

# Modalidades de tratamiento quirúrgico de glioblastoma multiforme, sus implicaciones en la sobrevida y estado funcional postoperatorio

*Dr. Christian Xavier Diez Pingel*

Methods of surgical treatment of glioblastoma multiforme, its implications for survival and functional postoperative condition

## Resumen

El Glioblastoma multiforme es un tipo de glioma maligno que comprende aproximadamente del 25 á 30% de las neoplasias primarias cerebrales. A pesar de los avances significativos en nuestro entendimiento de las bases de la patogénesis tumoral, la media de la sobrevida de estos pacientes ha aumentado solamente 3.3 meses en los últimos 25 años. Al momento del diagnóstico el tratamiento consiste en resección quirúrgica, tan radical como sea posible seguida de radioterapia. Recientemente esquemas de quimioterapia han sido añadidos al arsenal terapéutico, con lo que se ha logrado un pequeño incremento de la sobrevida. En el presente artículo hacemos una revisión de varias modalidades de tratamiento quirúrgico y sus implicaciones en el mejoramiento de la sobrevida en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** maligno, Supervivencia libre de progresión, Resección completa.

## Summary

Glioblastoma multiforme is a type of malignant glioma comprising about 25 to 30% of primary brain tumors. Despite significant advances in our understanding of the basis of tumor pathogenesis, the median survival of these patients has increased only 3.3 months in the last 25 years. At diagnosis, the treatment is surgical resection as radical as possible followed by radiotherapy. Chemotherapy regimens have recently been added to the therapeutic arsenal, which has been made a small increase in survival.

In this article we review various surgical treatment modalities and their implications in improving survival in this group of patients.

**Keywords:** Malignant glioma, Progression free survival, complete resection

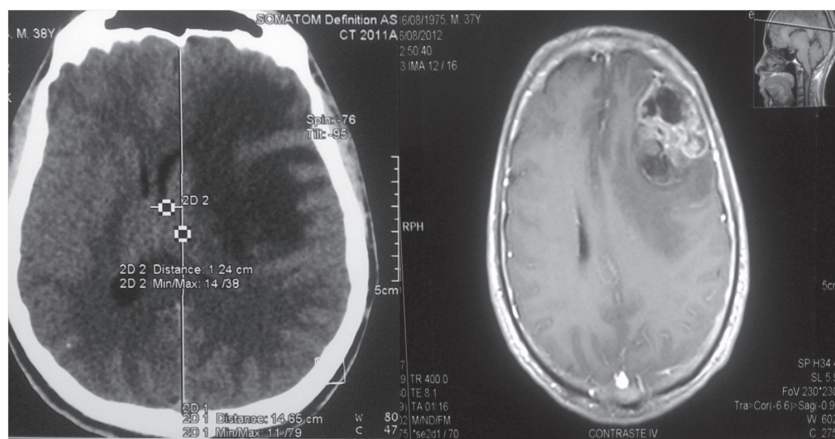
## Introducción:

El Astrocitoma infiltrante difuso o Glioblastoma multiforme (OMS grado IV), es el tipo más común de tumor primario maligno del SNC en adultos. Estos tumores se caracterizan por su propensión a invadir e infiltrar el parénquima cerebral normal circundante, haciendo la resección curativa improbable. (10,3)

Algunos glioblastomas provienen de neoplasias astrocíticas de menor grado, lo que se hace evidente cuando en el mismo tumor se halla un componente de astrocitoma de bajo grado. Estas lesiones son calificadas como GBM secundarios. Otros GBM se originan de novo como lesiones grado IV y son denominadas GBM primarios. Aproximadamente un 70% de gliomas Grado II se transforman en Grado

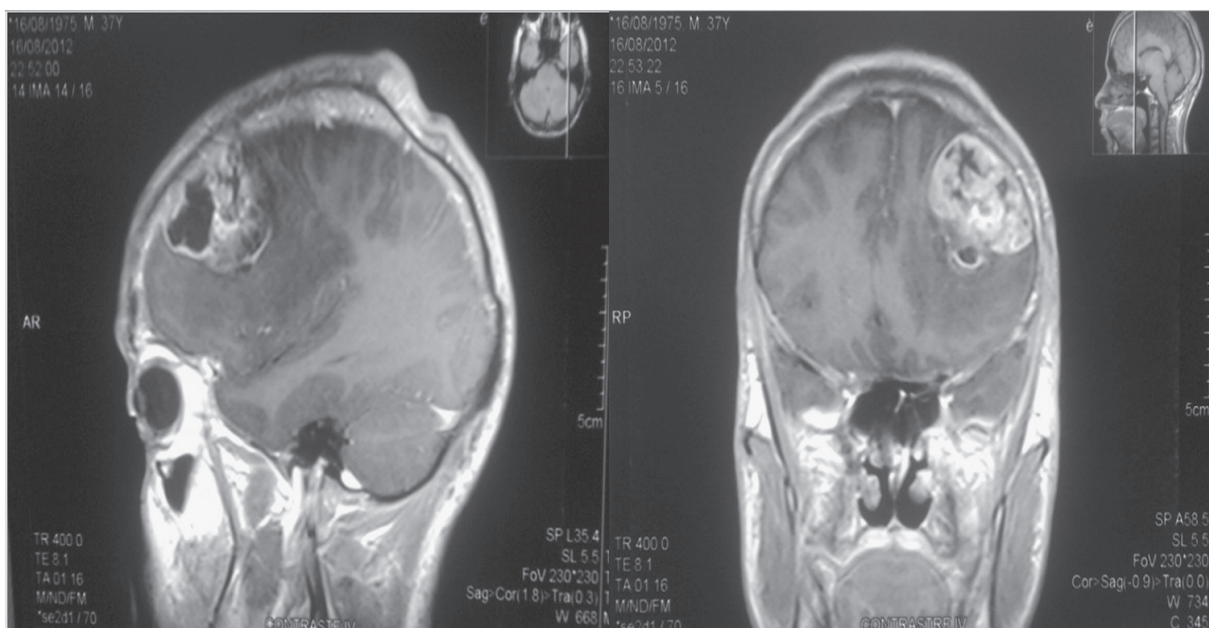
III/IV, dentro del periodo de 5 á 10 años a partir del diagnóstico. (3)

Macroscópicamente suelen mostrar zonas necróticas y hemorrágicas, lo que justifica el término de multiforme. Microscópicamente está constituido por células con grados variables de anaplasia, entre las que se incluyen elementos con diferenciación glial en la mayor parte de los casos y células pequeñas, poco diferenciadas. Al igual que el astrocitoma anaplásico, muestra alta densidad celular, elevado índice de proliferación con presencia de figuras mitóticas atípicas y gran variabilidad en la morfología nuclear. Además son características la proliferación microvascular y la presencia de focos de necrosis, en torno a los cuales se suelen colocar las células tumorales formando empalizadas. (3,4)



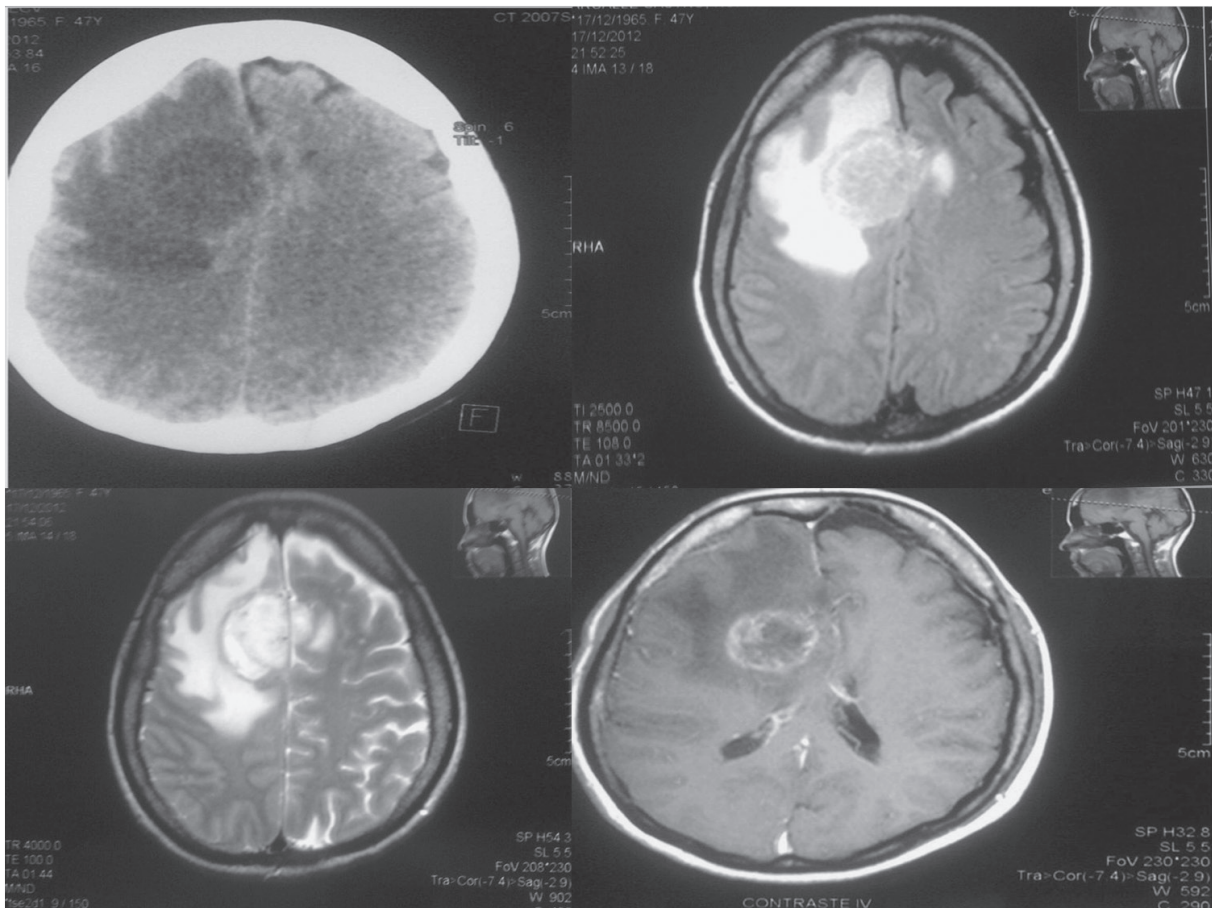
**Figura 2:** TAC Y RMN cortes axiales. Glioma de alto grado frontal izquierdo.

**Fuente:** Autores



**Figura 2:** RMN corte sagital y coronal. Glioma de alto grado frontal izquierdo.

**Fuente:** Autores



**Figura 1:** Glioblastoma Multiforme frontal derecho.  
**Fuente:** Autores

En la TAC, el GBM generalmente se presenta como una lesión con un anillo periférico de captación de contraste irregular, rodeando una zona central hipodensa que corresponde a la necrosis. En la RM, en imágenes ponderadas en T1, la estructura anular de captación de contraste corresponde a la estructura de mayor celularidad y vascularización tumoral. En T2, el tumor aparece peor definido, ya que se superpone al edema vasogénico que rodea a los márgenes anulares. (3,4)

Son más frecuentes en hombres que en mujeres, en el caso de los primarios; en cambio, en el caso de los secundarios, la incidencia es algo mayor en mujeres. Los primarios ocurren mayormente en pacientes de mayor edad, mientras que los secundarios tienden a ocurrir en pacientes por debajo de los 45 años. (3)

La localización del GBM ocurre a nivel de todo el cerebro, tronco cerebral y cerebelo. En hemisferios cerebrales el pico de incidencia es entre la 5ta y 6ta décadas. Hay un predominio del sexo masculino en relación 3:2. La localización de tronco predomina en la infancia y el cerebelo es una localización poco común. (3)

La predisposición genética está descrita en el Síndrome de Turcot, en la Enfermedad de Ollier y en el Síndrome de Mafucci. La Neurofibromatosis tipo 1 está asociada a GBM y también a mutaciones germinales en p53, en pacientes con Síndrome de Li Fraumeni. Además se describen mutaciones de p53 en tumores multicéntricos. La irradiación es un factor predisponente en raras ocasiones. (3)

Los pacientes con este tipo de tumor tienen una sobrevida de aproximadamente 12 meses. A pesar de los avances en la terapéutica médica y quirúrgica, dicha sobrevida no ha mejorado sustancialmente en la década pasada. (10)

El tratamiento quirúrgico es sólo una parte de la estrategia terapéutica (la cual incluye también radio y quimioterapia). Se está estudiando la utilidad del Ácido Valproico, potencial agente anticancerígeno como terapia coadyuvante con la radioterapia. (2, 17,30)

El abordaje de estos pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que comprende: Neurocirujano, Neurólogo, Neurorradiólogo, Neuropatólogo y Neurooncólogo.

En el presente artículo hacemos una revisión de varias modalidades de tratamiento quirúrgico y sus implicaciones en el mejoramiento de la sobrevivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes.

## Metodología:

### MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

#### BIOPSIA ESTEREOTÁCTICA:

Indicaciones para biopsia estereotáctica en gliomas con sospecha de alto grado:

- Tumores localizados en áreas elocuentes o inaccesibles del cerebro
- Pequeños tumores con déficits neurológicos mínimos
- Pacientes en condiciones clínicas precarias que contraindiquen la Anestesia
- Certificar el diagnóstico (sospecha de Linfoma) (18)

Se estima una tasa de error del 25%. El rendimiento de la biopsia es mayor cuando el target alcanzado es el centro de baja densidad o el borde de realce con el contraste. En cuanto a los tumores en hemisferio dominante y disfasia hay riesgo de empeoramiento de su déficit previo. En un estudio de 91 pacientes con GBM de "localización crítica" se encontró que la citoreducción no aumentó la sobrevivencia y que la biopsia sumada a la radioterapia era más apropiadas. (18)

#### CITOREDUCCIÓN:

La citoreducción sumada a la radioterapia complementaria se ha convertido en el standard comparada con otras modalidades de tratamiento. El papel de la quimioterapia adyuvante es también importante. (15,18)

En pacientes a quienes se les ha diagnosticado recientemente de GBM, la resección tumoral agresiva y extensa se asocia a un aumento en la sobrevivencia total; incluso con resecciones tan bajas como del 78% se ha observado beneficio. (23,32) Se debe intentar la exéresis de la mayor cantidad de tumor posible, minimizando el riesgo de complicaciones neurológicas preservando las estructuras circundantes. (13,18) Estudios han mostrado que cuando se verifica la presencia de un residuo tumoral postoperatorio captante de contraste se establece peor pronóstico (11.8 meses de sobrevivencia), caso contrario la sobrevivencia es de 16.7 meses. En la resección parcial de un tumor catalogado como GBM, se ha descrito riesgo de edema y hemorragia postoperatoria (S. del glioma herido). (18)

Se ha establecido como no candidatos a tratamiento quirúrgico:

- Lesión lobar extensa en hemisferio dominante
- Lesiones con compromiso bilateral importante (e. g. Gliomas en alas de mariposa)
- Karnofsky < 70
- En caso de tumores infiltrativos, la condición neurológica bajo tratamiento esteroideo es tan buena como va a ser en el postoperatorio
- Gliomas multicéntricos (18)

#### CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS:

Tomar en cuenta que los gliomas de alto grado son más vascularizados que los de bajo grado, mientras más vascularizado es el borde externo del tumor, la porción interna puede ser más avascular, necrótica y a veces quística. El tejido tumoral vascularizado es más oscuro o rojizo que el tejido cerebral circundante. Las porciones amarillentas son áreas de necrosis y pueden contener venas trombosadas. (21)

El uso del Aspirador ultrasónico debe ser mantenido al mínimo en este tipo de tumores debido a la gran vascularización y tendencia al sangrado. Es preferible el uso de la coagulación bipolar con ayuda de la succión. Al realizar la exéresis tumoral debemos empezar por la periferia del tumor siguiendo su borde externo, coagulando y haciendo hemostasia todo el tiempo. No entramos al centro del tumor a menos que sea necesario para fines de descompresión. (21)

En tumores localizados cerca de áreas elocuentes o en regiones subcorticales entramos al tumor directamente y realizamos la remoción de dentro hacia afuera, tratando en lo posible de manipular al mínimo el tejido funcional vecino. Todos los vasos arteriales deben ser respetados. (21) Es importante tener en cuenta la distancia entre el margen de la resección y la zona cerebral elocuente. Se ha observado que ocurre con menor frecuencia el déficit permanente del lenguaje cuando la distancia entre estas estructuras es mayor a un centímetro. (3) La apertura y cierre de la duramadre son puntos críticos de la cirugía, sobre todo el cierre, ya que se debe tener en cuenta que el paciente va a recibir radioterapia posoperatoria, quimioterapia u otra terapia coadyuvante, por lo que es importante su cierre hermético para evitar fístulas de LCR. Si el cerebro está edematizado se recomienda realizar una plastia meníngea con periostio. (3)

Un estudio demuestra que la tasa de resección completa fue más alta en el grupo que tuvo asistencia con guía intraoperatoria de IRM (Imagen de Resonancia Magnética) con respecto al grupo

que no tuvo dicha asistencia (Senft, 2010). La IRM transoperatoria permite al cirujano continuar inmediatamente con la resección en caso de evidenciarse la presencia de tumor residual. (27)

#### **USO DEL ÁCIDO 5 – AMINOLEVULÍNICO (5-ALA):**

En el GBM se ha observado que la resección quirúrgica completa (RC) de toda la parte del tumor captante de contraste en resonancia magnética se asocia a un beneficio en la supervivencia. Sin embargo, hasta muy recientemente, estas extirpaciones completas se producían en un pequeño porcentaje de los casos; una revisión de la literatura publicada en 2008 encuentra tasas entre el 30 y el 47% en centros de referencia a nivel mundial. El bajo índice de RC se debe, en gran medida, a la dificultad para identificar algunas zonas del tumor en el campo quirúrgico. En un estudio en el que se correlacionó la impresión del cirujano con la RM posquirúrgica, los cirujanos creyeron haber realizado una RC en el 54% de los casos, pero la RM mostró solo un 18% de RC. (1)

El 5-ALA es un precursor en la síntesis de la hemoglobina, la administración oral de esta molécula varias horas antes de la cirugía lleva a la acumulación de la molécula protoporfirina IX (Pp IX) dentro de las células tumorales. Bajo luz azul violeta, esta protoporfirina emite luz en la región roja del espectro visible, permitiendo la identificación del tejido tumoral que de otra manera sería indistinguible del parénquima normal. Es esencial contar con Microscopio operatorio y Sistema de cámara adaptados. (12,14)

La fluorescencia inducida por el ácido 5 aminolevulínico en gliomas de alto grado permite al neurocirujano ver el tumor con claridad en el campo quirúrgico; en estudios aleatorizados (Díez, 2013) ha demostrado un aumento en la tasa de RC del 36 al 65%, acompañado de un beneficio del 21 al 41% en la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. (14) Asimismo se ha evidenciado que la resección tumoral con 5-ALA en combinación con la estimulación cortical transoperatoria provee seguridad adicional al neurocirujano durante la resección de tumores en áreas elocuentes. (16)

#### **COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA:**

Las complicaciones asociadas a la craneotomía para la exéresis de un glioma de alto grado, van de 25 al 35%, e incluye tanto complicaciones previsibles como no previsibles. (3) Las complicaciones neurológicas son producto de la lesión directa de estructuras cerebrales, vasculares, edema cerebral y hematomas. Entre las complicaciones sistémicas tenemos: Trombosis venosa profunda, pneumo-

nía, infección de vías urinarias, sepsis, infarto de miocardio, hemorragia digestiva y alteraciones del medio interno. (3)

## **RESULTADOS:**

#### **GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECURRENTE:**

A pesar del tratamiento inicial y multimodal del GBM, este tipo de tumor virtualmente siempre recurre, se han identificado ciertos factores en el preoperatorio para predecir la sobrevida luego del tratamiento quirúrgico del GBM recurrente. Los factores asociados con pobre sobrevida postoperatoria fueron: tumor ubicado en área cerebral crítica o elocuente, Karnofsky  $\leq 80$  y volumen tumoral de 50 cm<sup>3</sup>. (20,26)

Hay estudios que encuentran un aumento de la sobrevida en la resección total completa de GBM recurrentes en la segunda cirugía frente a la resección subtotal, incluso se beneficiarían aquellos pacientes a quienes se les realizó una resección subtotal en la primera cirugía. (6)

La cirugía con Gamma knife puede ser una alternativa a la cirugía abierta para pequeños glioblastomas recurrentes, con una tasa significativamente menor de complicaciones y un probable beneficio en la sobrevida comparado con la reoperación. (28)

En un grupo de pacientes con GBM recurrente, a quienes se les ha administrado quimioterapia con temozolomida, se ha observado una respuesta más favorable cuando el volumen tumoral es menor a 10 cm<sup>3</sup>. (19) Finalmente (Chaichana et al., 2013) en su estudio sobre pacientes con GBM primarios sometidos a resecciones múltiples; que incluyó 578 pacientes, quienes fueron sometidos a 1,2 ó 3 resecciones tuvieron una media de sobrevida de 4.5, 16.2 y 24.4 meses respectivamente ( $p < 0.05$ ). (11)

## **DISCUSIÓN:**

Se han identificado factores independientemente asociados a un mejor estado funcional postoperatorio (Chaichana, 2011) : score de Karnofsky  $> 90$  en el preoperatorio, convulsiones en el preoperatorio, glioblastoma primario, resección tumoral total, quimioterapia con temozolomida.

Asimismo se han identificado factores implicados con un pobre estado funcional en el postoperatorio: pacientes añosos, presencia de enfermedad arterial coronaria coexistente, nuevo déficit motor postoperatorio. (10)

Otro estudio respecto al pronóstico de los pacientes añosos sometidos a una resección tumoral total, establece que aquellos con un Karnofsky preoperatorio < 80, EPOC, déficit del lenguaje, motor o cognitivo y un tamaño tumoral mayor a 4 cm tienen peor pronóstico<sup>1,2</sup>. Pacientes de este grupo de edad que posean alguno de estos factores, pueden no beneficiarse en mayor medida de una cirugía agresiva en relación a aquellos con un menor número de dichos factores. (9,29)

Se realizó un análisis estratificado por edad en pacientes con GBM sometidos a Resección vs. Biopsia (Oszvald, 2012), en el cual la edad fue un factor pronóstico negativo en pacientes sometidos a biopsia, pero no en pacientes sometidos a resección tumoral. La supervivencia en pacientes sometidos a resección tumoral completa fue de 18 meses. En esta serie la edad no jugó un rol principal en el proceso de toma de decisiones. Se sugiere que en los pacientes > 65 años deben ser tratados usando los mismos criterios de terapia standard que en los pacientes jóvenes. Se recomienda que las decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes deben estar basadas en el tamaño del tumor, su localización y su condición clínica general. La edad en sí, no nos debe guiar en la exclusión de este tipo de pacientes de la cirugía o de otro tipo de terapias adyuvantes. (24)

#### **RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA:**

La Radiocirugía Estereotáctica (RCE) es una herramienta importante en el manejo de tumores cerebrales. En un metaanálisis publicado por Pannullo et al., en el que se incluyeron 456 pacientes con GBM que recibieron RCE provenientes de 11 estudios, la media de supervivencia desde el diagnóstico fue de 13.5-26 meses, mientras que la tasa de complicación total fue de 11.4%. (25) La RCE ofrece un tratamiento efectivo como una terapia de salvataje para un subgrupo de pacientes con pequeñas lesiones recurrentes. Sin embargo su valor terapéutico se ve limitado por las recurrencias periféricas. (5, 7,22)

#### **GAMMA KNIFE:**

Varias series institucionales sugieren que la cirugía con Gamma Knife podría tener un beneficio potencial cuando se emplea luego de completar la radioterapia o quimioterapia o como parte de un régimen de tratamiento inicial al momento de la recurrencia o la progresión. Es menester realizar estudios adi-

cionales y a gran escala para investigar su real utilidad. (8,31)

### **Conclusiones:**

El Glioblastoma multiforme es un tipo de glioma maligno que comprende aproximadamente del 25 á 30% de las neoplasias primarias cerebrales.

Los gliomas malignos representan uno de los tumores más agresivos y devastadores. Al momento del diagnóstico el tratamiento consiste en resección quirúrgica, tan radical como sea posible seguida de radioterapia. Con esta combinación la tasa de supervivencia total alcanzada es de 9 á 12 meses. Recientemente esquemas de quimioterapia han sido añadidos al arsenal terapéutico con lo que se ha logrado un pequeño incremento de la supervivencia hasta 14 á 19 meses.

La enfermedad es altamente agresiva e infiltrativa, a pesar de observarse en algunos casos una discreta captación de contraste en los márgenes del tumor, en las imágenes de resonancia magnética. No obstante el tratamiento inicial y multimodal del GBM, este tipo de tumor virtualmente siempre recurre, entre los factores asociados con pobre supervivencia postoperatoria tenemos: tumor ubicado en área cerebral crítica o elocuente, Karnofsky  $\leq$  80 y volumen tumoral de 50 cm<sup>3</sup>.

### **Recomendaciones:**

Es menester realizar estudios adicionales e incluir una mayor cantidad de pacientes, para evaluar los beneficios reales de este abordaje multimodal en el tratamiento quirúrgico de los gliomas malignos. La aplicación de un sistema estandarizado de score sobre el estado clínico del paciente en el preoperatorio puede ayudar en el proceso de toma de decisiones del médico en cuanto al establecimiento de un pronóstico funcional postoperatorio en el momento de la recurrencia tumoral.

La Radiocirugía Estereotáctica y el Gamma Knife podrían aportar un beneficio potencial cuando se emplean como tratamiento complementario, o como parte de un régimen de tratamiento inicial al momento de la recurrencia o la progresión. Es menester realizar estudios adicionales y a gran escala para investigar su real utilidad.

<sup>1</sup> Chaichana K. et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. J Neurosurg 2011, 114: 587-594, Baltimore

<sup>2</sup> Sloan A. (2011) Editorial: Surgery for glioblastoma multiforme. J Neurosurgery 114: 585 - 586, Vol. 114, Cleveland.

## Bibliografía

1. Albert F, Forsting M., Sartor K., Adams H., Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45—61.
2. Barker C., Bishop A., Chang M., Beal K., Chan T. (2013) Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 1; 86(3):504-9.
3. Basso A., Carrizo G., Mezzadri J., Goland J., Socolovsky M. (2010) Gliomas de alto grado. *Neurocirugía Aspectos clínicos y quirúrgicos.* 1ª edición. Rosario, Ed. Corpus. Cap. 18 , 222 -228; 238 - 244.
4. Benavides M., Arráez M., Herruzo I. Acha T. (2012) Astrocitomas de alto grado. Tumores del SNC en el adulto y en la infancia. 2da edición. Madrid, Ed. Aula Médica. Cap. 7: 98-99; Cap. 8: 119 – 121.
5. Binello E., Green S., Germano I. (2012) Radiosurgery for high grade gliomas. *Surgical Neurology Int*; 3, Suppl S2: 1 18-26, New York.
6. Bloch O, Han S., Cha S. et al. (2012) Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg.* Dec; 117(6): 1032 – 8.
7. Combs S., Widmer V., Thilmann C. (2005) Stereotactic Radiosurgery. Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Cancer* 2005;104: 2168–73, Heidelberg.
8. Crowley R., Pouratian N., Sheehan J. (2006) Gamma knife surgery for glioblastoma multiforme *Neurosurg Focus* Apr 15; 20 (4): E17.
9. Chaichana K., Chaichana K., Olivi A. (2011) Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurg* 114:587–594, Baltimore.
10. Chaichana K., Aditya N., Parker S. (2011) Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection. Clinical article. *J Neurosurg* 114: 604 – 612, Baltimore.
11. Chaichana K. et al. (2013) Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging Survival. *J Neurosurg.* April; 118(4): 812–820, Maryland.
12. David W. et al. (2012) Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). *Neurosurg Clin N Am.* July ; 23(3): 371–377.
13. Dea N, Fournier-Gosselin MP, Mathieu D, Goffaux P, Fortin D. (2012) Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma?. *Can J Neurol Sci.* Sep; 39(5):632-7.
14. Díez R., Slob J., Galván J. (2013) Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España (Estudio VISIONA) *Neurología – 506*, Pamplona.
15. Fine H., Dear K., Loeffler J., Black P., Canellos G. (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* Apr 15;71(8):2585-97.
16. Guenther C., Feigl C., Rainer R. et al. (2010) Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg* 113: 352 – 357, Bremen.
17. Guthrie G., Eljamel S. (2013) Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery* Apr Vol. 118 No. 4, Pag. 859-865. 6
18. Greenberg M. (2010) Malignant astrocytomas. *Handbook of neurosurgery.* 6th edition. N. York, Ed. Thieme. Cap. 21, pág. 600 – 612.
19. Keles G., Lamborn K, Chang S. et al. (2004) Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastoma multiforme who are undergoing chemotherapy. *J. Neurosurg.* Jan; 100 (1): 41 -6.
20. Komotar R., Starke R., Sander C. (2010) Evaluating the benefit of repeat surgery for recurrent glioblastoma multiforme *N16*, Vol. 67, Number 6, December.
21. Lehecka M., Laakso A., Hernesniemi J. (2011) Gliomas. *Helsinki Microneurosurgery Basics and Tricks.* 1ª edición. Finland, Helsinki University Central Hospital. Cap. 6.5 pág. 228–230.
22. Masciopinto J, Levin A., Mehta M., Rhode B. (1995) Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J. Neurosurgery* Apr; 82(4): 530 – 5.
23. Nader S., Mei-Yin P., McDermott M. (2011) An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas Clinical article. *J Neurosurg* Vol 115: 3–8, California
24. Oszwald A., Güresir E., Setzer M., Vatter H. (2012) Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age Clinical article. *J Neurosurg* 116:357–364, Frankfurt.