

# *Vakenkirurgi vid maligna gliom:* Så kan patientens **cerebrala funktioner** kartläggas under **pågående operation**

När en elak gliacellstumör, ett gliom, vuxit in i hjärnvävnaden står vården och patienten inför en svår balansgång. Att ta bort så mycket som möjligt av tumören ökar överlevnaden. Samtidigt innebär en operation risker för att kroppsliga och kognitiva funktioner påverkas, framför allt om tumören ligger i känsliga områden.

Att ha möjlighet att genomföra öppen kirurgi där patienten är vaken har nationellt och internationellt blivit allt viktigare för centra som vill hålla högsta kvalitet i behandlingen av hjärntumörpatienter. Här beskriver neurokirurgen **Rickard L Sjöberg** kunskap och erfarenheter från de senaste årens användning av metoden vid Norrlands universitetssjukhus.

**N**eurokirurger brukar ofta använda begreppet ”Eloquent Kortex” som beteckning på områden där neurokirurgiska ingrepp (eller skada på hjärnan av andra skäl) kan förväntas leda till ”handikappande neurologiska bortfall”<sup>1</sup>. Inom modern gliomkirurgi betraktas det som allt viktigare att undvika sådana bortfall. Ett skäl till detta är observationer som talar för att kirurgiskt orsakade bortfall av motorik och tal kan vara förknippade med för-

kortad överlevnad, åtminstone hos patienter med höggradiga gliom<sup>2</sup>. Ett annat och kanske än viktigare skäl är att även om maximal resektion tycks förlänga överlevnaden i grad II-IV gliom<sup>3,4</sup>, kan kirurgi i typfallet, inte ens i kombination med andra behandlingsmodaliteter, bota sjukdomen. Av detta skäl betonas idag betydelsen av att gliomkirurgen eftersträvar en optimal ”onko-funktionell balans” i avvägningen mellan kirurgisk radikalitet och risken för kirurgiskt



Bild 4. Screenshot från Youtube.

orsakade förluster i livskvalitet<sup>5</sup>. Kirurgen har alltså, enligt detta synsätt, anledning att sträva efter att förlänga gliompatientens liv men också att hålla i åtanke värdet i att detta liv har en rimlig livskvalitet.

#### **FÖRNYAT INTRESSE**

Denna typ av resonemang har lett till ett förnyat intresse för funktionsbevarande neurokirurgiska hjälptechniker. Ett exempel på en sådan teknik är den funktionella magnetkameraundersökningen, med vars hjälp det dels är möjligt att skapa ungefärliga kartor över såväl funktionella cerebrala nätverk som den individspecifika lokaliseringen av exempelvis tal eller motorik. Andra exempel är transkraniell magnetisk stimulering och användning av motoriska stimulerings-potentialer.

Den enklaste, äldsta och samtidigt mest exakta av dessa tekniker är dock att helt enkelt neurologiskt och neuropsykologiskt testa och kartlägga patientens cerebrala funktioner under pågående operation. Så kallad "vakenkirurgi".

Det i grunden enkla i att inte ha neurokirurgiska patienter sövda illustreras av Bengt Ljunggren som beskriver hur en av de första hjärntumör-operationerna i Sverige kom att bli vakenkirurgisk, närmast av en slump. Detta ska ha skett

på Serafimerlasarettet i Stockholm 1922 då en ung Herbert Olivecrona opererade ett akustikusneurinom på sin andra neurokirurgiska patient, med denne liggande med ansiktet mot golvet. Den så kallade "dropparen" (som ansvarade för att hålla patienten sövd genom att droppa eter på patientens mask) kom enligt beskrivningen att placeras under operationsbordet och där bli så påverkad av eterångorna att han somnade trots att narkosen knappast hade någon effekt alls på patienten. Det enklaste bedömdes i denna situation vara att släpa undan dropparen och fortsätta operationen, som ska ha tagit 6 timmar, i lokalbedövning. Detta ska ha bidragit till att lokalbedövning i början av 1900-talet blev vanligt som enda anestesi vid de neurokirurgiska operationerna på Serafimerlasarettet<sup>6</sup>. Möjligheten att operera på detta sätt såväl då som nu har naturligtvis sin grund i det faktum att hjärnan till skillnad från hjärnhinnor och skalp helt saknar känsel.

#### **KARTLADE HJÄRNANS FUNKTION**

Även om metoden senare, i takt med att narkosteknikerna förfinades, kom att överges av de som arbetade inom gliomkirurgins mittfåra kom flera internationella centra med framförallt epilepsikirurgisk inriktning och senare även

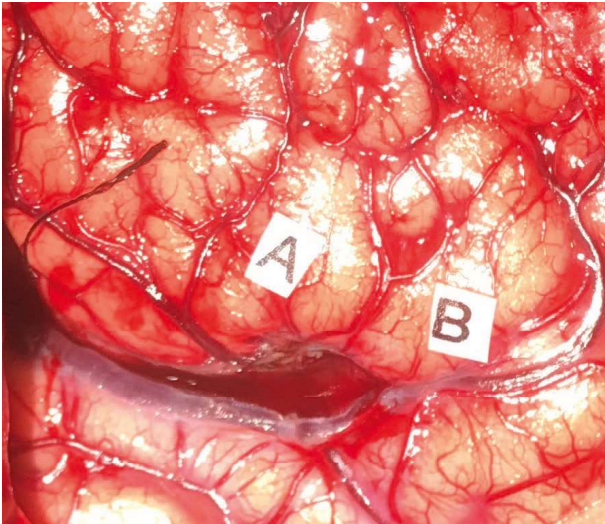


Bild 1. Kortikal kartläggning av patient med långträdig insulär tumör på vänster sida. Lapparna med bokstäver markerar områden i anslutning till pars triangularis i vänster gyrus frontalis inferior där direkt kortikal stimulering slagit ut talförmåga på patienten. Under dessa ses den öppnade fissura Sylvii.

med neuro-onkologisk inriktning att fortsatt använda denna teknik. Att metoden på sikt överlevde berodde inte på dess anesthesiologiska smidighet utan att den möjliggjorde en tämligen exakt kartläggning av hjärnans funktioner i kombination med övervakning av neurologisk funktion under resektion. Direkt kortikal stimulering på vaken patient hade använts kliniskt och vetenskapligt redan av tidiga neurokirurger som Harvey Cushing och kom att vidareutvecklas av bland andra Wilder Penfield och Herbert Jasper vid

Montreal Neurological Institute för användning vid epilepsikirurgi<sup>7</sup>. Principen är helt enkelt att monopolar eller bipolar stimulering av hjärnans yta normalt antingen orsakar aktivitet eller sensationer (såsom exempelvis frivillig eller ofrivillig rörelse av en kroppsdel) eller slår ut aktivitet (såsom till exempel tal – Bild 1). Liknande principer kan användas även för stimulering av djupa vitbanesystem. Under 30- och 40-talen kom en viktig användning av denna teknik, inte minst i Montreal, att bli neurovetenskaplig kartläggning av den ”typiska” hjärnans funktion. Ett annat och kanske än viktigare användningsområde var dock kartläggningen av den enskilda patientens funktion i samband med epilepsikirurgisk behandling. Eftersom lokalisering av funktioner dels kan variera mellan individer dels också påverkas av exempelvis gliomsjukdomen har denna logik alltså under de senaste tre decennierna gradvis vunnit alltmer mark i neuroonkologiska sammanhang<sup>8</sup>.

### LINKÖPING FÖRST

I Sverige åter-introducerades metoden inom gliomkirurgisk verksamhet i Linköping 2007<sup>9</sup>. Under det senaste decenniet har det därifrån, i överensstämmelse med den internationella trenden inom området, spridits till de flesta av landets neurokirurgiska centra (Bild 2).

På Norrlands universitetssjukhus i Umeå kom vi efter erfarenhetsutbyte med i första hand Universitetssjukhuset i Linköping men också de epilepsikirurgiska och gliomkirurgiska verksamheterna på University Medical Center (UMC) i Utrecht i Nederländerna, att inkorporera tekniken i vår gliomkirurgiska arsenal 2015. Idag genomförs vid vår klinik ett tiotal vakenkirurgiska tumör-resektioner om året

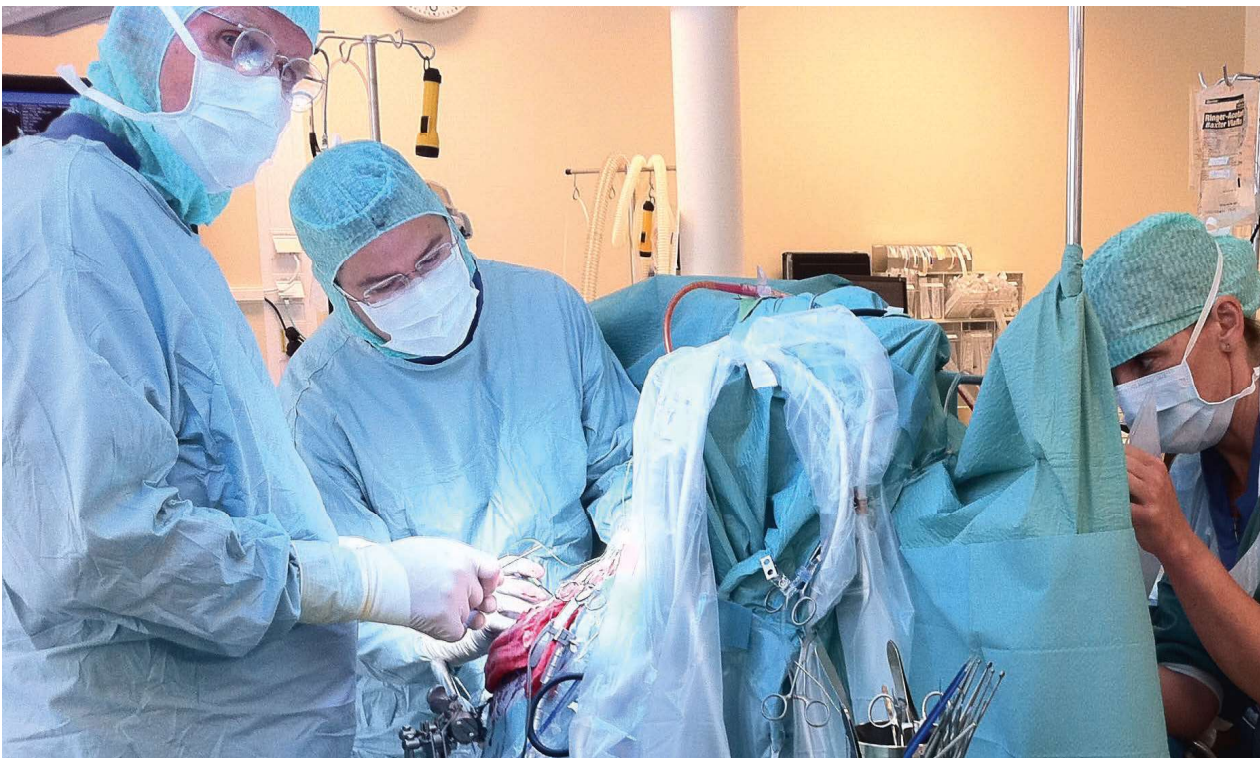


Bild 2. Neurokirurgerna Sverre Boström och Peter Milos genomför en vakenkraniotomi på Universitetssjukhuset i Linköping 2012. Foto: Rickard L Sjöberg och Tommy Bergenheim.

Den enda CDK4 & 6-hämmaren med kontinuerlig dosering<sup>1,2</sup>

# VERZENIOS GER EN SIGNIFIKANT\* FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

i kombination med fulvestrant vid behandling av patienter med HR+, HER2- lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare mottagit endokrin behandling jämfört med placebo plus fulvestrant<sup>1,3</sup>

\*Verzenios i kombination med fulvestrant visade en förlängd överlevnad med 9,4 månader med en medianöverlevnad om 46,7 månader jämfört med 37,3 månader för placebo plus fulvestrant (HR=0.757; 95% konfidensintervall, 0,606-0,945; P=.01)

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Verzenios (abemaciclib)** L01XE50, Proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg **Indikationer:** Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-01-17 **För ytterligare information och priser se** [www.fass.se](http://www.fass.se) Rx F Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, [www.lilly.se](http://www.lilly.se)

1. Verzenios (abemaciclib) Produktresumé, [www.fass.se](http://www.fass.se) 2. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21:25:1-9. 3. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

som en förstärkt del av den reguljära gliomkirurgin. Metodens effektivitet i form av ökad överlevnad återstår att visa i randomiserade kliniska prövningar. De effekter som kunnat påvisas i retrospektiva studier är positiva men begränsade och något svårtolkade. Som ofta är fallet inom kirurgisk verksamhet har dock den praktiska kirurgisk-kliniska erfarenheten vägt tungt i den trend mot ökat användande av vakenkirurgi som ses världen över. Möjligheten att med hjälp av denna metod stärka kirurgens förmåga att korrekt bedöma när en resektion bör avslutas innan makroskopisk radikalitet uppnåtts, såväl som när det är möjligt att driva en resektion i lite längre riktning mot full radikalitet blir helt enkelt snabbt svår att avstå ifrån för centra som vill hålla högsta kvalitet i sin verksamhet.

” **Som ofta är fallet inom kirurgisk verksamhet har dock den praktiska kirurgisk-kliniska erfarenheten vägt tungt i den trend mot ökat användande av vakenkirurgi som ses världen över.**

### MÖJLIGHET ATT MONITORERA

I Umeå har vi upplevt metoden som särskilt värdefull vid operation av tumörer av lägre grad i anslutning till områden med funktion som brukar betraktas som elokvent. Särskilt gäller detta resektioner av gliom i anslutning till misstänkt språkbärande områden och i insula. Tekniken har för oss också gjort resektioner av tumörer som involverar ansiktets primära motorkortex möjlig. Detta då man under operationen kan monitorera och i högre utsträckning än vad som annars skulle ha varit möjligt säkerställa att resektionen inte leder till oacceptabel påverkan på ansiktsmotorik eller tal. Vid vissa centra, som exempelvis Hugue Duffaus Montpellier, betonas dock på goda grunder att tekniken är potentiellt användbar vid i princip all kirurgi av gliacellstumörer med misstänkt lägre och högre grad.

Den exakta metoden genom vilka vakenkirurgiska ingrepp genomförs varierar i världen. I Sverige har naturligtvis rutinerna kommit att präglas av att metoden introducerats och spridits via Linköping och genom ett kontinuerligt erfarenhetsutbyte och samarbete mellan centra, men variationer finns även här. I Umeå genomförs operationen idag normalt med patienten sövd under en inledande fas där skalle och dura öppnas. Under denna fas genomförs också ofta en enkel förberedande neurofysiologisk test-stimulering av motorisk funktion i kartläggningssyfte och om den kirurgiska approachen är transsylviär (framförallt vid kirurgi i insula), öppnas också fissa Sylvii med patienten sövd. Under denna fas görs också en första preliminär definition av tumörområdet med neuronavigation och ultra-

ljud. Duran återförslutes därefter tillfälligt och patienten väckes innan vaken kortikal stimulering, i samarbete med neurofysiologiskt team genomförs, följt av tumörresektion.

Patienten ligger under operationen fastspänd i trepunktsstöd i en position som i samarbete med undersköterska, narkosköterska, operationssjuksköterska och kirurg normalt utprovats tillsammans med patienten eftermiddagen före ingreppet. Skalpblockad kompletterar lokalbedövningen i incisionsområdet och en låg dos av den adrenalinhämmande alfa-2-agonisten dexmedetomidin ges ofta under den vakna fasen. Då operationen avslutas gör vi det idag oftast i lättare sedering utan larynxmask eller reintubation.

### ÖVERVAKNING GENOM SAMTAL

I Umeå sker sedan 2016 övervakning och neurologisk testning under den vakna fasen av operationen av en för ändamålet särskilt rekryterad neuropsykolog, som utöver riktad neurologisk och neurokognitiv testning också brukar övervaka patienten genom att helt enkelt intervjua och samtala om patientens liv, uppväxt och intressen. Den period under en neurokirurgisk operation då en patient behöver och orkar vara vaken ligger enligt vår erfarenhet oftast kring 2–3 timmar. Under denna tid bör alltså helst merparten av de känsliga delarna av tumörresektionen ha klarats av, såväl som den föregående kortikala kartläggningen med elektrisk stimulering som genomförs med bipolär eller monopolär stimuleringspenna. När det gäller psykologiska test arbetar vår neuropsykolog Mattias Stålnacke, som också är doktorand vid Umeå universitet, idag bland annat med att ta fram och utprova ett lämpligt, robust och för sammanhanget anpassat neuropsykologiskt testbatteri. I nuläget utgör dock enkel objektsbenämning och så kallat Stroop-test av exekutiv funktion, i kombination med enkla bedside-tester av motorisk funktion testningens kärna.

Ett utvecklingsprojekt i samband med medicintekniska avdelningen har hos oss också fokuserat på att ta fram för sammanhanget särskilt anpassade elektroniska bildskärmar via vilka testningen kan genomföras. Lösningen med en neuropsykolog som ansvarig för patientkontakt och testning under operationen är densamma som länge funnits och förespråkats av bland annat Utrecht och Montpellier och som torde bli allt vanligare såväl i Sverige som internationellt även om andra lösningar (till exempel logoped, narkosköterska, neurokirurg, eller biomedicinsk analytiker) förekommer.

Det tidsspänn under vilket vi har funnit det praktiskt rimligt att hålla patienten vaken innebär en viss tidspress under operationen. Trots detta överstiger tiden med vaken patient naturligtvis med god marginal längden för det normala kliniska patientmötet. En trevlig bieffekt av de samtal som förs mellan neuropsykolog och patient mellan testsituationerna under denna tid är att de ger en djupare inblick i det universum varje patients liv är, än vad som annars normalt hinns med i modern sjukvård.

### FASCINERANDE SAMBAND

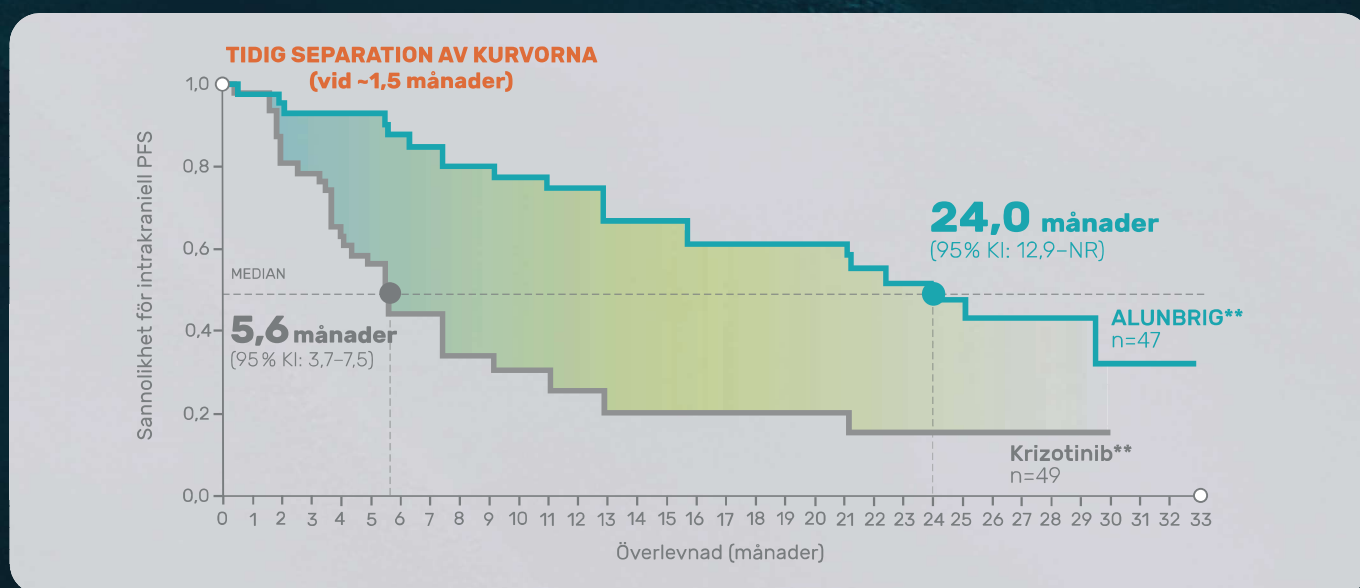
Hjärnan som fenomen, begrepp och forskningsobjekt har ju under senare år kommit att spela en alltmer, närmast me-

NY INDIKATION! FÖRSTA LINJENS BEHANDLING FÖR ALK+ PATIENTER MED AVANCERAD NSCLC<sup>1</sup>

## ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

# 69% RISKREDUKTION FÖR INTRAKRANIELL PROGRESSION ELLER DÖD VS KRIZOTINIB HOS PATIENTER MED HJÄRNMETASTASER VID BASELINE<sup>1,2</sup>

- Resultat från subgruppsanalys från ALTA 1L
- HR= 0,31 (95% KI: 0,17-0,56) p< 0,0001<sup>1,2\*</sup>
- Antal patienter med inträffade händelser (intrakraniella) för Alunbrig, n= 21 och krizotinib n= 32, p<0, 0001<sup>1,2</sup>



○ Primärt effektmått (BIRC\*) – PFS mån (95% KI): Alunbrig (n=137) 24 mån (18,5; NR) vs krizotinib (n=138) 11 mån (9,2; 12,9), p<0,0001.

\*BIRC-assessed, Blinded Independent Review Committee. Intrakraniell progressionsfri överlevnad (PFS) definierades som radiologisk progression, eller död, eller en händelse som krävde strålbehandling av hjärnan.<sup>2</sup> \*\*Alunbrig doserades 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod med 90 mg en gång dagligen, krizotinib doserades två gånger dagligen med 250 mg. KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; NR, not reached.

**Referenser:** 1. ALUNBRIG produktresumé. 2. Camidge DR, et al. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

**Alunbrig® (brigatinib)** filmdragerad tablett, L01XE43, Rx, F. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig® finns i tre styrkor som innehåller 30mg, 90mg och 180mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig® är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **ADMINISTRATION:** Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig® kan tas med eller utan föda. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig®. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1-2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig® var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig®. **FÖRPACKNING:** Alunbrig® 30 mg, 90 mg samt 180 mg tillhandahålls i blisterförpackning om 28 filmdragerade tabletter. Alunbrig® finns tillgängligt som startförpackning: Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller: Alunbrig® 90 mg: 1 blisterkarta med 7 filmdragerade tabletter samt Alunbrig® 180 mg: 3 blisterkartor med 21 filmdragerade tabletter. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår för 1 linjens behandling. Ingår i läkemedelsförmånen from 14 december 2018 som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se [www.fass.se](http://www.fass.se). Texten är baserad på produktresumé: 1 april 2020. Ombud i Sverige för innehavaren av godkännandet för försäljning: Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 6 tr, 111 20 Stockholm, [www.takeda.se](http://www.takeda.se).



ONCOLOGY

Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.



tafysisk roll i mänsklighetens eviga arbete med att förstå sig själv. Med tanke på detta kan det ofta finnas anledning att fascineras över hur förhållandevis grovhugget praktiska gliomkirurgiska operationer kan te sig. Att som kirurg arbeta med detta prosaiska hanterande av hjärnvävnad och tumörvävnad samtidigt som man fascineras av patientens berättelse om sitt liv och sina tankar sätter onekligen den filosofiska debatten om relationen mellan kropp och själ i en intressant belysning. Ett exempel på en situation där denna lite halsbrytande filosofiska dimension av vakenkirurgin blivit särskilt tydlig och uppmärksammas utanför operationssalen under senare år, är det filmklipp den professionella operasångaren Ambrož Bajec-Lapajne lagt upp på Youtube (Fig 4). I klippet visas en film han tagit av sig själv sjungandes till pianoackompanjemang medan han 2015 opererades vaket av neurokirurgen Pierre Robe, i Utrecht. Det medicinska syftet med detta är naturligtvis i grunden en individuellt anpassad neurofunktionell testning och monitorering av det slag som vi även exempelvis hos oss i Umeå försöker arbeta mot.

” **En trevlig bieffekt av de samtal som förs mellan neuropsykolog och patient mellan testsituationerna under denna tid är att de ger en djupare inblick i det universum varje patients liv är, än vad som annars normalt hinns med i modern sjukvård.**

I slutändan handlar dock naturligtvis användningen av vakenkirurgisk teknik inte om att skapa upplevelser som inbjuder till filosofiska spekulationer eller spännande filmer, utan om att driva behandlingen av maligna gliom framåt. Målet med metodens introduktion i Sverige torde vara att låta det gliomkirurgiska fältet röra sig mot en situation där man helt enkelt opererar fler patienter och gör detta på ett säkrare sätt. Där man kanske tidigare alltför ofta med hänvisning till begreppet elokvent kortex undvikit att använda kirurgi i behandling av maligna gliom öppnar denna teknik nu nya dörrar.

Förhoppningen idag är därmed alltså att vi med vakenkirurgin och andra funktionsbevarande neurokirurgiska

hjälp tekniker i ryggen allt oftare ska kunna lämna frågan om en tumör ser ut att ligga i eller i anslutning till vad som enligt anatomiböckerna brukar definieras som eloquent kortex. Istället går vi mot individbaserade funktionella hjärnkartor och mot individbaserade bedömningar av vad som är att betrakta som elokvent kortex för den enskilda patienten.

#### REFERENSER:

1. Spetzler, R.F. & Martin, N. (1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65:476-483'
2. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009 Sep;65(3):463-9
3. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhhyar F, Yarascavitch B, Algird A, Kachur E, Cenic A, Sharieff W, Klurfan P, Gunnarsson T, Ajani O, Reddy K, Singh SK, Murty NK. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2015 Jun;17(6):868-81. doi: 10.1093/neuonc/nou349
4. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012 Nov 14;308(18):1881-8
5. Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Feb;122:83-91.
6. Ljunggren B. Herbert Olivecrona: Founder of Swedish neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 78: 142-149.
7. PMID: 8416233 Penfield W & Jasper H. 1954 *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown, Boston
8. Berger MS, Ojemann GA. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992;58(1-4):153-61. doi: 10.1159/000098989.
9. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2559-65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818..
10. Milos P, Metcalf K, Vigren P, Lindehammar H, Nilsson M, Boström S. Vakenkirurgi vid låggradiga gliom rekommenderas: Goda resultat av 7 års erfarenheter i Linköping. *Läkartidningen*, 2016, 113, D4F1

RICKARD L SJÖBERG, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE I NEUROKIRURGI VID UMEÅ UNIVERSITET OCH NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, RICKARD.SJOBERG@UMU.SE

