

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
des LMU Klinikums

Kommissarischer Direktor

Prof. Dr. Christian Schichor

Innovative Techniken zur Unterstützung personalisierter Diagnostik und
Therapie neurochirurgischer Erkrankungen

Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
für das Fach Neurochirurgie

Vorgelegt von

Dr. Veit Michael Stöcklein
geboren in Landshut

2024

Fachmentorat:

Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn (geschäftsführender Mentor)

Prof. Dr. Niklas Thon

Prof. Dr. Michael Strupp

Gewidmet meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	5
II.	Eigene Arbeiten	6
	<i>II.1 MRT-gestützte Planung stereotaktischer Biopsien bei Verdacht auf cerebrale Vaskulitis</i>	<i>6</i>
	<i>II.2 Integration von neurophysiologischen Monitoringdaten in die Mikroskopsicht während neurochirurgischer Operationen</i>	<i>7</i>
	<i>II.3 Kritische Wertung des Nutzens von intraoperativem neurophysiologischen Monitoring bei elektivem Aneurysmaclipping</i>	<i>8</i>
	<i>II.4 Störungen der funktionellen Konnektivität des Gehirns bei Patient:innen mit neurochirurgischen Erkrankungen</i>	
	<i>II.4.1 Funktionelle Konnektivität als Maß für die individuelle Erkrankungsschwere bei Gliompatient*innen</i>	<i>10</i>
	<i>II.4.2 Störung der funktionellen Konnektivität durch Perifokalödem bei Meningeompatient*innen</i>	<i>13</i>
	<i>II.5 Somatostationrezeptor-gerichtete Radionuklidtherapie auf der Basis von Somatostatinrezeptor-PET-CT: individuelle Therapie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Meningeomerkkrankung</i>	<i>16</i>
III.	Zusammenfassung	18
IV.	Ausblick	20
V.	Literaturverzeichnis	21
VI.	Eigene Publikationen zum Thema	23
VII.	Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung	24
VIII.	Danksagung	26

I. Einleitung

Die Geschichte der Neurochirurgie ist geprägt von ständiger technischer Weiterentwicklung und kontinuierlicher Innovation. Dies kann am Beispiel Harvey Cushings (1869 – 1939) verdeutlicht werden. Cushing, der gemeinhin als der Vater der modernen Neurochirurgie gilt, war dafür bekannt, unermüdlich an der Verbesserung seiner Operationstechnik und an neuartigen Instrumenten zu arbeiten. So gelang es ihm, die Sterblichkeit bei neurochirurgischen Operationen, die am Anfang von Cushings Karriere teilweise bei 30% lag, unter 10% zu drücken. Einige dieser Innovationen, die dies ermöglichten, waren damals vollkommen bahnbrechend und sind auch heute aus dem Alltag im Operationssaal nicht wegzudenken. Darunter sind die Verwendung der Koagulationspinzette zur Blutstillung und die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter der Patient:innen während einer Operation [10, 21]. Cushings ständiges Streben nach technischer Perfektion liegt darin begründet, dass die operative Behandlung neurochirurgischer Erkrankungen Chirurg:innen vor große Herausforderungen stellt. Dies ist heute ebenso der Fall wie in den Gründungsjahren der Neurochirurgie vor 120 Jahren. Die Anatomie des Gehirns ist komplex und häufig liegen die zu operierenden Läsionen im engen Lagebezug zu funktionell notwendigen Strukturen wie zum Beispiel dem Motorkortex. Das Auftreten von Komplikationen hat daher potenziell schwerste Folgen für unsere Patient:innen. Cushings Streben nach Perfektion setzt sich daher bis heute fort. Ständig werden auch heute Verfahren entwickelt, die die Sicherheit unserer Patient:innen erhöhen und das bestmögliche operative Ergebnis gewährleisten sollen.

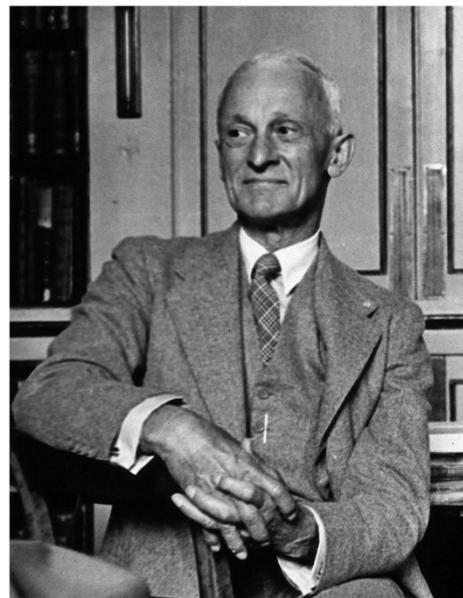


Abb.1: Dr. Harvey Williams Cushing (1869 -1939) [6]

In unserem Zeitalter der Digitalisierung haben daher in den letzten Jahren zunehmend hochtechnisierte Verfahren in den Alltag von Neurochirurg:innen Einzug gehalten, die alle Aspekte der neurochirurgischen Tätigkeit erleichtern sollen. Hier sind Systeme zu nennen, die die Planung und Durchführung von Operationen erleichtern oder die in der

Nachsorge und Steuerung adjuvanter Therapien hilfreich sind. Allen diesen Systemen ist gemeinsam, dass sie ein auf die/den individuelle/n Patient:innen zugeschnittenes Vorgehen ermöglichen sollen und somit im generellen Rahmen der personalisierten Medizin zu sehen sind.

Die hier vorgelegte kumulative Habilitationsarbeit hat sich mit solchen innovativen Techniken, die das gesamte Spektrum neurochirurgischer Tätigkeit abdecken, beschäftigt. So wurden Verfahren zur optimalen präoperativen Planung sowie zur möglichst sicheren und schonenden Durchführung von komplexen Operationen und zur individuellen bildgebenden Diagnostik untersucht.

II. Eigene Arbeiten

II.1 MRT-gestützte Planung stereotaktischer Biopsien bei Verdacht auf cerebrale Vaskulitis

Die cerebrale Vaskulitis ist eine seltene entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit nicht-invasiven Techniken nur schwierig zu diagnostizieren ist [4]. Der Goldstandard hinsichtlich der Diagnose dieser Erkrankung ist daher die Hirnbiopsie [29]. Es ist jedoch selbst mit einer Hirnbiopsie teilweise schwierig, die korrekte Diagnose zu stellen und in der Literatur wird eine hohe falsch-negative Rate für die Hirnbiopsie bei Verdacht auf cerebrale Vaskulitis angegeben [8]. Ziel der hier vorgestellten Studie war es daher, Faktoren identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnosestellung mittels Hirnbiopsie erhöhen.

Retrospektiv konnten im Zeitraum zwischen 2010 und 2017 23 Patient:innen identifiziert werden, die eine Hirnbiopsie bei Verdacht auf eine cerebrale Vaskulitis erhalten hatten. Es wurde eine Reihe von klinischem und bildgebendem Daten dieser Patient:innen erhoben. Das Ziel war es, Parameter zu identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises einer cerebralen Vaskulitis mittels Hirnbiopsie erhöhen.

Wir konnten herausarbeiten, dass insbesondere eine sorgfältige präoperative Planung der Biopsie eine entscheidende Rolle spielt. Diese sollte auf Magnetresonanztomographie-Bilddaten beruhen, die eine Reihe von modernen Sequenzen beinhalten sollten. Hier sind *diffusion-weighted imaging* (DWI), *fluid-*

attenuated inversion and recovery (FLAIR), T2, susceptibility-weighted imaging (SWI), MR-Angiographie (time-of-flight und kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie) sowie T1 vor und nach Kontrastmittelgabe zu nennen. Auf der Grundlage dieser Daten wurde der Zielpunkt der Biopsie bestimmt.

Die weitere Auswertung der klinischen Daten der Patient:innen, die in dieser Studie eingeschlossen worden waren, zeigte, dass eine cerebrale Vaskulitis in 30% der Fälle histologisch diagnostiziert werden konnte, in weiteren 30% der Fälle konnte eine andere definitive Diagnose, wie z.B. cerebrale Amyloidangiopathie, gestellt werden. Bei 56,5% der Patient:innen änderte sich die weitere Behandlung durch das Ergebnis der Biopsie.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, wie moderne bildgebende Verfahren zur präoperativen Planung verwendet werden können, um ein möglichst optimales Ergebnis für die/den individuelle/n Patient:in zu erreichen. Die Ergebnisse der Studie wurden im *Journal of Neurology* veröffentlicht [26].

II.2 Integration von neurophysiologischen Monitoringdaten in die Mikroskopsicht während neurochirurgischer Operationen

Eine gut etablierte Methode zur Erhöhung der Patientensicherheit während neurochirurgischer Eingriffe ist die Durchführung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring. Hierbei werden vornehmlich Elektromyographie (EMG), motorisch-evozierte Potentiale (MEP) oder somatosensibel-evozierte Potentiale (SEP) abgeleitet, bei hirnstammnahen Eingriffen werden auch akustisch-evozierte Potentiale (AEP) verwendet[34]. Hierbei ist der konventionelle Aufbau dergestalt, dass ein/e Neurophysiolog:in oder ein/e medizinisch-technische/r Assistent:in im OP den Verlauf der Potentiale am Monitor der Messeinheit überwacht und der/m Neurochirurg:in verbal rückmeldet, wenn sich während des OP-Verlaufs eine Änderung ergibt. Anhand dieser Information wird die OP-Strategie angepasst. Ziel der hier zusammengefassten Studie war es, eine Methode zu etablieren, mit der es der/m operierenden Neurochirurg:in ermöglicht wird, Änderungen in den Potenzialkurven selbst, ohne Vermittlung Dritter, nachzuvollziehen. Hierzu wurde die Monitoringeinheit mit einem Interfacekabel mit dem OP-Mikroskop verbunden. Über einen Schalter am Handstück des Mikroskops war es nun möglich, bei Bedarf die Monitoringkurven

transparent in der Mikroskopsicht einzublenden. Auf diese Weise können Änderungen der Potenziale durch die/den operierenden Neurochirurg:in registriert werden. Dieses System wurde im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bei 163 Operationen verwendet. Dabei traten keine Störungen auf und das System konnte reibungslos in den Arbeitsablauf im OP integriert werden. Dieses System ist ein Beispiel, wie innovative Techniken zur Verbesserung der Patientensicherheit und damit zur Optimierung des individuellen Verlaufs von Patient:innen beitragen können. Die entsprechende Publikation wurde in *Acta Neurochirurgica* veröffentlicht [25].

II.3 Kritische Wertung des Nutzens von intraoperativem neurophysiologischen Monitoring bei elektivem Aneurysmaclipping

Eine mögliche Komplikation beim elektiven Clipping von zerebralen Aneurysmen ist eine Behinderung des Blutflusses im aneurysmatragenden Gefäß durch einen Clip, durch die eine Ischämie verursacht wird [33]. Eine Reihe von intraoperativen Maßnahmen wurde in den letzten Jahren eingeführt, um diese Komplikation zu verhindern. Dazu zählen die Indocyaningrün-Videofluoreszenzangiographie [18], die Doppler-Ultraschalluntersuchung [24], die intraoperative Angiographie [5] und die CT-Perfusionsdiagnostik [22]. In diese Reihe fällt auch die Verwendung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring (IONM). Hier ist das Ziel, eine Minderperfusion von eloquentem Kortex durch eine Veränderung der MEPs oder SEPs zu detektieren. Inwieweit dieses Ziel durch die Anwendung von IONM tatsächlich erreicht werden kann, ist jedoch unklar. Ziel der hier vorgestellten Studie war es daher, zu untersuchen, ob sich die Rate an ischämischen Komplikationen beim elektiven Clipping von zerebralen Aneurysmen durch die Einführung von IONM an einem neurovaskulären Zentrum verringert.

Hierzu wurden alle Patient:innen, die im Zeitraum von 2007 bis 2014 einem elektiven Aneurysmaclipping unterzogen worden, retrospektiv analysiert. Diese Gesamtkohorte umfasste 262 Patient:innen und insgesamt 274 Operationen. Diese Kohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe von Patient:innen, die vor der Einführung des routinemäßigen IONM bei elektivem Aneurysmaclipping im Jahr 2011 operiert wurden (non-IONM-Gruppe) und in eine Gruppe, die nach der Einführung des IONM operiert wurden (IONM-Gruppe). Die Gruppe der Patient:innen, die vor der Einführung des IONM

operiert wurden, diente als Referenzkohorte, mit der die Patient:innen, die nach der Einführung des IONM operiert wurden, verglichen wurden. Bezüglich der klinischen Merkmale der untersuchten Patient:innen (Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Lokalisation der behandelten Aneurysmen, Größe der behandelten Aneurysmen etc.) ergaben sich bis auf ein höheres Alter der Patient:innen in der IONM-Kohorte keine Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Hier ist jedoch anzumerken, dass im Studienzeitraum generell endovaskuläre Verfahren zur Behandlung von nicht-rupturierten intrakraniellen Aneurysmen zunehmend häufiger eingesetzt wurden. So konnte eine Studie aus den USA zeigen, dass die Anzahl an Aneurysmabehandlungen mittels Coiling pro 100 000 Versicherter von 0,1 im Jahr 2000 auf 6,0 im Jahr 2010 anstieg während die Anzahl an Clippings pro 100 000 Versicherter mit 1,1 im Jahr 2000 und 1,7 im Jahr 2010 im Wesentlichen stabil blieb [12]. Selbst wenn man mit einbezieht, dass die Anzahl der Aneurysmabehandlungen insgesamt steigt [12] und dass nicht-rupturierte Aneurysmen aufgrund der steigenden Häufigkeit kranialer Bildgebung in der Bevölkerung häufiger inzidentell diagnostiziert werden [3], wird anhand dieser Zahlen dennoch deutlich, dass der Anteil endovaskulärer Verfahren an der Behandlung nicht-rupturierter Aneurysmen steigt. Möglicherweise kann dies darauf hindeuten, dass innerhalb des Studienzeitraums Aneurysmen steigender Komplexität mittels Clipping behandelt wurden, die einem endovaskulären Verfahren nicht zugänglich waren. Diese Annahme wird davon gestützt, dass Patient:innen in der IONM-Gruppe signifikant häufiger ein temporäres Clipping benötigten, was üblicherweise nur bei komplex konfigurierten Aneurysmen notwendig ist.

Die Analyse der bei den Operationen erhobenen Monitoringparameter (MEPs und SEPs) zeigte, dass diese bei 120 Operationen (87%) unauffällig blieben. 12 dieser Patient:innen zeigten dennoch nach der Operation ein neues neurologisches Defizit (falsch-negative Fälle). Bei 18 Operationen lag eine signifikante Änderung des IONMs vor. Von diesen Patient:innen wiesen 5 Patient:innen ein neues neurologisches Defizit nach der Operation auf (richtig-positive Fälle). Aus diesen Zahlen ergab sich eine Sensitivität für die Detektion eines neuen neurologischen Defizits nach einer Clippingoperation von 45,5% und eine Spezifität von 89,8%. Der positiv-prädiktive Wert einer IONM-Veränderung für das Auftreten eines neuen neurologischen Defizits lag bei 27,8%, der negativ-prädiktive Wert lag bei 95%.

Diese bereits per se etwas enttäuschenden Werte lassen bereits vermuten, dass durch die Einführung des IONM kein wesentlicher Zugewinn an Sicherheit für die Patient:innen zu erwarten ist. Ein Vergleich der beiden Kohorten zeigte tatsächlich, dass zwischen der NIONM-Kohorte und der IONM-Kohorte kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines neuen neurologischen Defizits beobachtet werden konnte.

In der Summe zeigten unsere Ergebnisse, dass die Verwendung von IONM bei elektivem Aneurysmaclipping nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes der Patient:innen nach der Operation führt. Möglicherweise ist ein größerer Nutzen des IONM bei komplexen Eingriffen zu erwarten, bei denen beispielsweise ein längeres temporäres Clippen des Trägergefäßes notwendig sein kann. Dies sollte in einer zukünftigen prospektiven Studie untersucht werden.

Dieses Manuskript wurde im *Journal of Neurosurgery* veröffentlicht [9].

II.4 Störungen der funktionellen Konnektivität des Gehirns bei Patient:innen mit neurochirurgischen Erkrankungen

*II.4.1 Funktionelle Konnektivität als Maß für die individuelle Erkrankungsschwere bei Gliompatient*innen*

Diagnose und Therapiesteuerung bei neurochirurgischen Erkrankungen beruhen heute im Wesentlichen auf bildgebenden Verfahren. Hier sind vor allem die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (KM-MRT) sowie nuklearmedizinische Techniken wie die Positronenemissionstomographie (PET) zu nennen.

Die KM-MRT stellt den Tumor und seine Ausdehnung anatomisch dar, zudem können bildgebende Charakteristika wie eine Kontrastmittelaufnahme des Tumors oder das Vorhandensein eines perifokalen Ödems artdiagnostische Hinweise liefern. Die PET hingegen stellt den Metabolismus im Bereich des Tumors dar, was ebenfalls zu einer vorläufigen artdiagnostischen Einordnung beitragen kann. Auf diese Weise kann bereits bevor Gewebe zur pathologischen Aufarbeitung gewonnen wird eine erste Einschätzung des Tumors, z.B. hinsichtlich seiner Malignität, vorgenommen werden. Allen diesen Bildgebungsmodalitäten ist jedoch gemeinsam, dass sie lediglich Aussagen über den Tumor bzw. allenfalls noch über seine unmittelbare Umgebung

erlauben. Die Auswirkungen des Tumors auf das gesamte Gehirn werden nur unzureichend abgebildet. Dies ist eine Einschränkung: inzwischen besteht in der Literatur ein breiter Konsens, dass es sich bei Gliomen nicht um lokal begrenzte Krankheitsprozesse, sondern um eine Systemerkrankung des Gehirns handelt. Ferner ist bislang nicht fest etabliert, anhand dieser Bildgebungsmodalitäten ein Therapieansprechen des Tumors zu prognostizieren. Es ist daher auch noch nicht möglich, aufgrund von bildgebenden Verfahren personalisierte Therapiekonzepte anzubieten, die sowohl die vom Tumor verursachte Krankheitslast im gesamten Gehirn als auch ein mögliches Therapieansprechen auf bestimmte Therapien berücksichtigt. Ziel der im Folgenden dargestellten Studie war es, eine neuartige bildgebungsgestützte Technik zu etablieren und zu testen, die eine personalisierte und zielgerichtete Therapie neuroonkologischer Erkrankungen ermöglichen soll.

In den Neurowissenschaften hat sich in den letzten Jahrzehnten die Erkenntnis durchgesetzt, dass das Gehirn als Netzwerk organisiert ist [17]. Viele insbesondere komplexe Hirnfunktionen beruhen auf Netzwerken, so z.B. explizites und implizites Gedächtnis [14]. Dies bedeutet, dass räumlich teilweise weit voneinander entfernte Hirnregionen funktionell miteinander verbunden sind. Aus diesem biologischen Grundprinzip leitet sich der Begriff der funktionellen Konnektivität ab. Funktionelle Konnektivität wird als die zeitliche Korrelation von neuronalen Aktivierungsmustern in räumlich voneinander entfernten Regionen definiert [30].

Funktionelle Konnektivität kann mittels verschiedener Verfahren quantifiziert werden. Hier hat sich die funktionelle Magnetresonanztomographie, als die Methode der Wahl durchgesetzt. Die Daten werden üblicherweise bei Proband:innen erhoben, die wach mit geschlossenen Augen im MRT-Gerät liegen [35]. Hierfür wurde der Begriff *resting-state functional MRI* (rsfMRI) geprägt.

Gliome stellen – wie bereits erwähnt – Systemerkrankungen des Gehirns da. So konnten z.B. Sahm et al. IDH-mutierte Tumorzellen im gesamten Gehirn von Gliompatient:innen nachweisen [20]. Zudem konnte kürzlich gezeigt werden, dass Tumorzellen Netzwerke im Gehirn ausbilden und darüber hinaus sogar Synapsen mit Neuronen ausbilden [16, 31]. Aus diesen Erkenntnissen ergab sich die Hypothese, dass eine Gliomerkrankung die globale funktionelle Konnektivität im Gehirn stört.

Um diese Hypothese zu testen hat unsere Forschungsgruppe ein neuartiges Verfahren zur individuellen Quantifizierung gestörter funktioneller Konnektivität etabliert. Hierzu wurde das Gehirn der Patient:innen in Voxel eingeteilt und die Konnektivitätsstärke

aller Voxel berechnet. Zudem wurde aus den Daten einer Kohorte mit 1000 gesunden Proband:innen eine Referenzmatrix erstellt. Anhand dieser Referenzmatrix wurde nun der Wert jedes Patientenvoxel mit dem Referenzwert verglichen. Weicht der Wert des Patientenvoxels um einen z-Wert von >4 vom Referenzwert ab, wird die Konnektivität hier als gestört gewertet. Die Gesamtzahl der Voxel mit gestörter Konnektivität wird anschließend auf die Gesamtzahl der Voxel der jeweiligen Hemisphäre normalisiert, was in einem Zahlenwert für den Zustand der funktionellen Konnektivität der/des Patient:in resultiert. Dieser Wert wurde von unserer Gruppe als „*dysconnectivity index*“ (DCI) bezeichnet. Je höher der DCI, desto schwerer ist die Störung der funktionellen Konnektivität.

Der DCI als neuartiger Marker für die individuelle Erkrankungsschwere von Gliompatient:innen wurde in einer Pilotarbeit an einer prospektiven Kohorte von Patient:innen mit neudiagnostiziertem Gliom erstmals angewendet. Wir konnten hier zeigen, dass unser Marker für gestörte funktionelle Konnektivität mit der Tumorbiologie assoziiert war. Es konnte festgestellt werden, dass die funktionelle Konnektivität bei Patienten mit höhergradigen Hirntumoren weitaus stärker gestört war als bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren.

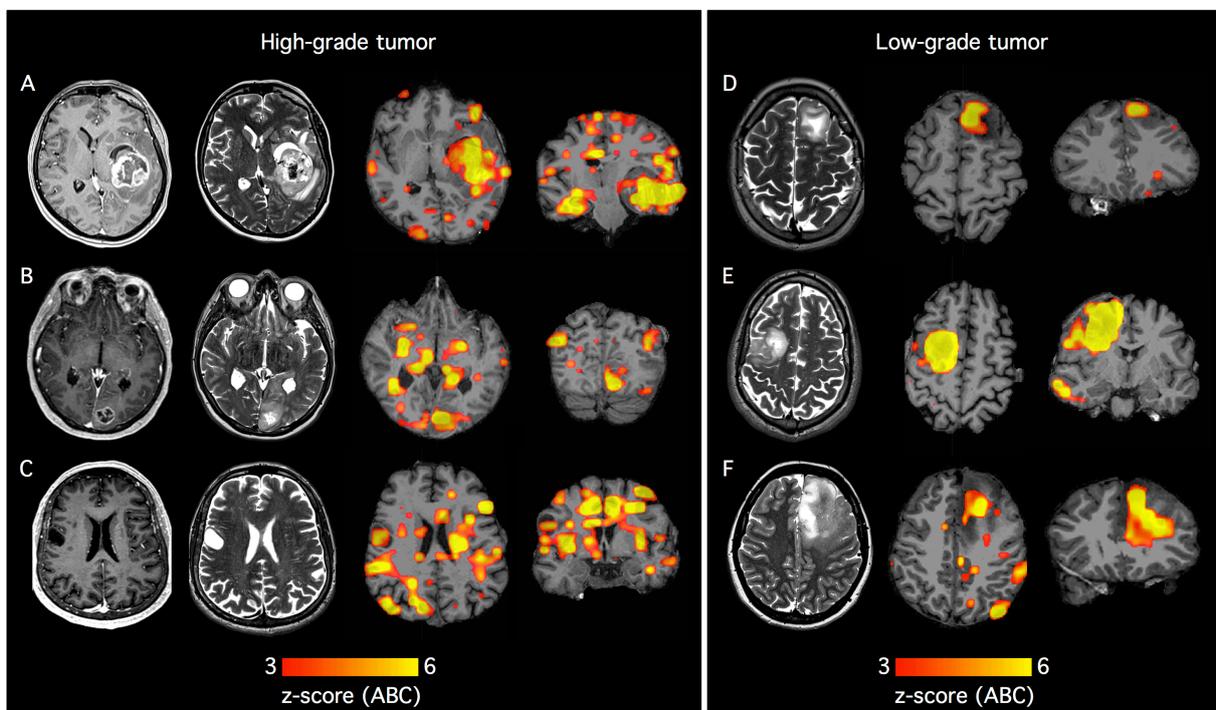


Abbildung 2: Der *dysconnectivity index* spiegelt die Tumorbiologie wider. 1A-C: Glioblastome (WHO-Grad 4), 1D-E: Oligodendrogliome (WHO-Grad 2). Aus [27].

Dieser Effekt war unabhängig von der Tumorgröße. Abbildung 2 zeigt anhand von Konnektomkarten des gesamten Gehirns die Störung funktioneller Konnektivität auf individueller Ebene.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob der IDH-Mutationsstatus, der in den letzten Jahren als eine der Hauptdeterminanten für das biologische Verhalten eines Glioms identifiziert werden konnte [7], mit der funktionellen Konnektivität assoziiert ist. Hier zeigte sich, dass die funktionelle Konnektivität bei Patient:innen mit IDH-mutierten niedriggradigen Gliomen deutlich weniger gestört war als bei Patient:innen mit höhergradigen Gliomen, die einen IDH-Wildtyp aufwiesen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die neurokognitive Funktion der Patient:innen, quantifiziert mittels MOCA-Tests, invers mit dem *dysconnectivity index* (DCI) korreliert war.

Wir konnten somit mit dem DCI einen Marker für die individuelle Erkrankungsschwere bei Patient:innen mit Gliomen etablieren.

Diese Ergebnisse wurden in der Zeitschrift *Neuro-Oncology* veröffentlicht [27].

II.4.2 Störung der funktionellen Konnektivität durch Perifokalödem bei Meningeompatient:innen

Meningeome sind Tumore, die aus den arachnoidalen Deckzellen entstehen und nach primärer Resektion auch ohne adjuvante Therapie in der Regel eine günstige Prognose aufweisen [15]. Eine Subgruppe von Meningeomen bildet jedoch aus bisher nicht vollständig geklärten Gründen ein peritumorales Ödem aus. In der Literatur finden sich hierzu vier Haupthypothesen [2]: 1. Die Kompression des Hirnparenchyms durch ein raumforderndes Meningeom führt zu Ischämie und damit zu zytotoxischem Ödem. Diese Theorie wird teilweise dadurch widerlegt, dass immer wieder sehr große Meningeome zu beobachten sind, die trotz ihrer Größe nicht zur Ausbildung eines peritumoralen Ödems führen. 2. Die Sekretion von eosinophilem und *periodic acid Schiff* (PAS) – positivem Material durch das Meningeom führt über osmotische Mechanismen zur Bildung eines peritumoralen Ödems. Allerdings sezernieren vorwiegend Meningeome des sekretorischen Subtyps diese Materialien und diese stellen nur etwa 3% aller Meningeome dar. Da die Inzidenz eines peritumoralen Ödems weit höher liegt erklärt auch diese Theorie die Genese des peritumoralen Ödems bei Meningeomen nur unzureichend. 3. Die Störung des venösen Abflusses durch den raumfordernden Effekt des Meningeoms. Diese Theorie konnte in angiographischen

Studien nicht ausreichend belegt werden. Außerdem steht dieser Theorie entgegen, dass auch kleine Meningeome, die aufgrund ihrer Größe keine venöse Kongestion verursachen können, teilweise ein ausgedehntes peritumorales Ödem verursachen. 4. Die sogenannte hydrodynamische Theorie besagt, dass innerhalb des Tumors vasogene Botenstoffe freigesetzt werden, wenn die Blutversorgung des Tumors insuffizient ist. Zu diesen Botenstoffen zählen *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A) und Endothelin-1. Wenn die arachnoidale Grenzschicht zum umgebenden Hirngewebe nicht intakt ist, können diese vasogenen Faktoren in das Hirnparenchym diffundieren und hier ein peritumorales Ödem verursachen. Zusammengefasst konnte jedoch bisher keine dieser Theorien das Entstehen eines peritumoralen Ödems vollständig ausreichend erklären. Wahrscheinlich ist das Entstehen eines peritumoralen Ödems mit am ehesten mit einer Kombination der beschriebenen pathogenetischen Mechanismen zu erklären.

Dies suggeriert, dass die Subgruppe von Meningeomen, die ein perifokales Ödem ausbilden, trotz ihrer generell extraaxialen Lage mit dem umgebenden gesunden Hirngewebe interagiert. Dieser Umstand führte uns zu der Frage, ob Meningeome die funktionelle Konnektivität des Gehirns beeinträchtigen und eine mögliche Beeinträchtigung der funktionellen Konnektivität mit tumorspezifischen Faktoren wie der Größe des Tumors und dem Vorhandensein eines peritumoralen Ödems assoziiert ist.

Um diese Frage zu klären, wurden 29 Patient:innen mit Meningeomen prospektiv in die hier zusammengefasst Studie eingeschlossen. 14 der 29 Patient:innen wiesen ein peritumorales Ödem auf.

Alle Patient:innen erhielten vor der Resektion des Tumors eine funktionelle resting-state MRT sowie eine neuropsychologische Testung mittels Montreal Cognitive Assessment (MOCA) – Test. Die so gewonnenen resting state fMRT-Daten wurden mit Hilfe des bereits beschriebenen Verfahrens zur Quantifizierung der globalen Konnektivitätsstörung im Gehirn evaluiert. Zudem wurde anhand der konventionellen MRT – Daten das Volumen des Tumors sowie das Volumen eines eventuell vorhandenen Ödems bestimmt.

In einer multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das Volumen des peritumoralen Ödems hochsignifikant mit einer Störung der globalen funktionellen Konnektivität assoziiert war. Diese Assoziation blieb bestehen, auch wenn potenzielle Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht oder Tumorgrad in das Modell aufgenommen

wurden. Zudem konnte demonstriert werden, dass das Tumolvolumen nicht mit einer Störung der funktionellen Konnektivität vergesellschaftet war.

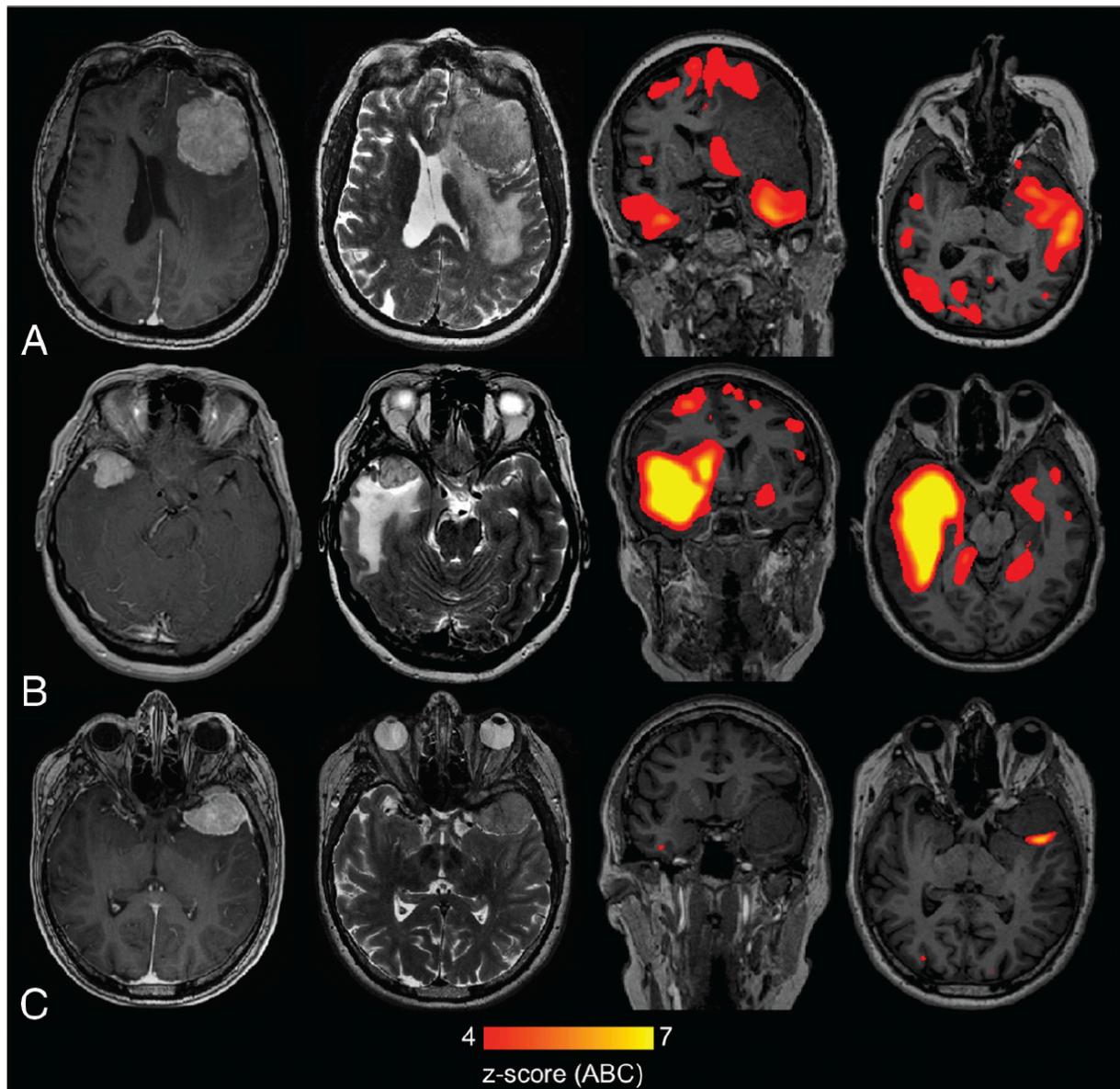


Abbildung 3. Individuelle Konnektomkarten von Patient:innen mit Meningeomen. Abbildung 3A zeigt ein großes Meningeom mit ausgedehntem peritumoralem Ödem. Entsprechend kann eine ausgeprägte Konnektivitätsstörung in beiden Hemisphären nachgewiesen werden (3. und 4. Bild von links). Abbildung 3B zeigt ein kleines Meningeom mit dennoch ausgeprägtem Perifokalödem. Hier zeigt sich ebenfalls trotz des eher kleinen Tumors eine ausgeprägte Konnektivitätsstörung. Abbildung 3C zeigt ein großes Meningeom, jedoch ohne peritumorales Ödem. Hier zeigt sich keine Konnektivitätsstörung.

Bezüglich der Relevanz dieses Ergebnisses für die neuropsychologische Funktion der Patienten konnten wir zeigen, dass eine bessere neurokognitive Funktion, bestimmt mittels MOCA-Test, mit einer geringeren Störung der funktionellen Konnektivität im Zusammenhang stand.

In der Summe konnten wir zeigen, dass Meningeome eine Störung der globalen funktionellen Konnektivität des Gehirn verursachen, wenn ein peritumorales Ödem besteht. Eine Einschränkung der funktionellen Konnektivität war zudem mit einer Beeinträchtigung der neuropsychologischen Funktion vergesellschaftet. Zukünftig möchten wir klären, ob sich diese Störung der neuropsychologischen Funktion nach einer Resektion des Meningeoms und einer entsprechenden Regredienz des Ödems bessert.

Die hier zusammengefassten Ergebnisse konnten im *American Journal of Neuroradiology* veröffentlicht werden [28].

II.5 Somatostationrezeptor-gerichtete Radionuklidtherapie auf der Basis von Somatostatinrezeptor-PET-CT: individuelle Therapie bei Patient*innen mit fortgeschrittener Meningeomerkrankung

Wie bereits erwähnt haben die meisten Patient:innen mit Meningeomen einen günstigen Krankheitsverlauf. Bei einer Subgruppe von Patienten kommt es jedoch trotz adjuvanter Behandlung mit Radiotherapie und multiplen chirurgischen Tumorresektion zu einer weiteren Tumorprogredienz. Dieser Verlauf kommt vornehmlich bei Patienten mit einem Meningeom WHO-Grad 2 oder 3 vor, jedoch auch bei einzelnen Patienten mit Grad 1 – Meningeomen. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass bei Grad 1 – Meningeomen molekular definierte Subgruppen mit einem höheren Risiko für einen solchen Verlauf assoziiert sind [36]. Die therapeutischen Optionen für Patient:innen mit einem solchen Verlauf sind bisher limitiert und entsprechend ist die Prognose schlecht. Eine Metaanalyse mit 47 Studien bei Patient:innen mit progredienten Meningeomen nach Standardtherapie zeigte ein mittleres progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) von 29% bei Patient:innen mit WHO Grad 1 – Meningeomen und ein PFS-6 von 26 Monaten für Patient:innen mit WHO-Grad 2/3 von 26% [13]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass ein erheblicher Bedarf für eine neuartige Therapie bei dieser Patient:innengruppe besteht.

Die hier dargestellte innovative Therapie für progrediente Meningeome macht sich den Umstand zunutze, dass Meningeome in hohem Maße den Somatostatinrezeptor-Subtyp 2 (SSTR2) exprimieren [1]. Es existieren Somatostatinanaloga, die an SSTR2 mit hoher Affinität binden. Beispiele hierfür sind DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC) und DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (DOTATATE) [19]. Zu diagnostischen Zwecken wird ^{68}Ga , das einen β^+ -Zerfall aufweist und daher Positronen emittiert, an die Chelatorstelle von DOTATOC oder DOTATATE konjugiert und zur Erstellung von PET-Bildern genutzt. Es ist jedoch auch möglich, ^{90}Y trium oder ^{177}Lu tetium an DOTATOC oder DOTATATE zu binden, die beide über einen β^- -Zerfall Elektronen emittieren und somit therapeutisch nutzbar sind. Diese Behandlungsmethode wurde bereits erfolgreich bei neuroendokrinen Tumoren eingesetzt [11]. In der hier zusammengefassten Studie wurde die Effektivität dieser Therapie nun bei Patient:innen mit fortgeschrittener, multipel rezidivierter Meningeomerkrankung retrospektiv evaluiert. Die Studie ist im größeren Zusammenhang der sogenannten *Theranostics* zu sehen [32]. Dieses im Entstehen begriffene Feld der Medizin verbindet bildgebende Verfahren mit Therapie, die direkt an dieses bildgebende Verfahren geknüpft ist. Im hier geschilderten Anwendungsfall wurde mittels Somatostatinrezeptor-PET-CT, die Expression von SSTR-2 in den Tumoren quantifiziert und anschließend gegen SSTR-2 gerichtete Radionuklidtherapie verabreicht.

In unserer Studie wurden nun 20 Patient:innen, die an den Universitätskliniken München und Zürich mit ^{177}Lu tetium-DOTATATE (n=16), ^{90}Y trium-DOTATOC (n=3) oder beidem (n=1) behandelt wurden, analysiert.

Wir konnten hier zeigen, dass mit dieser Therapie bei 50% der Patient:innen eine Stabilisierung der Erkrankung für im Mittel 17 Monate erreicht werden konnte. Innerhalb dieser Patient:innengruppe war bei Patient:innen mit WHO-Grad 1-Meningeomen das progressionsfreie Überleben sechs Monate nach der Therapie 100%, bei Patient:innen mit WHO-Grad 2-Tumoren 57% und bei Patient:innen mit WHO-Grad-3-Meningeomen 0%.

In Sinne des neuen Konzepts der *Theranostics* wurde in dieser Studie wurden auch die einzelnen Meningeomläsionen hinsichtlich ihrer jeweiligen *standardized uptake values* (SUV) analysiert. Diese sind ein Marker dafür, wie stark sich der PET-Tracer im Gewebe anreichert und somit dafür, wie hoch die Expression des Zielmoleküls des Tracers, in diesem Fall SSTR2, im Gewebe ist. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorkontrolle 6 Monate nach Radionuklidtherapie stark

mit dem SUV assoziiert war. Dies konnte auch histologisch bestätigt werden. Eine histologisch nachgewiesene hohe SSTR2-Expression war mit einer hohen Wahrscheinlichkeit assoziiert, dass die jeweilige Läsion nach 6 Monaten stabil war. Daraus konnte geschlossen werden, dass eine hohe SSTR2-Expression, die entweder mittels PET-CT oder histologisch nachgewiesen wurde, als prädiktiver Biomarker dafür dienen kann, ob eine Läsion für eine gegen SSTR2 gerichtete Radionuklidtherapie geeignet ist.

Zusammenfassend konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Somatostatinrezeptor-gerichtete Radionuklidtherapie in einer Subgruppe von Patient:innen mit progredienter Meningeomkrankung Wirksamkeit besitzt. Diese Studie liefert zudem erste Hinweise darauf, dass die potenzielle Wirksamkeit der Radionuklidtherapie mittels Somatostatinrezeptor-PET abgeschätzt werden kann. Dies könnte in der Zukunft die Erstellung individualisierter Therapiekonzepte ermöglichen. So könnten beispielsweise bei Patient:innen mit multifokaler Meningeomkrankung, Läsion mit geringer SSTR2-Expression chirurgisch reseziert werden, während die übrigen Läsionen mit hoher SSTR2-Expression mittels Radionuklidtherapie behandelt werden.

Das Manuskript konnte in der Zeitschrift *Neuro-Oncology* veröffentlicht werden [23].

III. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit Innovationen, die personalisierte Diagnostik und Therapie neurochirurgischer Erkrankungen unterstützen sollen.

Die Arbeit eines/r Neurochirurg:in gliedert sich in Diagnostik, Indikationsstellung, Operationsplanung und -durchführung sowie Nachsorge und Nachbehandlung nach Operationen. Das Ziel dieser Arbeit war es, auf diesen Feldern einen Beitrag zu leisten. Zur Diagnostik neurochirurgischer Erkrankungen wurde die Darstellung der funktionellen Konnektivität des menschlichen Gehirns genutzt. Hier konnten wir als eine der ersten Arbeitsgruppen weltweit ein bildgebendes Korrelat für den Umstand finden, dass es sich beim Gliom um eine Systemerkrankung des Gehirns handelt [27]. Wir konnten feststellen, dass mit steigender Malignität die Störung der funktionellen Konnektivität zunimmt. Somit konnten wir das Ausmaß der Störung der funktionellen Konnektivität als Maß für die individuelle Erkrankungsschwere bei Gliompatient:innen etablieren.

Mit Hilfe derselben Technik wurden auch Meningeompatient:innen untersucht. Hier war das Ziel, zu untersuchen, ob eine peritumorales Ödem, das bei manchen Meningeomen auftritt, funktionelle Relevanz besitzt. Wir konnten zeigen, dass das peritumorale Ödem zu einer Störung der individuellen funktionellen Konnektivität im Gehirn führt. Zudem stellten wir fest, dass diese Störung der funktionellen Konnektivität tatsächlich mit einer Störung der neurokognitiven Funktion einhergeht. Dies weist daraufhin, dass mit Hilfe einer Untersuchung der funktionellen Konnektivität auch bei Meningeompatient:innen eine Abschätzung dahingehend vorgenommen werden kann, wie schwer der/die Patient:in funktionell von der Erkrankung betroffen ist.

Bei Patient:innen mit Verdacht auf cerebrale Vaskulitis haben wir uns mit einer Optimierung der Operationsplanung einer stereotaktischen Hirnbiopsie beschäftigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass eine stereotaktische Hirnbiopsie bei Verdacht auf cerebrale Vaskulitis anhand individueller MRT-Bildgebungsdaten geplant sollte. Zudem erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnosestellung, wenn die Biopsie zeitlich möglichst nah an einem Auftreten neuer neurologischer Ausfallssymptome durchgeführt wird.

Zur Optimierung der Durchführung einer neurochirurgischen Operation rückte das intraoperative neurophysiologische Monitoring in unseren Fokus. Hier etablierten wir ein neuartiges Verfahren, das es dem/der Operateur:in erlaubt, den Potenzialverlauf der intraoperativ abgeleiteten motorisch-evozierten Potenziale und somatosensorisch-evozierten Potenziale zu verfolgen. Dies ermöglicht der/dem Operateur:in, auf eine Änderung der Potenziale, die eine drohende Schädigung kritischer neuraler Strukturen anzeigen können, unmittelbar mit einer Änderung der operativen Strategie zu reagieren. Darüber hinaus haben wir uns in diesem Zusammenhang damit beschäftigt, ob eine routinemäßige Anwendung des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings bei elektiven Aneurysmaclippingoperationen zu einer Verbesserung des neurologischen Ergebnisses für unserer Patient:innen nach einer solchen Operation führt. Interessanterweise konnten wir hier keine Verbesserung des neurologischen Outcomes nach Clippingoperationen nachweisen. Dies zeigt, dass technische Neurungen und Innovationen nicht immer einen tatsächlichen Nutzen für unsere Patient:innen haben müssen. Daher muss vor der Einführung einer technischen

Neuerung abgewogen werden, ob der technische Aufwand in einem positiven Verhältnis zum zu erwartenden Nutzen für die Patient:innen steht.

Hinsichtlich der Nachsorge und Nachbehandlung von Meningeompatient:innen haben wir uns dem Feld der sogenannten Theranostics gewidmet. Dieses neue Feld der Medizin beschäftigt sich mit Therapien, die direkt an ein bildgebendes Verfahren geknüpft sind. In diesem Konzept wurde das Somatostatinrezeptor-PET-CT benutzt, um die Expression von SSTR-2 auf Meningeomen von Patient:innen mit progredienter Meningeomerkrankung nach Durchschreiten der Standardtherapie zu quantifizieren. Die Patient:innen wurden anschließend mit Radionukliden behandelt, die gegen SSTR-2 gerichtet waren. Wir konnten hier demonstrieren, dass Tumore, die in der Somatostatinrezeptor-PET-CT eine hohe Expression von SSTR-2 zeigten, besser auf die Therapie ansprachen als Läsionen, die wenig SSTR-2-Expression zeigten. Dies zeigt auf, dass diese Patient:innen möglicherweise von individuellen Therapiekonzepten profitieren könnten. Hier erscheint vorstellbar, dass bei Patient:innen mit multifokalem Meningeomprogress Therapiekonzepte erstellt werden, die die einzelnen Meningeomläsionen abhängig von ihrem Speicherverhalten im Somatostatinrezeptor-PET-CT einer Therapiemodalität zuordnen. So könnten Läsionen mit geringer Speicherung im PET-CT, und damit geringer Ansprechwahrscheinlichkeit auf die Radionuklidtherapie, reseziert werden oder einer Bestrahlung zugeführt werden. Läsionen, die aufgrund einer hohen Traceraffinität im PET-CT ein gutes Ansprechen auf die Radionuklidtherapie erwarten lassen, könnten hingegen mittels Radionuklidtherapie allein behandelt werden.

IV. Ausblick

Die in dieser kumulativen Habilitationsarbeit vorgestellten Studien haben alle ein gemeinsames Ziel: Für unsere neurochirurgischen Patient:innen, die ausnahmslos mit einer schweren und oft lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind, ein möglichst optimales onkologisches Ergebnis bei weitestgehendem Funktionserhalt zu erreichen. Bei Patient:innen mit Gliomerkrankung ist geplant, an der Weiterentwicklung der funktionellen Konnektivität als diagnostischem Mittel zu arbeiten. Hier werden wir insbesondere longitudinale Untersuchungen vornehmen, um zu untersuchen, ob man ein Rezidiv einer Gliomerkrankung mit Hilfe der funktionellen Konnektivität früher als mit konventionellen diagnostischen Verfahren vorhersagen kann.

Bei Patient:innen mit progredienten Meningeomen setzten wir unsere Hoffnung weiter auf das sich weiter fortentwickelnde Feld der Theranostics und damit auf die Radionuklidtherapie. Hierzu ist eine prospektive Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) geplant, an der auch unser Zentrum teilnehmen wird. Ziel der Studie ist es, weiter zu prüfen, ob Patienten mit progredienter Meningeomerkrankung von Radionuklidtherapie profitieren.

V. Literaturverzeichnis

1. Arena, S., et al., *Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity*. J Neurooncol, 2004. **66**(1-2): p. 155-66.
2. Berhouma, M., et al., *Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas*. Neurosurg Rev, 2019. **42**(1): p. 59-71.
3. Brown, R.D. and J.P. Broderick, *Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(4): p. 393-404.
4. Calabrese, L.H., E.S. Molloy, and A.B. Singhal, *Primary central nervous system vasculitis: progress and questions*. Ann Neurol, 2007. **62**(5): p. 430-2.
5. Chalouhi, N., et al., *Safety and efficacy of intraoperative angiography in craniotomies for cerebral aneurysms and arteriovenous malformations: a review of 1093 consecutive cases*. Neurosurgery, 2012. **71**(6): p. 1162-9.
6. Doyle, N.M., J.F. Doyle, and E.J. Walter, *The life and work of Harvey Cushing 1869–1939: A pioneer of neurosurgery*. Journal of the Intensive Care Society, 2017. **18**(2): p. 157-158.
7. Eckel-Passow, J.E., et al., *Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2499-508.
8. Giannini, C., et al., *Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms*. Acta Neuropathol, 2012. **123**(6): p. 759-72.
9. Greve, T., et al., *Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping*. Journal of Neurosurgery, 2020. **132**(4): p. 1188-1196.
10. Hansson, N. and T. Schlich, *“Highly Qualified Loser”? Harvey Cushing and the Nobel Prize*. Journal of Neurosurgery JNS, 2015. **122**(4): p. 976-979.
11. Imhof, A., et al., *Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers*. J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2416-23.
12. Jalbert, J.J., et al., *Clipping and Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms Among Medicare Beneficiaries, 2000 to 2010*. Stroke, 2015. **46**(9): p. 2452-7.
13. Kaley, T., et al., *Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review*. Neuro Oncol, 2014. **16**(6): p. 829-40.
14. Kandel, E.R., Y. Dudai, and M.R. Mayford, *The molecular and systems biology of memory*. Cell, 2014. **157**(1): p. 163-86.

15. Olar, A., et al., *Mitotic Index is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Meningioma*. Brain Pathol, 2015. **25**(3): p. 266-75.
16. Osswald, M., et al., *Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network*. Nature, 2015. **528**(7580): p. 93-8.
17. Pessoa, L., *Understanding brain networks and brain organization*. Phys Life Rev, 2014. **11**(3): p. 400-35.
18. Raabe, A., et al., *Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 132-9; discussion 139.
19. Reubi, J.C., et al., *Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use*. Eur J Nucl Med, 2000. **27**(3): p. 273-82.
20. Sahm, F., et al., *Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis*. Arch Neurol, 2012. **69**(4): p. 523-6.
21. Salwi, S., R.V. Chitale, and P.D. Kelly, *Harvey Cushing's Wanderjahr (1900-1901)*. World Neurosurg, 2020. **142**: p. 476-480.
22. Schichor, C., et al., *Intraoperative computed tomography angiography with computed tomography perfusion imaging in vascular neurosurgery: feasibility of a new concept*. J Neurosurg, 2010. **112**(4): p. 722-8.
23. Seystahl, K., et al., *Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake*. Neuro-Oncology, 2016. **18**(11): p. 1538-1547.
24. Stendel, R., et al., *Intraoperative microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(1): p. 29-35.
25. Stoecklein, V.M., et al., *Optional real-time display of intraoperative neurophysiological monitoring in the microscopic field of view: avoiding communication failures in the operating room*. Acta Neurochir (Wien), 2015. **157**(11): p. 1843-7.
26. Stoecklein, V.M., et al., *Extended stereotactic brain biopsy in suspected primary central nervous system angitis: good diagnostic accuracy and high safety*. J Neurol, 2021. **268**(1): p. 367-376.
27. Stoecklein, V.M., et al., *Resting-state fMRI detects alterations in whole brain connectivity related to tumor biology in glioma patients*. Neuro Oncol, 2020. **22**(9): p. 1388-1398.
28. Stoecklein, V.M., et al., *Perifocal Edema in Patients with Meningioma is Associated with Impaired Whole-Brain Connectivity as Detected by Resting-State fMRI*. AJNR Am J Neuroradiol, 2023. **44**(7): p. 814-819.
29. Torres, J., et al., *Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angitis*. Stroke, 2016. **47**(8): p. 2127-9.
30. van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(8): p. 519-34.
31. Venkataramani, V., et al., *Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression*. Nature, 2019. **573**(7775): p. 532-538.
32. Weber, W.A., et al., *The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics*. Journal of Nuclear Medicine, 2020. **61**(Supplement 2): p. 263S-272S.

33. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
34. Wong, A.K., et al., *Intraoperative Neuromonitoring*. Neurol Clin, 2022. **40**(2): p. 375-389.
35. Yeo, B.T., et al., *The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*. J Neurophysiol, 2011. **106**(3): p. 1125-65.
36. Youngblood, M.W., et al., *Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence*. Neuro Oncol, 2021. **23**(5): p. 783-794.

VI. Eigene Publikationen zum Thema

In der Reihenfolge des Erscheinens in der Habilitationsschrift

Stoecklein VM, Kellert L, Patzig M, Küpper C, Giese A, Ruf V, Weller J, Kreth FW, Schöberl F.

Extended stereotactic brain biopsy in suspected primary central nervous system angitis: good diagnostic accuracy and high safety.

Journal of Neurology. 2021 Jan;268(1):367-376.

Stoecklein VM, Faber F, Koch M, Mattmüller R, Schaper A, Rudolph F, Tonn JC, Schichor C.

Optional real-time display of intraoperative neurophysiological monitoring in the microscopic field of view: avoiding communication failures in the operating room.

Acta Neurochirurgica (Wien). 2015 Nov;157(11):1843-7

Greve T, **Stoecklein VM**, Dorn F, Laskowski S, Thon N, Tonn JC, Schichor C.

Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping.

Journal of Neurosurgery. 2019 Mar 29;132(4):1188-1196.

Stoecklein VM*, Stoecklein S*, Galiè F, Ren J, Schmutzer M, Unterrainer M, Albert NL, Kreth FW, Thon N, Liebig T, Ertl-Wagner B, Tonn JC, Liu H.

Resting-state fMRI Detects Alterations in Whole Brain Connectivity Related to Tumor Biology in Glioma Patients.

Neuro-Oncology. 2020 Sep 29;22(9):1388-1398

*equal contribution

Stoecklein VM, Wunderlich S, Papazov B, Thon N, Schmutzer M, Schinner R, Zimmermann H, Liebig T, Ricke R, Liu H, Tonn JC, Schichor C, Stoecklein S.

Perifocal edema in meningioma patients is associated with impaired whole brain connectivity as detected by resting-state functional MRI.

American Journal of Neuroradiology. 2023 Jul;44(7):814-819.

Seystahl K*, **Stoecklein V***, Schüller U, Rushing E, Nicolas G, Schäfer N, Ilhan H, Pangalu A, Weller M, Tonn JC, Sommerauer M, Albert NL.
Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake.
Neuro Oncology. 2016 Nov;18(11):1538-1547.
**equal contribution*

VII. *Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung*

Erst- oder Letztautorenschaften

Chronologisch geordnet

Stoecklein VM, Grosu S, Nikolova T, Tonn JC, Zausinger S, Ricke J, Schlett CL, Maurer E, Walter SS, Peters A, Bamberg F, Rospleszcz S, Stoecklein S.
Strong association of back pain of depression and anxiety with the presence of back pain while impact of spinal imaging findings is limited: analysis of an MRI cohort study.
The Journal of Pain. 2023 Sep: S1526-5900(23)00528-2

Weller J, Katzendobler S, Niedermeyer S, Harter PN, Niyazi M, Herms J, Thon N, Tonn JC, **Stoecklein VM**.
Treatment benefit in patients aged 80 years or older with biopsy-proven and non-resected glioblastoma is dependent on MGMT promoter methylation status.
Journal of Neuro-Oncology. 2023 Jun;163(2):407-415

Rachinger W*, **Stoecklein VM***, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, Schüller U, Schichor C, Thon N, Tonn JC.
Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue.
Journal of Nuclear Medicine. 2015 Mar;56(3):347-53.
**equal contribution*

Stoecklein VM, Osuka A, Ishikawa S, Lederer MR, Wanke-Jellinek L, Lederer JA.
Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells.
Journal of Immunology. 2015 Feb 1;194(3):1178-89.

Co-Autorenschaften

Chronologisch geordnet

Stoecklein S, Wunderlich S, Papazov B, Winkelmann M, Kunz WG, Mueller K, Ernst K, **Stoecklein VM**, Blumenberg V, Karschnia P, Bücklein VL, Rejeski K, Schmidt C, von Bergwelt-Baildon M, Tonn JC, Ricke J, Liu H, Remi J, Subklewe M, von Baumgarten L, Schoeberl F.
Functional connectivity MRI provides an imaging correlate for chimeric antigen receptor T-cell-associated neurotoxicity.
Neuro-Oncology Advances. 2023 Oct 24; 5(1):vdad135

Blobner J, Dengler L, Blobner S, Eberle C, Weller J, Teske N, Karschnia P, Rühlmann K, Heinrich K, Ziemann F, Greif PA, Jeremias I, Wuerstlein R, Hasselmann K, Dorostkar M, Harter PN, Quach S, **Stoecklein V**, Albert NL, Niyazi M, Tonn JC, Thon N, Westphalen BC, von Baumgarten L.

Significance of molecular diagnostics for therapeutic decision making in recurrent glioma.

Neuro-Oncology Advances. 2023 May 12; 5(1):vdad060.

Karschnia P, Weller J, Blobner J, **Stoecklein VM**, Dorostkar MM, Rejeski K, Forbrig R, Niyazi M, von Baumgarten L, Dietrich J, Tonn JC, Thon N.

Subventricular zone involvement is associated with worse outcome in glioma WHO grade 2 depending on molecular markers.

Scientific Reports. 2021 Oct 8;11(1):20045.

Mastrella G, Hou M, Li M, **Stoecklein VM**, Zdouc N, Volmar MNM, Miletic H, Reinhard S, Herold-Mende CC, Kleber S, Eisenhut K, Gargiulo G, Synowitz M, Vescovi AL, Harter PN, Penninger JM, Wagner E, Mittelbronn M, Bjerkvig R, Hambardzumyan D, Schüller U, Tonn JC, Radke J, Glass R, Kälin RE.

Targeting APLN/APLNR Improves Antiangiogenic Efficiency and Blunts Proinvasive Side Effects of VEGFA/VEGFR2 Blockade in Glioblastoma.

Cancer Research. 2019 May 1;79(9):2298-2313.

Kunz M, Dorn F, Greve T, **Stoecklein V**, Tonn JC, Brückmann H, Schichor C.

Long-Term Functional Outcome of Symptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms in an Interdisciplinary Treatment Concept.

World Neurosurgery. 2017 Sep;105:849-856.

Kiechle K, Bazarian JJ, Merchant-Borna K, **Stoecklein V**, Rozen E, Blyth B, Huang JH, Dayawansa S, Kanz K, Biberthaler P.

Subject-specific increases in serum S-100B distinguish sports-related concussion from sports-related exertion.

PLoS One. 2014 Jan 8;9(1):e84977.

Tajima G, Delisle AJ, Hoang K, O'Leary FM, Ikeda K, Hanschen M, **Stoecklein VM**, Lederer JA.

Immune system phenotyping of radiation and radiation combined injury in outbred mice.

Radiation Research. 2013 Jan;179(1):101-12.

Osuka A, Hanschen M, **Stoecklein V**, Lederer JA.

A protective role for inflammasome activation following injury.

Shock. 2012 Jan;37(1):47-55.

Mueller S, Weichert N, **Stoecklein V**, Hammitzsch A, Pascuito G, Krug C, Holzer M, Pfeiffer M, Siebeck M, Schmidmaier R.

Evaluation of effectiveness of instruction and study habits in two consecutive clinical semesters of the medical curriculum Munich (MeCuM) reveals the need for more time for self study and higher frequency of assessment.

BMC Medical Education. 2011 Aug 26;11:62.

Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, Hawthorn B, He H, Nayak A, **Stöcklein V**, Bazarian JJ. *Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury.* Journal of Neurotrauma. 2009 Sep;26(9):1497-1507.

VIII. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle dem emeritierten Direktor unserer Klinik und geschäftsführendem Mentor meines Fachmentorats, Herrn Prof. Jörg-Christian Tonn. Sein wissenschaftlicher Enthusiasmus, seine außergewöhnliche klinische Leistungsfähigkeit und Expertise aber auch sein bewundernswertes Arbeitsethos haben mich geprägt. Sein Vorbild wird mich auf meinem weiteren beruflichen Weg stets begleiten. Darüber hinaus kann sein Beitrag zu der vorliegenden Arbeit durch steten Ansporn und Unterstützung ebenso wie durch sehr wertvolle fachliche Beiträge nicht hoch genug eingeschätzt werden. Für dies alles gilt ihm mein tief empfundener Dank.

Darüber hinaus möchte ich den weiteren Mitgliedern des Fachmentorats, Herrn Prof. Michael Strupp und Herrn Prof. Niklas Thon herzlich für die wohlwollende Betreuung dieser Habilitationsschrift danken. Herrn Prof. Niklas Thon möchte ich an dieser Stelle außerdem für die stete Förderung und Ausbildung im Bereich der neurochirurgischen Onkologie besonders danken. Der stete freundschaftliche Austausch mit ihm hat meine fachliche und wissenschaftliche Entwicklung wesentlich bestimmt.

Des Weiteren möchte ich dem aktuellen kommissarischen Direktor unserer Klinik, Herrn Prof. Christian Schichor, danken. Auch er hat durch Unterstützung und Förderung wesentlich zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Kollegium der Neurochirurgischen Klinik des LMU Klinikums für die stets angenehme Zusammenarbeit und den kollegialen Zusammenhalt danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Brüdern und meiner eigenen Familie, insbesondere meiner Frau Sophia. Ohne sie wäre nichts, was ich bisher erreicht habe, möglich gewesen.