in unserer Studie zeigt auch das deutsche Krebsregister, dass Männer etwas häufiger von primären Hirntumoren betroffen sind als Frauen und dass der mit Abstand am häufigsten diagnostizierte primäre maligne Hirntumor das Glioblastom ist (Robert-Koch-Institut 2021). Im Median beträgt das Diagnosealter bei einem Glioblastom 65 Jahre, während es bei niedriggradigen Gliomen deutlich darunter liegt, so dass sich bei Gliomen insgesamt ein medianes Diagnosealter von 57 Jahren ergibt. Das mediane Diagnosealter bei Metastasen variiert stark in Abhängigkeit vom Primärtumor, und wird in der Literatur mit 61 bis 80 Jahren angegeben (Kim et al. 2021). Das in unserer Studie ermittelte durchschnittliche Alter von 60,25 Jahren, mit einem Median von 61 Jahren, korreliert gut mit dem jungen Diagnosealter der Gliome. Dies betont auch nochmal die Dringlichkeit einer möglichst effizienten Therapie aus sozioökonomischen Gesichtspunkten, da die Erkrankung häufig Menschen in einem produktiven Lebensabschnitt trifft.

Schaut man sich die Interventions- und die Kontrollgruppe im Vergleich an, so fällt auf, dass in der Interventionsgruppe signifikant mehr Patient:innen mit primären ZNS-Tumoren und in der Kontrollgruppe mehr Metastasen-Patient:innen operiert wurden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass sich Fluoreszenzverfahren zunächst bei hirneigenen Tumoren etabliert haben (Shinoda et al. 2003), da diese typischerweise eine schlechtere Abgrenzung zu gesundem Hirngewebe aufweisen als Metastasen. Da sich aber auch bei Metastasen nachweisen ließ, dass der Einsatz von Fluorescein das Resektionsausmaß erhöht (Okuda et al. 2010; Schebesch et al. 2023) und eine supramarginale Resektion angestrebt werden sollte, wurde auch hier im Verlauf zunehmend auf den Fluoreszenzfarbstoff zurückgegriffen.

#### 4.3.2 Komplettresektionen

In unserer Studie konnten in der gesamten Patient:innengruppe mit Fluorescein 72,1 % (75 von 104) Komplettresektionen erreicht werden, während in der Kontrollgruppe 43,8 % (14 von 32) erzielt wurden. Der Zusammenhang zwischen dem Operationsergebnis und der Gruppenzugehörigkeit war statistisch signifikant

( $p = 0,003$ ). Damit kann unsere primäre Studienhypothese, dass der Einsatz von Fluorescein zu einer höheren Rate an Komplettresektionen in der Interventionsgruppe führt, eindeutig bestätigt werden. Da sich bisherige Studien zu Fluorescein überwiegend auf spezifische Untergruppen von malignen intrazerebralen Tumoren fokussiert haben, werden im Folgenden die Ergebnisse entsprechend der Untergruppen einzeln ausgewertet und eingeordnet.

Die wegweisende Studie von Stummer et al. aus dem Jahr 2006 untersuchte den Einsatz von Fluoreszenzverfahren zur Resektion primärer maligner Hirntumoren, in diesem Fall mit 5-ALA. Es konnte bei 65 % (90 von 139) der mit Fluoreszenz operierten Patient:innen eine Komplettresektion erreicht werden, im Vergleich dazu wurde unter Weißlicht bei 36 % (47 von 131) der Patient:innen eine Komplettresektion erzielt. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die höhere Rate an Komplettresektionen führte in der 5-ALA-Gruppe zu einem längeren progressionsfreien Überleben von 5,1 Monaten im Vergleich zu 3,6 Monaten in der Weißlicht-Gruppe. Andere untersuchte Faktoren wie Alter, KPS oder Tumorlokalisierung zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben, sodass der beobachtete Effekt eindeutig der Operationsmethode zugeordnet werden konnte (Stummer et al. 2006). Die Studie führte weltweit zur Zulassung von 5-ALA bei Resektionen von malignen Hirntumoren und bis heute ist dies der einzige zugelassene Fluoreszenzfarbstoff für diese Indikation. Allerdings bietet 5-ALA einige Nachteile in der Handhabung, wie eine Photosensibilität, die es erforderlich macht, Patient:innen für 24 Stunden vor starken Lichtquellen zu schützen, die Verabreichung bereits etwa 4 Stunden vor der Operation und sehr hohe Kosten. In vielen neurochirurgischen Abteilungen werden deshalb aktuell Alternativen erforscht, wobei sich Fluorescein zunehmend etabliert (Ahrens et al. 2022). Auch wir haben uns in dieser Studie für Fluorescein entschieden, da dieses deutlich kosteneffizienter ist, einfacher in der Handhabung und sich in der Augenheilkunde bereits als sicheres Arzneimittel bewiesen hat.

Unsere Studie erzielte unter Verwendung von Fluorescein anstelle von 5-ALA vergleichbare Ergebnisse wie die von Stummer et al. durchgeführte Studie. Mit Fluorescein konnten in 69,6 % der Fälle (55 von 79) eine Komplettresektion erreicht werden, verglichen mit 31,3 % (5 von 16) unter Weißlicht ( $p = 0,004$ ). Obwohl kein direkter Vergleich zwischen 5-ALA und Fluorescein durchgeführt wurde, belegen

unsere Ergebnisse, dass auch durch Fluorescein die Rate an Kompletresektionen signifikant und in einem ähnlichen Umfang gesteigert werden kann.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2021, die 21 Studien umfasste, untermauert diese Beobachtungen. Alle berücksichtigten Studien untersuchten die Resektion höhergradiger Gliome unter Einsatz von Fluorescein, wobei zehn dieser Studien eine Kontrollgruppe einbezogen. In den Interventionsgruppen dieser zehn kontrollierten Studien wurde bei 80,2 % der Patient:innen (360 von 449) eine Kompletresektion erreicht, während die Rate in den Kontrollgruppen bei 50,7 % (192 von 379) lag. In den Studien ohne Kontrollgruppe betrug die Rate an Kompletresektionen 81 % (267 von 336). Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass die Definition einer Kompletresektion zwischen den Studien variierte: Während einige Studien ein verbliebenes Tumolvolumen von < 5 % als Kompletresektion bewerteten, setzten andere eine Grenze von < 0,175 cm<sup>3</sup> an. Nach unserer Definition einer Kompletresektion dürften die Raten entsprechend etwas niedriger ausfallen (Smith et al. 2021).

Eine dänische Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte retrospektiv die Daten von 194 Patient:innen mit höhergradigen Gliomen, von denen 147 mit 5-ALA und 47 mit Fluorescein operiert wurden. Beide Gruppen wiesen vergleichbare Raten an Kompletresektionen auf, 64 % unter 5-ALA und 62 % unter Fluorescein. Auffällig war jedoch ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben in der Fluorescein-Gruppe mit 9,2 Monaten im Vergleich zu 8,7 Monaten in der 5-ALA-Gruppe ( $p = 0,03$ ). Hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer konnten die Autor:innen hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Die Autor:innen der Studie kamen zu dem Schluss, dass Fluorescein eine kosteneffiziente und im Ergebnis mindestens gleichwertige Alternative zu 5-ALA darstellt. (Hansen et al. 2019).

Bei den Patient:innen mit Glioblastomen zeigte unsere Studie eine signifikant höhere Rate an Kompletresektionen in der Interventionsgruppe (69,7 %; 46 von 66) im Vergleich zur Kontrollgruppe (30,8 %; 4 von 13) ( $p = 0,012$ ). Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend den Resultaten größerer Studien zu höhergradigen Gliomen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Glioblastome aufgrund ihrer hohen Inzidenz etwa 83 % der primären malignen Hirntumoren ausmachen.

Obwohl zahlreiche Studien und Meta-Analysen zur Anwendung von 5-ALA speziell bei Glioblastomen vorliegen, ist die Datenlage zu Fluorescein deutlich begrenzter. Kontrollierte Studien wie unsere sind in diesem Bereich aktuell noch rar. Eine Studie aus Italien untersuchte 93 Glioblastom-Patient:innen und zeigte, dass in 82,8 % der Fälle (77 von 93) eine Komplettresektion erreicht werden konnte, wobei in dieser Studie jedoch keine Kontrollgruppe untersucht wurde (Falco et al. 2022b).

In einer weiteren Untersuchung wurden Rezidive von Glioblastomen betrachtet, bei denen in 84 % der Fälle eine Komplettresektion gelang (89 von 106 Patient:innen). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Fluorescein auch bei Rezidiven zu einer verbesserten Resektion führen kann, allerdings sind weitere kontrollierte Studien zur Bestätigung notwendig (Höhne et al. 2019).

Eine aktuelle Meta-Analyse mit 331 einbezogenen Patient:innen zeigte bei Einsatz von 5-ALA eine signifikant höhere Rate an falsch-positiven Anreicherungen mit Fluoreszenzfarbstoff bei Glioblastom-Rezidiven im Vergleich zu erstmalig operierten Glioblastomen (10,1 % vs. 4,1 %;  $p = 0,04$ ). Dies ließ sich darauf zurückführen, dass 5-ALA zum Teil auch in inflammatorischem Gewebe im Rahmen einer Pseudoprogression bei adjuvanten Therapien und bei reaktiven Gliosen angereichert und zu Protoporphyrin IX umgewandelt wird (Ricciardi et al. 2022). Das Verhalten von Fluorescein bei Pseudoprogressionen ist bisher nicht gezielt untersucht worden, es wäre aber durchaus denkbar, dass es aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke auch unter der alleinigen Verwendung von Fluorescein zu falsch-positiven Ergebnissen kommt. Eine aktuelle Studie deutet allerdings darauf hin, dass der kombinierte Einsatz von Fluorescein mit 5-ALA bei Rezidiven dem eines einzelnen Farbstoff überlegen sein kann und hilft Tumorgewebe von Gliose-Narben oder Strahlenschäden zu unterscheiden (Pesaresi et al. 2024).

In einer der ersten Untersuchungen zum intraoperativen Einsatz von Fluorescein bei Hirnmetastasen berichteten Schebesch et al. über 30 Patient:innen, bei denen der Farbstoff verwendet wurde. In dieser Studie konnte bei 90 % der Patient:innen eine Anreicherung des Tumorgewebes mit Fluorescein nachgewiesen werden und bei 83 % der Fälle gelang eine Komplettresektion (Schebesch et al. 2013). In einer anderen Studie von Hamamcioğlu et. al. wurden 7 Patient:innen mit Metastasen behandelt, hier zeigten alle Tumoren eine Anreicherung des Farbstoffs und in der

Folge gelang bei allen Tumoren eine Komplettresektion (Hamamcioğlu et al. 2016). Höhne et al. untersuchten 95 Patient:innen. Hier zeigte sich bei 95 % der Fälle eine Anreicherung des Fluorescein, die Komplettresektion gelang bei 79 (83 %) der Patient:innen (Höhne et al. 2017). Zuvor gelangen Okuda et al. ebenfalls bei 31 von 36 Patient:innen eine Komplettresektion, nachdem alle Metastasen in der Studie eine Anreicherung von Fluorescein aufwiesen (Okuda et al. 2010). Alle Studien wurden allerdings ohne eine vergleichende Gruppe, bei welcher auf den Einsatz eines Fluoreszenzverfahrens verzichtet wurde, durchgeführt, sodass sich nicht sagen lässt, wie hoch die Rate an Komplettresektionen hier ohne das Fluorescein gewesen wäre.

In unserer Studie zeigten ebenfalls alle Metastasen eine Anreicherung des Farbstoffs. Eine Komplettresektion wurde in der Interventionsgruppe bei 20 von 25 Patient:innen (80 %) erreicht, während sie in der Kontrollgruppe unter Weißlicht nur bei 9 von 16 Patient:innen (56 %) gelang. Die Abhängigkeit des Resektionsausmaßes von der verwendeten Operationsmethode konnte jedoch statistisch nicht belegt werden. Um den Zusammenhang zu verifizieren, sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobe notwendig.

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe konnte unsere Studie auch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe in der Untergruppe der primären malignen Hirntumoren, die sich histopathologisch nicht dem Glioblastom zuordnen ließen, aufzeigen. Dennoch zeigte die Interventionsgruppe mit einer Komplettresektionsrate von 69 % (9 von 13) eine ähnliche Tendenz wie die Ergebnisse für Glioblastome. Dies weist darauf hin, dass die positiven Effekte von Fluorescein möglicherweise auch für andere primäre maligne Hirntumoren gelten könnten. In der Kontrollgruppe gelang nur bei 1 von 3 Patient:innen eine Komplettresektion. Die Interpretation dieser Ergebnisse wird dadurch erschwert, dass viele Studien ihre Analysen entweder auf alle Gliome oder spezifisch auf Glioblastome konzentrieren. Eine Studie von Falco et al. untersuchte gezielt die Anwendung von Fluorescein bei pilozytischen Astrozytomen. Dabei wurde bei 61,54 % (24 von 39) der Patient:innen eine Komplettresektion erreicht. Allerdings fehlte auch in dieser Untersuchung eine Vergleichsgruppe ohne Fluoreszenzfarbstoff (Falco et al. 2022a).

Da Glioblastome den größten Anteil an primären malignen Hirntumoren ausmachen, besteht das Risiko, dass die Ergebnisse durch die Dominanz dieses Tumortyps verzerrt werden. Es ist daher wichtig, die Ergebnisse für andere primäre Tumoren getrennt zu betrachten. Um verlässlichere Aussagen über den Nutzen von Fluorescein bei verschiedenen primären malignen Hirntumoren treffen zu können, sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich.

#### 4.3.3 Resektionsausmaß bei vorliegendem Resttumor

Neben den erreichten Komplettresektionen betrachten zahlreiche Studien auch das Resektionsausmaß und die Volumina der verbliebenen Resttumoren. In unserer Studie wiesen 29 Patient:innen der Interventionsgruppe einen postoperativen Resttumor mit einem durchschnittlichen Volumen von  $1,43 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{-}15,6 \text{ cm}^3$ ) auf. Das Volumen des Ausgangstumors konnte dabei durchschnittlich um  $90,1 \%$  ( $19,5\text{-}99,8 \%$ ) reduziert werden. In der Kontrollgruppe hatten 18 Patient:innen einen Resttumor mit einem durchschnittlichen Volumen von  $3,38 \text{ cm}^3$  ( $0,2\text{-}17,8 \text{ cm}^3$ ) und einer durchschnittlichen Volumenreduktion um  $86 \%$  ( $20,5\text{-}99,2 \%$ ). Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant. Damit lässt sich auch die zweite Fragestellung, ob bei einem verbliebenen Resttumor durch den Einsatz von Fluorescein ein größeres Resektionsausmaß erreicht werden kann, zugunsten der Interventionsgruppe bestätigen.

Bei den Patient:innen mit primären malignen Hirntumoren zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis. In der Interventionsgruppe wiesen 24 Patient:innen einen Resttumor mit einem durchschnittlichen Volumen von  $1,70 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{-}15,6 \text{ cm}^3$ ) auf, bei einem durchschnittlichen Resektionsausmaß von  $88,3 \%$  ( $19,5\text{-}99,8 \%$ ). In der Kontrollgruppe, bestehend aus 11 Patient:innen, lag das durchschnittliche Resttumorvolumen bei  $4,55 \text{ cm}^3$  ( $0,2\text{-}7,8 \text{ cm}^3$ ), während das durchschnittliche Resektionsausmaß  $80,2 \%$  ( $20,5\text{-}99,2 \%$ ) betrug. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der bereits zitierten Studie von Stummer et al., die unter dem Einsatz von 5-ALA als Fluoreszenzverfahren signifikant kleinere Volumina verbliebener Resttumoren bei primären malignen Hirntumoren berichteten ( $0,0 \text{ cm}^3$  vs.  $0,7 \text{ cm}^3$  im Durchschnitt) (Stummer et al. 2006). Allerdings legen die sehr kleinen Restvolumina sowie die angegebenen Minimalwerte von  $0,0 \text{ cm}^3$  nahe, dass in

dieser Untersuchung Komplettresektionen nicht separat betrachtet oder ausgeschlossen wurden. Dies könnte die durchschnittlichen Volumina im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit nach unten korrigiert haben.

Bei der isolierten Betrachtung der Glioblastom-Patient:innen unserer Studie wiesen 20 Personen in der Interventionsgruppe einen Resttumor mit einem durchschnittlichen Volumen von  $1,83 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}15,6 \text{ cm}^3$ ) und einem durchschnittlichen Resektionsausmaß von 93 % ( $34,9\text{--}99,8 \%$ ) auf. In der Kontrollgruppe, bestehend aus 9 Patient:innen, betrug das durchschnittliche Volumen der Resttumoren  $4,86 \text{ cm}^3$  ( $0,2\text{--}17,8 \text{ cm}^3$ ) bei einem durchschnittlichen Resektionsausmaß von 79,8 % ( $20,5\text{--}99,2 \%$ ). Im Vergleich dazu berichteten Falco et al. in der zuvor bereits zitierten unkontrollierten Studie mit 93 Glioblastom-Patient:innen, dass bei 17 Personen keine Komplettresektion erreicht werden konnte. Das durchschnittliche Volumen des Resttumors lag hier bei  $4,05 \text{ cm}^3$  ( $0,17\text{--}22,76 \text{ cm}^3$ ), das durchschnittliche Resektionsausmaß lag bei 96 % ( $90,3\text{--}99,4 \%$ ) (Falco et al. 2022b).

Woo et al. untersuchten bei 147 Glioblastom-Patient:innen, ob Grenzwerte für das Resttumorvolumen und das Resektionsausmaß definiert werden können, ab welchem diese einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben haben. Ihre Studie zeigte dabei, dass ein Volumen des Resttumors von  $< 3,5 \text{ cm}^3$ , ebenso wie eine Komplettresektion zu einem signifikant höheren Gesamtüberleben führt. Bei inkomplett resezierten Glioblastomen hatte das relative Resektionsausmaß dagegen keinen signifikanten Einfluss (Woo et al. 2019). Das in unserer Studie das durchschnittliche Resttumorvolumen in der Interventionsgruppe bei  $< 3,5 \text{ cm}^3$  lag, während es in der Kontrollgruppe darüber lag, untermauert ebenfalls die Effektivität von Fluorescein-gestützten Operationen.

Bei den Patient:innen mit Metastasen konnte in unserer Untersuchung durch den Einsatz von Fluorescein ein durchschnittliches Resektionsausmaß von 99 % ( $96,7\text{--}99,8 \%$ ) erzielt werden, bei einem mittleren Resttumorvolumen von  $0,14 \text{ cm}^3$  ( $0,1\text{--}0,2 \text{ cm}^3$ ). Im Vergleich dazu wurde bei Patient:innen, die unter Weißlicht operiert wurden, ein durchschnittliches Resektionsausmaß von 95,2 % ( $83,8\text{--}98,8 \%$ ) bei einem durchschnittlichem Resttumorvolumen von  $1,56 \text{ cm}^3$  ( $0,3\text{--}7,4 \text{ cm}^3$ ) erreicht. Der Zusammenhang zwischen der Verwendung von Fluorescein und einem höheren Resektionsausmaß konnte statistisch signifikant belegt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit finden auch in der 2023 veröffentlichten MetResect-Studie, eine Weiterführung der Studie zur Resektion von Metastasen mit Fluorescein, von Schebesch et al. Bestätigung. In diese Studie wurden 539 Patient:innen eingeschlossen, von denen 293 unter Weißlicht und 246 mithilfe von Fluorescein operiert wurden. Es wurden 5 mg/kg KG Fluorescein appliziert. Unter Weißlicht wurde ein durchschnittliches Resektionsausmaß von 97,1 % erreicht, bei einem mittleren Resttumorvolumen von 0,87 cm<sup>3</sup>. Bei den mit Fluorescein operierten Patient:innen betrug das durchschnittliche Resektionsausmaß 100 %, und das postoperativ verbliebene Tumorvolumen lag bei 0,22 cm<sup>3</sup>. Der Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und dem Ausmaß der Resektion konnte auch in dieser Studie statistisch nachgewiesen werden ( $p = 0,024$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Fluorescein-Gruppe (9,8 Monate vs. 7,1 Monate;  $p < 0,001$ ) (Schebesch et al. 2023).

Eine weitere Studie aus Innsbruck mit 79 Patient:innen, davon 53 mit Fluorescein operiert, bestätigte ebenfalls signifikant kleinere Resttumorvolumina in der Fluorescein-Gruppe (0,23 cm<sup>3</sup> vs. 0,54 cm<sup>3</sup>;  $p = 0,044$ ). Zudem berichteten die Autor:innen über ein signifikant geringeres Auftreten von Lokalrezidiven bei den mit Fluorescein operierten Patient:innen ( $p = 0,033$ ). Allerdings konnte hier kein Überlebensvorteil zugunsten einer der Gruppen nachgewiesen werden. Der größte Einfluss auf das Überleben zeigte in dieser Untersuchung die postoperative Radiotherapie (Kerschbaumer et al. 2023).

#### 4.3.4 Nebenwirkungen durch Fluorescein

In einer Studie, in der 2789 intravenöse Applikationen von Fluorescein bei Fluoreszenzangiographien in der Augenheilkunde untersucht wurden, zeigten sich Nebenwirkungen in 4,8 % der Fälle. Die meisten Patient:innen berichteten von Übelkeit (2,9 %), Erbrechen (1,2 %) oder Hautauschlag mit Juckreiz (0,5 %). Zudem kam es zu je zwei Fällen von Dyspnoe und Synkopen. Schwerwiegende Reaktionen im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks wurden nicht beobachtet. In der Studie wurden zwischen 300 und 500 mg Fluorescein appliziert. Ein Rückschluss von der Dosierung auf die Häufigkeit des Auftretens war aufgrund des Studiendesigns nicht möglich, allerdings zeigte sich ein Zusammenhang mit bereits früher aufgetretenen Reaktionen auf Fluorescein (Kwiterovich et al. 1991).

Zu möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorescein in der Hirntumorchirurgie lassen sich in der Literatur bisher nur wenige Berichte finden. In einem Fallbericht aus dem Jahr 2010 wurde ein anaphylaktischer Schock nach intravenöser Applikation von Fluorescein im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs beschrieben, der eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machte (Dilek et al. 2011). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in diesem Fall mit 20 mg/kg KG eine deutlich höhere Dosierung verwendet wurde, als mittlerweile üblich ist.

In der vorliegenden Studie wurden keine Nebenwirkungen infolge der Verabreichung von Fluorescein beobachtet. Auch in anderen aktuellen Veröffentlichungen, in denen Fluorescein in niedriger Dosierung zur Resektion maligner Hirntumoren eingesetzt wurde, sind keine Berichte über Nebenwirkungen, insbesondere keine anaphylaktischen Reaktionen, dokumentiert. Eine postoperativ beobachtbare vorübergehende Verfärbung des Urins, die auf die renale Ausscheidung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, stellt die einzige mehrmals berichtete Begleiterscheinung des Medikaments dar (Hadjipanayis und Stummer 2019).

Zusammenfassend zeigt sich, dass es sich bei Fluorescein um ein sicheres Arzneimittel in der neurochirurgischen Anwendung handelt, aber auch, dass die Reduktion der Menge applizierten Fluoresceins auf die hier verwendeten 2 mg/kg KG sinnvoll ist und in Zukunft weiter umgesetzt werden sollte.

#### 4.4 Perspektiven für die Zukunft

Im Bereich der medikamentösen Therapie hat es insbesondere bei Gliomen in den letzten 20 Jahren keine wesentlichen Durchbrüche gegeben. Auch weiterhin steht hier die operative Therapie, mit dem Ziel einer möglichst vollständigen Resektion im Vordergrund.

Zusätzlich zu Fluoreszenzverfahren gibt es weitere Ansätze, die intraoperativen Bedingungen zu optimieren, um das Resektionsausmaß zu erhöhen. In den letzten Jahren wurde insbesondere der intraoperative Einsatz der MRT intensiv erforscht, mit dem Ziel verbliebenes Resttumorgewebe nicht erst in der postoperativen Bildgebung sicher feststellen zu können. Eine aktuelle Studie mit 314 Patient:innen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Komplettresektionen zwischen einer MRT- und einer Fluoreszenz(5-ALA)-Gruppe ( $p = 0,79$ ). Operations-

technisch war die MRT dem Fluoreszenzverfahren unterlegen, da diese die Operationszeit signifikant verlängerte (316 vs. 215 Minuten;  $p < 0,001$ ) (Roder et al. 2023).

Eine weitere Studie mit 98 Glioblastom-Patient:innen verglich das Resektionsausmaß unter Einsatz von Fluorescein mit dem Resektionsausmaß unter Anwendung intraoperativer Sonographie. Die Ergebnisse zeigen, dass mit Fluorescein sowohl häufiger Komplettresektionen als auch ein höheres Resektionsausmaß erreicht werden konnten (Sweeney et al. 2022).

Auch bei Patient:innen mit Hirnmetastasen ist davon auszugehen, dass die operative Therapie in Zukunft einen unverändert hohen Stellenwert haben wird. Studien weisen darauf hin, dass es zukünftig eher zu einem höheren Auftreten von Hirnmetastasen kommen wird, auch weil deren Entwicklung oft unabhängig von systemischen Therapien erfolgt (Li et al. 2023). Insbesondere bei der Resektion von Metastasen sind die Ergebnisse mit Fluorescein vielversprechend. Bisherige Studien legen nahe, dass Fluorescein häufiger als 5-ALA von Metastasen angereichert wird, was im Vergleich zu einem noch höheren Resektionsausmaß führen könnte. Allerdings fehlen bisher Studien, die Fluorescein und 5-ALA direkt miteinander vergleichen (Hamamcıoğlu et al. 2016; Kamp et al. 2016; Höhne et al. 2017).

Neben einem potenziellen Vorteil im Resektionsausmaß wurde in anderen Studien berichtet, dass der Einsatz von Fluorescein im Vergleich zu einer Operation unter Weißlicht zu einer Verkürzung der Operationszeit führt. Dies steigert nicht nur die Sicherheit der Patient:innen, sondern bietet auch wirtschaftliche Vorteile (Xi et al. 2023). Ein anderer wesentlicher wirtschaftlicher Vorteil zeigt sich auch gegenüber der Verwendung von 5-ALA. Während die benötigte Menge 5-ALA für eine Operation etwa 900 € kostet, belaufen sich die Kosten für Fluorescein auf lediglich etwa 5 € pro Operation (Acerbi et al. 2014). Fluorescein bietet zudem ein breiteres Einsatzspektrum als 5-ALA, da es über die gestörte Blut-Hirn-Schranke aufgenommen wird. Neben der Anwendung bei malignen Hirntumoren wurde auch über den Einsatz bei Meningeomen, Abszessen, Lymphomen und Hypophysentumoren berichtet (Akçakaya et al. 2017; Franzini et al. 2023). Zudem zeigen

zusätzlich zu den Metastasen auch niedriggradige Gliome eine deutlich häufigere Anfärbung durch Fluorescein (Shah et al. 2023).

Neben dem alleinigen Einsatz von Fluorescein werden aktuell in Studien auch Kombinationen mehrerer Fluoreszenzfarbstoffe untersucht. Zeppa et al. untersuchten 99 Patient:innen, von denen 40 mit 5-ALA, 44 mit Fluorescein und 15 mit beiden Farbstoffen operiert wurden. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied im Resektionsausmaß festgestellt werden. Allerdings zeigte sich im Gesamtüberleben eine Tendenz zugunsten der Gruppe, die mit der Kombination aus beiden Farbstoffen operiert wurden (Zeppa et al. 2022). Suero Molina et al. operierten eine Patientin mit einer Hirnmetastase und fünf Patientinnen mit Glioblastom unter Fluorescein und 5-ALA. In allen Fällen gelang eine Komplettresektion und die Autor:innen der Studie stufen die Kombination als überlegen gegenüber einem einzelnen Farbstoff ein (Suero Molina et al. 2018). Eine weitere Studie durch Pesaresi et al. mit 100 Glioblastom-Patient:innen erreichte mit dieser Kombination eine Rate an Komplettresektionen von 96 %. Die Autor:innen beschrieben hier, dass sich Fluorescein besonders in der ersten Phase der Reduktion der Tumormasse überlegen zeigte, während 5-ALA besonders am Ende der Operation, in der Überprüfung der Resektionshöhle überlegen sei (Pesaresi et al. 2024). Alle Studien kamen zu dem Schluss, dass die Kombination mehrerer Fluoreszenzfarbstoffe eine vielversprechende zukunftsweisende Operationsmethode sein kann.

Eine weitere neue Anwendungsmöglichkeit von Fluorescein ist die konfokale Laserendomikroskopie. Hierbei wird ein Endoskop mit integriertem Fluoreszenzmikroskop in situ auf das zu untersuchende Hirngewebe aufgesetzt. Auf Basis des durch das Fluorescein emittierten Lichts wird ein mikroskopisches Bild in Graustufen erstellt. Dieses kann durch einen Neuropathologen, beispielsweise durch den Einsatz von Telemedizin, in Echtzeit bewertet werden. Eine Entnahme und Aufbereitung des Gewebes, wie bei der Schnellschnitt-Untersuchung, ist hierbei nicht notwendig. Bei einer Untersuchung an 203 Patient:innen wurde sowohl die konfokale Laserendomikroskopie als auch eine Schnellschnitt-Untersuchung durchgeführt und mit dem endgültigen pathologischen Ergebnis verglichen. Die Ergebnisse der konfokalen Laserendomikroskopie waren denen der Schnellschnitt-

Untersuchung nicht unterlegen (87 % vs. 91 %;  $p = 0,367$ ), während sie signifikant schneller verfügbar waren (3 Minuten vs. 27 Minuten;  $p < 0,001$ ) (Wagner et al. 2024). Durch die histologische Darstellung können so auch diffus infiltrierenden Tumorzellen im Randbereich einer Raumforderung detektiert werden, die unter 5-ALA keine Fluoreszenz aufweisen. Größere Studien, die das Resektionsausmaß direkt zwischen 5-ALA und der konfokalen Laserendomikroskopie vergleichen, stehen jedoch noch aus (Abramov et al. 2024).

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Nutzen von Fluoreszenzverfahren zur Vergrößerung des Resektionsausmaßes anerkannt ist und der Einsatz von 5-ALA als etabliert gilt. Fluorescein hebt sich jedoch durch seine breitere klinische Anwendbarkeit, die signifikant niedrigeren Kosten, das geringe Nebenwirkungsprofil, die einfache Handhabung und die überzeugenden Ergebnisse in Studien als vielversprechende Alternative hervor. Deshalb sollte Fluorescein auch in zukünftigen Forschungsarbeiten und in der klinischen Praxis verstärkt berücksichtigt werden.

## 5 Zusammenfassung

In der Therapie sowohl primärer als auch sekundärer intrazerebraler Tumoren besitzt die chirurgische Resektion einen unverändert hohen Stellenwert. Eine möglichst vollständige Resektion des Tumorgewebes hat hierbei sowohl einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben als auch auf die Zeitspanne des progressionsfreien Überlebens. Um dies zu erreichen hat sich in der Neurochirurgie die Anfärbung des malignen Gewebes mit Fluoreszenzfarbstoffen etabliert, mit dem Ziel Tumorgewebe intraoperativ deutlich von gesundem Gewebe abzugrenzen. Ein zugelassenes Arzneimittel zu diesem Zweck stellt 5-ALA dar. In der klinischen Handhabung hat das Medikament allerdings einige Nachteile. So muss es mehrere Stunden präoperativ verabreicht werden, führt zu einer Photosensibilität und ist verhältnismäßig teuer. Als Alternative wird in den letzten Jahren vermehrt Fluorescein verwendet, ein Farbstoff der sich analog zu Kontrastmittel in Tumorgewebe anreichert und mittels eines Fluoreszenzmoduls am Operationsmikroskop sichtbar gemacht werden kann. Es wird intraoperativ verabreicht, ist nebenwirkungsarm und deutlich kosteneffizienter als 5-ALA.

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob die Verwendung von Fluorescein im Vergleich zu einer Operation unter Weißlicht zu mehr Komplettresektionen kontrastmittelauffiner intrazerebraler Tumoren führt und das Volumen von Resttumorgewebe verkleinert. Hierzu wurden in einer retrospektiven Studie 136 Patient:innen der Klinik für Neurochirurgie am UKSH in Lübeck betrachtet, wovon 32 unter Weißlicht und 104 mit Fluorescein operiert wurden. Die Studie konnte zeigen, dass durch den Einsatz von Fluorescein eine signifikant höhere Rate an Komplettresektionen (72,1 %) im Vergleich zur Operation unter Weißlicht (43,8 %) erzielt werden kann. Ebenso war das Resektionsausmaß in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Nebenwirkungen, die sich auf den Einsatz von Fluorescein zurückführen ließen, traten in der Studie nicht auf. Unsere Studie ergänzt und bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, wonach es sich bei Fluorescein um ein sicheres Arzneimittel handelt, das in der Resektion sowohl primärer als auch sekundärer maligner Hirntumoren einen deutlichen Vorteil gegenüber der Resektion unter Weißlicht bietet und eine vielversprechende Alternative zu 5-ALA darstellt.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abramov I, Mathis AM, Xu Y, On TJ, Belykh E, Mignucci-Jimenez G, Hartke JN, Restelli F, Pollo B, Acerbi F, et al. (2024): Intraoperative confocal laser endomicroscopy during 5-aminolevulinic acid–guided glioma surgery: significant considerations for resection at the tumor margin. *J Neurosurg* 1, 1–14
- Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, Cordella R, Anghileri E, Eoli M, Schiariti M, Broggi G, Ferroli P (2014): Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 37, 547–557
- Ahrens LC, Krabbenhøft MG, Hansen RW, Mikic N, Pedersen CB, Poulsen FR, Korshøj AR (2022): Effect of 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Fluorescein on the Extent of Resection in High-Grade Gliomas and Brain Metastasis. *Cancers* 14, 617
- Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MÖ, Hamamcıoğlu MK, Kırış T (2017): Use of Sodium Fluorescein in Meningioma Surgery Performed Under the YELLOW-560 nm Surgical Microscope Filter: Feasibility and Preliminary Results. *World Neurosurg* 107, 966–973
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galdiks N, Soffietti R, Kim MM, la Fougère C, Pope W, Law I, Arbizu J, et al. (2016): Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol* 18, 1199–1208
- Aldape KD, Raghunathan A: Pathology and Molecular Classification. In: Bernstein M, Berger MS (Hrsg.): *Neuro-Oncology: The Essentials*. 3rd Edition; Thieme, New York 2014, 17–34
- Bullinger L: Neurologische Bildgebung. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage; ABW Verlag 2020
- Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS (2016): A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene* 35, 5819–5825
- Carapella CM, Gorgoglione N, Oppido PA (2018): The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Curr Opin Oncol* 30, 390–395
- Cohen J (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed; L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J
- Davidson P (1994): Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *J Emerg Med* 12, 418
- Dilek O, Ihsan A, Tulay H (2011): Anaphylactic reaction after fluorescein sodium administration during intracranial surgery. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 18, 430–431
- Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, et al. (2015): Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncol*
- Fachinformation (2007): *Fachinformation Gliolan 30mg/ml Pulver zur Herstellung*

- einer Lösung zum Einnehmen.
- Falco J, Höhne J, Broggi M, Rubiu E, Restelli F, Vetrano IG, Schiariti M, Mazzapicchi E, Bonomo G, Feroli P, et al. (2022a): Fluorescein-guided surgery for the resection of pilocytic astrocytomas: A multicentric retrospective study. *Front Oncol* 12, 943085
- Falco J, Rubiu E, Broggi M, Farinotti M, Vetrano IG, Schiariti M, Anghileri E, Eoli M, Pollo B, Moscatelli M, et al. (2022b): Towards an Established Intraoperative Oncological Favorable Tool: Results of Fluorescein-Guided Resection from a Monocentric, Prospective Series of 93 Primary Glioblastoma Patients. *J Clin Med* 12, 178
- Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Berger MS (2006): Evaluation of Epidemiologic Evidence for Primary Adult Brain Tumor Risk Factors Using Evidence-Based Medicine. In: Pollock BE (Hrsg.): *Progress in Neurological Surgery*. KARGER, Basel, 54–79
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198
- Franzini A, Zekaj E, Bona A, Ciuffi A, Porta M, Servello D (2023): Fluorescein sodium-guided resection of a cerebellar lymphoma: case report and literature review. *Br J Neurosurg* 37, 671–674
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R (1997): Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37, 745–751
- Gavrilovic IT, Posner JB (2005): Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75, 5–14
- Glas M, Scheffler B, Kebir S (2020): Grundlagen. In: *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 987–995
- Grant R (2004): Overview: brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, ii18–ii23
- Gunawan PY, Islam AA, July J, Patellongi I, Nasrum M, Aninditha T (2020): Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 21, 3387–3392
- Hadjipanayis CG, Stummer W (Hrsg.) (2019): *Fluorescence-guided neurosurgery: neuro-oncology and cerebrovascular applications*. Thieme, New York
- Hadjipanayis CG, Jiang H, Roberts DW, Yang L (2011): Current and Future Clinical Applications for Optical Imaging of Cancer: From Intraoperative Surgical Guidance to Cancer Screening. *Semin Oncol* 38, 109–118
- Hamamcioğlu MK, Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MÖ, Kırış T (2016): The use of the YELLOW 560nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: Our preliminary results in a series of 28 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 143, 39–45
- Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU (2017): Glioblastoma

- Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 18, 3–9
- Hansen RW, Pedersen CB, Halle B, Korshøj AR, Schulz MK, Kristensen BW, Poulsen FR (2019): Comparison of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein for intraoperative tumor visualization in patients with high-grade gliomas: a single-center retrospective study. *J Neurosurg* 133, 1324–1331
- Höhne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, Brawanski A, Schebesch K-M (2017): Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases—an update. *Acta Neurochir (Wien)* 159, 363–367
- Höhne J, Schebesch K-M, de Laurentis C, Akçakaya MO, Pedersen CB, Brawanski A, Poulsen FR, Kiris T, Cavallo C, Broggi M, et al. (2019): Fluorescein Sodium in the Surgical Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurg* 125, e158–e164
- Jakimovski D, Bonci G, Attia M, Shao H, Hofstetter C, Tsiouris AJ, Anand VK, Schwartz TH (2014): Incidence and Significance of Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leak in Endoscopic Pituitary Surgery Using Intrathecal Fluorescein. *World Neurosurg* 82, e513–e523
- Kamp MA, Fischer I, Bühner J, Turowski B, Cornelius JF, Steiger H-J, Rapp M, Slotty PJ, Sabel M (2016): 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. *Oncotarget* 7, 66776–66789
- Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, Juenger ST, Teske N, Morshed RA, Haddad AF, et al. (2022): Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro-Oncol* 25, 940–954
- Kerschbaumer J, Demetz M, Krigers A, Pinggera D, Spinello A, Thomé C, Freyschlag CF (2023): Mind the gap—the use of sodium fluoresceine for resection of brain metastases to improve the resection rate. *Acta Neurochir (Wien)* 165, 225–230
- Kim M, Ladomersky E, Mozny A, Kocherginsky M, O’Shea K, Reinstein ZZ, Zhai L, Bell A, Lauing KL, Bollu L, et al. (2021): Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neuro-Oncol Adv* 3, vdab125
- Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S (2008): Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg* 22, 99–103
- Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T (1998): Development of a Fluorescein Operative Microscope for use During Malignant Glioma Surgery. *Surg Neurol* 50, 41–49
- Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL (1991): Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 98, 1139–1142
- Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, et al. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95, 190–198
- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, Galldiks N, de Azambuja E, Berghoff AS, Metellus P, et al. (2021): EANO–ESMO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours☆. *Ann Oncol* 32, 1332–1347
- Lee C-H, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, Park C-K, Kim C-Y, Paek SH, Jung H-W (2013): The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)* 155, 389–397
- Li AY, Gaebe K, Zulfiqar A, Lee G, Jerzak KJ, Sahgal A, Habbous S, Erickson AW, Das S (2023): Association of Brain Metastases With Survival in Patients With Limited or Stable Extracranial Disease. *JAMA Netw Open* 6, e230475
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, et al. (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 23, 1231–1251
- Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE (2014): Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32, 774–782
- Mattle H, Mumenthaler M (2012): Spezielle Syndrome einzelner Hirnlappen. In: *Neurologie*. 13.; Thieme, Stuttgart, 283–288
- Mavrikakis AN, Halpern EF, Barker FG, Gonzalez RG, Henson JW (2005): Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 65, 908–911
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR (2009): Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 110, 156–162
- Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, Fuchs HE, Waite KA, Jemal A, Siegel RL, Barnholtz-Sloan JS (2021): Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71, 381–406
- Moore GE, Peyton WT, French LA, Walker WW (1948): The Clinical Use of Fluorescein in Neurosurgery: The localization of brain tumors. *J Neurosurg* 5, 392–398
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 53, 695–699
- Nayak L, Lee EQ, Wen PY (2012): Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep* 14, 48–54
- Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, Zhuang Z, Lonser RR (2013): Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg* 119, 427–433
- Newton HB (1999): Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician* 59, 878–886
- Okuda T, Kataoka K, Yabuuchi T, Yugami H, Kato A (2010): Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci* 17,

- Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, Chaudhary N, Sagher O (2012): Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg* 117, 851–859
- Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M, et al. (2015): Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 528, 93–98
- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2023): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncol* 25, iv1–iv99
- Pesaresi A, La Cava P, Bonada M, Zeppa P, Melcarne A, Cofano F, Fiaschi P, Garbossa D, Bianconi A (2024): Combined Fluorescence-Guided Surgery with 5-Aminolevulinic Acid and Fluorescein in Glioblastoma: Technical Description and Report of 100 Cases. *Cancers* 16, 2771
- Pham LC, Clarke N, Ferri FF: Brain Metastases. In: Ferri's Clinical Advisor 2024. 26th Auflage; Elsevier, St. Louis 2024
- Ricciardi L, Sturiale CL, Scerrati A, Stifano V, Somma T, Ius T, Trungu S, Acqui M, Raco A, Miscusi M, Della Pepa GM (2022): 5-Aminolevulinic Acid False-Positive Rates in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: Do Pseudoprogression and Radionecrosis Play a Role? A Meta-Analysis. *Front Oncol* 12, 848036
- Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018. In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Band 13. Ausgabe; Berlin 2021, 122–125
- Roder C, Stummer W, Coburger J, Scherer M, Haas P, von der Brölie C, Kamp MA, Lühr M, Hamisch CA, Skardelly M, et al. (2023): Intraoperative MRI-Guided Resection Is Not Superior to 5-Aminolevulinic Acid Guidance in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Controlled Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 41, 5512–5523
- Schalhorn A: Malignome des zentralen Nervensystems (ZNS). In: Eucker J, Scholz CW (Hrsg.): *Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie*. 2.; Urban & Fischer in Elsevier, München 2021, 513–538
- Schebesch K-M, Proescholdt M, Höhne J, Hohenberger C, Hansen E, Riemenschneider MJ, Ullrich W, Doenitz C, Schlaier J, Lange M, Brawanski A (2013): Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery—a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 155, 693–699
- Schebesch K-M, Höhne J, Noeva E, Pukrop T, Araceli T, Schmidt NO, Proescholdt M (2023): Brain metastasis resection: the impact of fluorescence guidance (MetResect study). *Neurosurg Focus* 55, E10
- Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, Gelisken F, Holland D, Schneider U, Walter H-S, Weckerle P (2004): A. Fluoreszenzangiographie (FA). In: Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM (Hrsg.): *Taschenatlas Augenheilkunde*. 1.

- Auflage; Georg Thieme Verlag KG
- Schmieder K, Keilholz U, Combs S (2016): The interdisciplinary management of brain metastases. *Dtsch Ärztebl Int*
- Segieth C, Ruhleder M, Vogt L, Banzer W (2004): Poweranalyse und optimaler Stichprobenumfang. *Dtsch Z Für Akupunkt* 47, 50–51
- Shah S, Ivey N, Matur A, Andaluz N (2023): Intraoperative Fluorophores: An Update on 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Fluorescein in Resection of Tumors of the Central Nervous System and Metastatic Lesions—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tomography* 9, 1551–1567
- Shinoda J, Yano H, Yoshimura S-I, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, Sakai N (2003): Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium: Technical note. *J Neurosurg* 99, 597–603
- Smith EJ, Gohil K, Thompson CM, Naik A, Hassaneen W (2021): Fluorescein-Guided Resection of High Grade Gliomas: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 155, 181-188.e7
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, et al. (2012): Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol* 30, 419–425
- Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM (2011): Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci* 18, 34–38
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, 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. *Lancet Oncol* 7, 392–401
- Suero Molina E, Wölfer J, Ewelt C, Ehrhardt A, Brokinkel B, Stummer W (2018): Dual-labeling with 5-aminolevulinic acid and fluorescein for fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: technical note. *J Neurosurg* 128, 399–405
- Sweeney JF, Rosoklija G, Sheldon BL, Bondoc M, Bandlamuri S, Adamo MA (2022): Comparison of sodium fluorescein and intraoperative ultrasonography in brain tumor resection. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 106, 141–144
- Thon N, Kreth F-W, Tonn J-C (2018): Chapter 8 - The role of surgery for brain metastases from solid tumors. In: Schiff D, van den Bent MJ (Hrsg.): *Handbook of Clinical Neurology (Metastatic Disease of the Nervous System)*. Band 149; Elsevier, 113–121
- Wagner A, Brielmaier MC, Kampf C, Baumgart L, Aftahy AK, Meyer HS, Kehl V, Höhne J, Schebesch K-M, Schmidt NO, et al. (2024): Fluorescein-stained confocal laser endomicroscopy versus conventional frozen section for intraoperative histopathological assessment of intracranial tumors. *Neuro-Oncol* 26, 922–932
- Wang J, Yi L, Kang Q, Zhou J, Chen T, Hugnot J, Yu S (2022): Glioma invasion

- along white matter tracts: A dilemma for neurosurgeons. *Cancer Lett* 526, 103–111
- Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Rhun EL, Balana C, Chinot O, et al. (2017): European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 18, e315–e329
- Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, et al. (2021): EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 170–186
- Welsch N (2006): Uranin. In: Böckler F., Dill B., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Heretsch P., Matissek R., Pohnert G., Rühling A., Schmidt S., Sprenger G., RÖMPP [Online], Stuttgart, Georg Thieme Verlag, aufgerufen Januar 2025, <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-21-00675>
- Wick W, et al: Gliome S2k-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021
- Woo PYM, Ho JMK, Tse TPK, Lam SW, Mak CHK, Chan DTM, Lee MWY, Wong S-T, Chan K-Y, Poon W-S (2019): Determining a cut-off residual tumor volume threshold for patients with newly diagnosed glioblastoma treated with temozolomide chemoradiotherapy: A multicenter cohort study. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 63, 134–141
- Xi C, Jinli S, Jianyao M, Yan C, Huijuan L, Zhongjie S, Zhangyu L, Liwei Z, Yukui L, Sifang C, Guowei T (2023): Fluorescein-guided surgery for high-grade glioma resection: a five-year-long retrospective study at our institute. *Front Oncol* 13, 1191470
- Xiang Y, Zhu X-P, Zhao J-N, Huang G-H, Tang J-H, Chen H-R, Du L, Zhang D, Tang X-F, Yang H, Lv S-Q (2018): Blood-Brain Barrier Disruption, Sodium Fluorescein, And Fluorescence-Guided Surgery Of Gliomas. *Br J Neurosurg* 32, 141–148
- Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Yomo S, et al. (2017): A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99, 31–40
- Zeppa P, De Marco R, Monticelli M, Massara A, Bianconi A, Di Perna G, Greco Crasto S, Cofano F, Melcarne A, Lanotte MM, Garbossa D (2022): Fluorescence-Guided Surgery in Glioblastoma: 5-ALA, SF or Both? Differences between Fluorescent Dyes in 99 Consecutive Cases. *Brain Sci* 12, 555
- EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gliolan>; aufgerufen am 22.11.2023

## 7 Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Dr. med. Jan Leppert  
Klinik für Neurochirurgie

im Hause  
Jan.Leppert@uksh.de

### Ethik-Kommission

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 3101 1008  
Fax: +49 451 3101 1024  
ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 20-260**

Datum: 02. Juli 2020

### **Verbesserung des Resektionsausmaßes von KM-affinen intrazerebralen Tumoren durch die Verwendung von Fluorescein Ihr Schreiben aus dem Juni 2020 (datiert vom 02. Mai 2020)**

Sehr geehrter Herr Dr. Leppert,

mit o.g. Schreiben informieren Sie uns über die o.g. Vorhaben.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Schreiben
- Studienprotokoll mit Literaturverzeichnis.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Volker Tronnier und PD Dr. med. Claudia Ditz für die Überlassung des spannenden Themas, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie die engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gebührt zudem meinem Mentor Dr. med. Jan Leppert. Seine enorme Unterstützung, stetige Motivation und fachliche Hilfestellungen sowie seine ständige Ansprechbarkeit bei allen Fragen und Problemen haben maßgeblich zur Entstehung und Umsetzung dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich der gesamten Abteilung für Neurochirurgie der Universität zu Lübeck meinen herzlichen Dank aussprechen. Mein PJ-Tertial in dieser Abteilung war eine außergewöhnliche Erfahrung. Die gelebte Begeisterung für das Fach sowie der kontinuierlich hochwertige fachliche Input haben mich nachhaltig geprägt und auch die Entstehung dieser Arbeit positiv beeinflusst.

Nicht zuletzt danke ich Dr. med. Tim Gulde für das akribische Korrekturlesen. Seine Hingabe beim Aufdecken grammatikalischer und stilistischer Feinheiten hat wesentlich dazu beigetragen, die Arbeit abzurunden.

Abschließend möchte ich allen danken, die mich auf diesem Weg begleitet und inspiriert haben. Ihre Unterstützung war für mich von unschätzbarem Wert.

## 9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Online-Version der Dissertation entfernt.