

Aus der  
Neurochirurgien Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

**Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kognitiver  
Funktionen bei erwachsenen Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II  
Gliomen: Erstmals vor und nach Therapie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Barbara Leroch  
aus  
Augsburg  
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz.. Dr. med. Wilhelm Friedrich Kreth  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt  
Prof. Dr. P. Kröling  
Prof. Dr. U. Mitzdorf  
Prof. Dr. D. Hölzel  
Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Maximilian Ruge  
Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt  
Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2006

# GLIEDERUNG

<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2 Methodik</b>	<b>11</b>
2.1 Studienpopulation	11
2.1.1 Einschlusskriterien	11
2.1.2 Ausschlusskriterien	11
2.2 Diagnostik	12
2.2.1 Neuroradiologische Bildgebung	12
2.2.2 Zusätzliche neuroradiologische Diagnostik	12
2.2.3 Stereotaktische Biopsie, Technik, Histopathologie	13
2.2.4 Rationale für unterschiedliche Therapieentscheidungen	14
2.3 Therapiestrategien	16
2.3.1 Interstitielle Jod-125 Radiochirurgie	16
2.3.2 Mikrochirurgische Resektion, (Neuronavigation, Wachzustand)	20
2.3.3 Kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Therapie	21
2.3.4 Invasivität und therapeutisches Risiko	22
2.4 Untersuchungsablauf	22
2.4.1 Initiale Untersuchung	23
2.4.2 Posttherapeutische Untersuchung	24

2.5 Neuropsychologische Datenerhebung _____	25
2.5.1 Messverfahren _____	25
2.5.1.1 Lebensqualitätsscores _____	25
2.5.1.2 Neuropsychologische Testinstrumente _____	27
2.5.1.3 Bewertung der Ergebnisse der Messinstrumente _____	28
2.6 Statistik/Gruppenvergleich _____	29
<b>3 Ergebnisse</b> _____	<b>30</b>
3.1 Befunde vor Therapie _____	30
3.1.1 Klinischer Status und Anfallssymptomatik _____	30
3.1.2 Soziale Anamnese _____	31
3.1.3 Bildgebung _____	31
3.1.4 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Epilepsie _____	32
3.1.5 Neuropsychologische Evaluation; Patientenpopulation _____	34
3.1.6 Ergebnisse der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung _____	34
3.1.7 Ergebnisse Münchner verbale Gedächtnistest _____	34
3.1.8 Ergebnisse SF 36 Health Survey _____	35
3.1.9 Ergebnisse EORTC-QOL-C30 mit Brain Modul _____	36
3,1,10 Ergebnisse für das Beck-Depressions-Inventar (BDI) _____	37
3.1.11 Gruppenanalyse zwischen klinisch-neurologischen und epidemiologischen Parametern mit kognitiver Funktion, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Depression _____	38
3.2 Behandlung _____	40

3.2.1 Chirurgische Radikalität und Komplikationen der Therapie _____	40
3.2.2 Dynamik der Aufmerksamkeitstestung nach Therapie _____	41
3.3 Befunde nach drei Monaten _____	42
3.3.1 Patientenpopulation die das 3 Monatsintervall durchlaufen _____	42
3.3.2 Klinische Befunde im 3 Monatsintervall _____	42
3.3.3 Neuropsychologische Befunde im 3 Monatsintervall _____	42
3.3.4 Gruppenanalyse nach 3 Monaten _____	43
3.4 Befunde nach 6 Monaten _____	44
3.4.1 Patientenpopulation die das 6 Monatsintervall durchlaufen _____	44
3.4.2 Klinische Befunde im 6 Monatsintervall _____	44
3.5 Befunde nach 1 Jahr _____	45
3.5.1 Patientenpopulation _____	45
3.5.2 Klinische Befunde im 12 Monatsintervall _____	45
3.5.3 Neuropsychologische Befunde im 12 Monatsintervall _____	47
3.5.4 Gruppenanalyse nach einem Jahr _____	50
3.6 Überleben, Progressionsfreies Intervall, Malignisierungsrate _____	51
<b>4. Diskussion</b> _____	<b>51</b>
4.1 Interstitielle Radiochirurgie _____	53
4.2 Invasivität und Komplikationen der Therapie _____	54
4.3 Epilepsie vor und nach Therapie _____	56
4.4 Neurokognitive Funktionen und Lebensqualität _____	57

4.4.1 Neurokognitive Funktionen _____	58
4.4.2 Lebensqualität _____	61
4.5 Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität _____	63
4.6 Vergleich: Objektive Bewertung und Selbsteinschätzung kognitiver Funktionen	63
4.7 Literaturvergleich _____	64
4.8 Einfluss von Epilepsie, antikonvulsiver Medikation auf klinische neuropsychologische und Lebensqualitätsparameter _____	65
4.9 KPS, neurokognitive Funktion und Lebensqualität _____	66
4.10 Schlussfolgerungen _____	68
<b>5 Zusammenfassung _____</b>	<b>68</b>
<b>6 Literaturverzeichnis _____</b>	<b>70</b>
<b>7 Danksagung _____</b>	<b>79</b>
<b>8 Lebenslauf _____</b>	<b>80</b>

# **Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kognitiver Funktionen bei erwachsenen Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II Gliomen: Erstmals vor und nach Therapie**

## **1. Einleitung**

Niedermaligne oder niedergradige (WHO) World Health Organisation (Zülch, 1979) Grad II Astrozytome sind hirneigene Tumore astrozytären Ursprungs und tendieren dazu, diffus in das umgebende Hirngewebe zu infiltrieren. Sie machen insgesamt einen Anteil von 10-15% aller hirneigenen Tumore Erwachsener aus, und treten bevorzugt in der zweiten bis vierten Lebensdekade auf (Kaba et Kyritsis, 1997; DeAngelis, 2001). Der Median der Altersverteilung liegt bei 35 Jahre. Diese Neoplasien haben die Neigung, eine Progression zu einem höhermalignen Phänotyp (maligne Transformation) zu durchlaufen.

Von den Astrozytomen sind die Oligodendrogliome und Oligoastrozytome abzugrenzen, sie treten mit einer Inzidenz von 5-10% aller Gliome auf (Kaba et Kyritsis, 1997), mit einem Inzidenzmaximum in der fünften und sechsten Dekade (Median der Altersverteilung: 43 Jahre). Ihnen zu Eigen ist der oligodendrogliale Ursprung, und histologisch das Honigwabenmuster. Das Oligoastrozytom ist durch das Nebeneinander einer astroglialen und oligodendroglialen Komponente gekennzeichnet. Der astrogliale Anteil an neoplastischen Zellen sollte zwischen 25 und 50% betragen.

Prinzipiell können sich WHO Grad II Gliome überall im Gehirn entwickeln. Astrozytome und Oligoastrozytome kommen am häufigsten im Bereich der Großhirnlappen vor. Oligodendrogliome wachsen bevorzugt in der weißen Substanz und im Kortex der Großhirnhemisphäre, wobei das Frontalhirn in 50-60% der Fälle involviert ist.

Supratentorielle niedriggradige Gliome nach WHO Grad II (nach P. Kleihues und K. Webster Cavenee, 2000) stellen klinisch und biologisch eine heterogene

Tumorentität dar. Der Verlauf der Erkrankung wird von therapieunabhängigen Faktoren beeinflusst, und ist im Einzelfall sehr unterschiedlich. Zu den prognostischen Faktoren zählen Alter der Patienten, klinisch-neurologischer Score präoperativ, Tumorgöße und Kontrastmittelaufnahme in der Computertomographie (CT) bzw. in der Magnetresonanztomographie (MRT) (Kreth et al., 1997; Baumann et al., 1999).

Als günstig zu werten sind ein Alter < 40 Jahre, minimales oder fehlendes neurologisches Defizit präoperativ, fehlende Kontrastmittelaufnahme im MRT/CT und ein kleines Tumolvolumen (Tumordurchmesser < 4cm) (Piepmeier J.M., 1987; North et al., 1990; Loiseau et al., 1995; Sceratti et al., 1996; Kreth et al., 1997; Baumann et al., 1999). Je nach prognostischem präoperativen Profil liegen die 5-Jahresüberlebensraten zwischen maximal 85% und minimal 15%. Das Ereignis der malignen Transformation stellt den entscheidenden Wendepunkt der Erkrankung in Hinblick auf die Prognose dar. So liegt das geschätzte Risiko für eine maligne Transformation für eine Gesamtpopulation von Patienten mit Astrozytomen und Oligoastrozytomen 5 Jahre nach Therapie im Bereich von 30-35%. Risikofaktoren für eine Malignisierung sind ein Alter > 40 Jahre, ein großes Tumolvolumen (Durchmesser > 4 cm) und eine fokale intratumorale Kontrastmittelaufnahme. (Vecht et al., 1993; Kreth et al., 1997; Shafqat et al. 1999).

Als Leitsymptom von Patienten mit niedriggradigen Gliomen finden sich in 70% aller Fälle epileptische Anfälle. Neurologische Defizite wie Lähmungen, Sprachstörungen (z.B. motorische, sensorische Aphasien) und Sehstörungen (z.B. Doppelbilder, Gesichtsfelddefekte) sind wesentlich seltener. Sie machen im gesamten 20% der Symptome aus. Sehr selten sind Hirndruckzeichen (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Stauungspapille) zu beobachten.

Die therapeutischen Möglichkeiten von niedriggradigen Astrozytomen und Oligodendrogliomen sind vielfältig und führen überraschenderweise zu sehr ähnlichen Überlebensraten. Sie umfassen die mikrochirurgische Tumoresektion, die perkutane Radiotherapie (als Felderbestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie), die externe Radiochirurgie (Linac-Radiochirurgie, Gamma-Knife Radiochirurgie), „wait and see“, Chemotherapie (PVC), und die interstitielle Radiochirurgie mit stereotaktischer intratumoraler Implantation von Radionukliden (zum Beispiel Jod-

125) die einzeln oder in Kombination, zum Einsatz kommen. Eine kurative Behandlung ist in der Regel aufgrund der diffusen Infiltration des Tumors in das umgebende Hirngewebe nicht möglich (Laws et al., 1984; Leibel et al., 1987; Morantz et al., 1987; Cohadon F., 1990; McCormack et al., 1992; Mirabell et al., 1993).

Therapieeffekte wurden bisher in fast allen retrospektiven und prospektiven Studien über die Überlebenszeit evaluiert. (J.T. Fazekas, 1977; Müller et al., 1977; Steiger et al., 1990; Vertosick et al., 1991; McCormack et al., 1992; Philippon et al., 1993; Firsching et al., 1994; Janny et al., 1994; Loiseau et al., 1995; Ch.B.Ostertag, 1995; Pascual-Castroviejo et al., 1996; Schuurman et al., 1997; Peraud et al., 1998). Über das progressionsfreie Intervall ist nur ausnahmsweise berichtet worden (Berger et al., 1994; Karim et al., 1996). Der Einfluss des Tumors selbst und der Therapie auf die Lebensqualität des Patient ist bisher nicht im Rahmen einer longitudinalen Analyse berichtet worden. Praeliminäre retrospektiv oder prospektiv durchgeführte Querschnittsanalysen in Hinblick auf Lebensqualität und neuropsychologische Funktionen haben teilweise über erhebliche Einschränkungen und Defizite berichtet. Bei den Patienten zeigten sich signifikante Verschlechterungen in Bezug auf Gedächtnis, Konzentration und sprachlichen Fähigkeiten. Ebenso auffällig war ein hohes Maß an Schläfrigkeit, Ermüdbarkeit, Depressionen und Angstzuständen. Es zeigte sich eine Divergenz zwischen dem neuropsychologischen Score und dem klinischen Score der Patienten, wobei der KPS (Karnofsky Performance Status) im Mittel bei 85 lag (M.J.B. Taphoorn et al., 1994; G.M. Kiebert et al., 1998, J.C. Reijneveld et al., 2001). Kleine Studienpopulationen, fehlende Adjustierung der Analyse in Hinblick auf durchgeführte Therapieeffekte und unterschiedliche Zeitpunkte der Datenerhebung nach Therapie schränken die Aussagekraft dieser Studien ein. So bleibt unklar, ob Patienten durch Therapie in Hinblick auf Lebensqualität und neuropsychologische Funktionen profitieren oder sogar zusätzliche Defizite erleiden.

Aufgrund der vergleichbaren Effektivität unterschiedlicher therapeutischer Optionen in Hinblick auf das Überleben kommt zunehmend der Bewertung von Invasivität, therapeutischem Risiko und dem Einfluss der Behandlung auf Lebensqualität und neuropsychologische Funktionen eine entscheidende Rolle für rationale Therapieentscheidungen zu.

Der Einfluss des Tumors und der Therapie auf kognitive Leistung und Lebensqualität kann nur valide im Rahmen einer prospektiv durchgeführten Längsschnittanalyse (Einfluss des Tumores vor und nach Therapie) untersucht werden.

Ziel der vorliegenden prospektiven longitudinalen Pilotstudie war es daher, Lebensqualität und neurokognitive Funktionen vor jeglicher invasiven Diagnostik/Therapie als Referenzpunkt zu evaluieren, und den Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und neurokognitiver Funktionen der Patienten nach Seed-Implantation, konventioneller mikrochirurgischer Resektion und kombinierter Therapie (Seed-Implantation + mikrochirurgischer Resektion) zu betrachten.

Insbesondere wurden folgende Fragen untersucht:

1. Sind die in dieser Studie ausgewählten neuropsychologischen Tests in der klinischen Praxis anwendbar und für den Patienten zumutbar?
2. Unter welchen Einschränkungen der Lebensqualität und der neurokognitiven Funktion leiden erwachsene Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II Gliomen bereits vor Therapie?
3. Welchen Einfluss haben Tumorlokalisation, Tumorlateralität, Tumorgroße, Anfallsfrequenz, Anfallsmedikation, antiödematöse Medikation, Alter, soziales Umfeld und Geschlecht auf Lebensqualität und neurokognitive Funktion?
3. Welchen Einfluss hat die interstitielle Radiochirurgie, mikrochirurgische Resektion, Kombinationsbehandlung und die alleinige Observation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, neuropsychologischen Funktionen und klinisch-neurologische Scores?
4. Inwieweit korrelieren Einschätzungen mittels klinischer Scores (KPS) mit den Ergebnissen der Neuropsychologischen Untersuchung und der von dem Patienten selbst eingeschätzten Lebensqualität?

## **2 Methodik**

### **2.1 Studienpopulation**

Bei allen erwachsenen Patienten, bei denen kernspintomographisch der Verdacht auf ein niedriggradiges Gliom besteht, wird eine initiale detaillierte klinische, neuropsychologische und Lebensqualitätsanalyse durchgeführt und in Abstimmung mit dem Patienten/der Patientin ein differenziertes Behandlungskonzept eingeleitet. Bei Patienten, die nicht primär mikrochirurgisch behandelt werden, wird zur Diagnosesicherung zunächst eine stereotaktische Biopsie durchgeführt.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

- 1) Patienten (m/w) > oder = 18 Jahre alt
- 2) Klinisch-neurologischer Score (Karnofsky Performance Score, KPS) zwischen 70 und 100
- 3) Supratentorielle histologisch gesicherte niedriggradige Gliome WHO Grad II, unabhängig von Größe und Lateralität
- 4) Der Tumor sollte aufgrund seiner Abgrenzbarkeit, seiner Größe und Lokalisation für ein lokales Behandlungskonzept geeignet sein (Mikrochirurgie, primäre interstitielle Radiochirurgie oder kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Behandlung).

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

- 1) Patienten jünger 18 Jahre
- 2) Klinischer Score (KPS) prätherapeutisch < 70
- 3) Histologisch gesicherte Gliome WHO Grad I, III, und IV
- 4) Patienten unter Psychopharmakotherapie, oder mit psychiatrischer Vorerkrankung
- 5) Patienten welche mit Chemotherapie, perkutaner Strahlentherapie oder

Radiochirurgie (Linac, Gamma-Gnife) behandelt werden.

- 6) Patienten mit ausgeprägter sensorischer und/oder motorischer Aphasie.
- 7) Patienten mit Tumorrezidiven, oder bereits behandelten Gliomen WHO Grad II.
- 8) Schwangere Patienten
- 9) Infratentorielle Tumorlokalisation

## **2.2 Diagnostik:**

### **2.2.1 Neuroradiologische Bildgebung**

Als allgemeine praetherapeutische Bildgebung werden von jedem Patienten magnetresonanztomographische Bilder (MRT) in T1- (nativ und nach intravenöser Gabe von Gadolinium), T2-Gewichtung und Flairsequenz in sagittaler, koronarer und axialer Ebene angefertigt, und digital gespeichert.

Auf der Basis dieser Bilddaten erfolgt die Bestimmung von Tumorlokalisation (frontal, temporal, parietal, Inselregion, occipital, Stammganglien), Mittellinienverlagerung, Lateralität (links oder rechts), KM-Aufnahme, Abgrenzbarkeit der Läsion (zirkumskript vs diffus), Tumorgröße und Volumen. Decken sich die Areale im T1- und T2-gewichteten Bild, kann man von einer weitgehend zirkumskripten Läsion ausgehen, insbesondere, wenn scharfe Ränder vorliegen. Geht die Ausbreitung im T2-gewichteten Bild weit über das in der T1-gewichteten Darstellung erkennbare hinaus und sind dabei auch noch die Ränder unscharf begrenzt, so liegt ein diffuses Tumorwachstum vor.

### **2.2.2 Zusätzliche neuroradiologische Diagnostik**

Zur Planung von stereotaktischer Biopsie und interstitieller Radiochirurgie (Zielpunktberechnung und dreidimensionale Bestrahlungsplanung nach Fusionierung mit dem im stereotaktischen Rahmen durchgeführten CT) sind ein Navigations-MR (T2-Gewichtung) erforderlich.

Funktionelle MRT Aufnahmen werden bei Patienten mit Läsionen im Bereich der

Sprachregion oder der Bewegungsfelder durchgeführt.

Im Falle einer mikrochirurgischen Resektion erfolgt am Vortag der Operation eine CT mit Markerapplikationen am Patienten für die intraoperative Neuronavigation.

### **2.2.3 Stereotaktische Biopsie**

*Technik der stereotaktischen Biopsie:* Zur Diagnosesicherung und zur Planung des Gesamttherapiekonzeptes wird in der Regel eine CT-gesteuerte stereotaktische Biopsie durchgeführt.

Die stereotaktische Biopsie wird immer von einem Neurochirurgen als Serienbiopsie durchgeführt. Als stereotaktisches System wird der Riechert – Mundinger – Ring verwendet. Der Eingriff wird fast ausschließlich in Lokalanästhesie ausgeführt, nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten, oder mangelnde Kooperationsfähigkeit erfolgt der Eingriff in Vollnarkose (Intubationsnarkose). Zunächst wird nach invasiver Fixierung des stereotaktischen Rahmens ein CT mit Kontrastmittel erstellt. Mit Hilfe des CT-Datensatzes kann man millimetergenau einen beliebigen Punkt innerhalb des Gehirns berechnen. Hierzu dient der fixierte stereotaktische Rahmen als Referenz für die Zielpunktberechnung. Zur Verbesserung der anatomischen Auflösung und genaueren Abgrenzbarkeit des Tumors wird das stereotaktische CT mit dem praeoperativ angefertigten Kernspintomogramm (T2-Gewichtung) über ein installiertes Softwareprogramm (Target, Brain Lab) automatisch fusioniert. Somit kann die hohe physikalische Genauigkeit des CT mit der hohen Abbildungsgenauigkeit des MRT verknüpft werden. Die Operation wird zunächst an der Workstation (dreidimensionale Eingriffsplanung) simuliert: Durch millimetergenaue Festlegung eines geeigneten Eintrittspunktes und Zielpunktes (x,y,z Koordinaten) wird die Definition einer „BESSTEN“ Trajektorie versucht, die zum einen die repräsentative Analyse des Tumors erlaubt und zum anderen nicht mit sensiblen Strukturen (innere Liquorräume, Sulci, Gefäße, eloquente Areale) interferiert. Die Biopsie selbst erfolgt über ein 6 mm großes Bohrloch unter Einsatz von Mikrofaßzangen in Form einer Serienbiopsie, die Entnahme von einzelnen Proben erfolgt hierbei an genau definierten Punkten der Trajektorie, um eine repräsentative Analyse der Läsion zu ermöglichen.

*Histopathologie:* Zur neuropathologischen Diagnostik befindet sich ein Neuropathologe während der stereotaktischen Biopsie im Operationssaal und erstellt intraoperativ durch Quetschpräparate eine vorläufige Diagnose. Die endgültige Diagnose basiert auf dem in Paraffin eingebetteten Material (nach WHO-Gradierung), welches im neuropathologische Institut der Universitätsklinik München untersucht wird.

Die Graduierung erfolgt nach den Kriterien der WHO: Charakteristisch für ein WHO Grad II Astrozytom sind neoplastische Astrozyten in erhöhter Zelldichte, die sich ansonsten kaum von normalen oder reaktiven Astrozyten unterscheiden. Ein fibrilläres Astrozytom (80% aller WHO Grad II Astrozytome) wird bei Nachweis von neoplastischen Astrozyten mit spärlichem Zytoplasmaum (naked nuclei) angenommen. Die Zellen weisen typischerweise feine Zellfortsätze auf, die eine fibrilläre/faserreiche Matrix bilden. Fehlen Mitosen sind auch das Auftreten von deutliche Kernunregelmäßigkeiten mit der Diagnose eines niedermalignen Astrozytoms vereinbar. Charakteristisch für das protoplasmatische Astrozytom sind eine niedrige Zellularität neoplastischer Zellen mit kleinen Zellkörpern und spärlichen Zellfortsätzen. Mikrozysten und eine sogenannte mukoide Umwandlung sind häufig. Für das Oligoastrozytom sind das Nebeneinander einer astroglialen und oligodendrogialen Zellkomponente kennzeichnend. Die Diagnose eines Oligoastrozytoms wird gestellt, wenn der astrogliale Anteil zwischen 25% und 50% der neoplastischen Zellen ausmacht.

#### **2.2.4 Rationale für unterschiedliche Therapieentscheidungen**

Vorliegende retrospektive und prospektive Studien haben gezeigt, dass unterschiedliche Behandlungsstrategien bei erwachsenen Patienten mit supratentoriellen niedergradigen Gliomen zu sehr ähnlichen Überlebenszeiten führen. Das Hauptziel individualisierter, auf den einzelnen Patienten hin zugeschnittener Behandlungsstrategien liegt somit in der Minimierung von Risiko und Invasivität der jeweils angewandten Behandlung. Die für diese Studie entwickelten Therapiestrategien orientieren sich an vorliegenden Daten aus der Literatur in Hinblick auf therapeutisches Risiko und Invasivität der Verfahren. Jedem einzelnen Patienten wird die vermutlich risikoärmste und am wenigsten invasive

Behandlungsstrategie vorgeschlagen. Die Bewertung der Invasivität berücksichtigt die stationäre Aufenthaltsdauer, die Ausdehnung des operativen Eingriffes sowie die Folgen der Behandlung für das zur Verfügung stehende therapeutische Spektrum im Falle eines Tumorrezidivs oder einer malignen Transformation. So ist beispielsweise nach durchgeführter interstitieller Radiochirurgie eine perkutane Bestrahlung im Falle eines Tumorrezidivs/Tumorprogression ohne signifikante Erhöhung des therapeutischen Risikos möglich. Andererseits schließt der frühe Einsatz der perkutanen Felderbestrahlung oder stereotaktischer Bestrahlung weitere radiotherapeutische Behandlungsoptionen für die Zukunft im Falle eines Tumorrezidivs in der Regel aus. Der Einsatz der perkutanen Bestrahlung erfolgt daher in dieser Studie in der Regel dann, wenn hochgradig lokalisierte Behandlungskonzepte wie mikrochirurgische Tumoresektion und/oder interstitielle Radiochirurgie nicht (mehr) möglich sind.

Kriterien für die Wahl einer spezifischen Therapie

1. Bei zirkumskripten, mikrochirurgisch akzessiblen Tumoren  $\leq 4$  cm wird dem Patienten eine mikrochirurgische oder (alternativ) eine radiochirurgische Behandlung angeboten. Der Patient selbst entscheidet, welche Behandlungsoption er möchte. Bei erhöhtem mikrochirurgischen Risiko (aufgrund komplexer Tumorlokalisation) wird eine primäre interstitielle Radiochirurgie durchgeführt.
2. Größere zirkumskripte Tumoren ( $> 4$  cm im Durchmesser) werden mikrochirurgisch behandelt. Im Falle einer Teilresektion (aufgrund eloquenter Tumorlokalisation) wird eine zusätzliche interstitielle Radiochirurgie drei Monate nach Operation angeschlossen, wenn der Resttumor zirkumskript ist und der Tumordurchmesser unter 4 cm liegt.
3. Bei größeren Resttumoren nach mikrochirurgischer Teilresektion (Tumordurchmesser  $> 4$  cm) oder bei diffusen Gliomen erfolgt eine postoperative bzw. primäre perkutane Strahlentherapie.
4. Bei vollständig asymptomatischen Patienten unter 40 Jahren mit kleinem Tumolvolumen ohne Masseneffekte kann bei komplexer Tumorlokalisation zunächst auf eine Behandlung verzichtet werden (abwartende Haltung : wait and see).

5. Größere (> 4 cm im Durchmesser) nicht zirkumskripte inoperable Oligodendrogliome können anstelle radiochirurgisch auch chemotherapeutisch behandelt werden.

Folgende Behandlungsgruppen können somit unterschieden werden:

1. Primäre mikrochirurgische Behandlung
2. Kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Behandlung
3. Kombinierte mikrochirurgische/ radiotherapeutische Behandlung
4. Primäre radiochirurgische Behandlung
5. Primäre radiotherapeutische Behandlung
6. Beobachtung
7. Chemotherapie

Im Verlauf werden nur Patienten, mit der Eignung für ein hochlokalisiertes Behandlungskonzept (Therapiegruppen 1, 2, und 4) sowie alleinig observierte Patienten (Gruppe 6) weiter untersucht. Erhalten die Patienten dagegen eine perkutane Radiatio, oder primäre Chemotherapie, schließen sie die Untersuchung vorzeitig ab.

## **2.3 Therapiestrategien**

### **2.3.1 Interstitielle Jod-125 Radiochirurgie**

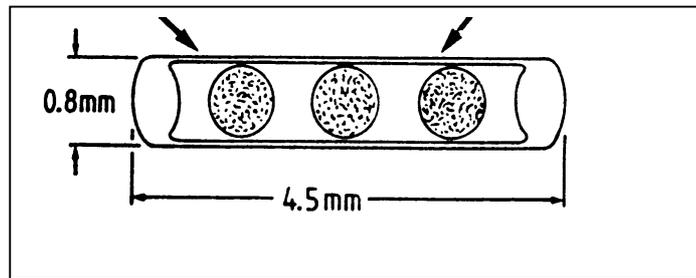
*Physikalische Grundlagen:* Der Einsatz von Jod-125 gegenüber den bisher verwendeten Nukliden bringt folgende Vorteile:

- Geringes Bestrahlungsrisiko für Personal und Therapeuten
- Hohe Dosisapplikation im Zielvolumen des Tumors
- Einfach zu bewerkstelliger Strahlenschutz
- Günstige radiobiologische Eigenschaften

Diese Vorteile werden aus den Zerfallseigenschaften des J-125 abgeleitet. Der Zerfall erfolgt in allen Fällen über Elektronen-Einfang mit der Emission von charakteristischer Röntgenstrahlung oder Auger-Elektronen. Beim Elektroneneinfang wird ein Hüllenelektron, das sich zufälligerweise in der Nähe des Kernes befindet, eingefangen, woraus die Umwandlung eines Protons in ein Neutron resultiert. Die kompensatorischen Veränderungen in der Hülle (Auffüllung des leeren Platzes in der kernnahen Schale durch ein Elektron von weiter draußen) geht mit einer Emission von Röntgenquanten einher. Alternativ zu dieser Photonenemission kann es aber auch zum Ausstoß sogenannter Auger-Elektronen kommen. Hierbei wird neben dem in der Regel aus der L-Schale nachrückenden Elektron ein weiteres Elektron in den Prozeß verwickelt, welches die Energie des nachrückenden Elektrons übernimmt und das Atom dann als Auger-Elektron verläßt. Dieser Vorgang konkurriert statistisch mit der Röntgenemission. Die beim Elektroneneinfang aus dem radioaktiven Atom austretende Strahlung stammt somit eigentlich aus der Elektronenhülle. Es handelt sich um eine energiearme Strahlung (25.5 und 35.5 KeV), die nur einen minimalen Strahlenschutz erforderlich macht. Die Halbwertszeit von 60 Tagen bedingt eine leichte Lagerung aktiver Proben und zusätzlich eine vorteilhafte Zeit-Dosis-Beziehung. Das Abstandsquadratgesetz und die Energiearmut der Strahlung erklären den für Jod-125 charakteristischen steilen Dosisabfall zur Peripherie hin bei gleichzeitiger hoher intratumoraler Dosisapplikation, die durch energiereichere Strahlung nicht in vergleichbarer Weise erreicht werden kann. Die Bestrahlung des gesunden Gehirns kann bei exakter dosimetrischer Planung aufgrund der physikalischen Gegebenheiten des Strahlers in radikaler Weise minimalisiert werden.

*Jod-125 Seeds:* Für die therapeutische Anwendung von Jod-125 wurde in den USA Ende der 60-er Jahre eine Umhüllung entwickelt, die als Seed bezeichnet wird. Diese Jod-125-Seeds (Abb.1) sind mittlerweile kommerziell in verschiedenen Aktivitätsstärken verfügbar. Das einzelne Seed besteht aus einer auf Harzkugeln aufgezogenen Lösung aus Jod-125, welche in einem 4,5 mm langen und im Durchmesser 0,8 mm messenden Titanröhrchen eingeschlossen sind, das an beiden Enden verschweißt wird. Jedes Titanröhrchen enthält zwei solcher Harzkügelchen mit einer Gold-Markierung in der Mitte, die der radiographischen Kontrolle der Seedlage nach der Implantation dient. In der vorliegenden Studie wird ausschließlich

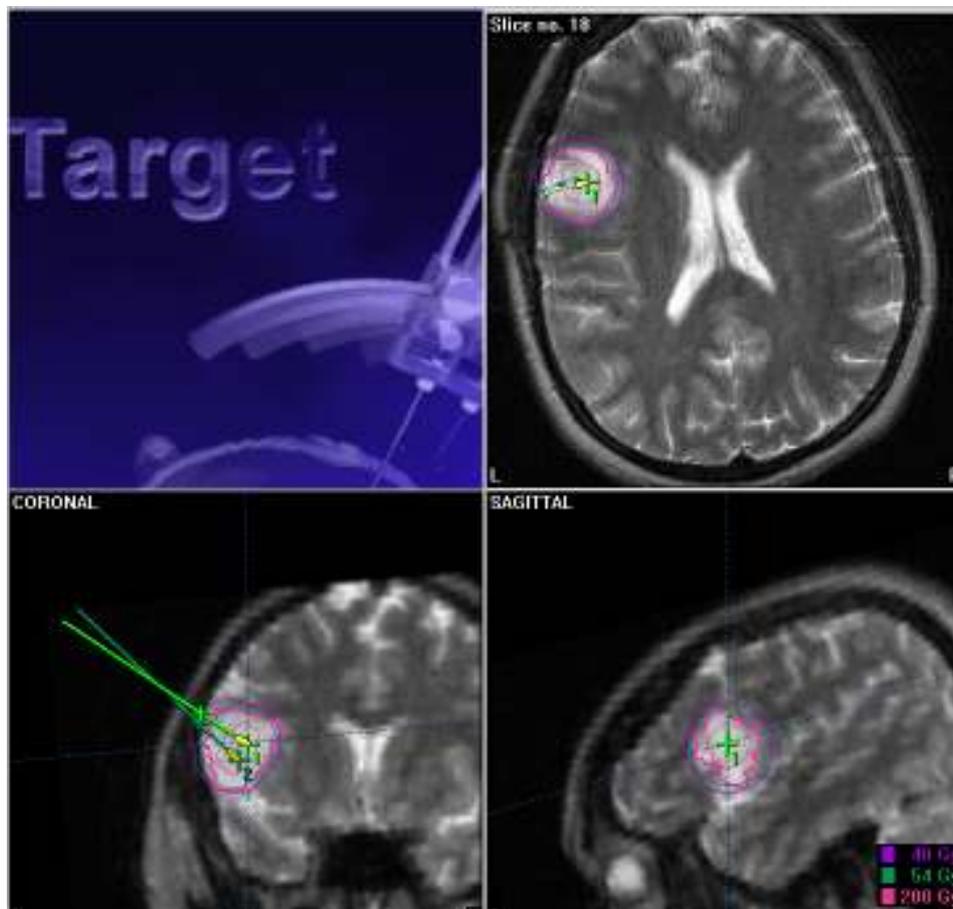
niedrig aktive Jod-125 Seeds (Ausgangsaktivität  $\leq 20\text{mCi}$ ) verwendet.



**Abb.1:** Jod-125 Seed

2 Harzkügelchen (Pfeilmarkierung) mit aufgezogener Jod-125 Lösung und goldenem Marker (Mitte) umschlossen von einer Titanhülle.

*Bestrahlungsplanung:* Für die Jod-125 Implantation werden temporäre Implantate verwendet. Die berechnete Referenzdosis auf den Tumorrand liegt in der Regel bei 54 Gy. Es werden ausschließlich sogenannte niedrig-aktive Implantate mit einer Ausgangsaktivität von  $\leq 20\text{ mCi}$  zum Zeitpunkt der Implantation mit einer niedrigen Energiedosisleistung ( $<15\text{ cGy/h}$ ) verwendet. Die Bestrahlungsplanung wird durch den stereotaktischen Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit dem Strahlentherapeuten durchgeführt. Bestrahlungsvolumen und Tumolvolumen sollten möglichst exakt übereinstimmen. Grundlage für die Definition des Behandlungsvolumens ist das stereotaktische CT und das mit diesem fusionierten MRT, sowie das Ergebnis der Serienbiopsie. Die Berechnung der interessierenden Isodosen erfolgt über ein speziell hierfür entwickeltes Computerprogramm mit Darstellung der Isodosen in axialer, coronarer und sagittaler Projektion. Grundlage für die dosimetrischen Analysen sind die spezifischen Dosisleistungsfaktoren für definierte Abstände von der Strahlenquelle entsprechend den Analysen von Krishnaswamy. Für jeden Patienten wird ein Bestrahlungsprotokoll mit Stammdaten, histologischer Diagnose und allen wichtigen Bestrahlungsparametern (Aktivität der Implantate, Anzahl der Implantate, angestrebte Tumorraddosis, mittlere Energiedosisleistung, geplante Liegedauer des Implantats, Implantationsdatum und Explantationsdatum) erstellt. Abbildung 2 zeigt eine computergesteuerte Bestrahlungsplanung.



**Abb.2:** Darstellung einer computergesteuerten Bestrahlungsplanung zur Implantation von 2 Jod –125 Seed (grün abgebildet), mit den entsprechenden Isodosen (rosarote und lila Linie).

*Implantationstechnik:* Nach Definition des Behandlungsvolumens am Computer werden passende Jod-125 Seeds ausgewählt. Die aktuelle Aktivität des Seeds zum Zeitpunkt der Implantation wird mit einem Aktivimeter überprüft. Temporäre Implantate werden in Teflonkatheter eingeschweißt, sterilisiert und anschließend stereotaktisch geführt im Bereich der festgelegten Zielpunkte implantiert. Direkt postoperativ wird ein weiteres CT angefertigt, um die regelrechte Lage der Implantate zu dokumentieren. Abschließend erfolgt die Messung und Dokumentation der Äquivalentdosis in definierten Abständen durch den Physiker und der Entscheid,

ob die Bedingung für die Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung gegeben sind, oder ob eine anzeigebedürftige oder zustimmungsbedürftige Ausnahmeregelung erwirkt werden muss.

### **2.3.2 Mikrochirurgische Resektion (Neuronavigation, Wachzustand)**

*Neuronavigation:* Generell wird die Neuronavigation als Zugangsplanung bei Patienten mit oberflächlichen kleinen und tiefen Tumoren verwendet, um den Zielpunkt direkt zu erreichen, und somit Manipulationen des Gehirns so gering wie möglich zu halten.

Als Vorbereitung zur Neuronavigation werden auf der Kopfhaut des Patienten an spezifischen Lokalisationen Marker appliziert, um anschließend eine MRT- oder CT-Aufnahme mit diesen Referenzpunkten anzufertigen. Beim Referenzierungsprozeß werden durch den Navigations-PC im Operationssaal die reale Position der Oberflächenmarker mit der Position dieser Marker im Bildansatz in Übereinstimmung gebracht. Man verwendet für diese Methode das am häufigsten gebrauchte optische System BrainLAB Vector Vision Neuronavigation (Heimstetten, Deutschland). Das BrainLAB Vector Vision Neuronavigationssystem (Gumprecht et al.,1999) ist ein bildgesteuertes, rahmenloses, Lokalisationssystem, bestehend aus einer Computerarbeitseinheit, die zur Registrierung der Bildgebung und des Operationsfeldes dient, einem intraoperativem Lokalisationspointer und einem für die Bildgebung nötigen Computerbildschirm.

Nach Beendigung des Referenzierungsprozesses im Operationssaal wird ein so genannter Pointer verwendet, um eine Position im realen Operationsfeld der virtuellen Position auf den Bilddaten zuzuordnen. Die Schnittbilder in verschiedenen Schnittrichtungen anwählbar, werden auf einem Bildschirm präsentiert und die Position der Pointerspitze wird ebenfalls auf diesen Schnittbildern angezeigt.

*Operation im Wachzustand:* Patienten mit WHO Grad II Gliomen in spracheloquenten Arealen (Wernicke- und Broca- Regionen) werden im Wachzustand unter Sprachmonitoring operiert, falls sie für eine primäre interstitielle Radiochirurgie nicht in Frage kommen.

Als Operationsvorbereitung üben die Patienten mit speziell geschulten Neuropsychologen das Benennen von auf Bildern Ihnen gezeigten Gegenstände, bis die Patienten die Bilder 100% benennen können.

Die Operation wird in Lokalanästhesie, die Trepanation und Eröffnung der Dura standardmäßig durchgeführt. Vor Stimulation der eloquenten Bereiche wird zum Ausschluss unspezifischer Wortfindungsstörungen (z.B. durch Lagerung und Sedierung) die korrekte Benennung von Objektabbildungen überprüft. Danach erfolgt die kortikale Stimulation über einen Zeitraum von 4 s, während dieser Zeit muss der Patient die ihm dargebotenen Bilder richtig aussprechen und benennen können. Im Anschluss folgt eine weitere Objektbenennung ohne Stimulation. Die Stimulation erfolgt bipolar, 50 Stimuli pro Sekunde, mit Rechteckimpulsen von 0,2 ms Dauer und Intensitäten zwischen 5 und 20 mA. Die Stimulationspunkte werden mit sterilen Zahlen gekennzeichnet, um einzelne Regionen abzugrenzen. Eine positive Antwort muss mindestens zweimal überprüft werden.

Nach Durchprüfung der relevanten Areale und dem intraoperativ, am wachen Patienten gewonnenen Informationen über eloquente Gebiete, kann mit der mikrochirurgischen Resektion begonnen werden.

Ziel der mikrochirurgischen Resektion ist die vollständige Entfernung des Tumores unter der Prämisse Morbidität und Mortalität möglichst gering zu halten. Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik mit direkt im OP-Bereich befindlichen Histologischen Untersuchungsbereich ist hierbei äußerst hilfreich. Ferner wird durch den Einsatz moderner intraoperativer Ultraschallgeräte als einfache, gut handhabbare und validierte Methode der intraoperativen Bildgebung das Resektionsausmaß überprüft.

### **2.3.3 Kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Therapie**

Die partielle Resektion erfolgt bewusst, in Bereichen eloquenter Areale, um lebenswichtige Funktionen des Patienten postoperativ erhalten zu können.

Das Implantieren der radioaktiven Strahler findet 12 Wochen nach der letzten (bei mehreren operativen Eingriffen) mikrochirurgischen Resektion statt. Das Vorgehen hierbei ist der bereits beschriebenen interstitiellen Radiochirurgie identisch.

### **2.3.4 Invasivität und therapeutisches Risiko**

Klinische Verschlechterungen innerhalb des Dreißig-Tage-Intervalls postoperativ gelten als behandlungsbedingte Komplikationen. Erfasst wird die perioperative Morbidität (transient/permanent), die perioperative Letalität, die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer bis zum Wiedereintritt in die berufliche Tätigkeit. Komplikationen gelten hierbei als transient, wenn sie sich unter konservativen Maßnahmen vollständig zurückbilden.

Radiogene Komplikationen (transient/progressiv) müssen über den klinischen Verlauf (Rückbildung unter konservativer Therapie) oder mittels Gewebsanalyse (stereotaktische Biopsie) im Falle einer progredienten Symptomatik nachgewiesen werden.

### **2.4 Untersuchungsablauf**

Vor der Behandlung des Patienten findet die Erstuntersuchung statt. Bei der präoperativen Diagnostik wird dem Patienten das gesamte Procedere des zukünftigen Untersuchungsablaufes erklärt und auf die vier nachfolgenden Untersuchungszeitpunkte hingewiesen. Die erste postoperative Messung beinhaltet ausschließlich die neuropsychologische Testung und die Erfassung sämtlicher klinischer Symptome, weil so kurz nach der Intervention, noch während des stationären Aufenthalts, die Erfassung der Lebensqualität nicht sinnvoll erscheint. Die zweite postoperative Untersuchung findet drei Monate nach Tumorresektion statt und umfasst das komplette Messinstrumentarium. Die dritte postoperative Messung, die sechs Monate nach dem neurochirurgischen Eingriff durchgeführt wird beinhaltet die alleinige klinisch-neurologische Untersuchung. Mit der vierten postoperativen Untersuchung nach 12 Monaten wird die Erfassung der Daten abgeschlossen. Der folgende tabellarische Überblick veranschaulicht die einzelnen verwendeten Untersuchungsbestandteile zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten:

Einzelne Untersuchungs-komponenten	Präoperative Messung (Vor Intervention)	1. post-operative Messung (5 Tage nach Intervention)	2. post-operative Messung (3 Monate nach Intervention)	3. post-operative Messung (6 Monate nach Intervention)	4. post-operative Messung (12 Monate nach Intervention)
Medizinische Untersuchung	X	X	X	X	X
Erfassung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität	X		X		X
Neuropsychologische Untersuchung	X	X	X		X
Psychologische Untersuchung	X		X		X

### 2.4.1 Initiale Untersuchung

Neben einer detaillierten neurologisch-klinischen Diagnostik (Alter, Geschlecht, klinisches Leitsymptom, Karnofsky-Index, Krankheitsdauer, Anfallsfrequenz, Anfallssemiologie, Medikation) erfolgt bei allen Patienten eine Kernspintomographische Untersuchung nativ (T1- und T2-gewichtete Sequenz) und nach intravenöser Kontrastmittelgabe (T1-gewichtete Sequenz). Auf der Basis dieser Bildgebung erfolgt die Bestimmung der Tumorlateralität, Tumorlokalisierung und des Tumolvolumens (dreidimensionale Volumetrie).

Als klinisch-neurologischer Score wird der Karnofsky-Performance-Score (KPS) zur

Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten, mit folgender Einteilung verwendet (Karnofsky DA und Burchenal JH, 1949):

Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit	80%
Unfähigkeit zur normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbständig	70%
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60%
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
Morbibund	10%

#### **2.4.2 Posttherapeutische Untersuchungen**

Veränderungen des klinischen Status, der Anfallsfrequenz, der Anfallssemiologie und der Medikation werden zu den beschriebenen Zeitpunkten genau erfasst. Ein im Vergleich zum prätherapeutischen Karnofsky-Index verbesserter/unveränderter Score wird als klinische Verbesserung/Stabilisierung gewertet. Anderenfalls wird eine klinische Verschlechterung angenommen. Ein vollständiges Verschwinden des Tumors nach Radiochirurgie/Radiotherapie im postoperativen Verlaufskernspintogramm wird als komplette Tumorregression bezeichnet. Ein partielles Ansprechen auf die Therapie liegt bei einer mindestens fünfzigprozentigen Volumenreduktion des Tumors vor. Eine Volumenreduktion  $< 50\%$ , ein unverändertes Tumolvolumen oder eine Volumenzunahme  $< 25\%$  wird als Tumorkontrolle bewertet. Eine Zunahme des Volumens  $> 25\%$  wird als Tumorprogression klassifiziert. Das Ausmaß der mikrochirurgischen Tumorresektion wird auf der Basis des Kernspintogramms drei Monate postoperativ festgelegt. Bei vollständiger Rückbildung der Signalveränderungen im T1- und T2-gewichteten Kernspintomographie wird eine komplette Tumorresektion angenommen. Anderenfalls wird von einer subtotalen Tumorresektion gesprochen.

## **2.5 Neuropsychologische Datenerhebung**

Die Datenerhebung soll sowohl vor der Behandlung als auch mehrmals nach jeweiligen Intervention mit den entsprechenden Fragebögen und ausgewählten Testverfahren erfolgen. Gemäß der Fragestellung liegt der Schwerpunkt auf der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der kognitiven Funktionen.

### **2.5.1 Messverfahren**

Die neuropsychologische und psychologische Untersuchung zur Evaluation kognitiver Funktionen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten sowie ihres psychischen Befindens erfolgt kurz auf die klinisch neurologische Untersuchung. Die folgenden Messinstrumente wurden hierfür ausgewählt:

#### **2.5.1.1 Lebensqualitätsscores**

##### **1. Krankheitsübergreifendes Meßinstrument: SF-36 Health Survey**

Dieses nach ca. 20 jähriger Entwicklungsarbeit verwendete Standardinstrument zur Erfassung der subjektiven Gesundheit basiert auf der „Medical Outcome Study“ (MOS, USA 1960) und ist in mehr als 40 Sprachen verfügbar. Die Entwicklung und Bearbeitung der deutschen Form des SF 36 folgte gemäß den standardisierten Richtlinien des International Quality of Life Assessment (IQOLA) und wurde von Bullinger et al. (1995) durchgeführt.

Bei dem SF-36 Health Survey handelt es sich um das Standardinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen beinhaltet 36 Items, die wiederum acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit zugeordnet werden können: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt durch ein Profil auf Grundlage der acht Dimensionsmittelwerte für jeden Patienten und jeweils über den Vergleich mit der

deutschen Normgruppe.

Den Autoren des Fragebogens zufolge lassen sich zudem faktorenanalytisch zwei Grunddimensionen für den SF-36 Health Survey bestimmen, die der psychischen Gesundheit (gebildet aus „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Psychisches Wohlbefinden“) und die der körperlichen Gesundheit (bestehend aus „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“). Entsprechend werden in der vorliegenden Studie für bestimmte Fragestellungen die Ergebnisse nach diesen beiden Dimensionsgruppen differenziert betrachtet.

## 2. Krankheitsspezifisches Messinstrument: EORTC-QLQ-C30 mit Brain Modul

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Messverfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, d.h. dieses Messinstrument ist nur auf spezifische Populationen mit einer bestimmten Erkrankung anzuwenden. Da es sich in dieser Studie um Hirntumorpatienten handelt, wird zusätzlich das Modul "Brain" verwendet, welches speziell für diese Krebserkrankung entwickelt wurde (Aaronson et. al 1992; Obsoba et al. 1996). Der Fragebogen besteht aus 30 Items, die folgenden Dimensionen und Symptomen zugeordnet werden können: Körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenerfüllung, Emotionale Funktionsfähigkeit, Kognitive Funktionsfähigkeit, Soziale Funktionsfähigkeit, Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, Finanzielle Schwierigkeiten, Globale Gesundheit/Lebensqualität.

Die Darstellung und Bewertung der Ergebnisse erfolgt wiederum anhand eines Profils für den einzelnen Patienten sowie den Vergleich mit der Normgruppe. Für bestimmte Fragestellungen wurde entsprechend der Vorgabe Autoren zwischen den übergeordneten Dimensionen Funktionale Skalen (hierzu gehören „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Rollenerfüllung“, „Emotionale Funktionsfähigkeit“, „Kognitive Funktionsfähigkeit“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“) sowie Symptomskalen („Müdigkeit“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerzen“) und Einzelsymptome (wie z.B. „Durchfall“, „Schlafstörung“ und „Appetitlosigkeit“) unterschieden.

## 2.5.1.2 Neuropsychologische Testinstrumente

### 1. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann, Fimm 1992)

Mit Hilfe dieser neuropsychologischen Testbatterie werden verschiedene Komponenten von Aufmerksamkeitsleistung computergestützt untersucht. Es soll bei den Patienten das Vorliegen verzögerter kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und Einschränkungen in der Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit überprüft werden. Dies geschieht mit dem Subtest „Alertness“, der die einfache Reaktion auf einen optischen Reiz vorsieht. Zudem erfolgt die Prüfung auf erhöhte Ablenkbarkeit im Sinne einer gestörten Fokussierung von Aufmerksamkeit („selektive Aufmerksamkeit“) mit dem Subtest „Inkompatibilität“, bei dem nach Bildschirm-Vorgabe von Pfeilen in der linken oder rechten Gesichtsfeldhälfte, je nach Pfeilrichtung und unabhängig von der Seite der Präsentation mit der linken oder rechten Hand reagiert werden soll. Schließlich wird mit dem Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ die parallele Informationsverarbeitung untersucht, operationalisiert als die gleichzeitige Beachtung akustischer und optischer Reize.

Die Darstellung der Ergebnisse im Vergleich zur der Testbatterie zugrundeliegenden Normgruppe erfolgt über T-Werte, deren Normbereich internationalen Konventionen zufolge bei einem arithmetischen Mittelwert von  $T = 50$  zwischen  $T = 40$  und  $T = 60$  (SD:  $T = 10$ ) liegt. Bei Ergebnissen unterhalb dieses Bereiches ist von Einschränkungen in der jeweiligen Dimension auszugehen.

### 2. Münchner Verbaler Gedächtnistest (Ilmberger 1988)

Das verbale Lernen und Gedächtnis wird mit dem Münchner Verbale Gedächtnistest anhand von Wortlisten untersucht. Eine Liste von 15 Begriffen wird fünfmal vorgelesen. Nach jedem Durchgang soll der Proband so viele Begriffe wie möglich wiedergeben. Nach einmaliger Präsentation einer zweiten Liste, deren Inhalt unmittelbar danach abgeprüft wird, muss der Proband unvorbereitet nochmals die Begriffe der ersten Liste replizieren, ein weiterer Abruf ist nach einer Pause von 20 Minuten vorgesehen, ebenso das Wiedererkennen der Listeninhalte aus

Distraktoren.

Das in seiner ursprünglichen Fassung an den California Verbal Learning Test (Delis et al. 1987) angelehnte und im deutschen Sprachraum verbreitete Verfahren liegt in drei Parallelversionen vor, um Verlaufsuntersuchungen unter Vermeidung von Wiederholungseffekten zu ermöglichen.

Unterschieden werden die Gedächtniskomponenten „Lernen“, „Abruf“ und „Wiedererkennen“, aus denen sich die Gedächtnisleistung als Prozess betrachtet zusammensetzt.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils anhand der arithmetischen Mittel der Patienten für die einzelnen Gedächtniskomponenten und den Vergleich mit der Normgruppe.

### 3. Erfassung der Ausprägung depressiver Symptomatik

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al. 1995) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. Die häufigsten Beschwerden von depressiven Patienten sind zu 21, keiner ätiologischen Theorie verpflichteten Items zusammengefasst. Die 21 einzelnen Beschwerden sind vier Aussagen zugeordnet, wobei die depressiven Symptome in aufsteigendem Schweregrad und zunehmender Beeinträchtigung aufgelistet sind. Die Summe der im Fragebogen angekreuzten Antworten ergibt, in welcher der drei Ergebniskategorien (1. „Unauffällig“, 2. „Milde bis mäßige Ausprägung“, 3. „Klinisch relevante Ausprägung“) das Ergebnis eines Patienten liegt.

#### **2.5.1.3 Bewertung der Ergebnisse der Messinstrumente**

Ergebnisse, die in den neuropsychologischen Tests (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Münchner Verbaler Gedächtnistest) sowie in der Evaluation der Lebensqualität (SF-36 Health Survey, EORTC-QLQ-C30) eine Standardabweichung unterhalb des Normbereichs liegen, gehen als unterdurchschnittlich in die vorliegende Studie ein, Werte, die zwei Standardabweichungen unterhalb des Normbereichs liegen, werden als deutlich

unterdurchschnittlich bewertet.

## **2.6.2 Statistik/Gruppenvergleich**

Um den Einfluss der klinischen Parameter (Alter, Geschlecht, Symptombdauer, Art und Häufigkeit von Anfällen, Einnahme antikonvulsiver Medikation, Karnovsky Index, Tumor Lateralität und Lokalisation) auf die kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit und Gedächtnis) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 Health Survey, EORTC-QLQ-C30) und Depressionsinventar (BDI) zu ermitteln, werden Häufigkeitsanalysen unter Verwendung von Chi – Quadrat Tests durchgeführt.

Hierzu werden folgende Gruppen gebildet: Alter unter bzw. über 40 Jahre, Anfälle einmalig/mehrfach aufgetreten, antikonvulsive Medikation ja/nein, Tumoralateralität rechts/links, Tumoralokalisation frontal bzw. temporal/insulär vs. andere, Symptombdauer kleiner/größer 4 Wochen, Karnofsky Index kleiner/größer 80.

Um Vergleiche zwischen den einzelnen Untersuchungen vor und nach Therapie zu berechnen wird der Chi-Quadrat Test sowie der Paarvergleich angewendet. Für die Berechnung der Prognostischen Faktoren kommt der Korrelationstest zum Einsatz.

Bei den Ergebnissen der Aufmerksamkeitsprüfung und des Gedächtnistests werden unauffällig zu unterdurchschnittlich/deutlich unterdurchschnittlich (eine und zwei Standardabweichungen) und in den Lebensqualitätsscores unauffällig/ deutlich unterdurchschnittlich (zwei Standardabweichungen) unterschieden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Befunde vor Therapie**

#### **3.1.1 Klinischer Status und Anfallssymptomatik**

Insgesamt können in dem Zeitraum von Juli 2001 bis November 2002 33 erwachsene Patienten (17 Frauen, 16 Männer) mit einem medianen Alter von 44,4 Jahren ausgewertet werden. Die Altersspanne reicht von 22–70 Jahren bei Studieneintritt. Histopathologisch handelt es sich 29 mal um Astrozytome. Oligodendrogliome (2 Patienten) und Oligoastrozytome (1 Patient) sind selten. Die mittlere Anamnesedauer beträgt 43+-91 Wochen (Streuung: 1-500).

16 Patienten geben als Leitsymptom rezidivierende Kopfschmerzen an. Klinisch-neurologisch haben 11/33 (33%) Patienten fokale Symptome (Tabelle 3.1). 21 Patienten zeigen epileptische Anfälle, die zur Diagnosestellung mittels MRT führten. Acht der 21 Patienten erleiden fokale Anfälle, 13/21 Patienten generalisierte Anfälle, wobei neun Patienten nur ein einmaliges Anfallsgeschehen angeben. Bei 18/21 Patienten ist eine antikonvulsive Medikation zum Zeitpunkt des Studieneintritts bereits verordnet. Einzelne klinische und soziale Daten sind aus Tabelle 3.3 und 3.6 zu entnehmen.

Der bei der Eingangsuntersuchung ermittelte Karnofsky Index liegt im Durchschnitt bei 84 (Streuung: 70-90).

Tabelle 3.1 zeigt die fokalen klinischen Symptome bei der Erstuntersuchung

**Tabelle 3.1:** Fokale Symptome initial

<b>Initial prä Biopsie (n = 33)</b>	<b>Anzahl</b>
Sonstige Ausfälle	4
Motorik	2
Sensibel	1
Sprache	4

### **3.1.2. Soziale Anamnese**

Vor Therapie sind 23/33 Patienten erwerbstätig. Die anderen 10/33 Patienten sind entweder Rentner, Hausfrauen oder Studenten. 6/33 Patienten haben in Bezug auf eine Tumorerkrankung des Gehirns eine positive Familienanamnese. Die gesamten Daten zur Sozialanamnese sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

### **3.1.3. Bildgebung**

18 Patienten haben eine linksseitige Tumorlokalisation und 15 Patienten eine temporale/insuläre Tumorage.

In der initialen Bildgebung haben 18/33 Patienten einen Tumordurchmesser größer gleich 4cm, 22/33 Patienten einen umschriebenen Tumor und 9/33 Patienten eine Mittellinienverlagerung von größer gleich 0,5cm. Nach intravenöser Kontrastmittel (KM) -Gabe (Gadolinium) zeigen 6 Läsionen eine KM-Aufnahme (davon 4 diffuse Astrozytome, 1 Astrozytom und ein Oligodendrogliom). Die Ergebnisse der kernspintomographischen Bildgebung sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

**Tab. 3.2:** Zusammenfassung der MRT Ergebnisse

<b>MRT</b>	<b>In (33 Patienten)</b>
<b>Lokalisation</b>	
Temporal	12
Frontal	10
Insulär	3
Parietal	5
Occipital	3
<b>Lateralität</b>	
Links	18
Rechts	15
<b>Tumorgröße</b>	
D: $\geq 4$ cm	18
D: $< 4$ cm	15
<b>ML-Shift</b>	9
<b>KMAufnahme</b>	6
Diffuses Astrocytom	4
Astrozytom	1
Oligodendrogliom	1
<b>Tumorentität</b>	
Umschrieben	22
Diffus	11

### 3.1.4 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Epilepsie

Das Auftreten einer Epilepsie ist mit folgenden Faktoren assoziiert: weibliches Geschlecht ( $p = 0.01$ ), linkshemisphärische Tumorlokalisierung ( $p < 0.05$ ) und eine längere Anamnesedauer ( $> 1$  Monat,  $p = 0.05$ ). Nicht assoziierte Faktoren sind Alter des Patienten, Tumorlokalisierung, Tumorgröße/Tumorvolumen und KPS.

Tabelle 3.3 zeigt die wichtigsten klinischen und sozialen Daten

**Tabelle 3.3:** Wichtige klinische und soziale Daten

Charakteristika	n = 33
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	17
Männlich	16
<b>Alter</b>	
<40; >=40	14; 19
Mittelwert (Median)+- SD	44 +- (22)
Frauen/Männer (Mittelwert)	45/43
<b>Sozialer Status</b>	
Berufstätig initial	23/33
Rente	1
Hausfrauen	8
Student	1
Kinder	20
Verheiratet	23
Ledig	7
Geschieden	3
verwitwet	1
Rauchen	9
Alkohol	5
<b>Händigkeit</b>	
Rechtshänder	31
Linkshänder	2
<b>Positive Familienanamnese</b>	6

### **3.1.5. Neuropsychologische Evaluation, Patientenpopulation**

Alle 33 Patienten können initial komplett untersucht werden (Tabelle 3.8). Die Dauer der Evaluation von gesundheitsbezogener Lebensqualität und kognitiver Funktionen beträgt 3 - 5 Stunden und wird meist, mit Pausen, in einer Sitzung durchgeführt.

### **3.1.6. Ergebnisse der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung**

In der Testung der Aufmerksamkeit (Alertness) liegen 2 Patienten in ihren Testergebnissen unterhalb einer Standardabweichung und gelten nach o.g. Definition als unterdurchschnittlich. Für die geteilte Aufmerksamkeit finden sich bei 8 Patienten und für die Inkompatibilität bei 13 Patienten unterdurchschnittliche Werte. Ein Patient war bezüglich Inkompatibilität deutlich unterdurchschnittlich. (> 2 Standardabweichungen). Insgesamt zeigen somit 24/33 Patienten in mindestens einer Subdomäne unterdurchschnittliche bis deutlich unterdurchschnittliche Testergebnisse: 23 Patienten mit unterdurchschnittlichen und 1 Patient mit deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnissen. 17 der 33 Patienten sind in zwei oder mehr Subtests auffällig.

### **3.1.7. Ergebnisse Münchner Verbaler Gedächtnistest**

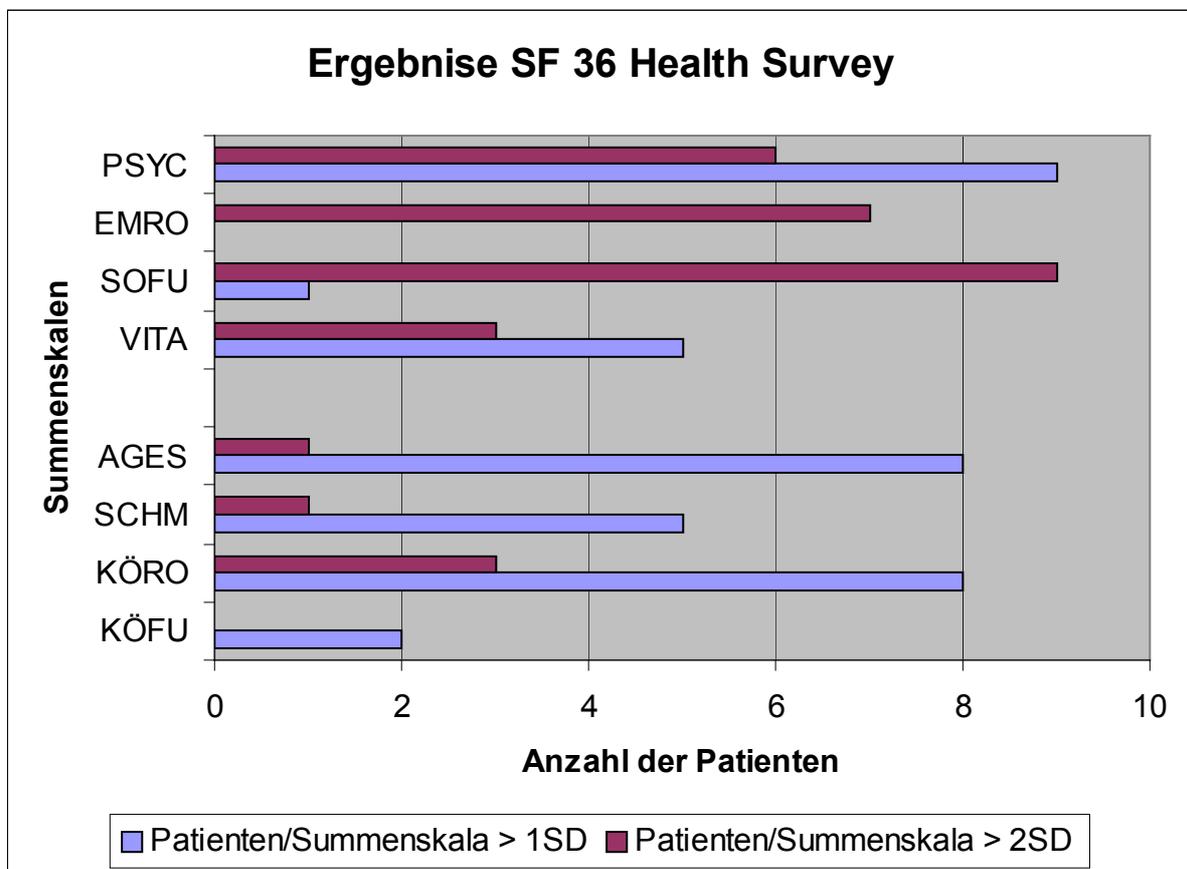
Entsprechend der festgelegten Beurteilungskriterien ergeben sich folgende Ergebnisse: Lernen und Abruf ist bei 3 Patienten unterdurchschnittlich, in einem Fall deutlich unterdurchschnittlich. Bezüglich der Gedächtniskomponente Wiedererkennen zeigen 5 Patienten unterdurchschnittliche Ergebnisse. Insgesamt sind in diesem Test 8 Patienten unterdurchschnittlich (ein Patient deutlich unterdurchschnittlich), drei davon in mehr als einer der Komponenten.

### 3.1.8. Ergebnisse SF 36 Health Survey

15/33 Patienten haben im SF36 in einer oder mehreren Summenskalen deutlich unterdurchschnittliche, und 11/33 Patienten unterdurchschnittliche Testergebnisse. 7 Patienten haben sowohl unterdurchschnittliche als auch deutlich unterdurchschnittliche Testergebnisse in mehr als einem Untertest.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des SF 36 Health Survey in tabellarischer Übersicht nach Summenskalen und deren Subskalen zusammengefasst (Abb. 3):

Abbildung 3: Darstellung der Testscores im SF 36 Health Survey vor Therapie



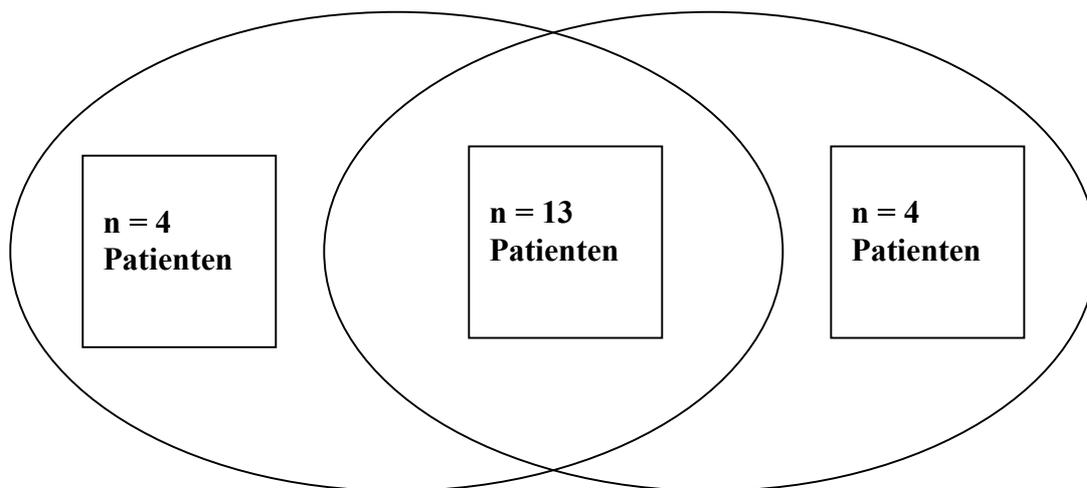
Erklärung der Abkürzungen:

<u>Körperliche Summenskalen:</u>	<u>Psychische Summenskalen:</u>
<i>KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	<i>VITA: Vitalität</i>
<i>KÖRO: Körperliche Rollenfunktion</i>	<i>SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit</i>
<i>SCHM: Schmerz</i>	<i>EMRO: Emotionale Rollenfunktion</i>
<i>AGES: Allgemeine Gesundheits Wahrnehmung</i>	<i>PSYC: Psychisches Wohlbefinden</i>

**Abb. 3:** Im Balkendiagramm sind die von den Patienten angegebenen Einschränkungen in der jeweiligen Summenskala dargestellt. Blau entspricht einer Standardabweichung, braun zwei Standardabweichungen unterhalb des Normbereiches im Vergleich zur deutschen Normgruppe.

### Körperliche Summenskala

### Psychische Summenskala

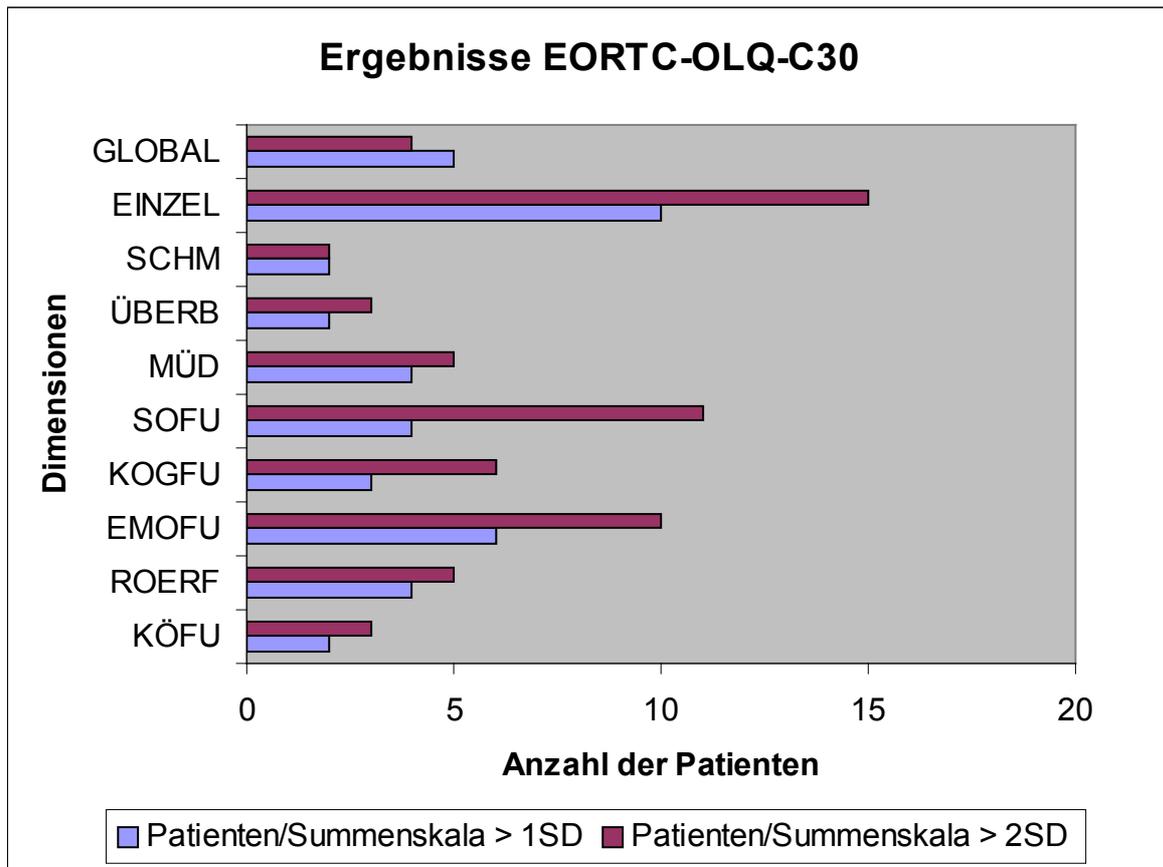


**Abb. 4:** Darstellung der Testscores im SF 36 Health Survey nach Summenskalen. Jeweils vier Patienten geben ausschließlich Einschränkungen in einer der Summenskalen an. 13 Patienten zeigen Einschränkungen in beiden Summenskalen. (Mindestens eine Standardabweichung in mindestens einer der Subskalen)

#### 3.1.9. Ergebnisse EORTC-QLQ-C30 mit Brain Modul

Bei der Zusammenfassung aller Dimensionen zeigt sich, dass insgesamt 26 Patienten mindestens in einer Dimension unterdurchschnittlichen bzw. deutlich unterdurchschnittlich sind (davon 21 Patienten deutlich unterdurchschnittlich). 16 Patienten zeigen multidimensionale Einschränkungen. Abbildung 5 erfasst die Ergebnisse der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 zusammen.

Abbildung 5: Darstellung der Testscores im EORTC-QLQ-C30 vor Therapie



Erklärung der Abkürzungen:

<u>Funktionale Skalen</u>	<u>Symptomskalen</u>
KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit	MÜD: Müdigkeit
ROERF: Rollenerfüllung	ÜBERB: Übelkeit/Erbrechen
EMOFU: Emotionale Funktionsfähigkeit	SCHM: Schmerz
KOGFU: Kognitive Funktionsfähigkeit	EINZEL: Einzelne Symptome (Zusammengefasst)
SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit	GLOBAL: Gesundheit/Lebensqualität

**Abb. 5:** Ergebnisse des EOTRC-QLQ-C30. Im Balkendiagramm sind die von den Patienten angegebenen Einschränkungen in der jeweiligen Skala dargestellt. Blau entspricht einer Standardabweichung, braun zwei Standardabweichungen unterhalb des Normbereiches.

### 3.1.10. Ergebnisse für das Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Im Beck Depression Inventar zeigen 10/33 (30%) Patienten eine Auffälligkeit davon 9

eine milde bis mäßige und 1 Patient eine klinisch relevante Ausprägung.

### **3.1.11. Gruppenanalyse zwischen klinisch-neurologischen und epidemiologischen Parametern mit kognitiver Funktion, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Depression.**

Die Gruppenanalysen der Testergebnisse bezüglich Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Lebensqualitätsscores und Depressionsinventar mit den klinischen Parametern sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

*Kognitive Funktionen:* Die Applikation einer antikonvulsiven Medikation geht mit einem schlechteren Testergebnis bezüglich der Aufmerksamkeitsfunktionen einher. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (11/18 Patienten nehmen Antikonvulsiva wovon 7 unterdurchschnittliche Testergebnisse in der Aufmerksamkeitsprüfung zeigen,  $p = 0,2$ ). Eine temporale/insuläre Tumorlokalisation ist mit einer verminderten Gedächtnisleistung assoziiert ( $p = 0.05$ ).

*Lebensqualität:* Ein niedriger Karnofsky-Score ( $KPS < 80$ ) ist mit deutlich unterdurchschnittlichen Testergebnissen im SF36 assoziiert ( $p < 0.01$ ). Dieser Zusammenhang prägt sich im SF36 wesentlich deutlicher aus als im EORTC ( $p < 0.01$  vs.  $p < 0.3$ ). Die initial gefundenen Daten sind geschlechtsabhängig, mit einem negativen Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Ergebnisse im EORTC ( $p = 0.02$ ).

Patienten ohne Anfallsymptomatik und/oder keiner antikonvulsiven Behandlung und/oder frontaler Tumorlokalisation zeigen bessere Lebensqualitätsscores (im EORTC). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0.09$ ).

Initial sind beide Lebensqualitätsinstrumente (EORTC und SF36) signifikant interkorreliert ( $p = 0.009$ ): Patienten mit hohen Lebensqualitätsscores entsprechend der Testergebnisse im EORTC zeigen ebenfalls hohe Scores im SF36. Ebenso korrelieren Testergebnisse der Lebensqualitätsbatterie mit Ergebnissen im Depressionsscore ( $p=0.001$  für Korrelation mit EORTC,  $p = 0.007$  für Korrelation mit SF36). Patienten mit normalen Testergebnissen in der Lebensqualitätsbatterie zeigen auch im BDI unauffällige Testergebnisse.

Die Korrelationen der untersuchten Parameter mit entsprechenden p-Werten sind in der Tabelle 3.4 dargestellt.

**Tabelle 3.4:** p-Werte der Gruppenanalyse

	<b>TAP</b>	<b>MEM</b>	<b>EORTC</b>	<b>SF36</b>	<b>BDI</b>
<b>AGE</b>	0.392	0.618	0.421	0.797	0.335
<b>SEX</b>	0.386	0.085	0.019	0.372	0.519
<b>SEITE l/r</b>	0.611	0.602	0.287	0.565	0.730
<b>KPS</b>	0.225	0.173	0.517	0.025	0.234
<b>DURA</b>	0.112	0.939	0.632	0.741	0.775
<b>LOKDI</b>	0.109	0.050	0.692	0.898	0.730
<b>LOKDI1</b>	0.100	0.208	0.775	0.234	0.384
<b>REFRAK</b>	0.361	0.349	0.087	0.266	0.181
<b>REFRAK1</b>	0.112	0.357	0.633	0.692	0.065
<b>EPTERA</b>	0.227	0.266	0.692	0.565	0.268

Erklärung der Abkürzungen:

<u>Neuropsychologische Tests</u>	<u>Klinische Daten</u>
<i>TAP: Aufmerksamkeitstestung</i>	<i>AGE: Alter</i>
<i>MEM: Gedächtnistestung</i>	<i>SEX: Geschlecht</i>
<i>EORTC: Lebensqualität im EORTC-QOL-C30</i>	<i>KPS: Karnofsky-Performance-Scale</i>
<i>SF36: Lebensqualität im SF36</i>	<i>DURA: Anamnesendauer</i>
<i>BDI: Beck Depressions Inventar</i>	<i>LOKDI: Lokalisation temporal/insulär vs. andere</i>
	<i>LOKDI1: Lokalisation frontal vs. andere</i>
	<i>REFRAK: 0.25 Anfälle vs. &gt;0.25 Anfälle/Monat</i>
	<i>REFRAK1: keine Anfälle/Monat vs. Anfälle</i>
	<i>EPTERA: Antikonvulsive Medikation</i>

Zusammengefasst lässt sich zeigen, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose die Studienteilnehmer in kognitiven Funktionen und Lebensqualitätsscores unterdurchschnittlich bis deutlich unterdurchschnittlich abschneiden, hingegen aber einen hohen klinischen Score (KPS > 80) haben (24 Patienten sind in der Aufmerksamkeit unterdurchschnittlich bis deutlich unterdurchschnittlich, 8 Patienten

sind unterdurchschnittlich bezüglich der Gedächtnisleistung, und ein Patient deutlich unterdurchschnittlich). Im SF36 und EORTC sind jeweils 26 Patienten unterdurchschnittlich (11 und 5) bis deutlich unterdurchschnittlich (15 und 21). Es zeigt sich ferner ein negativer Einfluss therapieunabhängiger Faktoren (Tumorlokalisierung, Geschlecht und KPS) auf Ergebnisse im EORTC, SF36 und der Gedächtnisbatterie.

### 3.2. Behandlung

Zur Sicherung der Histologischen Diagnose erhalten alle Patienten vor Therapieentscheidung eine stereotaktische Probeentnahme. Danach werden den Patienten entsprechend der beschriebenen Selektionskriterien folgende Therapiestrategien vorgeschlagen und dann auch durchgeführt (Tab. 3.5):

**Tabelle 3.5:** Therapiezuweisung

Mikrochirurgische Resektion	8
Mikr. Resektion + perkutane Radiochirurgie	3
Interstitielle Radiochirurgie	3
Mikrochirurgische + Radiochirurgische Therapie	6
Observation	4
Perkutane Radiochirurgie	3
Chemotherapie	2

#### 3.2.1 Chirurgische Radikalität und Komplikationen der Therapie

Bei der stereotaktischen Probeentnahme treten keine perioperativen Komplikationen auf. Entsprechend der MR-basierten Beurteilung der chirurgischen Radikalität erfolgt bei 5/17 eine komplette (Entfernung > 90% des Tumolvolumens) und bei 12/17 Patienten eine partielle (Resttumor > 10% des Tumolvolumens) Resektion.

Die perioperative Letalität beträgt 0%. Permanente perioperative Komplikationen

treten nach mikrochirurgischer Resektion bei 4/17 Patienten auf: 1 Pat. mit zentralem Schmerzsyndrom, 1 Patient mit rechtseitiger Hemiplegie, 1 Patient mit homonymer Hemianopsie nach rechts, 1 Patient mit sensorische Aphasie. Nach interstitieller Radiochirurgie treten keine permanenten Komplikationen auf. Die transienten Komplikationen der radiochirurgisch behandelten Patienten belaufen sich auf 2/9 Patienten: Bei beiden Patienten findet sich 6 Monate nach Seedexplantation ein symptomatisches behandlungsinduziertes Ödem mit vorübergehenden Auftreten von Kopfschmerzen, Müdigkeit und Zunahme der Anfallsfrequenz. Ein Patient muss transient mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die Symptomatik bildet sich bei beiden Patienten innerhalb von drei Monaten vollständig zurück.

### **3.2.2. Dynamik der Aufmerksamkeitstestung nach Therapie**

Nach mikrochirurgischer Resektion verschlechtern sich insgesamt 11 Patienten bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen (5 Patienten im Alertness, und jeweils 3 Patienten in der Inkompatibilität und der geteilten Aufmerksamkeit). Nach interstitieller Radiochirurgie kommt es in diesem Zeitintervall weder zu einer Verbesserung noch zu einer Verschlechterung der Aufmerksamkeitsscores.

In der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten finden sich eine Woche nach Seedexplantation keine Verschlechterung der Befunde für die Bereiche Alertness und geteilte Aufmerksamkeit. Verbesserungen finden sich bei drei Patienten: Eine Patientin hat sich von einem deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnis (2SD) im Alertness nach der ersten Operation auf ein unterdurchschnittliches Ergebnis (1SD) nach der zweiten Operation verbessert. Ein weiterer Patient zeigt in beiden Tests keine Defizite mehr (vorher 1SD).

Die Ergebnisse der Inkompatibilitätstestung sind uneinheitlich: Zwei Patienten verschlechtern sich, 1 Patient verbessert sich (von 1SD auf keine Defizite).

Einzelne Ergebnisse sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst.

### **3.3 Befunde nach drei Monaten**

#### **3.3.1 Patientenpopulation die das 3 Monatsintervall durchlaufen**

Gemäss des oben beschriebenen Studienprotokolls werden 23/33 Patienten bezüglich Klinik, Lebensqualität und kognitiver Funktion weiteruntersucht. 8 Patienten erfüllen die Kriterien für ein hochlokalisiertes Behandlungskonzept nicht. Ein Patient lehnt die Studienteilnahme ab, ein weiterer ist nach 53 Tagen verstorben.

#### **3.3.2. Klinische Befunde im 3 Monatsintervall**

Nach 3 Monaten hat sich die Anzahl der Patienten mit epileptischen Anfällen signifikant von 14/23 auf 5/23 (4/5 Patienten mit persistierenden Anfällen) Patienten reduziert ( $p < 0.05$ ), gleichzeitig werden deutlich mehr Patienten antikonvulsiv behandelt als praeoperativ (11 Pat. versus 14 Patienten,  $p < 0.003$ ). Der klinische Score (KPS) hat sich im Vergleich zum Ausgangsbefund nicht signifikant verändert (Wilcoxon Test für abhängige Variable  $p > 0.05$ ): 18 Patienten weisen einen identischen, 2 Patienten einen verbesserten und 3 Patienten einen niedrigeren Score auf. Nach 3 Monaten arbeiten signifikant weniger Patienten als bei Studieneintritt: 20/23 Patienten initial versus 13/23 nach 3 Monaten ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 3.7). Wichtige Daten zum Epilepsieverlauf sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst.

#### **3.3.3. Neuropsychologische Befunde im 3 Monatsintervall**

In der Aufmerksamkeitstestung und im EORTC kommt es zu einer signifikanten Verbesserung ( $p = 0.013/p = 0.008$ ). Im einzelnen bedeutet das eine Verbesserung (Verschlechterung) bei 5 (1) in der Aufmerksamkeit, eine Verbesserung (Verschlechterung) bei 5 (1) im EORTC. In der Gedächtnisleistungen, dem BDI und dem SF36 gibt es keine signifikanten Änderungen: zu einer Verbesserung (Verschlechterung) kommt es bei 3 (4) Patienten bezüglich der Gedächtnisleistung,

zu einer Verbesserung ( Verschlechterung) bei 4 (2) Patienten im BDI und zu einer Verbesserung (Verschlechterung) bei 4 (3) Patienten im SF36.

Die Ergebnisse der beiden Lebensqualitätstests nach 3 Monaten korrelieren untereinander: Patienten mit Abweichungen im SF36 sind ebenfalls auffällig im EORTC ( $p = 0.005$ ). Dieser positive Zusammenhang beider Lebensqualitätsmessinstrumente besteht bereits in der initialen Beobachtung. Einzelne Testergebnisse sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es nach 3 Monaten zu Verbesserungen in der Aufmerksamkeitstestung und dem EORTC kommt wohingegen SF 36, Gedächtnis und BDI sich nicht signifikant ändern.

#### **3.3.4. Gruppenanalyse nach 3 Monaten**

*Kognitive Funktionen:* Epileptische Anfälle sind in dieser Studie nicht mit einer Beeinträchtigen kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit ( $p = 0.36$ )/Gedächtnis ( $p = 0.96$ )) assoziiert. 5/7 Patienten mit einem unterdurchschnittlichen bis deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnissen in der Aufmerksamkeitstestung sind anfallsfrei. 6 Patienten haben im 3 Monatszeitraum Gedächtnisdefizite, hierbei sind 5 der 6 Patienten anfallsfrei.

Patienten mit einer antikonvulsiven Medikation im 3 Monatsintervall haben keine signifikant schlechteren Ergebnisse bezüglich kognitiver Funktionen ( $p > 0.05$ ).

*Lebensqualität:* Epileptische Anfälle beeinflussen EORTC und SF36 unterschiedlich: Alle 4 Patienten mit deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnissen bezüglich EORTC haben Anfälle ( $> 1$  Anfall/ Monat)  $p = 0.005$ . Wohingegen 2/7 Patienten mit deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnisse im SF36 epileptische Anfälle ( $> 1$  Anfall/Monat) haben.

Patienten mit einer antikonvulsiven Medikation haben keine signifikant schlechtere Lebensqualität (SF36 ( $p = 0.49$ )/EORTC ( $p = 0.43$ )) als Patienten ohne antikonvulsive Medikation. Von 14 Patienten mit einer antikonvulsiven Medikation zeigen 5 Patienten im SF36 und 7 Patienten im EORTC deutlich unterdurchschnittliche Testergebnisse.

*KPS*: Anfallsfreie Patienten haben einen signifikant besseren *KPS* ( $p = 0.04$ ): 11/17 anfallsfreien Patienten zeigen einen *KPS* größer gleich 80. Der *KPS* nach 3 Monaten korreliert signifikant mit den Ergebnissen im EORTC-QOL-C30 ( $p = 0.005$ ) und SF36 ( $p = 0.001$ ). Es zeigt sich, dass Patienten mit einem klinischen Score (*KPS*)  $< 80$  eine eingeschränkte Lebensqualität in beiden Testbatterien haben: 7/11 Patienten im SF36 und 8/11 Patienten im EORTC haben einen *KPS* kleiner 80.

Zusammengefasst lässt sich in dieser Analyse kein ungünstiger Einfluss epileptischer Anfälle und antikonvulsiver Behandlung auf kognitive Funktionen und SF 36 nachweisen. Im Gegensatz hierzu finden sich bei Patienten mit Anfällen signifikant niedrige Scores im EORTC als bei anfallsfreien Patienten. Ein *KPS* größer gleich 80 korreliert mit anfallsfreien und/oder in ihrer Lebensqualität nicht eingeschränkten Patienten.

### **3.4 Befunde nach 6 Monaten**

#### **3.4.1 Patientenpopulation die das 6 Monatsintervall durchlaufen**

Nach 6 Monaten können 22/33 Patienten untersucht werden. Eine Patienten erleidet nach 3 Monaten einen Tumorprogress/Malignisierung, und beendet die Studie gemäss des oben beschriebenen Studienprotokolls zu diesem Zeitpunkt.

#### **3.4.2. Klinische Befunde im 6 Monatsintervall**

*3-6 Monatsintervall*: Die Zahl der anfallsfreien Patienten nimmt in diesem Zeitintervall zu. Insgesamt finden sich aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich anfallsfreier Patienten ( $p > 0.05$ ), Häufigkeit einer antikonvulsiven Therapie ( $p > 0.05$ ) und dem *KPS* ( $p = 0.4$ ). Im einzelnen kommt es zu einer Verbesserung (Verschlechterung) der Anfallshäufigkeit bei 2 (0) Patienten, eine Verbesserung (Verschlechterung) des *KPS* bei 0 (2) Patienten. Die antikonvulsive Behandlung ist

bei 1 Patienten zu diesem Zeitpunkt beendet worden. Es zeigt sich keine Änderung der Anzahl erwerbstätiger Patienten. 13 Patienten sind sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten berufstätig (Tabelle 3.7) ( $p < 0.05$ ).

Zusammenfassend nimmt im ersten Dreimonatsintervall die Zahl anfallsfreier Patienten zu. Gleichzeitig werden mehr Patienten antikonvulsiv behandelt. In der zweiten Hälfte des Intervalls ändert sich die Zahl anfallsfreier Patienten und die Häufigkeit einer antikonvulsiven Medikation nicht signifikant.

### **3.5 Befunde nach 1 Jahr**

#### **3.5.1. Patientenpopulation**

Nach einem Jahr können 20/33 Patienten klinisch-neurologisch und neuropsychologisch getestet werden. Zwischen dem 6 und 12 Monatsintervall ist es bei 2 Patienten zu einem Tumorprogress/ Malignisierung gekommen. Beide Patienten haben somit die Studie vorzeitig beendet.

#### **3.5.2. Klinische Befunde im 12 Monatsintervall**

*1-12 Monatsintervall:* Jenseits der bereits beschriebenen Veränderungen bezüglich Anfallsfreiheit und antikonvulsiver Medikation im ersten 6 Monatsintervall sind weitere Änderungen im zweiten 6 Monatsintervall nicht feststellbar. Die Anzahl erwerbstätiger Patienten ändert sich im Jahresintervall nicht signifikant.

*3-6-12 Monatsintervall:* Es kommt weder zu einer Änderung der antikonvulsiv eingestellten Patienten ( $p = 0.6$ ) noch zu einer signifikanten Änderung der Anzahl anfallsfreier Patienten ( $p > 0.05$ ), obwohl die Zahl der Patienten mit Anfällen im 6-12 Monatsintervall zunimmt (3/22 Patienten nach 6 Monaten versus 6/20 Patienten nach 12 Monaten). Der KPS ändert sich im Wilcoxon Paarvergleich nicht ( $p = 0.5$ ). Es treten keine neuen neurologischen Defizite auf. Nach 12 Monaten arbeiten gleich

viele Patienten wie nach 3 und 6 Monaten (13/20) (Tabellen 3.6/3.7), dieser Zusammenhang ist hochsignifikant ( $p = 0,001$ ).

Zusammengefasst zeigt sich im Jahresvergleich eine Abnahme der Patienten mit epileptischen Anfällen unter gleichzeitiger Zunahme der Patienten mit einer antikonvulsiven Medikation. Im Intervall nach Therapie ändern sich diese Parameter nicht signifikant. Änderungen der Erwerbstätigkeit treten im Verlauf nach Behandlung nicht mehr auf.

Daten zu Anfallssemiologie, Anfallshäufigkeit sowie antikonvulsiver Medikation, sind im Verlauf in Tabelle 3.6 dargestellt.

**Tabelle 3.6:** Daten zu Epilepsie und antikonvulsiver Medikation

<b>Anfall</b>	<b>n initial</b>	<b>%</b>	<b>n 3m</b>	<b>%</b>	<b>n 6m</b>	<b>%</b>	<b>n 12m</b>	<b>%</b>
<b>Anzahl der Anfallspatienten</b>	21/33	63,6	6/23	26,0	3/22	13,6	6/20	30,0
<b>Antikonvulsive Medikation</b>	<b>18/33</b>	54,5	<b>14/23</b>	60,7	<b>13/22</b>	59,1	<b>13/20</b>	65,0
<b>Engelklassifikation der Epilepsie</b>								
Klasse 1							13	65,0
Klasse 2							5	25,0
Klasse 3							1	5,0
Klasse 4							1	5,0

**Tab 3.7:** Zusammenfassung KPS und Berufstätigkeit

KPS/Beruf	1n (n = 33)	3M (n = 23)	6M (n = 22)	12M (n = 20)
KPS (Median)	84	85	84	86
Berufstätigkeit	23	13	13	13

### 3.5.3. Neuropsychologischen Befunde im 12 Monatsintervall

*3- 12 Monatsintervall:* Im Unterschied zum ersten 3 Monatsintervall kommt es in diesem Intervall zu einer signifikanten Verbesserung im BDI ( $p = 0.001$ ): Verbesserung/ Verschlechterung bei 4/0 Patienten.

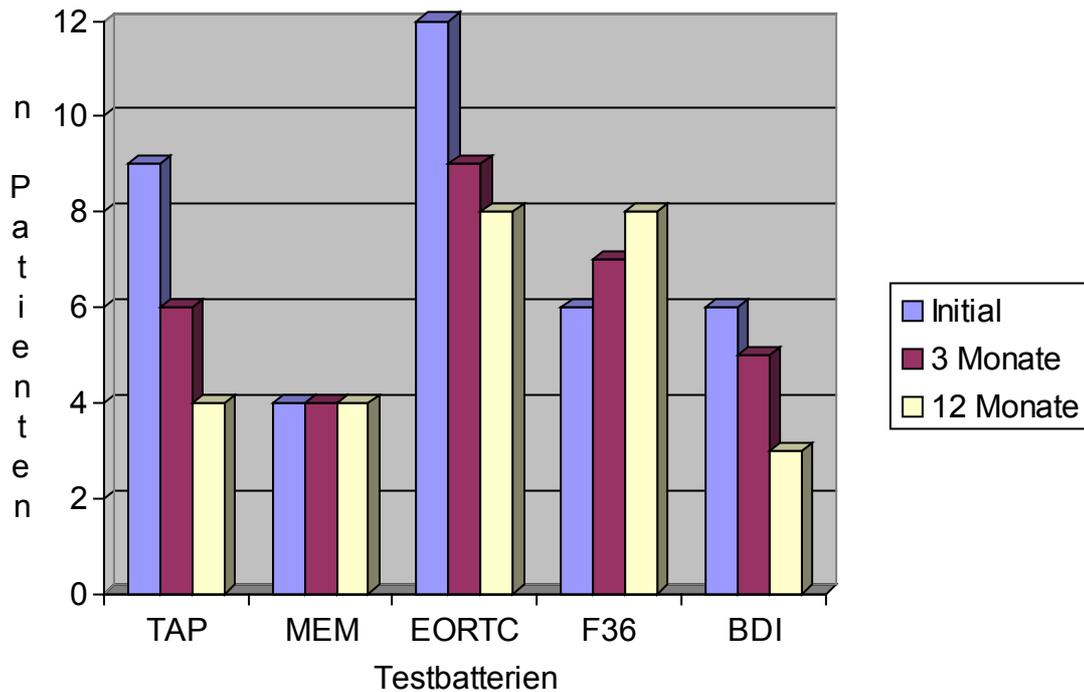
Ferner bleiben Patienten mit einem guten Lebensqualitätsscore im EORTC (11 Patienten) auch nach einem Jahr gut (12 Patienten) ( $p = 0.2$ ), 4 Patienten verbessern, und 3 Patienten verschlechtern sich. Im SF36 hingegen kommt es zu einer signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ( $p = 0.001$ ): Ein Patient verschlechtert sich, bei keinem kommt es zu einer Verbesserung. Einzelne Testergebnisse sind in Tabelle 3.8 dargestellt.

*1-12 Monatsintervall:* Der Vergleich der Befunde (gesamte Patientenpopulation) nach 1 Jahr mit den initialen Untersuchungsergebnissen ergibt keine signifikanten Änderungen bezüglich Gedächtnisleistung ( $p = 0.8$ ), Aufmerksamkeit ( $p = 0.17$ ) Lebensqualität (EORTC:  $p = 0.26$ , SF36:  $p = 0.11$ ) und BDI ( $p = 0.5$ ): Im einzelnen kommt es jedoch intraindividuell zu einer Verbesserung (Verschlechterung) der Aufmerksamkeit bei 4 (1) Patienten, eine Verbesserung (Verschlechterung) des BDI bei 5 (3) Patienten, eine Verbesserung (Verschlechterung) im SF36 bei 2 (4) Patienten, eine Verbesserung (Verschlechterung) im EORTC bei 6 (2) Patienten und zu keiner Änderung in den Gedächtnistests (4 Patienten initial versus 4 Patienten nach einem Jahr, davon kommt es bei 3 Patienten zu einer Verschlechterung, bei einem Patienten bleibt der Befund gleich, und 2 Patienten verbessern sich).

Zusammenfassung: Im Jahresintervall ändern sich kognitive Funktionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und BDI nicht signifikant im Vergleich zu den initial erhobenen Befunden. Im 3-12 Monatsintervall kommt es zur signifikanten Verbesserung von BDI und Aufmerksamkeitstests, zur Verschlechterung des SF36

und keiner Änderung der Ergebnisse bezüglich Gedächtnis und EORTC.

Abbildung 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Testbatterien zu Lebensqualität, kognitiver Funktionen und Beck Depressions Inventar zu den Untersuchungszeitpunkten initial, nach 3 und nach 12 Monaten.



**Abb. 6:** Häufigkeitsverteilung der einzelnen Testbatterien für Lebensqualität, kognitive Funktionen und Depression zu den Untersuchungszeitpunkten initial, nach 3 und nach 12 Monaten. (EORTC, SF36 Vergleich nur der deutlich unterdurchschnittlichen Patienten)

Tabelle 3.8 stellt die einzelnen Neuropsychologische Testergebnisse dar.

**Tab.3.8:** Zusammenfassung der Neuropsychologischen Testergebnisse

TESTS (1SD/2SD)	In	Po1	Po2	3M	12M
<b>Alertness</b>	2/0	4/1	1/0	4/0	0/0
<b>geteilte Aufm.</b>	8/0	6/0	2/0	4/0	4/0

<b>Gedächtnis:</b>	3/1			2/0	2/2
<b>Lernen und Abruf</b>					
<b>Wiedererkennen</b>	5/0			4/1	0/1
<b>SF36 (mind 1Subtest)</b>	11/15			16/7	11/8
PSYC	9/6			4/0	3/2
EMRO	0/7			0/5	0/4
SOFU	1/9			1/2	3/4
VITA	5/3			1/2	3/2
AGES	8/1			9/0	6/2
SCHM	5/1			1/1	0/2
KÖRO	8/3			6/2	3/2
KÖFU	2/0			1/0	1/1
<b>EORTC (mind. 1 Subtest)</b>	5/21			9/10	13/8
GLOBAL	5/4			2/3	1/4
EINZEL	10/15			7/6	0/7
SCHM	2/2			2/3	0/2
ÜBERB	2/3			0/1	2/1
MÜD	4/5			3/1	3/3
SOFU	4/11			2/2	2/2
KOGFU	3/6			5/2	0/3
EMOFU	6/10			0/5	0/3
ROERF	4/5			1/4	2/2
KÖFU	2/3			0/1	2/2
<b>BDI</b>	9/1			2/3	2/1

Erklärung der Abkürzungen SF36:

<u>Körperliche Summenskalen:</u>	<u>Psychische Summenskalen:</u>
KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit	VITA: Vitalität
KÖRO: Körperliche Rollenfunktion	SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit
SCHM: Schmerz	EMRO: Emotionale Rollenfunktion

AGES: Allgemeine Gesundheits Wahrnehmung	PSYC: Psychisches Wohlbefinden
--	--------------------------------

Erklärung der Abkürzungen EORTC:

<u>Funktionale Skalen</u>	<u>Symptomskalen</u>
KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit	MÜD: Müdigkeit
ROERF: Rollenerfüllung	ÜBERB: Übelkeit/Erbrechen
EMOFU: Emotionale Funktionsfähigkeit	SCHM: Schmerz
KOGFU: Kognitive Funktionsfähigkeit	EINZEL: Einzelne Symptome (Zusammengefasst)
SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit	GLOBAL: Gesundheit/Lebensqualität

### 3.5.4. Gruppenanalyse nach einem Jahr

*Kognitive Funktionen:* Im Gegensatz zur Gruppenanalyse nach 3 Monaten besteht ein negativer Einfluss antikonvulsiver Medikamente auf die Aufmerksamkeitsleistung der Patienten ( $p = 0.046$ ). Alle 4 Patienten mit gestörter Aufmerksamkeit haben eine antikonvulsive Medikation.

*Lebensqualität:* Die Ergebnisse der Gruppenanalyse nach 12 Monaten entsprechen den Analysen nach 3 Monaten.

*KPS:*

Im Unterschied zur Gruppenanalyse nach 3 Monaten zeigt sich jetzt kein negativer Zusammenhang zwischen KPS ( $< 80$ ) und SF36 ( $p = 0.01$ ).

Insgesamt ergibt sich bei allen Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen Anfällen, SF36 und kognitiver Funktionen. Ein negativer Einfluss epileptischer Anfälle auf die Ergebnisse im EORTC zeigt sich über die gesamten Untersuchungszeitpunkte. Die Einnahme einer antikonvulsiven Therapie wirkt sich nur nach einem Jahr negativ auf die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstestung aus. Eine Beeinflussung durch eine antikonvulsive Medikation auf Gedächtnis und gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung.

Ein KPS  $< 80$  geht über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einer gesteigerten Anzahl von Anfällen, und schlechteren Ergebnissen in der Lebensqualitätstestung

einher. Initial korrelieren schlechte Ergebnisse im SF36, nach 12 Monaten schlechte Ergebnisse im EORTC mit einem KPS < 80. Nach 3 Monaten gehen unterdurchschnittliche Befunde in beiden Lebensqualitätbatterien mit einem KPS < 80 einher.

### **3.6. Überleben, Progressionsfreies Intervall, Malignisierungsrate**

Von 33 Patienten ist ein Patienten nach 53 Tagen wegen einem nicht beherrschbaren Hirndruck verstorben. Alle 23 im Verlauf untersuchten Patienten überleben das 1 Jahres Intervall. Die mediane Nachbeobachtungszeit für Überlebende der Gesamtpopulation beträgt 380 Tage (Streubreite: 53-905).

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ist es bei insgesamt 5 Patienten (15%) zu einem Tumorprogress/Malignisierung gekommen. Nach 3, 6 und 12 Monaten zeigen 1/23, 2/22, und 2/20 Patienten eine Progression/Malignisierung. Therapeutisch werden von den Patienten mit einem Tumorprogress/Malignisierung zwei mikrochirurgisch reseziert (29%), einer kombiniert behandelt (17%), einer interstitiell bestrahlt (33%), und einer alleinig observiert (20%).

## **4. Diskussion**

Supratentorielle WHO Grad II Gliome stellen eine heterogene Tumorentität dar. Die Prognose wird in starkem Maß von Therapie unabhängigen Faktoren (Alter des Patienten, Tumolvolumen, Kontrastmittelverhalten des Tumors) beeinflusst und ist im Einzelfall sehr unterschiedlich. So liegen die 5-Jahresüberlebensraten je nach prognostischem Profil zwischen maximal 79% und minimal 5% (Kreth et al., 1997). Der entscheidende Wendepunkt in der Krankheitsgeschichte des Patienten ist das Ereignis der malignen Transformation des Tumors. Die mediane Überlebenszeit nach sekundärer Malignisierung ist kurz und liegt im Bereich von 1 Jahr (Surawicz et

al., 1998).

Aufgrund des infiltrativen Wachstums der Gliome ist eine kurative Behandlung meist nicht möglich. Inwieweit das Risiko einer Malignisierung durch Therapie vermindert und die Gesamtprognose verbessert werden kann, ist ungeklärt. Die Ergebnisse von Phase III Studien zur Effizienz der perkutanen Radiotherapie haben enttäuschende Ergebnisse erbracht. Weder der frühzeitige Einsatz der perkutanen Bestrahlung noch die Applikation einer höheren Tumordosis ( $> 50$  Gy) haben die Prognose entscheidend verbessern können. Die prognostische Bedeutung der chirurgischen Radikalität wird in retrospektiven Studien kontrovers diskutiert, prospektiv-randomisierte Daten fehlen. Generell gilt, dass unterschiedliche Behandlungsstrategien (mikrochirurgische Tumorsektion und/oder perkutane (stereotaktische) Radiotherapie, interstitielle Radiochirurgie) ganz ähnliche Überlebensraten erzielt haben. So liegen die 5-Jahresüberlebensraten für größere Patientenserien in allen wichtigen Studien der CT-Ära zwischen 50% und 65%. (Cohadon F., 1990; Laws et al., 1984; McCormack et al., 1992; Mirabell et al., 1993; Morantz et al., 1987). Die vergleichbaren Überlebensraten nach unterschiedlicher Behandlung und die enttäuschenden Ergebnisse der Phase III Studien unterstreichen die große Bedeutung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und die Schwierigkeit, Behandlungseffekte für diese heterogene Tumorentität quantitativ zu erfassen. Bei bisher nicht verfügbaren kurativen Behandlungskonzepten kommen der Beurteilung von Invasivität und therapeutischem Risiko wachsende Bedeutung zu. Darüber hinaus wird der Einfluss von Therapieeffekten auf Lebensqualität und neurokognitive Funktionen bei der Wahl eines spezifischen Behandlungskonzeptes (Mikrochirurgie und/oder Radiochirurgie und/oder Radiotherapie) immer wichtiger.

Überraschenderweise liegen Analysen zur Lebensqualität und neurokognitiven Funktion bei erwachsenen Patienten mit niedergradigen Gliomen bisher nur in Form posttherapeutischer Querschnittsanalysen vor. Detaillierte Angaben zum klinischen Verlauf fehlen.

Die vorliegende prospektive Längsschnittanalyse untersucht erstmals das Ausmaß der Einschränkungen neurokognitiver Funktionen und der Lebensqualität sowie wichtiger klinisch-neurologischer Parameter (Anfallsfrequenz/Semiologie, antikonvulsive Therapie) vor Behandlung und in definierten Zeitintervallen nach Therapie im Stadium der Tumorkontrolle. Das gewählte Studiendesign ermöglicht,

zwischen tumorbezogenen und behandlungsbezogenen Einflüssen auf oben genannte Funktionen zu unterscheiden. Das Behandlungskonzept der neurochirurgischen Universitätsklinik für erwachsene Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II Gliomen ist lokalisiert und individualisiert und versucht das therapeutische Risiko für den einzelnen Patienten zu minimieren.

Folgende Behandlungsstrategien werden angeboten. Die Risikoeinschätzung für den jeweiligen Behandlungsarm ergibt sich hierbei aus der Analyse von Studienergebnissen, die in der Neurochirurgischen Klinik in Grosshadern bereits durchgeführt worden sind.

Bei zirkumskripten, mikrochirurgisch akzessiblen Tumoren  $\leq 4$  cm werden dem Patienten eine mikrochirurgische oder radiochirurgische Behandlung angeboten. Bei erhöhtem mikrochirurgischen Risiko wird eine primäre interstitielle Radiochirurgie durchgeführt. Größere Tumoren ( $> 4$  cm im Durchmesser) werden mikrochirurgisch behandelt. Im Falle einer Teilresektion (aufgrund eloquenter Tumorlokalisation) wird eine zusätzliche interstitielle Radiochirurgie drei Monate nach Operation angeschlossen, wenn der Resttumor zirkumskript ist und im Durchmesser  $\leq 4$  cm ist. Vollständig asymptomatische Patienten mit kleinen Tumoren ohne Masseneffekte und günstigem prognostischen Profil werden eine abwartende Haltung vorgeschlagen. Bei größeren Resttumoren nach mikrochirurgischer Teilresektion (Tumordurchmesser  $> 4$  cm) oder bei diffusen Gliomen erfolgt eine postoperative bzw. primäre perkutane Strahlentherapie.

#### **4.1 Interstitielle Radiochirurgie**

Die Interstitielle Radiochirurgie ist ein hochlokalisiertes Behandlungskonzept. Effektivität, Risiko und Indikation sowie induzierte Behandlungseffekte des Verfahrens wurden bereits ausführlich insbesondere von Ostertag et al., und Kreth et al., in den Jahren 1984-1997 dargestellt. Ziel der Behandlung ist die Inaktivierung der neoplastischen Läsion. Die energiearme Strahlung des Jod-125 Radionuklids eignet sich in hervorragender Weise für eine solche Behandlung, weil die Absorption der emittierten Strahlung im Gewebe innerhalb weniger Millimeter erfolgt (Larsson, 1992; Ostertag, 1993) . Das Bestrahlungsfeld ist hochgradig inhomogen mit sehr hohen

Dosen in der Nähe des Strahlers (> 200 Gy) und steilem Dosisabfall zur Peripherie (typischerweise 50-60 Gy im Tumorrandbereich) (Anderson et al., 1981; Krishnaswamy, 1978). Entsprechend theoretischer Analysen (mit dem Linear-Quadratischen Modell, Dale et al., 1999) wird für die interstitielle Radiochirurgie aufgrund akkurater, kontinuierlicher und protrahierter Dosisapplikation eine minimale Dosisbelastung für das nicht-pathologische Gewebe außerhalb des Behandlungsvolumens vorausgesagt, die in dieser Form mit keinem anderen Verfahren (Gamma-Knife/Linac Radiochirurgie, stereotaktische Radiotherapie) erreicht werden kann. Übereinstimmend mit diesen theoretischen Analysen war in den Arbeiten von Kreth und Mitarbeiter weder eine Reimplantation (bei Tumorrezidiv) oder der zusätzliche Einsatz einer perkutanen Felderbestrahlung (bei diffuser Tumorprogression oder malignen Transformation) ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten einer radiogenen Komplikation. Die günstige Radiobiologie des Verfahrens ist möglicherweise für Patienten mit WHO Grad II Gliomen hochattraktiv, weil das Therapiespektrum durch den Einsatz dieses minimal invasiven Verfahrens in Hinblick auf mögliche zukünftige Tumorprogressionen/Rezidive nicht eingeschränkt wird. Inwieweit Lebensqualität und neuropsychologische Scores durch eine derartige Präzisionsbehandlung erhalten oder verbessert werden ist Gegenstand dieser Studie. Kreth und Mitarbeiter zeigten in ihren bereits durchgeführten Studien eine vergleichbare Effektivität der interstitiellen Radiochirurgie mit der mikrochirurgischen Resektion.

#### **4.2 Invasivität und Komplikationen der Therapie**

Invasivität und therapeutisches Risiko insbesondere in Hinblick auf mikrochirurgische Verfahren sind bisher unzureichend untersucht worden. Die überwiegende Mehrzahl der Daten ist bisher retrospektiv erhoben worden. Eine der wenigen prospektiven Studien von Zentner und Mitarbeitern aus dem Jahre 2002 berichtet trotz Einsatz modernster Techniken (Op- Mikroskop, Neurnavigation, intraoperatives Mapping) nach operativer Resektion von Inselgliomen über transiente Morbiditätsraten im Bereich von 60%.

Die hiesige prospektive Serie zeigt: 1) Komplikationen nach Mikrochirurgie komplex lokalisierter Gliome traten auch im Rahmen individualisierter Behandlungskonzepte immer noch relativ häufig auf (permanente Morbiditätsrate: 23%). (Ein zentrales Schmerzsyndrom, eine rechtsseitige Hemiplegie, eine homonyme Hemianopsie, eine sensorische Aphasie). 2) Die interstitielle Radiochirurgie ist in der tat minimal invasiv und risikoarm. Permanente Komplikationen traten in dieser Patientenserie nicht auf, transiente Komplikationen (55%) waren schnell reversibel. Insgesamt konnte das bereits von Kreth und Mitarbeiter berichtete niedrige Risiko und die minimale Invasivität des Verfahrens im Rahmen der vorliegenden prospektiven Analyse bestätigt werden (Kreth et al., 1995; Kreth et al., 1997). Die synoptische Analyse dieser Daten zeigt die Attraktivität eines kombinierten mikrochirurgischen/radiochirurgischen Behandlungskonzepts bei komplex lokalisierten Tumoren, möglicherweise muss das Ausmaß der Resektion im Einzelfall kritischer beurteilt werden, um die mikrochirurgisch bezogene Morbidität weiter zu senken.

Behandlungskonzepte für asymptomatische junger Patienten mit kleinen Tumoren werden in der Literatur kaum diskutiert. Insbesondere Recht und Mitarbeiter (1995) haben auf die Bedeutung einer abwartenden Haltung (wait and see) bei dieser hochselektionierten Patientenpopulation hingewiesen und hierbei Ergebnisse erzielt die mit denen einer frühzeitigen operativen und/oder radiotherapeutischen Behandlung vergleichbar waren. In der hier vorgestellten Patientenpopulation wurden bei 4 Patienten mit günstigem prognostischen Profil eine abwartende Haltung eingenommen. Keiner dieser Patienten zeigten im gewählten Studienzeitraum irgendwelche Zeichen einer klinischen Verschlechterung. Zusätzlich zeigen diese Patienten am Ende der Untersuchung eine ähnlich gute Tumorkontrolle wie interventionell behandelte Patienten. Möglicherweise ist eine abwartende Haltung im Falle eines günstigen prognostischen Profils gerechtfertigt und eine für den einzelnen Patienten günstige und risikoarme Strategie.

### 4.3 Epilepsie vor und nach Therapie

*Vor Therapie:* Die häufigste klinische Manifestation eines niedergradigen Glioms (WHO Grad II) ist der/die epileptischen Anfall/Anfälle (30-90% aller Patienten) (Rasmussen, 1975; Blume et al., 1982; Lechtenberg, 1985; Drake et al., 1987; Cascino, 1990; Paillas, 1991; Kreth et al., 1993; Morris et al., 1993; Pilcher et al., 1993; Britton et al., 1994; Warnke et al., 1997). So lag auch in dieser Studie die Anfallshäufigkeit bei 63%. Generale Anfallssyndrome dominierten (52%).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Epilepsie und dem Epilepsieverlauf nach Behandlung werden zum Teil unterschiedlich diskutiert: Lote und Mitarbeiter fanden 1997 eine initiale Anfallssymptomatik signifikant häufiger bei älteren Patienten (> 40 J) und bei größeren Tumorumfängen (> 4 cm), andere Autoren haben auf die Bedeutung der temporalen Tumorlokalisation hingewiesen. In der vorliegenden Studie waren Frauen und Patienten mit längerer Anamnesedauer (> 1 Monat) sowie Patienten mit einer linksseitigen Tumorlokalisation signifikant häufiger von Anfällen betroffen. Eine temporale Tumorlokalisation war zwar auch in der hiesigen Analyse mit einem erhöhten Anfallsrisiko assoziiert, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Kleine Patientenzahlen und/oder heterogene Studienpopulationen schränken die Validität vorliegender Analysen ein.

*Nach Therapie:* Retrospektive Analysen haben über positive Effekte der Mikrochirurgie und/oder Radiotherapie sowie der interstitiellen Radiochirurgie auf den Epilepsieverlauf berichtet (Lundsford et al., 1995, Berger et al., 1994; Warnke et al., 1997). Unterschiedliche Beobachtungszeiträume, nicht stringent durchgeführte Behandlungskonzepte und Unklarheiten bezüglich des Einflusses durchgeführter medikamentöser antikonvulsiver Maßnahmen schränken die Bedeutung all dieser Studien ein. Prospektive Daten liegen nicht vor. In der hiesigen Studie nimmt die Anzahl der Patienten mit epileptischen Anfällen in den ersten 6 Monaten signifikant ab (von 63% auf 14%), um nach 12 Monaten wieder leicht anzusteigen (30%), wobei dieser Anstieg nicht signifikant war. Inwieweit dieser günstige Verlauf im Stadium der Tumorkontrolle auf den Einfluß der antikonvulsiven Medikation oder mikrochirurgische und/oder radiochirurgische Effekte zurückzuführen ist, bleibt unklar. Nicht kontrollierbare Interaktionen zwischen chirurgischen/radiochirurgischen und medikamentösen antikonvulsiven Behandlungseffekten machen hier eine

genauere Analyse unmöglich; so stieg beispielsweise die Anzahl der Patienten mit antikonvulsiver Medikation im Studienverlauf an (um 10%), so dass der günstige Epilepsieverlauf zumindest teilweise auf eine verbesserte und stringent durchgeführte Medikation erklärt werden muss.

Im Gegensatz zur Literatur (Duffau et al., 2002; Gunnarson et al., 2002) treten bei 2/5 Patienten trotz radikaler Tumorresektion und entsprechender antikonvulsiver Therapie nach 12 Monaten epileptische Anfälle (jeweils ein generaler Anfall) auf.

#### **4.4 Neurokognitive Funktionen und Lebensqualität**

*Aktueller Forschungsstand:* Die wichtigsten Ergebnisse insbesondere der Arbeiten von Taphoorn und Mitarbeiter (1994) waren: 1) Patienten mit niedergradigen Gliomen zeigen in der Regel ausgeprägte neuropsychologische Defizite insbesondere dann, wenn die linke Hemisphäre betroffen ist. Charakteristisch sind unterdurchschnittliche Leistungen für kognitive und affektive Scores, wie schnelle Ermüdbarkeit, allgemeine Verlangsamung, Konzentrations-, Gedächtnisschwierigkeiten, sowie sprachliche Probleme. 2) Patienten mit niedergradigen Gliomen weisen in der Regel keine oder nur minimale neurologische Defizite auf. Es findet sich keine Korrelation zwischen klinisch-neurologischen und neurokognitiven Scores. 3) Die Selbsteinschätzungen des Befindens durch den Patienten ist in der Regel schlechter als die durch Verwandte. 4) Die festgestellten Defizite bei Patienten mit niedergradigen Gliomen sind keine Epiphänomene sondern stehen ursächlich mit der Erkrankung in Zusammenhang (Patienten in einer Vergleichsgruppe mit ähnlicher Prognose und Belastung (lymphatische Leukämie) durch die Erkrankung schnitten in allen Tests signifikant besser ab als Patienten mit Gliomen).

Die bisher größte und aktuellste Querschnittsanalyse (Klein et al. 2002) (195 Patienten mit niedriggradigen Gliomen, 100 Patienten mit niedriggradigen hämatologischen Erkrankungen und 195 gesunde Probanden) konnte die präliminären Ergebnisse von Taphoorn et al. (1994, 2003) bezüglich der kognitiven Funktionsfähigkeit bestätigen. Zusätzlich fand die Gruppe: 1) einen negativen Einfluss antiepileptischer Medikamente, und 2) einen negativen Einfluss der

hypofraktionierten perkutanen Bestrahlung mit täglicher Strahlendosis  $> 2$  Gy auf kognitive Funktionen. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Kleine Studiengruppen, zu kurze Nachbeobachtungszeiten, unterschiedliche Zeitpunkte der Untersuchungen nach Therapie, unterschiedliche Tumorlokalisationen, mögliche Interaktionen mit anderen patienten- und tumor-bezogenen prognostischen Faktoren sowie das Fehlen eines praetherapeutischen Referenzpunktes schränken die Aussagekraft dieser publizierten Querschnittsanalysen ein. So bleibt unklar inwieweit 1) festgestellten Defizite neuropsychologischer Funktionen nach Behandlung natürliche Folge des Tumorleidens sind und 2) Therapien diese verbessert oder verschlechtert haben. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive longitudinale Analyse mit einem initialen Referenzpunkt, und genau festgelegten Nachuntersuchungszeitpunkten im Stadium der Tumorkontrolle. Dadurch lassen sich die oben erwähnten Fragen nach Einfluss des Tumores an sich und der Einfluss der Therapie auf kognitive Funktionen und Lebensqualität genauer darstellen.

#### **4.4.1 Neurokognitive Funktionen**

*Eigene Ergebnisse:* Die vorliegende Analyse untersucht erstmals in Form einer Längsschnittanalyse Daten zu neurokognitiven Funktionen und Lebensqualität bei Patienten mit niedergradigen Gliomen. Im Gegensatz zu den Analysen von Klein und Mitarbeiter zeigten praeoperativ und bei den Verlaufsuntersuchungen nur wenige Patienten in der hiesigen Serie deutlich unterschiedliche neurokognitive Leistungen (initial 1/33 Patienten mit deutlich unterschiedlicher Aufmerksamkeits-/Gedächtnisfunktion). Während es bezüglich der Aufmerksamkeitsfunktion zu keinerlei Änderungen des Scores im Sinne einer Verbesserung/Verschlechterung der Befunde kam, zeigte 1 Patient eine Verschlechterung der Gedächtnisfunktion um mindestens 1 SD ab den dritten Monat nach Behandlung. Eine weitere Verschlechterung des Gedächtnisses jenseits der 3 Monatsgrenze fand sich dann lediglich noch bei zwei Patienten. Der Unterschied zu den Arbeiten von Taphoorn ist um so gravierender, wenn man bedenkt, dass in der hiesigen Analyse bereits Patienten mit 1 SD als unterdurchschnittlich leistungsfähig bezüglich der untersuchten Funktion klassifiziert worden waren. Wären – wie in der Arbeit von

Taphoorn und Mitarbeiter – lediglich Patienten mit deutlich unterdurchschnittlichen Leistungen zur Auswertung gekommen, hätten nur drei Patienten im posttherapeutischen Zeitfenster auffällige Befunde in der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktion gezeigt. Insgesamt schneiden die Patienten dieser Studie trotz Einberechnung von 1SD in der vorliegenden Arbeit in Ihren kognitiven Funktionen um über die Hälfte besser ab, als Patienten in der Untersuchung von Klein und Mitarbeiter 2002 (30% vs. 66%). Offensichtlich ergibt die Anwendungen der gewählten Testbatterien in der zum Beispiel von Klein und Mitarbeiter gewählten Querschnittsanalyse deutlich häufiger pathologische Befunde als die benutzten Testbatterien in der vorliegenden Längsschnittanalyse. Der Anteil des unterschiedlichen Studiendesigns und der möglicherweise unterschiedlichen Testbatterien in den einzelnen Studien auf die gefundenen unterschiedlichen Testergebnisse ist zunächst schwer einzuschätzen. Obwohl Klein und Mitarbeiter aufgrund ähnlicher neurokognitiver Befundergebnisse in einer ausschließlich biopsierten/operierten und einer kombiniert behandelten biopsierten/operierten und zusätzlich perkutan bestrahlten Patientenpopulation schließen, dass die gefunden neurokognitiven Defizite in erster Linie auf den Einfluss des Tumors selbst zurückzuführen seien (was dem Ergebnis unserer Längsschnittanalyse entsprechen würde), kann dies nicht ohne weiteres aus den vorgestellten Daten der Klein Studie abgeleitet werden. Ganz im Gegenteil: Signifikante negative Effekte der Therapie selbst auf die neurokognitive Funktion können nicht ausgeschlossen werden, was zum Teil die divergenten Ergebnisse der Klein Studie und der hier vorgelegten Analyse erklären könnte: Nicht klar bezeichnete Selektionskriterien für die Durchführung einer stereotaktischen Biopsie und eine offene Tumoresektion, signifikant weniger durchgeführte offene Operationen im Radiotherapiearm und ganz unterschiedliche Untersuchungszeiträume nach Operation und oder Radiotherapie erlauben keine vergleichende Analyse dieser beiden Patientengruppen in der Klein Studie: Mögliche negative Effekte einer radikalen Tumoroperation (vor allem im Operationsarm), persistierende negative Effekte durch Masseneffekte eines nur biopsierten Tumors (vor allem im Radiotherapiearm) und in unterschiedlichen Masse zu Buche schlagende Effekte der Strahlentherapie selbst (negative Langzeiteffekte der Radiotherapie bei Patienten die „spät“ untersucht wurden, 10% der Patienten mit Ganzhirnbestrahlung), lassen eine vergleichende Analyse des Risikos der angewandten Therapien in Hinblick auf neurokognitive Funktionen nicht zu und

vergleichbare Ergebnisse der neurokognitiven Scores in den beiden Behandlungsarmen spiegeln im Zweifelsfall lediglich unterschiedliche Mechanismen von Toxizität wieder, die nur zufälligerweise in der Endauswertung vergleichbar erscheinen. Mit anderen Worten: aus den vergleichbaren neurokognitiven Scores in den beiden Behandlungsarmen der Klein Studie kann aufgrund der Unvergleichbarkeit der Studienarme nicht auf einen lediglich geringen negativen Einfluss der gewählten Therapien auf neurokognitiven Funktionen geschlossen werden. Die geringe Frequenz von neurokognitiven Störungen initial und im Beobachtungszeitraum in der hiesigen Studie lässt die Daten von Klein in einem fragwürdigen Licht erscheinen und unterstreicht die Notwendigkeit prospektiver Längsschnittanalysen mit genau definierten Selektionskriterien für angewandte Therapien. Neben den Effekten des Studiendesigns ist jedoch der Einfluss der benutzten Testbatterien auf das Ausmaß und die Häufigkeit der gefundenen neurokognitiven Störungen nicht zu vernachlässigen: Klein und Mitarbeiter haben in Ihrer Studie zur Erfassung von neurokognitiven Störungen 4 Domänen mit insgesamt 10 Testbatterien verwendet. Diese erfassen die Intelligenz, Perzeption psychomotorische Schnelligkeit, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Ausführungsfunktionen. Im Bereich der Aufmerksamkeit haben Sie den Stroop colour-word test (SCWT), den Categorical word fluency task und den Concept shifting test (CST) verwendet. Demgegenüber haben wir in hiesiger Serie zur Erfassung von kognitiven Funktionen 2 Domänen mit je einer Testbatterie verwendet: 1) Münchner Verbale Gedächtnistest, 2) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Die von uns gewählten Testbatterien sind unterschiedlich zu den der Klein Gruppe, und messen andere kognitive Leistungen. So misst der TAP als eine Testbatterie mit geringer Komplexität und hoher Spezifität umschriebene Teilfunktionen der Aufmerksamkeit. Er schließt eine Beeinträchtigung der Testleistungen durch sensorische und/oder motorische Ausfälle, Gedächtnisstörungen oder andere Defizite soweit wie möglich aus. Demgegenüber handelt es sich bei den von Klein und Mitarbeitern gewählten Testverfahren um komplexe Testungen, die vor allem auch die sprachlichen Fähigkeiten miteinbeziehen. Zusätzlich haben Sie zur Erfassung von Aufmerksamkeit die Kombination von 3 Testbatterien gewählt, während wir versucht haben die Basisfunktionen mit einer Testbatterie zu erfassen. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass es eine große Anzahl von standardisierten und anerkannten Testungen gibt. Jeder Test misst andere Teilleistungen. Daher sind die vielen

anerkannten Testbatterien vom Prinzip her nicht vergleichbar. Jeder dieser standardisierten Methoden ist nicht ohne Kritik. Deshalb darf man nicht auf einen Test fokussieren. Möglicherweise führt nur die Kombination verschiedener Testungen zu einer umfangreichen Aussage (Richard et al., 1999). Inwieweit allerdings multiple Testungen in der Praxis zu realisieren sind scheint fragwürdig: 1) zu hoher Zeitaufwand (in hiesiger Serie bis zu 4h Testzeit), und 2) zu hoher Personalaufwand. So müssen auch in Zukunft einzelne Verfahren aus der Vielfalt von Testbatterien ausgewählt werden, um den Prüfungsaufwand im Rahmen zu halten. Dabei wird jedes Labor seine bevorzugten Testverfahren, mit welchen sie am meisten Erfahrung haben, auswählen.

#### **4.4.2 Lebensqualität**

In der Studie haben wir zusätzlich die Lebensqualität der Patienten ausgewertet. Ausgegangen wurde von einer Lebensqualität, die sowohl eine somatische, psychische, interpersonelle, sozioökonomische als auch spirituelle Dimension hat, wobei die Dimensionen im subjektiven Erleben konditional miteinander verbunden sind.

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgte unter der Betrachtung von Patienten mit deutlich unterdurchschnittlichen Ergebnissen (2SD) in den Testbatterien. Der Einsatz zweier Tests zur Messung der Lebensqualität war aus folgenden Gründen interessant: Die Intention beider hier angewendeten Tests (EORTC und SF36) ist vollkommen verschieden. Während der SF 36 zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität bei Patienten mit nicht ausschließlich tumorösen Erkrankungen, vor allem Arthritis, Rückenschmerzen, Asthma bronchiale usw. entwickelt wurde, handelt es sich beim EORTC um ein speziell für Tumorkrankheiten entwickeltes multidimensionales Konstrukt und erfasst somit tumorassoziierte Symptome deutlicher. Im Gegensatz zum SF36 werden im EORTC zu den körperlichen und emotionalen Funktionsfähigkeiten zusätzlich Einzelsymptome, wie Müdigkeit, Übelkeit, Schlafstörungen usw. erfasst. Demzufolge misst der EORTC andere Dimensionen der Lebensqualität als der SF 36. Damit ist der eine Test nicht durch den anderen zu ersetzen.

Gegensätzlich zu den kognitiven Funktionen ist die Lebensqualität sowohl vor als auch nach Therapie bei vielen Patienten im SF 36 und EORTC deutlich eingeschränkt.

Im Jahresintervall ändert sich die Lebensqualität grundsätzlich nicht (SF36 initial 30%; nach 12 Monaten 40%; EORTC initial 60% nach 12 Monaten 40%). Besonders litten die Patienten hiesiger Serie unter Müdigkeit im therapienahen Zeitraum (3 Monate) und zeigten über das gesamte Jahr vor allem Einschränkungen in ihren emotionalen und sozialen Rollenfunktionen. Bei näherer Betrachtung der Untersuchungsintervalle, kommt es im therapienahen Intervall zu einer Verbesserung der Lebensqualität im EORTC (initial 12 Patienten, nach 3 Monaten 9 Patienten). Insbesondere verbesserte sich die emotionale und soziale Rollenfunktion. Dieser Unterschied war signifikant.

Das dargestellte Ergebnis lässt sich nicht auf den SF 36 übertragen. Die Häufigkeit pathologischer Befunde im EORTC korrelierte nicht mit der Häufigkeit pathologischer Befunde im SF36. Im SF36 kommt es nämlich zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Ergebnisse über das gesamte Untersuchungsintervall. Insbesondere verschlechterte sich die Psychische Summenskala im Bereich der sozialen Rollenerfüllung. Dieses Resultat war jedoch nicht signifikant.

Dass sich SF36 und EORTC nicht homolog verhalten, ja sogar divergieren ist nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, dass beide Tests - wie oben beschrieben – unterschiedliche Dimensionen mit unterschiedlicher Gewichtung analysieren. Was bedeuten aber die gefundenen Ergebnisse für den Patienten? Tumorspezifische Symptome und tumorunspezifische Symptome sind im allgemeinen sehr häufig. Im Verlauf kommt es zu einer Besserung der Tumorassoziierten Symptome (was durch die Testergebnisse des EORTC widergespiegelt wird), während sich die tumorunspezifischen Symptome verschlechtern (siehe Testergebnisse SF36). Möglicherweise resultiert die Besserung der tumorspezifischen Symptome aus der durchgeführten Therapie (interstitielle Radiochirurgie, mikrochirurgische Resektion, Kombinationstherapie) und/oder der Medikation. Die mittels SF36 gemessenen tumorunspezifischen Symptome werden vermutlich aus folgenden Gründen schlechter: Mit der Dauer der Erkrankung steigt die psychische Belastung der Patienten. Dies kann 1) an der Stigmatisierung durch die Umwelt (Freunde, Bekannte, Kollegen), 2) die fehlende Reintegration in das Arbeitsleben und oder

Überforderungen am Arbeitsplatz, und 3) Häufige belastende Ärztliche Konsultationen und/oder Medikation liegen.

#### **4.5 Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität**

Obwohl sich die Lebensqualität im Gruppenvergleich über die Zeit kaum änderte, gab es Unterschiede im interindividuellen Vergleich. Einzelne Patienten verbesserten sich, andere blieben gleich, oder verschlechterten sich. Patienten, bei denen wir eine Verschlechterung im therapienahen Intervall (3 Monate) im EORTC und SF 36 festgestellt haben, wurden mit alleiniger mikrochirurgischer Resektion oder Kombinationstherapie behandelt. Die permanente perioperative Komplikationsrate dieser Gruppe lag bei 4/17 Patienten. Im einzelnen zeigten sie vor allem Verschlechterungen in ihrer körperlichen und emotionalen Funktionsfähigkeit und ihrer Rollenerfüllung. Die interstitiell radiochirurgisch behandelte Gruppe zeigte selten Verschlechterungen Ihrer Lebensqualität. Die sehr kleine Anzahl der Patienten mit primärer interstitieller Radiochirurgie, sowie die unterschiedlichen Selektionskriterien für unterschiedliche Therapiestrategien verbieten allerdings einen Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

#### **4.6 Vergleich: Objektive Bewertung und Selbsteinschätzung kognitiver Funktionen**

Wie vorangehend dargestellt haben wir die kognitiven Funktionen der Patienten zum einen objektiv (PC-, Bleistift- und Papiertest) und zum anderen durch Selbsteinschätzung (EORTC und SF 36) untersucht. Auffallend hierbei war die Divergenz in den Ergebnissen beider Verfahren.

Während wir keine bis geringe Einschränkungen der kognitiven Funktionen in der objektiven Testbatterie gefunden haben, gaben im Gegensatz dazu 6/33 Patienten initial, 2/23 Patienten nach 3 Monaten, und 3/20 Patienten nach 12 Monaten, in der Selbsteinschätzung dennoch Einschränkungen ihrer kognitiven Funktionsfähigkeit an. Woher dieser Unterschied kommt bleibt zu klären: Wir nehmen an, dass die

Tatsache, an einem Gehirntumor zu leiden, für den Patienten emotional, psychisch, somatisch, interpersonell, sozioökonomisch und spirituell eine große Belastung darstellt und er sich deshalb bezüglich jeglicher Leistungsfähigkeit reduziert wahrnimmt. Eine antikonvulsive Medikation mit vermehrter Müdigkeit könnte diese Einschätzung unterstützen. Darüber hinaus, werden bei den objektiven Testungen nur kurze Konzentrationsintervalle vom Patienten gefordert. Der Alltag, in dem die Patienten einer mehrstündigen Belastung ausgesetzt sind, ist damit nicht vergleichbar. Es ist daher nachvollziehbar, dass die Patienten im Alltag tatsächlich subjektiv unter kognitiven Defiziten leiden.

#### **4.7 Literaturvergleich**

Im Gegensatz zur Klein Studie wurde in dieser Arbeit die Lebensqualitätsanalysen wie sie von Taphoorn und Mitarbeitern aus dem Jahre 1994 untersucht wurden mitberücksichtigt. So vermuteten Taphoorn und Mitarbeiter damals bei Auswertung ihrer Querschnittsanalyse, dass eine eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit niedergradigen Gliomen vor allem auf den Einfluss des Tumors selbst und weniger auf Nebenwirkungen der Behandlungen zurückzuführen sind. Im einzelnen litten die Patienten unter vermehrter Müdigkeit, Schläfrigkeit, Gedächtnis, Sprach- und Konzentrationsschwierigkeiten. Die hiesige Längsschnittanalyse konnte nun erstmals für den Bereich der Lebensqualität den entscheidenden Einfluss des Tumors selbst auf die Einschränkungen von Lebensqualität bei Patienten mit niedergradigen Gliomen zeigen. Mögliche negative Einflüsse invasiver Therapien spielen eine ganz untergeordnete Rolle und werden möglicherweise überschätzt. Dies wird durch die Auswertung der Ergebnisse der Längsschnittanalyse deutlich: Patienten mit bereits eingeschränkter Lebensqualität vor Therapie bessern sich in der Regel nicht. Patienten ohne Einschränkung der Lebensqualität zeigen auch 1 Jahr nach Behandlung meistens unauffällige Scores. Intraindividuelle Veränderungen der LQ kommen vor, spielen aber in dieser Serie eine untergeordnete Rolle.

Wie in vorliegender Analyse, schneiden auch Frauen in der Studie von Taphoorn und Mitarbeiter in bezug auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter ab als Männer mit derselben Erkrankung. Woran dieses Phänomen festzumachen ist, bleibt

auch nach dieser Untersuchung nur eine Vermutung: Eine differente Rollenfunktion und eine unterschiedliche soziale Integration der Frau in der Gesellschaft wie z.B. häusliche Tätigkeiten, Kindererziehung, Sorge um die Ernährung der Familie führen zu einer anderen Krankheitsverarbeitung der Frauen. Um zusätzliche Überforderungssyndrome zu vermeiden, wird es in Zukunft nötig sein Patientinnen mit niedergradigen Gliomen regelmäßig neuropsychologisch zu kontrollieren, um adäquate Entlastungen bereitzustellen (sozialer Dienst, Haushaltsgehilfen, Hilfe bei der Erziehung der Kinder).

#### **4.8 Einfluss von Epilepsie, antikonvulsiver Medikation auf neuropsychologische und Lebensqualitätsparameter**

Das Leitsymptom bei Patienten mit niedergradigen Gliomen WHO Grad II ist in bis zu 90% der Fälle der/die epileptischer/n Anfall/Anfälle, bei gleichzeitig fehlenden bis gering auftretenden klinisch-neurologischen Defiziten. Eine entsprechende antikonvulsive Medikation kann die Häufigkeit der Anfälle beachtlich reduzieren. Ob und in welchem Masse epileptische Anfälle und die Einleitung einer antikonvulsiven Therapie die Lebensqualität und kognitive Funktionen beeinträchtigen ist für den Patienten und Arzt eine wichtige Frage. Neuere retrospektive Querschnittsanalysen haben ergeben, dass sowohl epileptische Anfälle als auch eine antikonvulsive Therapie neuropsychologische- und Lebensqualitätsscores negativ beeinflussen können (Gunnerson et al., 2002; Klein et al., 2003). In der vorliegenden prospektiven longitudinalen Analyse zeigt sich vor Therapie nur die Tendenz eines negativen Einflusses epileptischer Anfälle auf die mittels EORTC-QOL-C30 ermittelte Lebensqualität während nach Therapie (nach 3 und 12 Monaten) epileptische Anfälle die Lebensqualität im EORTC-QOL-C30 signifikant einschränken. Diese Tendenz zeigt sich nicht im SF36, was nicht überraschend ist (zu unterschiedliche Gewichtungen beider Test (siehe oben)). Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in der vorliegenden Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass der negative Einfluss einer Anfallssymptomatik noch viel ausgeprägter ist. Im Gegensatz zur Literatur fand sich kein negativer Einfluss der antikonvulsiven Behandlung auf LQ und neuropsychologische Funktion. Die kleine Patientenzahl schränkt die Bedeutung

dieser Aussage allerdings ein. Eine differenzierte Analyse älterer und neuerer Medikamente bezüglich ihrer Nebenwirkungen war leider nicht möglich. Für den Patienten bedeutet die synoptische Analyse der eigenen Ergebnisse und der Daten aus der Literatur möglicherweise eine erhebliche Einschränkung seiner Lebensqualität durch krankheitsspezifische Symptome (im vorliegenden epileptische Anfälle) und deren Therapie. Für die behandelnden Ärzte ergibt sich somit die Notwendigkeit zur optimierten auf jeden einzelnen Patienten zugeschnittene antikonvulsive Therapie.

#### **4.9 KPS, neurokognitive Funktion und Lebensqualität**

*Vor Therapie:* Bei Patienten mit WHO Grad II Gliomen handelt es sich meistens um junge Patienten mit keinem oder minimalen neurologischen Defizit, entsprechend liegt der KPS in der Regel im oberen Bereich ( $\geq 80$ ). Inwieweit die klinische Beurteilung von Patienten mit hirneigenen Tumoren mittels dem zu seiner Zeit (Karnofsky et al., 1949) für internistische Tumorpatienten entwickelte Karnofsky Performane Status (KPS) die komplexe Krankheitssituation von Patienten mit niedergradigen Gliomen adäquat beschreibt, ist allerdings mehr als umstritten: In der vorliegenden Studie lag der Median des KPS vor Behandlung bei 84 und korrelierte interessanterweise nicht mit den neuropsychologischen Funktionsscores: Ähnlich wie bei den neuropsychologischen Scores finden sich auch für die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse im EORTC keine Korrelationen mit dem Karnofsky Index. Das multidimensionale Konzept der Lebensqualitätsanalyse geht weit über die eindimensionale physische Einschätzung des Patienten durch Ärzte und Pflegepersonal hinaus und berührt diese nur am Rande (Heimans et al., 2002): So finden sich lediglich in der vorliegenden Studie signifikante Korrelationen zwischen der körperlichen Summenskala des SF 36 Health Survey und dem Karnofsky Index. Andere Autoren haben auf die begrenzte Aussagekraft des KPS in Hinblick auf Lebensqualität und neurokognitive Funktionen nach Therapie (Querschnittsanalysen) hingewiesen, in der vorliegenden Analyse wird diese Einschätzung erstmals auf das praetherapeutische Intervall ausgedehnt (Taphoorn et al., 2004). Ein guter klinischer Score (KPS  $\geq 80$ ) vor Therapie als positiv prognostischer Faktor (Berger et al.,

1994; Karim et al., 1996; Kreth et al., 1996), darf auf gar keinen Fall die Schlussfolgerung auf einen „gesunden Patienten“ zulassen.

*Nach Therapie:* Ähnlich wie vor Behandlung zeigt die überwiegende Mehrzahl (21/23 nach 3, 19/22 nach 6, und 17/20 Patienten nach 12 Monaten mit einem KPS  $\geq$  80) der Patienten mit niedergradigen Gliomen WHO Grad II nach Therapie (mikrochirurgische Resektion, interstitielle Radiochirurgie und kombinierte Behandlung) keine oder nur geringe klinisch-neurologische Defizite und einen hohen KPS Score (Median: 86). Dies konnte auch durch andere Autoren gezeigt werden (Taphoorn et al., 1994, Kreth et al., 1996; Peraud et al., 1998; Klein et al., 2002). Die lediglich partielle Überlappung zwischen KPS und Lebensqualitätsanalysen ist postoperativ genau wie vor Therapie nachweisbar. So zeigt sich, dass die Patienten nach 12 Monaten mit einem KPS  $<$  80 im EORTC QOL C30 (75%) schlechter abschneiden als Patienten mit einem KPS  $\geq$  80, aber umgekehrt keine Korrelation zwischen KPS und SF36 vorhanden ist (50% der Patienten sind trotz eines KPS  $\geq$  80 in ihrer Lebensqualität eingeschränkt). Die Ursache der partiellen Überlappung in hiesiger Serie von SF 36 und EORTC wurde bereits oben ausführlich dargestellt. Physisch orientierte Parameter wie der Karnofsky Score und der klinisch-neurologische Score können komplexe (neurokognitive) Störungen sowie bereits deutliche Einschränkungen der Lebensqualität bei Patienten mit WHO Grad II Gliomen nicht erfassen und schätzen das „Befinden“ des Patienten in der Regel als viel zu gut ein. Diese Fehleinschätzung kann weitreichende Bedeutung für den Patienten haben, wenn er aufgrund günstig erscheinender physischer Parameter von Seiten der behandelten Ärzte bezüglich seiner familiären, sozialen und beruflichen Belastbarkeit falsch eingeschätzt und nicht ausreichend entlastet werden kann. Durch eine frühzeitige neuropsychologische Untersuchung des Einzelnen könnte die psychische und physische Situation des Patienten individuell skizziert werden, und dementsprechend die soziale Integration erfolgen.

#### **4.10 Schlussfolgerungen**

1) Patienten müssen neuropsychologisch und bezüglich LQ untersucht werden, um komplexe Effekte der Erkrankung besser zu erfassen. Dies ist wichtig bei Beurteilung des therapeutischen Risikos und der Gestaltung der postoperativen Phase (Rehabilitation und berufliche Wiedereingliederung).

2) Kombinierte mikrochirurgische/interstitiell radiochirurgische Therapien für komplex lokalisierte Tumore oder eine alleinige interstitielle Radiochirurgie bei zirkumskripten, kleinen Läsionen haben im Rahmen der vorliegenden prospektiven longitudinalen Analyse in der Regel keinen negativen Einfluss auf LQ und neurokognitive Funktion.

#### **5 Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden prospektiven longitudinalen Pilotstudie war es, Lebensqualität und neurokognitive Funktionen vor jeglicher invasiven Diagnostik/Therapie als Referenzpunkt zu evaluieren, und den Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und neurokognitiver Funktionen der Patienten nach Seed-Implantation, konventioneller mikrochirurgischer Resektion und kombinierter Therapie (Seed-Implantation + mikrochirurgischer Resektion) zu betrachten.

Untersucht wurden initial 33 Patienten mit dem bildmorphologischen Verdacht auf ein niedergradiges WHO Grad II Gliom. Im weiteren Verlauf wurden nach 3 Monaten 23 Patienten, nach 6 Monaten 22 Patienten und nach 12 Monaten 20 Patienten untersucht. Die klinisch-neurologische Untersuchung und Therapie erfolgte durch die Neurochirurgische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Grosshadern. Die Neuropsychologische und Lebensqualitätsuntersuchung führte die Abteilung für Neuropsychologie in Grosshadern durch. Die Untersuchungen erfolgten zu genau definierten Zeitpunkten im Stadium der Tumorkontrolle. Dabei waren vor allem klinische Scores wie KPS, klinisch-neurologische Defizite, Testungen zu

kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit), Lebensqualität (SF36, EORTC) und BDI von Interesse.

Klinisch-neurologisch waren die Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten wenig beeinträchtigt. Keine bis wenige Patienten zeigten deutliche Einschränkungen Ihrer kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit). Hingegen waren viele Patienten in Ihrer Lebensqualität sowohl im SF36 als auch im EORTC eingeschränkt. Der entscheidende Faktor war hierbei der Tumor selbst.

Eine individualisierte und auf jeden einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie hatte in der Regel keinen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen und Lebensqualität. Risikofaktoren für eine eingeschränkte LQ waren vor allem weibliches Geschlecht und eine Anfallssymptomatik. Schwerwiegende neuropsychologische Defizite sind im Rahmen der hier benutzten Testbatterien selten. Klassische klinische Parameter wie der KPS erfassen die komplexen Einschränkungen von erwachsenen Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II Gliomen nicht.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Acquardo C, Alonso J, and Apolone G. International Quality of Life Assessment Project. *Quality of life Res* 1992; 1: 349-351
2. Anderson LL, Kuan HM, and Ding I-Y. Clinical dosimetry with 125I, in George FW III (ed). *Modern Interstitial and Intracavitary Radiation Managment*. New York: Masson 1981; pp 9-15
3. Baumann G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, Macdonald D, Stitt L, and Cairncross JG. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: A recursive partitioning analysis. *Int.J.Oncology Biol.Phys.* 1999; 45 No.4: 923-929
4. Beck A, Steer R, and Hautzinger M. *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber 1995. 1995;
5. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, and Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas (see comments). *Cancer* 1994; 74: 1784-1791
6. Blume WT, Girvin JP, and Kaufmann JC. Childhood brain tumors presenting as chronic uncontrolled focal seizure disorders. *Ann Neurol* 1982; 12: 538-541
7. Britton JW, Cascius GD, Sharbrough FW, and Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy efficacy of surgical treatment. *Epilepsia* 1994; 35: 1130-1135
8. Brodie MJ. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 1999; 40: 17-22
9. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF - 36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assesment. Soc Sci Med* 1995; 41(10): 1359-1366

10. Cohadon F. Indications for surgery in the management of gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1990; 17: 189-234
11. Dale RG, Fowler JF, and Jones B. A new incomplete-repair model based on a "reciprocal-time" pattern of sublethal damage repair. *Acta Oncol* 1999; 38(7): 918-929
12. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344(2): 114-123
13. Drake J and Hoffman HJ. Surgical management of children with temporal lobe epilepsy and mass lesions. *Neurosurgery* 1987; 21: 792-797
14. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez J-P, and van Effenterre R. Medically Intractable Epilepsy from Insular Low-Grade Gliomas: Improvement after Extended Lesionectomy. *Acta Neurochir (2002)* 2002; 144: 563-573
15. Fazekas JT. Treatment of grade I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. *Int.J.Oncology Biol.Phys.* 1977; 2: 661-666
16. Firsching R, Tieben R, Schröder R, and Stützer R. Long-term prognosis of low grade astrocytoma. *Zentralbl Neurochir* 1994; 55: 10-15
17. Gumprecht HK, Widenka DC, and Lumenta CB. Brainlab VectorVision Neuronavigation System: technology and clinical experiences in 131 cases. *Neurosurgery* 1999; 44(1): 97-104
18. Gunnarson T, Ólafsson E, Sighvatsson V, and Hannesson B. Surgical treatment of patients with low-grade astrocytomas and medically intractable seizures. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 289-292
19. Heimans JJ and Taphoorn MJB. Impact of brain tumor treatment on quality of life. *J Neurol* 2002; 249: 955-960
20. Ilmberger J. Münchner Verbaler Gedächtnistest. Institut für Medizinische Psychologie München 1997; im Druck:

21. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire J-J, Plagne R, and Rozan R. Low grade supratentorial Astrocytomas. *Cancer* 1994; 73, No. 7: 1937-1945
22. Kaba SE and Kyritsis AP. Recognition and Management of Gliomas. *Drugs* 1997; 53(2): 235-244
23. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, and Menten J. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844. *Int.J.Oncology Biol.Phys.* 1996; 36: 549-556
24. Karim AB; Afra D; Cornu P, Bleehan N; Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1; 52(2): 316-24
25. Karnofsky DA and Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod M, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents.* New York: Columbia University Press 1949; 191-205
26. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EHJM, Nordman E, Silvestre ME, Pierart M, and Karim ABMF. Quality of Life after Radiation Therapy of Cerebral Low-grade Gliomas of Adult: Results of a Randomised Phase III Trial on Dose Response (EORTC Trial 22844). *European Journal of Cancer* 1998; 34: 1902-1909
27. Kleihues P and Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. *World Health Organisation Classification of Tumors.* Lyon, IARC Press 2000;
28. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Ossenkuppele GJ, van Imhoff GW, Dekker AW, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, and Taphoorn MJB. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-

term to long-term cognitive sequale in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360: 1361-1368

29. Klein M, Engelberts NHJ, van der Ploeg HM, Trenité K, Aaronson NK, Taphoorn MJB, Baaijen H, Vandertop WP, Muller M, Postma TJ, and Heimans JJ. Epilepsie in Low-Grade Gliomas: The Impact on Cognitive Function and Quality of Life. *Ann Neurol* 2003; 54: 514-520
30. Kreth FW, Faist M, Warnke P, Roßner R, Volk B, and Ostertag CB. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurgery* 1995; 82: 418-429
31. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, and Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization Grade 2 Astrocytomas and Oligoastrocytomas. *Cancer* 1997; 79: 370-379
32. Kreth FW, Faist M, Roßner R, Birg W, Volk B, and Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapie of low-grade gliomas. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43: 253-260
33. Kreth FW, Muacevic A., Medele R., Bise K, Meyer T, Riedel E, and Reulen H-J. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumors - a prospective study. *Acta Neuroch (Wien)* 2001; 143: 539-546
34. Krishnaswamy V. Dose distribution around a <sup>125</sup>I seed source in tissue. *Radiology* 1978; 126: 489-491
35. Larsson B. Radiobiological fundaments in radiosurgery, in Steiner L (ed). New York: Raven Press 1992; pp 3-14
36. Laws ER, Taylor WF, Marvin BC, and et al. Neurosurgical managment of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurgery* 1984; 61: 665-673
37. Lechtenberg R. The diagnosis and treatment of epilepsy. New York, Macmillan 1985; 58:

38. Leibel SA and Sheline GE. Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J.Neurosurgery* 1987; 66(1): 1-22
39. Loiseau H, Bousquet Ph, Rivel J, Vital CI, Kantor G, Rougier A, Dartigues J.-F., and Cohaden F. Astrocytomes de bas grade sus-tentoriels de l'adulte. 41 1995; *Neurochirurgie*: 38-50
40. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, and Hirschberg H. Prevalence and Prognostic Significance of Epilepsy in Patients with Gliomas. *European Journal of Cancer* 1997; 34 No 1: 98-102
41. Lundsford LD, Somaza S, Kondziolka D, and Flickinger JC. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurgery* 1995; 31: 523-529
42. McCormack BM, Miller DC, and Budzilovich GN, et al. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery* 1992; 31: 636-642
43. Medbery CA, Straus KL, Steinberg SM, Cotelingam JD, and Fisher WS. Low-grade Astrocytomas: Treatment results and prognostic variables. *Int.J.Oncology Biol.Phys.* 1988; 15: 837-841
44. Mirabell R, Balart J, and Matias-Guiu X, et al. Radiotherapie for supratentorial low-grade gliomas: results and prognostic factors with special focus on tumor volume parameters. *Radiother Oncol* 1993; 27: 112-116
45. Morantz RA. Radiation therapie in the treatment of cerebral astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 20: 975-982
46. Morris HH, Estes ML, Gilmore R, Van Ness PC, Barnett GH, and Turnbull J. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia* 1993; 34: 1038-1043
47. Müller W, Afra D, and Schröder R. Supratentoriell recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrozytomas. *Acta Neuroch (Wien)* 1977; 37: 75-91

48. North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, and Wharam MD. Low-grade cerebral astrocytomas. *Cancer* 1990; 66: 6-14
49. Obsoba D, Aaronson NK, and Muller M. The development and psychometric validation of a brain cancer quality of life questionnaire for use in combination with general cancer specific questionnaires. *Qual Life Res* 1996; 6: 139-150
50. Ostertag CB, Warnke P, and Kleihues P, et al. Iodine-125 interstitial irradiation of virally induced dog brain tumors. *Neurol Res* 1984; 6: 176-180
51. Ostertag CB. Experimental central nervous system injury from implanted isotopes, in Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds). *Radiation Injury to the Nervous System*. New York: Raven Press 1991; pp 183-190
52. Ostertag CB and Kreth FW. Iodine-125 interstitial irradiation for cerebral gliomas. *Acta Neuroch (Suppl)* 1992; 119: 35-61
53. Ostertag CB. Brachytherapy-interstitial implant radiosurgery. *Acta Neuroch (Suppl)* 1993; 58: 79-84
54. Ostertag CB. Leitlinien in der Diagnostik und Therapie der hirneigenen Tumoren. *Nervenheilkunde* 1995; 14: 175-179
55. Paillas JE. A review of 2.413 tumors operated over a 30-year period. *J Neuroradiol* 1991; 18: 79-106
56. Pascual-Castroviejo I, Lo'pez Martin V, Garcia Bla'zquez M, Gutierrez Molina M, and Garceller F. 24-Year preoperative evolution of a temporal astrocytoma. *Child's Nerv Syst* 1996; 12: 417-420
57. Peraud A, Ansari H, Bise K, and Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neuroch (Wien)* 1998; 140: 1213-1222
58. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, and Foncin JF. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993; 32: 554-559

59. Piepermeier JM. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurgery* 1987; 67: 177-181
60. Piepmeier JM, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, and Makuch R. Variations in the Natural History and Survival of Patients with Supratentorial Low-grade Astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38: 872-879
61. Pilcher WH, Silbergeld DL, Berger MS, and Ojemann GA. Intraoperative electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurgery* 1993; 78: 891-902
62. Pollack IF. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurgery* 1995; 82(4): 536-547
63. Rasmussen T. Surgery of epilepsy associated with brain tumors. *Adv Neurol* 1975; 8: 227-239
64. Recht LD and Bernstein M. Low-grade gliomas. *Neurol Clin* 1995; 13(4): 847-859
65. Reijneveld JC, Sitskoorn MM, Klein M, Nuyen J, and Taphoorn MJB. Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology* 2001; 56: 618-623
66. Sceratti M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, and Rossi GF. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J. Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 291-296
67. Schuurman PR, Troost D, Verbeeten BJr, and Bosch DA. 5-year survival and clinical prognostic factors in progressive supratentorial diffuse "low-grade" astrocytomas: a retrospective analysis of 46 cases. *Acta Neuroch (Wien)* 1997; 139: 2-7
68. Shafqat S, Hedley-Whyte ET, and Henson J. Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 1999; 52: 867-869

69. Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, and Schiffer D. Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas diagnosed in the adult. *Neurosurgery* 1989; 24: 686-692
70. Steiger HJ, Markwalder RV, Seiler RW, Ebeling U, and Reulen H-J. Early prognosis of supratentorial grade 2 astrocytomas in adult patients after resection or stereotactic biopsy. An analysis of 50 cases operated on between 1984-1988. *Acta Neuroch (Wien)* 1990; 106: 99-105
71. Surawicz TS, Davis F, Freebs S, Laws Jr ER, and Menck HR. Brain tumor survival: Results from the National Cancer Data Base. *Journal of Neuro-Oncology* 1998; 40: 151-160
72. Taphoorn MJB, Klein Schiphorst A, Snoek FJ, Lindeboom J, Wolbers JG, Karim ABMF, Huijgens PC, and Heimans JJ. Cognitive Functions and Quality of Life in Patients with Low-Grade Gliomas: The Impact of Radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36: 48-54
73. Taphoorn MJB and Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumors. *Lancet Neurol* 2004; 3: 159-168
74. Vecht CJ. Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1259-1264
75. Vertosick FT Jr, Selker RG, and Arena VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 1991; 28: 496-501
76. Warnke PC, Berlis A, Weyerbrock A, and Ostertag CB. Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir* 1997; 68: 90-92
77. Zentner J. Surgical treatment of epilepsies. *Acta Neurochir (Suppl)* 2002; 84: 27-35

78. Zimmermann P and Fimm B. Tesbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)  
Version 1.0. Handbuch.Psytest 1992;
79. Zülch KG. Histological typing of tumors of the central nervous system. Geneva:  
World Health Organization 1979;

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei PD Dr. med. FW Kreth für die großartige Unterstützung bei der Patientenuntersuchung, Datenerfassung, Auswertung und Erstellung einer erstklassigen Arbeit bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. med. M. Ruge für die Mithilfe bei der Durchsicht der erfassten Daten.

Bei Herrn Prof. Dr. med. J.-Ch. Tonn möchte ich mich für die Erlaubnis zur Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Rainer Benesch und meiner Cousine Marion Benesch danke ich für die Unterstützung bei der Gestaltung der Datenbank.

Außerdem möchte ich die Arbeit meinen Eltern und meiner Schwester widmen, und mich für die großartige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung bedanken.

## 8 Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

Barbara Leroch

13. September 1976 in Augsburg geboren,

ledig, approbierte Ärztin

Adresse: Heimstr.5

86456 Gablingen

Email:Barbara.Leroch@t-online.de

### *Ausbildungsweg und Schule*

1983-1987	Grundschule Gablingen
1987-1989	Paul-Klee-Gymnasium Gersthofen/Bayern
1989-1997	Maria-Ward-Gymnasium Augsburg/Bayern Abschluss Abitur
WS1997-SS1998	Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Universität Augsburg
Seit SS1998	Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians- Universität München
11.09.2003	II Staatsexamen, Note: sehr gut
26.10.2004	III Staatsexamen, Note: sehr gut

März 05-Juni 05                      Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Biedersteiner TU-München

Seit Juni 05                              Assistenzärztin an der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker in der Weiterbildung zur Fachärztin für Plastisch-Ästhetische Chirurgie

*Praktika/Auslandserfahrung*

04.07.1995-27.07.1995              Praktikum bei Mercury Plastics, Wigan, Manchester

24.08.1998-23.10.1998              Pflegepraktikum an der Hessing-Stiftung für Orthopädie in Augsburg-Göggingen

*Famulaturen*

04.09.2000-02.10.2000              Hessing-Stiftung für Orthopädie in Augsburg-Göggingen

12.02.2001-26.03.2001              Prof. Dr. Mang, Plastisch-Rekonstruktive Chirurgie in Lindau

17.09.2001-14.10.2001              Neurochirurgische Klinik G22b (Privatstation, Direktor Prof. Dr. Tonn)/ neurochirurgische Intensivstation (H3b) des Klinikums Großhadern in München

10.02.2002-11.03.2002              Neurochirurgische Klinik G22b (Privatstation, Direktor Prof. Dr. Tonn) des Klinikums Großhadern in München

10.02.2003-06.03.2003              Praxis Dr. Lasos, Neurochirurgie, Bahnhofstr. 26, 86150 Augsburg

### *Praktisches Jahr*

1. Tertial Okt. 2003-Feb. 2004 Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universitätsklinik München (LMU)  
Neurochirurgische Klinik Großhadern (LMU)
2. Tertial Feb. 2004-Mai 2004 Plastische Abteilung der Chirurgischen Klinik Innenstadt (LMU)
3. Tertial Mai 2004-Okt. 2004 Innere am Zentralklinikum Augsburg:  
Kardiologische Allgemeinstation, Innere Intensivstation, Diabetologische Station

### *Weiterbildungen*

- Jan/Febr. 2005 Hospitation bei Dr. Schmidt, Abteilung für Hand und Plastische Chirurgie Unfallklinik Murnau
- Februar 2005 Hospitation bei Prof. Ninkovic Abt. für Plastische Chirurgie München Bogenhausen

### *Kenntnisse/Fähigkeiten*

- Sprachen Englisch, Französisch, großes Latinum
- EDV- Kenntnisse PC-Kenntnisse, Microsoft Office, Programmierung mit C++
- Interessen Sport (Ballett, Skifahren)