

5. Diskussion

5.1. EBM und IOM

Der Begriff der EBM wurde von David Sackett und seiner Arbeitsgruppe der epidemiologischen Abteilung der McMasters Universität, Hamilton/Ontario, in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts geprägt (53). Die historische Entwicklung der grundlegenden Prinzipien der EBM lässt sich jedoch bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen. Bereits 1835 sammelte der französische Chirurg und Urologe Jean Civiale europaweit statistische Daten über die verschiedenen Methoden der Blasensteinentfernung (35). Sein Ziel war es, reproduzierbar darzulegen, welche der bekannten Methoden die überlegenere war. Er begründete damit die Methode des quantitativen Datenvergleiches in der Medizin. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts gewann die Sammlung quantitativer Informationen in der Medizin zunehmend an Bedeutung und wurde vom französischen Kliniker P.C.A. Louis (35) als „numerische Methode“ bezeichnet. Es begann eine Abwendung von der Praxis unsystematischer Beobachtungen, traditionell unangetastete Vorstellungen oder einzig die Kenntnis pathophysiologischer Zusammenhänge als Leitlinien für medizinische Entscheidungen anzuerkennen. Stattdessen wurden empirisch belegte diagnostische und therapeutische Konzepte angestrebt.

Diese Zielsetzungen wurden von D. Sackett und seinen Mitarbeitern aufgegriffen (35, 53). Sie entwickelten eine systematische Vorgehensweise zur Beantwortung klinischer Fragestellungen, in welcher ärztlicher Erfahrung und beste externe Evidenz integriert werden. Grundlegende Voraussetzungen zur Bearbeitung einer Fragestellung sind hiernach die klinische Erfahrung sowie die Kenntnis und das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge. Gleichzeitig wird die Bewertung und Umsetzung von Ergebnissen aus methodisch hochwertigen klinischen Studien als unverzichtbares Instrument hervorgehoben. Somit führt die Ergänzung von ärztlicher Erfahrung durch Information aus klinischen Studien mit hoher Qualität im klinischen Entscheidungsprozess zum bestmöglichen Therapiekonzept für den individuellen Patienten.

Deshalb ist die Durchführung aussagekräftiger Studien für jeden klinischen Fachbereich oder jede diagnostische Technik – in diesem Fall das IOM in der Neurochirurgie - ein essentieller Schritt dieses Prozesses.

Grundlegend für die Durchführung von IOM ist die elektrische Erregbarkeit des kortikalen Hirngewebes. Die elektrische Stimulation des zerebralen Kortex wurde erstmalig 1874 von Bartholow (5) durchgeführt. Cushing benutzte diese Technik um das anatomische Verhältnis des sensorischen Kortex zu einem angrenzenden Tumor zu bestimmen (16). Es war jedoch die bedeutende Studie von Penfield und Bolderey (43) über die Auswertung von motorischer und sensibler Repräsentation im menschlichen zerebralen Kortex durch elektrische kortikale Stimulation, welche die Grundlage für die praktische Lokalisation des sensomotorischen Kortex in der Chirurgie bildete.

5.2. Beurteilung der Studienqualität nach EBM

In der vorliegenden Arbeit wurden Studien zum aktuellen Stand der Technik des intraoperativen Brain-Mappings hinsichtlich ihrer methodischen Qualität entsprechend EBM untersucht.

Insgesamt entsprach keine der 51 untersuchten Arbeiten über IOM vollständig den Anforderungen der EBM.

In vielen Studien wurden grundlegende formale Kriterien, welche in einer Studie umgesetzt werden sollten vernachlässigt. Die spezielleren EBM-Kriterien, welche insbesondere das Studiendesign und die statistische Auswertung betreffen, konnten teilweise nicht sinnvoll für eine operative Fachdisziplin angewendet werden.

Zunächst wird auf die Auswertung der Einzelfragen eingegangen. Eine klare Formulierung der Zielsetzung einer Studie – möglichst im Rahmen der Einleitung - wurde in dem größten Teil der Studien (74,51%) gefunden. In den übrigen 25,49% der Studien kann die Zielsetzung nur aus dem Gesamtzusammenhang der jeweiligen Studie oder gar nicht erkannt werden. Dies weist entweder auf formale Nachlässigkeit hin oder darauf, dass eine solche klare Zielsetzung bei Beginn der Studie nicht bestand bzw. im Verlauf der Studie abgeändert werden musste. In nur einer Arbeit wird tatsächlich darauf hingewiesen, dass aufgrund des Verlaufes der Studie von der ursprünglichen Fra-

gestellung abgewichen werden musste. Da bei einer solchen Veränderung der Zielsetzung während laufender Studie eine Beeinflussung der formulierten Zielsetzung durch bereits erhobene Ergebnisse wahrscheinlich ist, wird dadurch die Aussagekraft der Studie eingeschränkt. In diesem Fall sind entsprechende Hinweise zur Einordnung der Aussagekraft eines Studienergebnisses notwendig. Studien ohne klar formulierte Fragestellung oder Zielsetzung haben aufgrund ihrer entsprechend häufig nicht eindeutigen Schlussfolgerungen nur geringen Wert für die Beantwortung einer klinischen Fragestellung nach EBM.

Eine Einordnung der Studie in den fachlichen Gesamtzusammenhang und die Begründung ihrer Notwendigkeit war in 64,71% der Studien ersichtlich.

Die Arbeiten, in denen diese Einordnung nicht oder ungenügend stattfand (insgesamt 34,57%) sind entweder nur formal unvollständig, oder haben möglicherweise eine bereits ausreichend bearbeitete Fragestellung ohne Darstellung neuer Aspekte wiederholt. Die unveränderte Wiederholung einer Studie stellt keinen sinnvollen Beitrag zur Lösung klinischer Fragestellungen nach EBM dar.

Das formale Konzept der Studien wurde nur in 11,76% der Arbeiten beschrieben. Dabei handelte es sich bei 3 Arbeiten um retrospektive Studien (27, 34, 49), bei 2 Arbeiten um prospektive Studien (14, 29) und bei einer Arbeit um ein prospektiv-doppelblindes Studiendesign (50). Die Zuordnung zu einer Studienform ist nach EBM ein grundlegendes Merkmal, welches mit über die Qualität und Verwertbarkeit der erhobenen Information entscheidet. Die optimale Studienform ist entsprechend EBM die prospektive randomisierte Doppelblind-Studie. Da in 88,23% der Arbeiten keine Aussage über das formale Konzept gemacht wurde, bleibt es unklar, warum nicht darauf eingegangen wurde oder ob überhaupt ein entsprechendes Studiendesign vor Erhebung der Ergebnisse bestand. Eine retrospektive Bewertung von Ergebnissen ohne vorherige Formulierung einer Fragestellung oder eines Studienprotokolls lässt keine verwertbare Interpretation der erhobenen Ergebnisse zu. Die Arbeiten, in denen ein Studiendesign formuliert wurde (11,76%), entsprachen nur in einem Fall weitgehend den EBM-Kriterien. Am häufigsten wurden die Anforderungen des Blindings der Untersucher nicht berücksichtigt. Die

Anforderung der Randomisierung wurde in keiner Arbeit umgesetzt (siehe unten).

Das teilnehmende Patientenspektrum wurde in ungefähr der Hälfte der Arbeiten nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselt. Da das Patientenspektrum in den übrigen Arbeiten aus unklaren Gründen nur unvollständig oder gar nicht definiert wurde, kann die Frage, ob es sich bei den ausgewählten Patienten um eine repräsentative Gruppe handelt, nicht beantwortet werden.

Die Hauptdiagnosen wurden in 45,1% der Arbeiten, die Angaben von Ein- und Ausschlusskriterien wurden in nur 3,92% der Arbeiten beschrieben. Da insbesondere die Beschreibung der Hauptdiagnose eine Vergleichbarkeit mit anderen ähnlich betroffenen Patienten ermöglicht, ist sie essentiell für eine Arbeit, die den Anspruch hat, eine Grundlage für eine klinische Entscheidung darzustellen. Dies gilt ebenfalls für die Komorbidität, welche im Rahmen von Ein- und Ausschlussdiagnosen ein Patientenspektrum – vor allem in operativen Disziplinen - maßgeblich mitbestimmt. Nur durch eine ausreichende Definition des Patientenspektrums lassen sich die erhobenen Erkenntnisse nach EBM auf Patienten außerhalb der Studie übertragen und anwenden. Warum in vielen Arbeiten keine ausreichende Definition des Patientenspektrums erfolgte und somit ist die Aussagefähigkeit dieser Studien nach EBM deutlich eingeschränkt wurde, bleibt unklar.

In 58,82% der Studien wurde zur Bestimmung der sensomotorischen Kortexregion eine zweite Methode (der entsprechende Goldstandard) angeboten. Dieser Vergleich mit einem Goldstandard ist nach EBM zur Demonstration der Überlegenheit einer der untersuchten IOM-Techniken grundlegend. In 9,8% der Studien blieb unklar, welche Mapping-Methode der Goldstandard war. Es wurden zwar unterschiedliche Brain-mapping-Methoden (z.B.: direct cortical stimulation, brainstem stimulation) beschrieben, diese aber entweder nicht in Zusammenhang zueinander gesetzt (13, 41, 48) oder in Kombination miteinander (z.B.: somatosensory evoked potentials und motor evoked potentials) und ohne Bestimmung eines Goldstandards angewandt (14, 27). Die Ergebnisse dieser Studien lassen keine Aussage bezüglich der Überlegenheit einer der benutzten Mapping-Methoden zu. In 31,37% der Studien wurde kei-

ne Alternativmethode oder ein Goldstandard angegeben. Diese Arbeiten sind im Schwerpunkt deskriptiv bezüglich der benutzten IOM-Methode und stellen nach EBM keine wertvolle externe Evidenz dar.

Die Frage nach Randomisierung der teilnehmenden Patienten zu den unterschiedlichen Monitoring-Methoden war nur für Studien auswertbar, in denen mindestens zwei Methoden angeboten wurden. Sie betraf somit 68,63% der Arbeiten. In keiner dieser Arbeiten wurden die Patienten randomisiert zu den IOM-Methoden zugeteilt. Die Randomisierung von Patienten zu unterschiedlichen Gruppen einer Studie ist eine grundlegende Forderung der EBM zur Gewährleistung der gleichmäßigen Verteilung von „Confoundern“ (das Ergebnis beeinflussenden, nicht ausgleichbaren Faktoren). Somit werden unsystematische Fehler ausgeglichen. Bei den Vergleichen zwischen verschiedenen intraoperativen Monitoring-Verfahren bietet es sich grundsätzlich nicht als sinnvoll an, die unterschiedlichen Methoden an zwei verschiedenen Patienten durchzuführen. Dies würde eher zu einer weniger guten Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse führen. Da die Anforderung der Randomisierung aus technischen Gründen in keiner Arbeit umgesetzt wurde und aus logistischen Gründen nicht erstrebenswert erscheint, wurde sie bei der Auswertung der Studien vernachlässigt. Die weiteren Forderungen nach Erläuterung der Randomisierungsmethode und Ausgeglichenheit der randomisierten Gruppen werden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Diese Anforderungen treffen aus oben genannten Gründen auf keine der untersuchten Arbeiten zu. Die Umsetzung eines vorgeschriebenen Studienprotokolls ging aus 5,88% der Studien hervor. Dies bedeutet, dass sowohl alle für das Monitoring relevanten Schritte, die verwendeten Gerätschaften als auch ein festgesetztes Anästhesie-Protokoll, gegebenenfalls relevante Vormedikation und den Abstand der Vor- und Nachuntersuchungszeiträume vorgegeben wurden. Da nur durch eine Standardisierung des Studienablaufes vergleichbare Ergebnisse gewährleistet werden können, entsprechen 94,22% der untersuchten Studien hinsichtlich dieses Punktes nicht den EBM-Vorgaben.

In 13,72% der Studien wurde beschrieben, dass alle Patienten von Beginn der Studien an, bis zum Studienende verfolgt wurden. Da ein Verlust von mehr als 10% der Patienten im Verlauf einer Studie zu einer signifikanten Beeinflussung der erhobenen Daten führen kann, können diese in 69,86% der Studien nicht entsprechend ausgewertet werden. Teilweise wurde in diesen Arbeiten sogar deutlich, dass keine festen Vorgaben zur Studiendauer oder den Nachuntersuchungszeiträumen bestanden, bzw. dass diese willkürlich von Patient zu Patient unterschiedlich festgelegt wurden. Auch ging aus keiner dieser Arbeiten hervor, ob das Patientengut über den gesamten Studienzeitraum gleich blieb, oder ob es Patienten gab, die nicht bis zum Ende der Studie teilnahmen. Auf 15,69% der Studien traf diese Anforderung nicht zu, da diese Arbeiten Grundlagenforschung auf neurophysiologischer Ebene darstellen oder ihre Fragestellung nicht sinnvoll mit einem Follow-up und einer kontinuierlichen Patientenverfolgung zu vereinbaren war.

In dem Grossteil der Arbeiten (94,12%) wurden adäquate Parameter zur Messung der Zielsetzung gewählt. Dies ist eine Voraussetzung um valide Ergebnisse zu erheben. In 5,88% der Arbeiten (25, 48, 52) blieb es unklar, ob die gewählten Parameter geeignet waren, da in diesen Studien auch primär die Zielsetzung undeutlich formuliert wurde und/oder der Studienaufbau und Ablauf von dem zunächst dargestellten Studienziel divergierte. Weiterhin wurden diese Parameter in 92,16% der Studien durch adäquate Untersuchungen erhoben. Wenn fraglich blieb, ob die Untersuchungsmethoden ausreichend geeignet waren (in 7,84% der Studien), handelte es sich hierbei hauptsächlich um Schätzungen, die der Operateur intraoperativ anstellte, ohne sich dabei an ein festgelegtes Protokoll halten zu müssen. Diese Methode lässt eine große Variabilität der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Untersucher zu und ist somit nach EBM nur eingeschränkt reproduzierbar und aussagekräftig.

In keiner der Arbeiten wurde die Anforderung des Blinding der Untersucher vollständig erfüllt. Da eine Randomisierung der Patienten in der untersuchten Art von Studie nicht sinnvoll erscheint (s.o.), ist auch ein vollständiges Blinding im Sinne einer Doppelblindstudie nicht durchzuführen. Dennoch besteht die Möglichkeit, die jeweiligen Untersucher über die Zielsetzung der Studie

nicht zu informieren und somit die Objektivität der Datenerhebung zu erhöhen. Auch die Bearbeitung der Ergebnisse sollte ohne Wissen um die Zielsetzung erfolgen. In 2 der Arbeiten (=3,92%) wurde durch das Studienprotokoll eine getrennte Datenerhebung durch die zu vergleichenden Methoden beschrieben. Die Auswertung der Übereinstimmung dieser Daten erfolgte in einem zweiten Schritt.

Ob während oder im späteren klinischen Verlauf nach intraoperativem Monitoring Komplikationen auftraten, ist ein wichtiges Kriterium zur sinnvollen Bewertung der Einsatzmöglichkeit des jeweiligen Verfahrens. In den meisten Studien (74,51%) wurde aus unklarem Grund nicht auf diesen Aspekt eingegangen. Selbst wenn Komplikationen erwähnt wurden, fand deren Erhebung meist nicht im Rahmen des Studienprotokolls statt. Außerdem erfolgte meist keine quantitative und qualitative Aussage und Ausmaß der Komplikation. Stattdessen wurden sie in einzelnen Falldarstellungen beschrieben, ohne für die Gesamtheit der teilnehmenden Patientengruppe gültig zu sein. Auch ein komplikationsloser Verlauf wurde nur selten explizit beschrieben.

Keine der bewerteten Arbeiten erfüllte die Anforderung einer randomisierten Zuteilung der Patienten zu verschiedenen Patientengruppen (s.o.). Daher traf auch die Forderung, dass bei randomisierten Studien die Hauptanalyse eine „intention-to-treat“-Analyse sein sollte auf keine der 51 Arbeiten zu. Diese Anforderung kann bei den untersuchten Arbeiten aus oben genannten Gründen vernachlässigt werden.

Bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse ist die Anwendung sinnvoller Testmerkmale zur Auswertung und auch zum Vergleich mit anderen Methoden grundlegend. In den meisten Arbeiten (86,27%) wurden keine dieser Testmerkmale angegeben. In nur einer Arbeit wurde auf diese Kriterien eingegangen. In dieser Arbeit wurden ebenfalls weitere Testmerkmale wie „positiv-prädiktiver Wert“ und „negativ-prädiktiver Wert“ angegeben. Anstelle des KI wurde von den Autoren die statistische Signifikanz der ermittelten Werte mit $p > 0.05$ angegeben. Diese Angabe ist alternativ zum Konfidenzintervall möglich um die Signifikanz der Ergebnisse darzustellen. In wenigen Arbeiten wurden Merkmale unvollständig dargestellt. In diesen Arbeiten wurden häufig

p-Werte angegeben, ohne auf die Sensitivität und Spezifität der getesteten Methoden einzugehen. Wenn in diesen Arbeiten die Testmerkmale doch angegeben wurden, dann ohne das KI zu bestimmen. Auch die Standardabweichung einer Testreihe wurde oft ohne Darstellung der Ermittlung der Durchschnittswerte angegeben.

Die statistischen Merkmale, welche bei randomisierten Studien nach EBM unverzichtbar zur übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse sind (NNT, RRR, ARR, Odd's ratio) kamen bei den bewerteten Studien nicht zum Einsatz, da es sich nicht um randomisierte Studien handelte (s.o.) und wurden hier nur zur vollständigen Darstellung der Kriterien erwähnt.

In 27,45% der Arbeiten wurden bei der Interpretation der statistischen Auswertung zusätzliche relevante klinische Faktoren dargestellt. Diese Faktoren hatten Einfluss auf das Ergebnis, waren jedoch nicht auszugleichen. Dazu gehörten zum Beispiel unerwartete Operationsverhältnisse, Komplikationen oder nicht durch die Untersuchungsmethode bedingte Probleme, die zu einer Änderung des Prozedere führten.

In diesen Arbeiten wurden die Ansätze, diese Beeinflussung im Rahmen der statistischen Auswertung auszugleichen gemacht und beschrieben. Es wurde auch der Effekt dieser Faktoren auf die Ergebnisse diskutiert. Auf abweichende Ergebnisse wurde hingewiesen und mögliche Ursachen für diese erläutert. Dieses Vorgehen ist insbesondere für die Interpretation von stark abweichenden Ergebnissen relevant, da nur durch diese Erläuterungen eine Abgrenzung zu methodenbedingten Ausreißern möglich ist.

In nur wenigen Studien (3,92%) wurde deutlich, dass und mit welchen Methoden die erhobenen Werte statistisch bearbeitet wurden. Um die korrekte Bearbeitung der Daten nachvollziehen zu können, ist sowohl die Angabe der unbearbeiteten Ergebnisse als auch die Darstellung aller verwandten statistischen Methoden notwendig. Eine transparente korrekte Datenverarbeitung ist die Grundlage für eine sinnvolle und verwertbare Interpretation der gewonnenen Ergebnisse. Es bleibt unklar, ob und warum dies in den meisten Arbeiten nicht erfolgte oder ob der entsprechende Vorgang nur mangelhaft dokumentiert wurde.

Statistische Spezialmethoden kamen in keiner der Arbeiten zum Einsatz.

Eine eindeutige Beantwortung der als Zielsetzung formulierten Fragestellung fand nur bei 13,72% der Studien statt. In diesen Arbeiten stellten die Ergebnisse relevante Informationen für einen klinischen Entscheidungsprozess dar. Das bedeutet, dass in der Grundlagenforschung durch diese Ergebnisse bisher unbekannte Aspekte deutlich wurden, bzw. dass in klinischen Studien die Überlegenheit einer bestimmten Vorgehensweise beim IOM eindeutig dargestellt wurde.

In dem Grossteil der untersuchten Arbeiten wurden die dargestellten Ergebnisse nur teilweise den Ansprüchen der formulierten Zielsetzung gerecht oder stellten keine klinisch relevanten oder grundlegend neuen Aspekte dar. In Arbeiten zur Grundlagenforschung wurden oft methodische Schwächen deutlich, welche die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkten. In vielen Arbeiten wurden nur Teilaspekte eines bereits etablierten Verfahrens untersucht und/oder die klinische Relevanz der Ergebnisse blieb unklar.

Häufig waren die Studien auch rein deskriptiv bezüglich einer Anwendung des IOM. Es fand weder ein Vergleich verschiedener Methoden statt, noch wurde gezeigt, dass die gewählte Vorgehensweise die überlegenere war. In einigen Arbeiten war die Zielsetzung unklar, so dass die Interpretation der Ergebnisse nicht in Bezug auf eine bestimmte Fragestellung, sondern willkürlich stattfand. Die Schlussfolgerung wurde oft undeutlich formuliert, so dass die endgültige Aussage der Studie fraglich blieb. Schließlich wurden in einigen Studien auch Schlussfolgerungen gezogen, welche durch die erhobnen Ergebnisse und den Aufbau der Studie nicht nachgewiesen wurden. Die nach EBM-Kriterien fehlende klinische Relevanz der Ergebnisse vieler der untersuchten Arbeiten, hätte häufig durch besser strukturierte Studienplanung vermieden werden können.

In der Gesamtwertung aller Fragen für jede einzelne Studie erreichte keine der bewerteten Arbeiten die maximal mögliche Punktzahl oder lag innerhalb des Prozentspanne von 75%-100%. Somit erfüllte keine der Arbeiten die Kriterien, welche von der EBM an eine wichtige und relevante Studie gestellt

werden auch nur annähernd vollständig. Die meisten Arbeiten erreichten weniger als die Hälfte der möglichen Punktzahl.

Im Vergleich der Arbeiten untereinander und unter Berücksichtigung der mangelnden Aussagekraft nach EBM-Kriterien insgesamt fällt auf, dass in den meisten Arbeiten ähnliche Bereiche gut bearbeitet wurden, wohingegen andere relevante Studienbestandteile stark vernachlässigt wurden. Dabei sind als Schwachpunkte vor allem das fehlende Blinding der Untersucher, eine mangelhafte statistische Bearbeitung der Ergebnisse (fehlende Angaben von Testmarkern, inadäquate Auswertungsmethoden), die falsche Auswahl des Studiendesign, sowie lückenhaft erstellte Studienprotokolle zu erwähnen. Es bleibt unklar, ob das Bewusstsein für die Bedeutung dieser Kriterien in den meisten Fällen nicht bestand, ob es sich um Nachlässigkeit in diesem Bereich handelte oder ob bewusst zur günstigen Beeinflussung des Ergebnisses auf bestimmte Schritte verzichtet wurde.

Die Auswahl von Untersuchungsparametern und -methoden sowie die Formulierung der Studienzielsetzung und die Darstellung der Notwendigkeit der jeweiligen Studie wurden in vielen Studien gut und ausführlich behandelt.

Durch die vorliegende Arbeit wurde verdeutlicht, dass es im Bereich der veröffentlichten Studien über IOM keine Studie gibt, welche allen EBM-Kriterien entspricht. Somit besteht ein Bedarf an qualitativ hochwertigen, aussagekräftigen Studien zu diesem Thema.

Durch die verstärkte Berücksichtigung einiger formaler und methodischer Kriterien lässt sich die Qualität und Aussagekraft einer Studie mit wenig Mehraufwand erheblich verbessern. Für ein entsprechendes systematisches Vorgehen wurden im folgenden Kapitel die relevanten Kriterien, welche bei der Planung einer Studie im Sinne der EBM berücksichtigt werden sollten, mit Erläuterungen zusammengestellt.

5.3. Studiendesign

5.3.1. Inhalt

Es sollte zunächst eine klare Fragestellung (z.B. als Null-Hypothese) formuliert werden, welche eine eindeutige Aussage als Ergebnis der Studie erlaubt.

Diese Zielsetzung der Studie sollte verständlich in dem Einleitungsteil, sowie wenn erforderlich im Abstract dargelegt werden.

Die Notwendigkeit und Einzigartigkeit der Studie sollte dargestellt werden. Dies kann durch eine Einordnung in den fachlichen Gesamtzusammenhang im Rahmen eines Überblickes über die wichtigsten Entwicklungen des Gebietes erfolgen. Es sollte deutlich werden, dass es keine Studien gibt, welche diese Fragestellung bereits bearbeitet haben. Wenn eine ähnliche Studie bereits durchgeführt wurde, sollte begründet werden, warum eine erneute Bearbeitung der Thematik notwendig ist und inwiefern verbessernde Änderungen in der Bearbeitung vorgenommen werden.

Die Wahl der Studienform sollte eindeutig formuliert werden (prospektiv, retrospektiv, experimentell, klinisch, doppel-blind, randomisiert, Fall-Kontroll-Studie, usw.). Dieser Punkt sollte ebenfalls aus der Einleitung – und gegebenenfalls dem Abstract - eindeutig hervorgehen.

Die optimale formale Umsetzung einer klinischen Studie zum Intraoperativen Neurochirurgischen Monitoring ist die prospektive Studie, in welcher der Untersucher „blind“ bezüglich des Studienzieles ist.

5.3.2. Patientenauswahl

Die teilnehmenden Patienten sollten hinsichtlich des Alters und des Geschlechtes definiert werden. Hinsichtlich des Alters ist die Angabe eines Medianwertes und gegebenenfalls die der Altersgrenzen ausreichend. Wenn aufgrund der Zielsetzung Einschränkungen bei Geschlecht oder Alter gemacht werden, sollte in einer kurzen Begründung auf diese Einschränkungen eingegangen werden.

Die (Haupt-)Diagnose der teilnehmenden Patienten sollte ausreichend ausführlich dargestellt werden. Da es sich meist um intrazerebrale Raumforderungen handelt, ist es sinnvoll, Größe, Lokalisation (links-/rechtshemisphärisch, frontal/ parietal/ temporal/ occipital, usw.) und histologische Differenzierung anzugeben. Eine Kurzbeschreibung der Symptomatik ist vor allem als Verlaufsparemeter bei Nachuntersuchungen sinnvoll.

Die Kriterien zur Auswahl der Patienten sollten als Ein- und Ausschlusskriterien klar formuliert werden. Sie sollten im Sinne der Zielsetzung gewählt werden und müssen gegebenenfalls erläutert werden. Wenn es keine Ausschlusskriterien gibt, sollte auch dies erwähnt werden.

5.3.3. Erhebungsmethoden

Im Rahmen einer vergleichenden klinischen Studie über unterschiedliche IOM-Methoden sollte der Goldstandard immer als Vergleichsmethode benutzt und klar identifiziert werden.

Eine Randomisierung der Patienten zu den unterschiedlichen IOM-Methoden ist in der Umsetzung in den meisten Fällen nicht praktikabel, da fast immer beide Methoden an einem Patienten durchgeführt werden. Wenn ein Studienkonzept eine Randomisierung der Patienten vorsieht, sollte die Methode der Randomisierung beschrieben werden. Aus der Beschreibung sollte hervorgehen, dass die gewählte Randomisierungsmethode konsequent und korrekt angewandt wird. Wenn Patienten zu unterschiedlichen Gruppen randomisiert werden, sollten diese Gruppen hinsichtlich wichtiger klinischer Merkmale ausgeglichen sein.

Die teilnehmenden Patienten sollten von Studieneinschluss an nach einem festgelegten Studienprotokoll behandelt werden. Es sollte deutlich werden, welche Punkte durch dieses Studienprotokoll standardisiert werden. Das Studienprotokoll sollte relevante Prämedikation, Anästhesieverfahren, Ablauf des Monitorings, benutztes Gerät sowie Vor- und Nachsorgeuntersuchungszeiträume festlegen.

Es sollten alle eingeschlossenen Studienpatienten von Beginn bis zur letzten Nachuntersuchung verfolgt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte kurz und mit einer Begründung darauf hingewiesen werden. Ein Verlust von weniger als 10% der teilnehmenden Patienten kann ohne Einschränkung der Aussagekraft des Ergebnisses toleriert werden.

Es sollte überprüft werden, ob adäquate Parameter zur Untersuchung der Zielsetzung gewählt wurden (z.B.: SEP/MEP, neurologische Symptomatik, usw.). Ihre Wahl sollte aus der Studie hervorgehen.

Die gewählten Parameter sollten durch geeignete Untersuchungen erhoben werden. Auch die Wahl der Untersuchungsmethoden sollte aus der Studie hervorgehen. Auf Schätzungen durch den Operateur als eine reproduzierbare Untersuchungsmethode sollte nach Möglichkeit verzichtet werden.

Im optimalen Fall sollten die Untersucher/Operateure nicht über die Zielsetzung und Fragestellung der Studie informiert sein („blind“). Eine verfälschende Datenerhebung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Auch sollte die Bearbeitung der Ergebnisse zunächst ohne Wissen um die Zielsetzung erfolgen.

Aufgetretene patientenbezogene Komplikationen sollten ausdrücklich und für das gesamte Patientenkollektiv erhoben werden. Auch ein komplikationsloser Verlauf sollte ausdrücklich erwähnt werden.

Wenn Komplikationen auftreten, sollten Häufigkeit und Schweregrad beschrieben werden.

5.3.4. Statistische Analyse

Wenn eine randomisierte Studie durchgeführt wird, sollte die Hauptanalyse eine „intention-to-treat“-Analyse sein, das bedeutet, dass alle Patienten, unabhängig von der Behandlung, die sie letztendlich tatsächlich erhalten, in der Gruppe, zu der sie ursprünglich randomisiert wurden, analysiert werden.

Bei der statistischen Analyse von Studien, die mehrere IOM-Methoden miteinander vergleichen, sollten mindestens Sensitivität und Spezifität angegeben werden. Es können auch weitere Testmerkmale zur Veranschaulichung benutzt werden (positiv-prädiktiver/negativ-prädiktiver Wert, usw.). Zusätzlich sollte für jeden der erhobenen Werte ein Konfidenzintervall oder ein p-Wert angegeben werden.

Wenn eine randomisierte Studie durchgeführt wird, sollten die Ergebnisse den wahrscheinlichen Nutzen für den individuellen Patienten durch die Angabe von Odd's Ratio, Relative-Risk-Reduction, Absolut-Risk-Reduction und Number-Needed-to-be-Treated ausdrücken.

Bei der Interpretation der statistischen Auswertung sollten auch Einflussfaktoren, welche nicht auszugleichen waren, und Ausreißer bei den Ergebnissen verursachen berücksichtigt werden. Wenn Ansätze gemacht werden, diese Einflussfaktoren durch statistische Methoden auszugleichen, sollten diese dargelegt werden. Die Veränderung eines Ergebnisses durch Ausreißer und die Ursachen dafür sollten diskutiert werden.

Alle angewandten statistischen Methoden sollten aufgeführt werden. Es sollte überprüft werden, ob die gewählten statistischen Methoden zur Erhebung der Ergebnisse geeignet sind.

Die benutzten statistischen Methoden sollten in allen Schritten nachvollziehbar und korrekt dargestellt werden.

Wenn statistische Spezialmethoden angewandt werden, sollte ihre Anwendung deutlich kenntlich gemacht und gerechtfertigt werden.

5.3.5. Ergebnisse/Schlussfolgerung

In der Schlussfolgerung sollte eine klare Antwort auf die der Studie zugrunde liegende Fragestellung gegeben werden.

Checkliste

I. Inhalt:

1. Klare Formulierung der Zielsetzung
2. Begründung der Notwendigkeit der Studie
3. Festlegung des Studiendesigns
4. Begründung der Wahl des Studiendesigns

II. Gültigkeit und Wichtigkeit:

a.) Patientenauswahl:

5. Definition des Patientenspektrums nach Alter, Geschlecht, Diagnose und weiteren studienrelevanten Merkmalen
6. sinnvolle Auswahl der Patienten im Rahmen der Zielsetzung
7. Aufzählung der sinnvollen Ein-/ und Ausschlusskriterien

b.) Erhebungsmethode:

8. Alternativmethode zur Messung der Zielsetzung
9. Randomisierung der Patienten oder Begründung, wenn Randomisierung nicht möglich

10. Beschreibung der Randomisierungsmethode und der korrekten Durchführung
 11. Ausgeglichenheit der randomisierten Gruppen bezüglich wichtiger klinischer Faktoren
 12. Einheitliche Behandlung aller Patienten über gesamten Studienzeitraum
 13. Verfolgung aller Patienten über gesamten Studienzeitraum, inklusive Follow-up (Verluste angeben, nicht größer 10%)
 14. Auswahl adäquater Parameter zur Untersuchung der Zielsetzung
 15. Erhebung dieser Parameter durch geeignete Untersuchungsmethoden
 16. Gewährleistung der Unkenntnis der Untersucher über die Zielsetzung („Blinding“)
 17. Erhebung aller Komplikationen
 18. Angabe von Schweregrad und Häufigkeit der Komplikation
- c.) Statistische Analyse:
19. Durchführung der Hauptanalyse als „Intention-to-Treat“-Analyse
 20. Angabe von Sensitivität, Spezifität und/oder anderen Testmerkmalen sowie deren KI
 21. Formulierung der Ergebnisse als wahrscheinlicher Nutzen für den individuellen Patienten (Odd's ratio, RRR, ARR, NNT)
 22. Berücksichtigung zusätzlicher relevanter Faktoren bei der statistischen Auswertung
 23. Anwendung adäquater statistischer Methoden und Benennung dieser Methoden
 24. Korrekte Anwendung der statistischen Methoden
 25. Rechtfertigung der Auswertungsmethoden bei Anwendung von statistischen Spezialmethoden

III. Ergebnisse/Schlussfolgerung

26. Aufzeigen der Ergebnisse als wertvolle Entscheidungshilfe bei der Auswahl und Durchführung eines IOM-Verfahrens, bzw. Darlegung der Ergebnisse als Begründung zur Änderung einer Vorgehensweise/Technik des IOM