

Aus der
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. J. - C. Tonn

**Prognostische Faktoren, Epilepsie und Lebensqualität bei Patienten
mit einem supratentoriellen Astrozytom WHO Grad II**

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

vorgelegt von
Mélanie Daffner
aus Benediktbeuern

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. med. Peter A. Winkler

Mitberichterstatter : Prof. Dr. U. Hegerl
Prof. Dr. J. Herms

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Priv. Doz. Dr. med. Friedrich W. Kreth

Dekan : Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung : 06.03.2003

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	2
2.1	Lebensqualität.....	3
2.2	Epilepsie.....	9
2.3	Bildanalyse.....	10
2.4	Statistik.....	11
3.	ERGEBNISSE	12
3.1	Klinische Daten.....	12
3.1.1	Verteilung von Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und MRT- Auswertung.....	12
3.1.2	Anamnesedauer, präoperativer Karnofsky-Index, präoperative klinische Symptome und Nachbeobachtungszeit.....	12
3.1.3	Therapiemaßnahmen, perioperative Letalität, postoperative Komplikationen und postoperative klinische Symptome.....	13
3.1.4	Vergleich des Karnofsky-Index präoperativ mit dem Karnofsky-Index 12 Monate postoperativ bzw. bei der letzten Untersuchung.....	17
3.1.5	Karnofsky-Index 12 Monate postoperativ bzw. bei der letzten Untersuchung für stabile und instabile Patienten sowie für überlebende und verstorbene Patienten.....	18
3.1.6	Überleben, Tumorprogression, Malignisierung zu WHO Grad III/IV.....	19
3.2	Epilepsie präoperativ.....	21
3.2.1	Präoperative Anfallssemiologie und Anfallsfrequenz.....	21
3.2.2	Bestimmende Faktoren für die präoperative Anfallsfrequenz.....	25
3.3	Prognostische Faktoren.....	27
3.3.1	Prognostische Faktoren und Überlebenszeit.....	27
3.3.2	Prognostische Faktoren und progressionsfreies Intervall.....	31
3.3.3	Prognostische Faktoren und Malignisierung zu WHO Grad III/IV.....	33
3.4	Postoperative Epilepsie.....	34

3.4.1	Vergleich des Epilepsieverhaltens 14 Tage vor und 14 Tage nach der Operation	37
3.4.2	Vergleich des Epilepsieverlaufs präoperativ und 2-4 Monate bzw. 12 Monate postoperativ.....	37
3.4.3	Vergleich der präoperativen Anfallsfrequenz mit dem Epilepsieverhalten bei der letzten Untersuchung.....	38
3.5	Bestimmende Faktoren für den postoperativen Epilepsieverlauf	38
3.5.1	Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 14 Tage postoperativ.....	38
3.5.2	Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 2-4 Monate postoperativ.....	40
3.5.3	Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 12 Monate postoperativ.....	41
3.5.4	Einflüsse auf die Anfallsfrequenz bei der letzten Untersuchung.....	41
3.6	Einflüsse auf den postoperativen Epilepsieverlauf für überlebende Patienten.....	42
3.7	Lebensqualität.....	44
3.7.1	Ergebnisse im FACT-Br (FACT-G und „Zusätzliche Faktoren“.....)	44
3.7.2	Prognostische Faktoren für die Lebensqualität.....	48
4.	DISKUSSION.....	51
4.1	Therapie, Komplikationen und Verlauf nach mikrochirurgischer Resektion eines Astrozytoms WHO Grad II	51
4.2	Prognostische Faktoren und Überlebenszeit.....	52
4.3	Prognostische Faktoren und progressionsfreies Intervall.....	53
4.4	Prognostische Faktoren und malignisierungsfreies Intervall.....	54
4.5	Prognostische Bedeutung der Tumorresektion.....	54
4.6	Chirurgische Radikalität und Malignisierungsrisiko.....	56
4.7	Prognostische Bedeutung einer adjuvanten Strahlentherapie.....	57
4.8	Epilepsie.....	58
4.8a	Epilepsie präoperativ – Inzidenz und Semiologie.....	58
4.8b	Prognostische Faktoren für das Auftreten einer präoperativen Epilepsie.....	59
4.8c	Prognostische Faktoren und postoperative Anfallsfrequenz.....	60
4.9	Erfassung der Lebensqualität.....	61
4.9a	Diskussion der Ergebnisse im FACT-Br.....	63
4.9b	Prognostische Faktoren und Lebensqualität.....	64
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	66

6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	68
7.	DANKSAGUNG.....	86
8.	LEBENS LAUF.....	87

Prognostische Faktoren, Epilepsie und Lebensqualität bei Patienten mit einem supratentoriellen Astrozytom WHO Grad II

1. Einleitung

WHO (World Health Organisation) Grad II - Astrozytome (nach P. Kleihues und K. Webster Cavenee, 2000) stellen klinisch und biologisch eine sehr heterogene Tumorentität dar. Der Verlauf wird in starker Weise durch therapie-unabhängige prognostische Faktoren wie Alter der Patienten, klinisch-neurologischer Score präoperativ, Tumorgröße, Anamnesedauer und Kontrastmittelaufnahme in der Computertomographie (CT) bzw. in der Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt (Kreth, 1997; Bauman, 1999). Jüngeres Alter, ein guter klinisch-neurologischer Score präoperativ, fehlende Kontrastmittelaufnahme in der MRT/CT und ein kleines Tumolvolumen wirken sich günstig auf die Überlebenszeit und das progressionsfreie Intervall aus (Piepmeier, 1987; North, 1990; Loiseau, 1995; Scerrati, 1996; Kreth, 1997; Bauman, 1999). Die Prognose wird im Wesentlichen durch das Risiko der malignen Transformation bestimmt, das möglicherweise mit zunehmendem Alter (> 40 Jahre) ansteigt (Vecht, 1994; Kreth, 1997; Shafqat, 1999). Ob beispielsweise eine zytoreduktive Therapie das Risiko der malignen Transformation verringern kann, ist ungewiss. Durch den machtvollen Einfluss therapie-unabhängiger Faktoren auf die Gesamtprognose der Erkrankung sind Therapieeffekte bei Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen schwierig zu evaluieren und werden entsprechend in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine kurative Behandlung ist in der Regel nicht möglich.

Mögliche therapeutische Optionen sind

1. Mikrochirurgische Tumorresektion allein oder in Kombination mit einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie (Felderbestrahlung).
2. Primäre perkutane Radiotherapie nach stereotaktisch bioptischer Sicherung der Diagnose bei mikrochirurgisch akzessiblen Tumoren.
3. Interstitielle Radiochirurgie bei zirkumskripten, kleinen, unifokalen Tumoren (Tumordurchmesser < 4cm).
4. Stereotaktische Radiotherapie bei zirkumskripten, mikrochirurgisch nicht akzessiblen, größeren Tumoren (Tumordurchmesser > 4cm).
5. In Ausnahmefällen ist möglicherweise bei Patienten mit kleinen Tumolvolumina und fehlender klinischer Symptomatik eine abwartende Haltung mit Beobachtung des Patienten gerechtfertigt (Recht, 1992).

Die überwiegende Zahl der in der Literatur verfügbaren Studien fokussiert lediglich auf die Überlebenszeit der Patienten, um die Effektivität einer Behandlungsstrategie zu evaluieren (Fazekas, 1977; Müller, 1977; Steiger, 1990; Vertosick, 1991; McCormack, 1992; Philippon, 1993; Firsching, 1994; Janny, 1994; Loiseau, 1995; Ostertag, 1995; Pascual-Castroviejo, 1996; Schuurman, 1997; Peraud, 1998). Über das progressionsfreie Intervall ist nur ausnahmsweise berichtet worden (Berger, 1994; Karim, 1996). Der Einfluss der Therapie auf den Verlauf der Epilepsie - das häufigste klinische Symptom bei Patienten mit einem Astrozytom WHO Grad II - ist bisher noch nicht systematisch untersucht worden. Es existieren lediglich einzelne Fallbeschreibungen (Botez, 1974; Angelini, 1979; Arseni, 1979; Sayk, 1981; Farewell, 1984; Suárez, 1986; Lee, 1989). Des Weiteren fehlen Untersuchungen zur Lebensqualität der Patienten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass derzeit keine kurative Behandlung möglich ist, kommt beiden Faktoren (Einfluss der Therapie auf die Epilepsie und die Lebensqualität) große Bedeutung für adäquate Therapieentscheidungen zu. Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es deshalb, über die üblichen Evaluierungspunkte - wie Überlebenszeit und progressionsfreies Intervall - hinaus, den Einfluss der mikrochirurgischen Tumorresektion auf den Epilepsieverlauf und die Lebensqualität von Patienten mit supratentoriellen WHO Grad II - Astrozytomen zu untersuchen.

2. Material und Methodik

In der Zeit vom 1.1.1991 bis 1.1.1999 wurden 220 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines supratentoriellen WHO Grad II - Astrozytoms oder - Oligoastrozytoms in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München mikrochirurgisch operiert. Nach histologischer Untersuchung durch das **Tumorreferenzzentrum Bonn** (Prof. Dr. P. Kleihues, Direktor der IARC - International Agency for Research on Cancer und des Instituts für Neuropathologie des Universitätshospitals Zürich) konnte die Verdachtsdiagnose eines WHO Grad II Astrozytoms oder Oligoastrozytoms bei 179 Patienten bestätigt werden. 20 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da Daten über den postoperativen Verlauf nicht zur Verfügung standen bzw. nicht beschafft werden konnten („lost to follow-up“). Um die Heterogenität der Studienpopulation zu minimieren, wurden 7 Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, ausgeschlossen. In die vorliegende retrospektive Studie konnten somit 152 Patienten eingeschlossen werden.

2.1 Lebensqualität

Für die Bestimmung der Lebensqualität von Patienten mit Hirntumoren gibt es derzeit keinen Goldstandard (Troidl, 1991; Gill and Feinstein, 1994; Revicki, 1995; Bult, 1998; Dijkers, 1999). Sie kann nur innerhalb eines multidimensionalen Konzeptes erfasst werden und umfasst Bereiche wie *Funktioneller Status*, *Krankheitsbezogene Symptome*, *Psychologisches Funktionieren* und *Soziales Funktionieren* (Hütter, 1998). In der vorliegenden Studie wurde der sogenannte FACT (**F**unctional **A**ssessment of **C**ancer **T**herapy), der durch Mitarbeiter des Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago entwickelt wurde, zur quantitativen Analyse der Lebensqualität angewandt. Dieser hat sich bereits in über 100 Studien bewährt (Cella, 1996). Er ermöglicht eine multidimensionale Evaluierung der Lebensqualität anhand eines einfach aufgebauten Fragebogens, der in ca. 15 Minuten vom Patienten ausgefüllt werden kann.

Der FACT-G (**g**eneral **v**ersion) ist für Tumorpatienten allgemein konzipiert. In diesem allgemeinen Teil wird auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität, wie beispielsweise Müdigkeit, Leistungsabfall und Übelkeit, eingegangen, die generell bei Tumorpatienten auftreten, unabhängig davon, in welchem Organ sich der Tumor befindet. Der FACT-G (**g**eneral **v**ersion) besteht aus 33 Fragen und ist in 5 Unterabschnitte gegliedert : *Körperliches Wohlbefinden*, *Verhältnis zu Freunden*, *Verhältnis zu Ärzten*, *Seelisches Wohlbefinden* und *Funktionsfähigkeit* (Abbildung 1 : Version 3 des FACT-Br = FACT-G + „Zusätzliche Faktoren“). Die Antworten der Patienten werden für die Auswertung quantifiziert, wobei Zahlen zwischen 0-4 möglich sind (0 = *überhaupt nicht*; 1 = *ein wenig*; 2 = *mäßig*; 3 = *ziemlich*; 4 = *sehr*; entspricht dem five-point Likert-type scale). Zusätzlich wird jeder Unterabschnitt des Fragebogens zusammenfassend im Hinblick auf die Lebensqualität gewichtet und mittels Zahlen codiert (es werden hierfür Zahlen zwischen 0 = *überhaupt nicht* und 10 = *sehr* angeboten). Die Bedeutung dieser 5 zusammenfassenden Zusatzfragen ist bisher nicht gesichert. Diese wurden daher in der Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen bisher nicht berücksichtigt.

Die vorliegende Analyse folgt dem Auswertungssystem der 3. Version des FACT-G : Hohe Zahlenwerte entsprechen einer besseren Lebensqualität der Patienten. Zur Erfassung tumorspezifischer Aspekte wurden weitere Zusatzabschnitte entwickelt (beispielsweise der FACT-B für Patienten mit Brustkrebs und der FACT-C für Patienten mit einem colorektalen Tumor). Für Patienten mit Hirntumoren gibt es seit 1994 den FACT-**Br** (**b**rain subscale und FACT-G nach Weitzner, 1995).

Der FACT-Br enthält 19 zusätzliche Fragen, die spezifische Probleme von Patienten mit Hirntumoren berücksichtigen, wie beispielsweise epileptische Anfälle, Sehstörungen und Sprachprobleme. Die quantitative Auswertung dieses Zusatzabschnittes folgt wiederum dem Auswertungssystem der 3. Version des FACT-Br (höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität).

In der vorliegenden Studie wurden zunächst die entsprechenden Lebensqualitätswerte für die einzelnen Unterabschnitte des FACT-Br für jeden Patienten im Rahmen einer Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (März/April 1999) sowie 3 und 5 Jahre nach der Operation (für entsprechende Untergruppen) berechnet. Zum besseren Verständnis und zur Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgte eine Zusammenfassung der Lebensqualitätswerte in Quartile (Tabelle 1).

Tabelle 1 : Quartilaufteilung der Ergebnisse im FACT-Br.

	FACT-G	Zusätzliche Faktoren
1. oberes Quartil : hohe Lebensqualität	84-112 Punkte	57-76 Punkte
2. oberes Quartil : gute Lebensqualität mit geringer Beeinträchtigung	56-83 Punkte	38-56 Punkte
3. Quartil : stark beeinträchtigte Lebensqualität	28-55 Punkte	19-37 Punkte
4. Quartil : sehr schlechte Lebensqualität	0-27 Punkte	0-18 Punkte

60 Patienten füllten im Rahmen der letzten Kontrolluntersuchung im März/April 1999 den Fragebogen aus. 18 Patienten schickten den Fragebogen ausgefüllt zurück. Von 36 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren, konnten keine Daten zur Lebensqualität erhoben, 38 Patienten konnten nicht kontaktiert werden. Zwölf Patienten waren in so schlechtem Zustand, dass sie den Fragebogen nicht ausfüllen konnten.

Abbildung 1 : Version 3 des FACT-Br (FACT-G und „Zusätzliche Faktoren“)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils durch Einkreisen der entsprechenden Zahl an, inwieweit jede Aussage im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zutroffen hat.**

Körperliches Wohlbefinden

überhaupt nicht - ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. Mir fehlt es an Energie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Mir ist übel | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Wegen meines körperlichen Zustands fällt es mir schwer, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ich habe Schmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Ich fühle mich krank | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Ich muss zeitweilig im Bett bleiben | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

8. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 7 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch Ihr **Körperliches Wohlbefinden** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Ihrer Familie

überhaupt nicht – ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 9. Ich fühle mich von meinen Freunden und Bekannten innerlich entfernt | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|---|---|

10. Ich erhalte seelische Unterstützung von meiner Familie	0	1	2	3	4
11. Ich erhalte Unterstützung von meinen Freunden und Nachbarn	0	1	2	3	4
12. Meine Familie hat meine Erkrankung akzeptiert	0	1	2	3	4
13. In meiner Familie wird wenig über meine Krankheit gesprochen	0	1	2	3	4
14. Ich fühle mich meinem Partner (oder der Person, die mir am nächsten steht) eng verbunden	0	1	2	3	4
15. Waren Sie im vergangenen Jahr sexuell aktiv? Nein_ Ja_ Wenn ja : Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden	0	1	2	3	4

16. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 7 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch Ihr **Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Ihrer Familie** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

Verhältnis zu den Ärzten

überhaupt nicht – ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

17. Ich habe Vertrauen zu meinen Ärzten	0	1	2	3	4
18. Meine Ärzte stehen zur Beantwortung meiner Fragen zur Verfügung	0	1	2	3	4

19. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 7 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch Ihr **Verhältnis zu den Ärzten** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

Seelisches Wohlbefinden

überhaupt nicht – ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

20. Ich bin traurig	0	1	2	3	4
21. Ich kann von mir behaupten, dass ich mit meiner Krankheit fertig werde	0	1	2	3	4
22. Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit	0	1	2	3	4
23. Ich bin nervös	0	1	2	3	4
24. Ich habe Angst vor dem Sterben	0	1	2	3	4
25. Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird	0	1	2	3	4

26. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 7 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch Ihr **Seelisches Wohlbefinden** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

Funktionsfähigkeit

überhaupt nicht – ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

27. Ich bin arbeitsfähig (betrifft auch Hausarbeit)	0	1	2	3	4
28. Meine Arbeit (betrifft auch Hausarbeit) füllt mich aus	0	1	2	3	4
29. Ich kann mein Leben genießen	0	1	2	3	4

30. Ich habe meine Krankheit akzeptiert	0	1	2	3	4
31. Ich schlafe gut	0	1	2	3	4
32. Ich freue mich an Dingen, die mir normalerweise Spaß machen	0	1	2	3	4
33. Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden	0	1	2	3	4

34. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 7 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch Ihre **Funktionsfähigkeit** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

Zusätzliche Faktoren

überhaupt nicht – ein wenig - mäßig - ziemlich - sehr

35. Ich kann mich konzentrieren	0	1	2	3	4
36. Ich hatte epileptische Anfälle	0	1	2	3	4
37. Ich kann mir neue Dinge merken	0	1	2	3	4
38. Es frustriert mich, dass ich nicht die gleichen Dinge wie früher tun kann	0	1	2	3	4
39. Ich habe Angst gehabt, einen epileptischen Anfall zu bekommen	0	1	2	3	4
40. Ich habe Probleme mit dem Sehen	0	1	2	3	4
41. Ich fühle mich unabhängig	0	1	2	3	4
42. Ich habe Hörprobleme	0	1	2	3	4
43. Ich kann die richtigen Worte finden, um auszudrücken, was ich meine	0	1	2	3	4
44. Ich habe Schwierigkeiten, meine Gedanken auszudrücken	0	1	2	3	4
45. Die Veränderung meiner Persönlichkeit hat mir zu schaffen gemacht	0	1	2	3	4
46. Ich kann Entscheidungen treffen und Verantwortung übernehmen	0	1	2	3	4

47. Es macht mir zu schaffen, dass ich weniger für meine Familie tun kann	0	1	2	3	4
48. Ich kann klare Gedanken fassen	0	1	2	3	4
49. Ich brauche Hilfe, um mich selbst zu versorgen (beim Baden, Anziehen, Essen, usw.)	0	1	2	3	4
50. Ich kann meine Gedanken in Taten umsetzen	0	1	2	3	4
51. Ich kann wie gewohnt lesen	0	1	2	3	4
52. Ich kann wie gewohnt schreiben	0	1	2	3	4

Wenn Sie nie ein Fahrzeug gelenkt haben, überspringen Sie bitte Punkt 53 und fahren mit Punkt 54 fort.

53. Ich kann ein Fahrzeug lenken (z. B. Auto, Lkw, usw.)	0	1	2	3	4
--	---	---	---	---	---

54. Wie sehr wird unter Berücksichtigung der 19 obigen Aussagen Ihre Lebensqualität durch diese **Zusätzlichen Faktoren** beeinflusst ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
überhaupt nicht										sehr

2.2 Epilepsie

Der Verlauf der tumorassoziierten Epilepsie wurde anhand von Krankenakten und Auskünften des jeweiligen Hausarztes evaluiert. Zudem wurden die Patienten dafür zu einer Kontrolluntersuchung im März/April 1999 in unsere neurochirurgische Poliklinik einbestellt. Zur Einteilung der Epilepsie wurde das Schema von S. Noachtar und H. O. Lüders verwendet (Noachtar, 1998). Eine Zusammenfassung der Klassifikation zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2 : Epilepsieklassifikation nach Noachtar, 1998 (aus *Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle*).

Syndrom	Auren	Absence	einfacher motor. Anfall	komplexer motor. Anfall	Unklass. Anfall
Fokale Epilepsie	somatosensible		klonischer	hypomotorischer	
Frontall.-E.	visuelle		tonischer	automotorischer	
Temporall.-E.	auditorische		ton.-klon.	hypermotorischer	
Parietooccipitall.-E.	olfaktorische		atonischer		
Peri-Rolandische E.	gustatorische		myoklonischer		
Rasmussen-Syndrom	epigastrische		versiver		
Benigne fokale E. des Kindesalters	psychische				
Generalisierte Epilepsie	autonome				
Absence-E.					
Juvenile myoklon. E.					
Grand Mal-E.					
West-Syndrom					
Lennox-Gastaut-Syndrom					
Progressive Myoklonus-E.					
Epilepsie des Neugeborenenalters					

Wenn in der Folge der vorliegenden Arbeit von „Epilepsieverlauf“ gesprochen wird, ist jeweils das Verhalten der symptomatischen Epilepsie über die Jahre der Tumormanifestation, der Operation und Nachsorge hinweg gemeint.

2.3 Bildanalyse

Bei 66 Patienten, die erstmals in der Neurochirurgischen Klinik Großhadern operiert worden waren, konnten prä- und postoperative MRT-Aufnahmen ausgewertet werden. In den präoperativen Aufnahmen wurden folgende Parameter analysiert : Tumorlokalisierung, Mittellinienverlagerung (ja versus nein), Randunschärfe (ja versus nein) und Kontrastmittelaufnahme (ja versus nein). Das präoperative Tumolvolumen wurde mittels der Volumenformel für ovale Körper $V = 4/3 a \times b \times c$ (a, b und c entsprechen jeweils dem maximalen Radius in coronarer, axialer und sagittaler Ebene) berechnet. Das Resektionsausmaß wurde durch eine vergleichende Analyse der prä- und postoperativen MRT-Aufnahmen bestimmt.

2.4 Statistik

Das Datum der ersten mikrochirurgischen Operation war der Referenzpunkt für die statistische Analyse. Für Patienten, die wegen eines Rezidivtumors in der Neurochirurgischen Klinik Großhadern erstmals behandelt worden waren, wurden das Alter der Patienten, die Nachbeobachtungszeit, die Anamnesedauer, die Zeit bis zur Tumorprogression bzw. Malignisierung und die Überlebenszeit umgerechnet und auf das Datum der ersten Operation bezogen. Das Datum der letzten Nachuntersuchung war März/April 1999. Endpunkte der Analyse waren der Zeitpunkt des Todes, der Tumorprogression und der Malignisierung. Die Verteilung kontinuierlich skalierten Variablen für interessierende Untergruppen wurde mit dem *Wilcoxon-Test* untersucht. Für dichotomisierte Variablen kam der *Chi-Quadrat-Test* zur Anwendung. Die Überlebenszeit, das progressionsfreie Intervall und das Risiko der malignen Transformation wurden mit der *Kaplan-Meier-Methode* berechnet. Der statistische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mit dem *Log-Rank-* und dem *Wilcoxon-Test*. Die Bedeutung prognostischer Faktoren auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Intervall und die Malignisierungsrate wurde uni- und multivariat mittels der *Regressionsanalyse nach Cox* evaluiert. Hierzu wurden die zu untersuchenden Variablen dichotomisiert. Im "Besten" *Cox-Modell* wurden nur Variablen eingeschlossen, die im "Vollen" *Modell* einen signifikanten Einfluss behalten hatten. Folgende Parameter wurden uni- und multivariat untersucht : Geschlecht (m/w), Seitenlokalisation (links/rechts), Alter der Patienten (für Analyse der Überlebenszeit und des progressionsfreien Intervalls : ≥ 50 Jahre versus < 50 Jahre; für das Risiko der malignen Transformation : ≥ 35 Jahre versus < 35 Jahre), klinisches Leitsymptom (Epilepsie versus andere klinische Symptome), Karnofsky - Index präoperativ (≥ 80 versus < 80), Tumorlokalisation (lobär versus non-lobär), Ausmaß der Tumorentfernung (GTR = komplette Resektion versus STR/PE = inkomplette Resektion/Probeentnahme), Strahlentherapie (ja versus nein). Die Anfallsfrequenz und die Anfallssemiologie wurden 14 Tage präoperativ bestimmt. Verlaufsuntersuchungen erfolgten 14 Tage, 2-4 bzw. 12 Monate nach der Operation und zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung (März/April 1999). Prognostische Faktoren für das Risiko einer präoperativen Epilepsie und für einen ungünstigen/günstigen postoperativen Epilepsieverlauf wurden mittels logistischer Regressionsmodelle untersucht. Die Dichotomisierung der zu untersuchenden Variablen wurde analog zur Coxanalyse durchgeführt. Der Einfluss prognostischer Faktoren auf die Ergebnisse im Lebensqualitätsfragebogen wurde mittels multivariater Varianzanalyse (*ANOVA t-Test*) evaluiert.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Verteilung von Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und MRT-Auswertung

Von 152 Patienten mit einem supratentoriellen WHO Grad II - Astrozytom oder - Oligoastrozytom wurden 122 mit einem Ersttumor und 30 Patienten mit einem Rezidivtumor in unsere Studie aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 39 ± 11.3 Jahre (18-75 Jahre). Mit 72 Männern und 80 Frauen zeigte sich ein leichter Überhang des weiblichen Geschlechts. Die Tumore waren bei 68 Patienten frontal, bei 53 Patienten temporal und bei 12 Patienten parietal gelegen. Zehn Tumore waren in den Basalganglien (5) bzw. in der Insel (5) lokalisiert. Vereinzelte Tumore (9) lagen zentral und occipital (Tabelle 3, Abbildung 3). Die Evaluation der prä- und postoperativen MRT-Aufnahmen war bei 80 Patienten möglich. Nach Ausschluss von 4 Kindern und der Patienten mit Rezidivtumor wurden für 66 Patienten die Bildparameter bestimmt. Das präoperative Tumolvolumen betrug durchschnittlich $76.3 \pm 60.2 \text{ cm}^3$ (11-284). Bei 16 Patienten fand sich eine Kontrastmittelaufnahme im MRT. 47 Patienten wiesen dagegen keine Kontrastmittelaufnahme auf. Bei 3 Patienten konnte das Vorhandensein einer Kontrastmittelaufnahme nicht eindeutig beurteilt werden. 30 Patienten wiesen eine Inhomogenität in T2, 33 Patienten eine Randunschärfe und 31 Patienten eine Mittellinienverlagerung auf. Bei 9 Patienten zeigte sich eine Beteiligung der Basalganglien. Die Bildanalyse ergab folgende Verteilung des Resektionsausmaßes : Bei 30 Patienten konnte der Tumor vollständig entfernt werden, bei 30 Patienten nur inkomplett (bei 16 Patienten mehr als 75 %, bei 9 mehr als 50 % und bei 5 weniger als 50 %). Bei 6 Patienten wurde lediglich eine stereotaktische Probeentnahme durchgeführt. Die unmittelbar postoperative Beurteilung des Resektionsausmaßes stimmte in allen bis auf 4 Fällen mit der Beurteilung des jeweiligen Chirurgen überein.

3.1.2 Anamnesedauer, präoperativer Karnofsky - Index, präoperative klinische Symptome und Nachbeobachtungszeit

Die mittlere Anamnesedauer betrug 28 ± 46.2 Monate (Streubreite : 1-240 Monate). Der Karnofsky - Index lag präoperativ im Mittel bei 84 (Streubreite : 50-100).

Der präoperative Karnofsky - Index von Patienten mit einem Rezidivtumor war niedriger als der Karnofsky - Index von Ersttumorpatienten (80 versus 83). Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0.20$ im zweiseitigen Wilcoxon-Test; Tabelle 4).

Fokale Symptome traten bei 87 (57 %) Patienten (Tabelle 5) vor der Operation auf. Bei 44 (29 %) Patienten traten Hirndruckzeichen entweder zusätzlich zu neurologischen Ausfällen oder als einziges Zeichen der Tumormanifestation auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Überlebenden betrug 49 Monate (Streubreite : 4-246 Monate).

3.1.3 Therapiemaßnahmen, perioperative Letalität, postoperative Komplikationen und postoperative klinische Symptome

Eine komplette Entfernung des Tumors war bei 67 (45 %) Patienten möglich. Bei 60 (39 %) Patienten wurde eine inkomplette Resektion durchgeführt, bei 25 (16 %) Patienten eine stereotaktische Probeentnahme mit anschließender Bestrahlung (Abbildung 2). Bei 50 (30 %) Patienten wurde eine Strahlentherapie - in der Regel bei Tumorprogression - durchgeführt. Vier Patienten erhielten eine Chemotherapie. Die perioperative Letalität betrug 0 %. Bei 24 (16 %) Patienten traten postoperativ transiente Komplikationen - zumeist ein Liquorkissen (12 Patienten/8 %) - auf. Die permanente postoperative Morbidität betrug 2 %. Der Prozentsatz an fokalen Symptomen war 14 Tage nach der Operation - bedingt durch die transienten postoperativen Komplikationen - mit 61 % deutlich höher als vor der Operation (57 %; $p = 0.009$). Zwei bis vier Monate nach der Operation hatten dann wiederum deutlich weniger Patienten neurologische Defizite als vor der Operation (51 % ; $p = 0.002$). Mit dem Auftreten von Rezidiven stieg der Anteil an Patienten mit fokalen Symptomen bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Operation wieder auf 57 % an. Bei der letzten Untersuchung hatten mit 67 % deutlich mehr Patienten neurologische Ausfälle als vor der Operation. Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0.07$ im Chi-Quadrat-Test). Der höhere Prozentsatz an fokalen Symptomen bei der letzten Untersuchung ist zum einen durch das Auftreten von Rezidiven bedingt ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test) und zum anderen durch den Anteil der verstorbenen Patienten. Berechnet man die Häufigkeit fokaler Symptome zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung nur für die Überlebenden, so weisen nur 60 % der Patienten neurologische Defizite auf. Das Auftreten von Hirndruckzeichen konnte durch die Operation deutlich gesenkt werden (von 29 % präoperativ auf 2 % postoperativ). Erst bei der letzten Nachuntersuchung wiesen wieder 12 % der Patienten, in der Regel die verstorbenen Patienten oder die Patienten mit einem Rezidiv, Hirndruckzeichen auf (Tabelle 5).

Tabelle 3 : Verteilung von Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation und anderen Basisdaten.

(n = 152)	
Geschlecht	72 Männer, 80 Frauen
Mittleres Alter	39 ± 11.3 Jahre (18-75)
Nachbeobachtungszeit	49 ± 35.8 Monate (4-246)
Mittleres Überleben	49 ± 33.1 Monate (7-176)
Dauer der Anamnese	27 ± 45.5 Monate (1-240)
Therapiemaßnahmen	
Komplette Tumorresektion	67 (45 %)
Inkomplette Resektion	60 (38 %)
Stereotaktische PE	25 (16 %)
Strahlentherapie	50 (30 %)
Chemotherapie	4 (2 %)
Tumorlokalisation	
frontal	68 (45 %)
temporal	53 (35 %)
parietal	12 (8%)
occipital	1 (1 %)
zentral	8 (5 %)
Basalganglien	5 (3 %)
Insel	5 (3 %)
Zeit bis zum Rezidiv nach GTR	33 Monate (9-80)
Zeit bis zur Progression nach STR/PE	37 Monate (2-162)

Tabelle 4 : Karnofsky Index (KPS) vor der Operation aller Patienten sowie der Patienten mit Ersttumor bzw. Rezidivtumor. Patienten mit Ersttumor wiesen einen etwas höheren KPS als Patienten mit einem Rezidivtumor auf. Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0.20$ im zweiseitigen Wilcoxon-Test).

Karnofsky Index	Ersttumor (n = 122)	Streubreite	Rezidiv (n = 30)	Streubreite	Gesamt (n = 152)	Streubreite
präoperativ	83	50-100	80	50-100	83	50-100

Tabelle 5 : Vergleich der fokalen Symptome prä- und postoperativ.

	Anzahl (Prozent)
14 Tage präoperativ (n=152)	
Sonstige Ausfälle	51 (34%)
Motorik	22 (14 %)
Sensibel	11 (7 %)
Sprache	29 (19 %)
14 Tage postoperativ (n=151)	
Sonstige Ausfälle	36 (24 %)
Motorik	43 (28 %)
Sensibel	15 (10 %)
Sprache	41 (27 %)
2-4 Monate postoperativ (n=151)	
Sonstige Ausfälle	41 (27 %)
Motorik	33 (22 %)
Sensibel	11 (7 %)
Sprache	33 (22 %)
12 Monate postoperativ (n= 135)	
Sonstige Ausfälle	40 (30 %)
Motorik	22 (16 %)
Sensibel	7 (5 %)
Sprache	32 (24 %)
Aktuell (n=138)	
Sonstige Ausfälle	58 (42 %)
Motorik	35 (25 %)
Sensibel	13 (9 %)
Sprache	41 (30 %)

Nach einem Anstieg der Häufigkeit fokaler Symptome 14 Tage nach der Operation als Ausdruck transienter postoperativer Ausfälle hatten 2-4 Monate nach der Operation alle Patienten weniger neurologische Ausfälle (51 %) als vor der Operation (57 %; $p = 0.002$ im Chi-Quadrat-Test). Mit dem Auftreten von Rezidiven und der prämortalen Verschlechterung einiger Patienten stieg der Anteil an Patienten mit fokalen Symptomen bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung auf 67 % an.

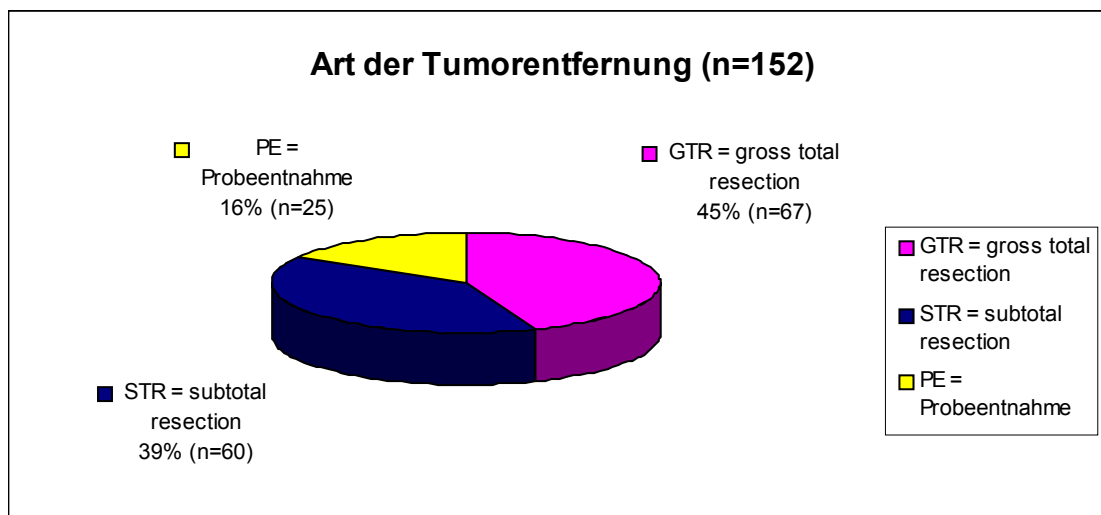


Abbildung 2 : Kreisdiagramm mit der Verteilung des Resektionsausmaßes.

Bei 67 Patienten wurde eine komplette (GTR), bei 60 Patienten eine inkomplette Resektion (STR) und bei 25 Patienten eine Probeentnahme (PE) zur Sicherung der Diagnose durchgeführt.

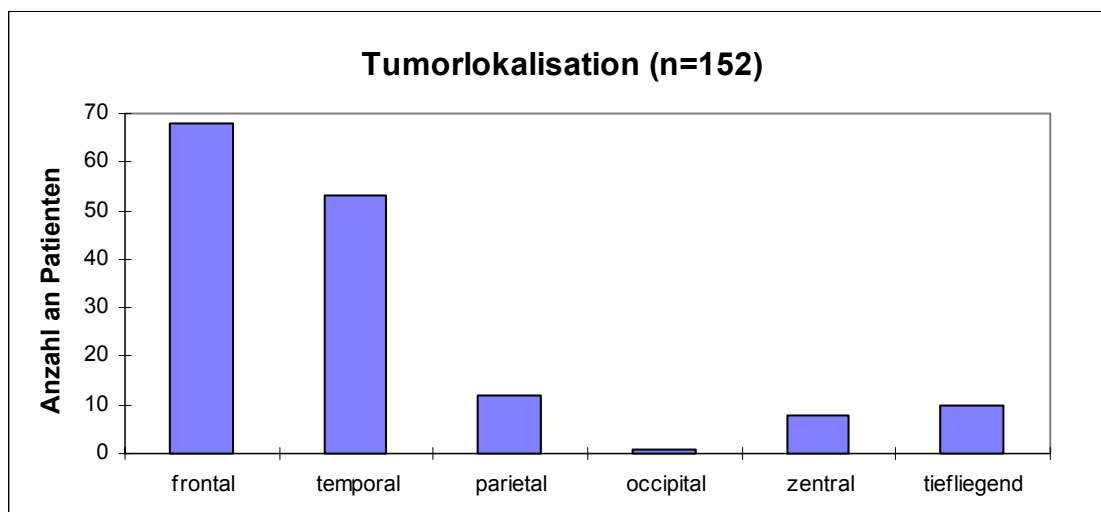


Abbildung 3 : Säulendiagramm mit der Verteilung der Tumorlokalisation.

Die Tumore waren zu 45 % frontal, zu 35 % temporal, zu 8 % parietal und zu 7 % tief (Basalganglien bzw. Insel) gelegen.

3.1.4 Prognostische Faktoren und Vergleich des Karnofsky - Index präoperativ mit dem Karnofsky - Index 12 Monate postoperativ bzw. bei der letzten Untersuchung

Zwölf Monate vor der Operation lag der Karnofsky - Index (KPS) bei 83, postoperativ war er mit 84 kaum höher. Durch das Auftreten von Rezidiven - u.a. mit maligner Entartung zu WHO Grad III/IV - sank er bis zur letzten Untersuchung auf 69 (Tabelle 6; Abbildung 4).

Tabelle 6 : Karnofsky - Index präoperativ, 12 Monate postoperativ und bei der letzten Untersuchung.

Karnofsky-Index (KPS)	n = 152	Streubreite
Präoperativ	83	50-100
12 Monate postoperativ	84	40-100
Letzte Nachuntersuchung	69	10-100

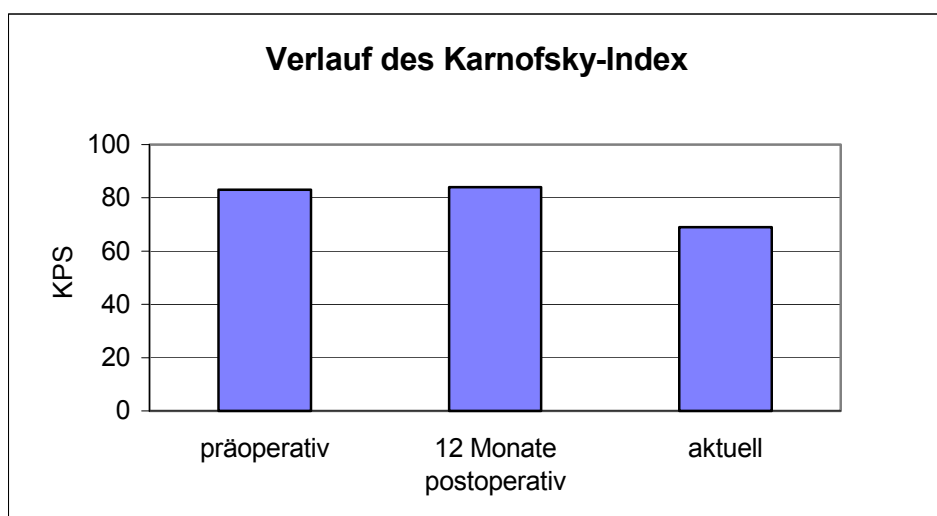


Abbildung 4 : Verlauf des Karnofsky - Index.

Bei der letzten Untersuchung war der KPS deutlich niedriger als vor der Operation und 12 Monate postoperativ.

3.1.5 Prognostische Faktoren und Karnofsky - Index 12 Monate postoperativ bzw. bei der letzten Untersuchung für stabile und instabile Patienten sowie Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung für überlebende und verstorbene Patienten getrennt

Zwölf Monate nach der Operation unterschieden sich stabile und instabile Patienten kaum im klinischen Zustand (KPS = 86 bzw. 79; $p = 0.22$). Bei der letzten Untersuchung jedoch wiesen Patienten ohne Tumorrezidiv einen deutlich höheren Karnofsky - Index auf als Patienten mit einem Tumorrezidiv (KPS = 77 bzw. 55; $p = 0.0001$; Abbildung 5).

Bei getrennter Betrachtung des Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung überlebender und verstorbener Patienten wird deutlich, dass der niedrige Karnofsky - Index von 69 aller Patienten durch die verstorbenen Patienten bedingt ist ($p = 0.0001$; Abbildung 6).

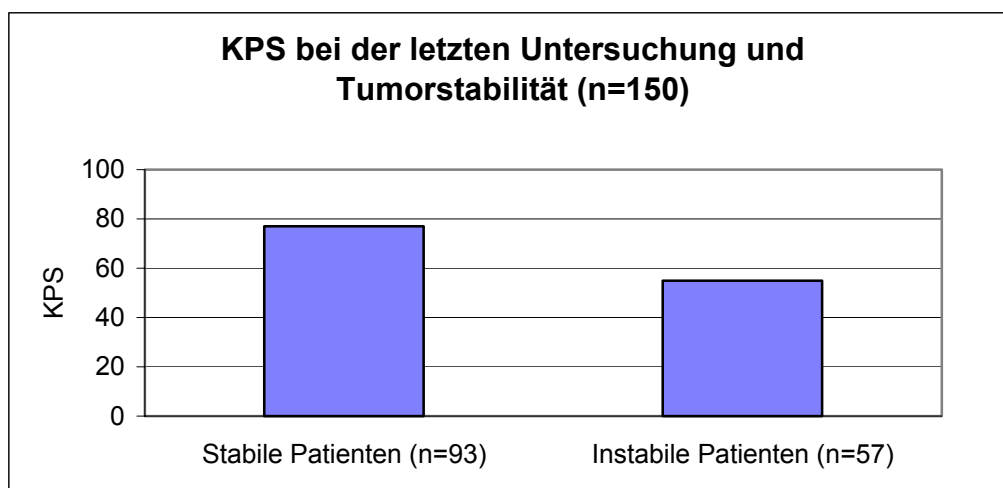


Abbildung 5 : Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung für stabile und instabile Patienten. Patienten ohne Rezidiv hatten einen deutlich niedrigeren Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung als Patienten ohne Rezidiv (KPS = 77 bzw. 55).

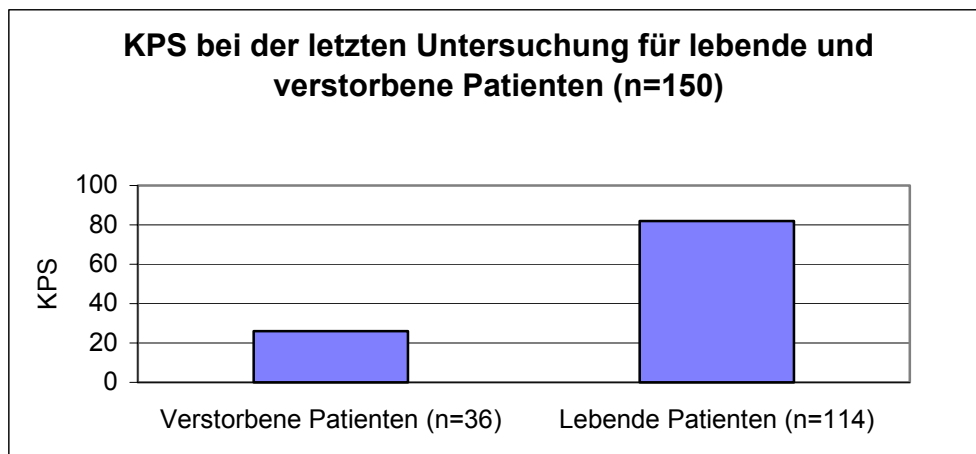


Abbildung 6 : Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung für alle Patienten sowie für überlebende und verstorbene Patienten getrennt. Überlebende Patienten hatten einen deutlich höheren Karnofsky - Index bei der letzten Untersuchung als verstorbene Patienten (82 versus 26; $p = 0.0001$).

3.1.6 Überleben, Tumorprogression und Malignisierung zu WHO Grad III/IV

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren 36 von 152 Patienten verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 78 % (Abbildung 7). Nach 5 Jahren trat bei 56 % der Patienten eine Tumorprogression auf (Abbildung 8). 31 % der Patienten wiesen nach 5 Jahren eine maligne Transformation zu einem WHO Grad III oder IV Astrozytom auf (Abbildung 9).

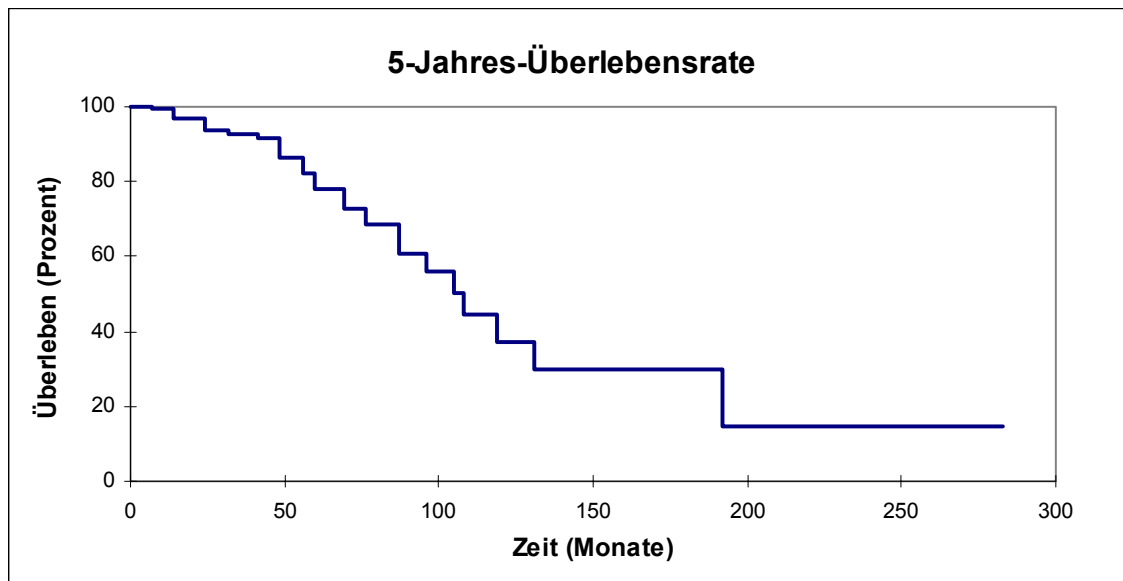


Abbildung 7 : Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben.

Auf der Ordinate ist die Überlebensrate in Prozent aufgetragen, auf der Abszisse der Zeitraum nach der Operation in Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 78 %.

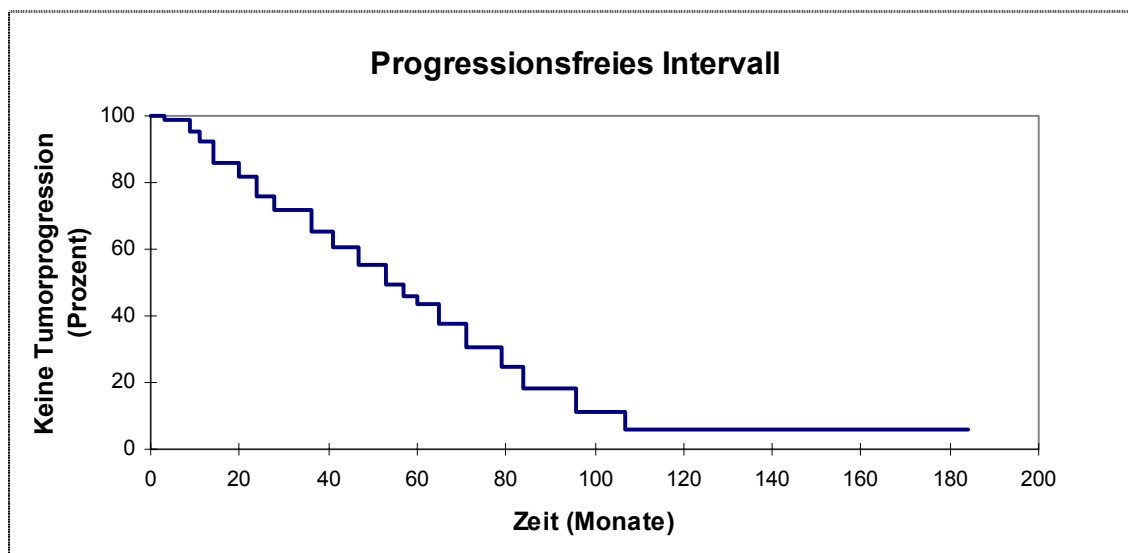


Abbildung 8 : Kaplan-Meier-Kurve für die Tumorprogression.

Auf der Ordinate ist der Prozentsatz an Patienten ohne Progression des Tumors aufgetragen, auf der Abszisse der Zeitraum nach der Operation in Monaten. Nach 5 Jahren trat bei 56 % der Patienten eine Progression des Tumors auf.

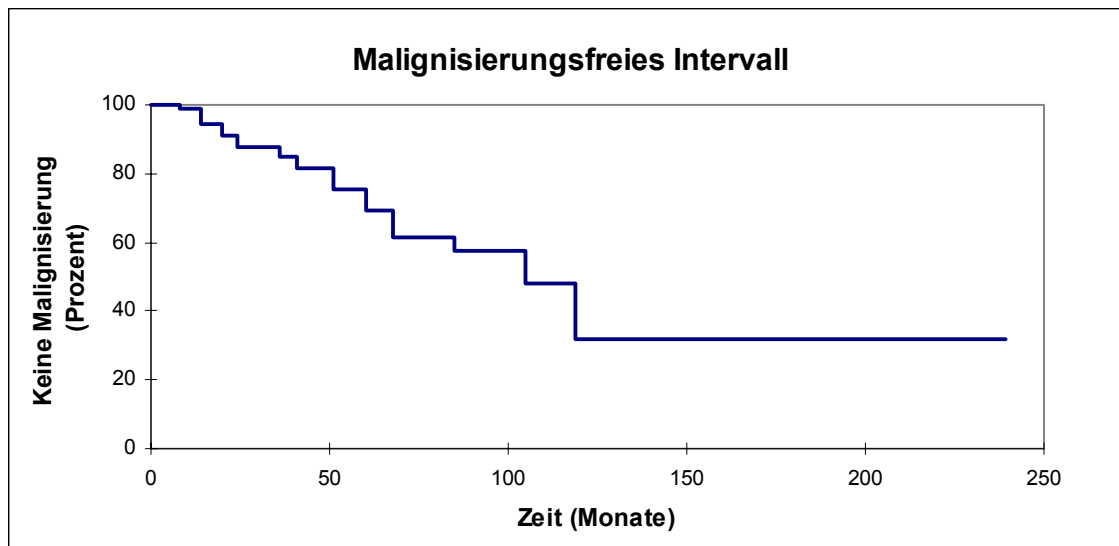


Abbildung 9 : Malignisierungsrate für Patienten mit WHO Grad II Astrozytom nach Operation und/oder perkutaner Radiotherapie. Auf der Ordinate ist der Prozentsatz an Patienten ohne Malignisierung aufgetragen, auf der Abszisse die Zeit nach der Operation in Monaten. Die Malignisierungsrate lag nach 5 Jahren bei 31 % .

3.2 Epilepsie präoperativ

3.2.1 Präoperative Anfallssemiologie und Anfallsfrequenz

108 (71 %) Patienten hatten rezidivierende Anfälle vor der Operation, 23 (15 %) Patienten einen einmaligen Anfall. Bei lediglich 21 (14 %) Patienten traten keinerlei epileptische Anfälle (Tabelle 7 und Abbildung 10) auf. Mit 44 (29 %) bzw. 32 (21 %) Patienten stellten komplex-fokale und einfach-fokale Anfälle den häufigsten Anfallstyp dar. 46 Patienten (30 %) hatten Grand Mal-Anfälle. 13 (9 %) Patienten wiesen sowohl fokale Anfälle als auch Grand Mal - Anfälle auf. Auren als alleiniger Anfallstyp traten nur bei 5 (3 %) Patienten auf. Allerdings hatten 29 Patienten neben fokalen Anfällen oder Grand Mal-Anfällen auch Auren. Fünf Patienten (3 %) hatten Absencen. Bei 6 Patienten konnte der Anfallstyp nicht eindeutig bestimmt werden (Tabelle 7 und Abbildung 11).

Bei den fokalen Epilepsie-Syndromen herrschten die Temporal - (24 %) und die Frontallappenepilepsie (23 %) vor. Sechs (4 %) Patienten wiesen eine Occipitoparietal-lappenepilepsie und ein (1 %) Patient eine perirolandische Epilepsie auf. Bei 71 (48 %) Patienten konnte kein manifestes fokales Epilepsiesyndrom festgestellt werden.

Die Grand Mal - Epilepsie (39 %) dominierte bei den generalisierten Epilepsiesyndromen deutlich vor der Abscenenepilepsie (4 %). 87 (58 %) Patienten wiesen kein generalisiertes Epilepsiesyndrom auf (Tabelle 7 und Abbildung 12).

Von den Patienten mit epileptischen Anfällen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose (86 %) waren 9 (6 %) ohne und 44 (29 %) mit Medikamenten anfallsfrei. 21 Patienten hatten überhaupt keine epileptischen Anfälle. Pharmakoresistenz der Anfälle lag in 51 % der Fälle vor (Tabelle 7 und Abbildung 13).

58 (39 %) Patienten wiesen epileptische Anfälle als alleinige Tumormanifestation auf. 66 (44 %) Patienten hatten zusätzlich fokale Symptome. 19 (13 %) Patienten hatten nur fokale Symptome ohne epileptische Anfälle und 6 (4 %) Patienten hatten weder Anfälle noch neurologische Ausfälle.

Tabelle 7 : Präoperative Anfallsfrequenz und - semiologie.

	n = 152
Anfallsfrequenz	
Keine Anfälle	21 (14 %)
einmalig	23 (15 %)
mehrfach	108 (71 %)
Anfallsart	
Grand Mal	46 (30 %)
Komplex-fokal	44 (29 %)
Einfach-fokal	32 (21 %)
Aura	5 (3 %)
Absence	5 (3 %)
Fokale Anfälle und Grand Mal	13 (7 %)
Fokale Epilepsie	
Frontallappenepilepsie	35 (23 %)
Temporallappenepilepsie	36 (24 %)
Perirolandische Epilepsie	1 (1 %)
Occipitoparietallappenepilepsie	6 (4 %)
Kein fokales Epilepsiesyndrom	71 (48 %)
Generalisierte Epilepsie	
Abscenenepilepsie	5 (3 %)
Grand Mal-Epilepsie	59 (39 %)
Kein generalisiertes Epilepsiesyndrom	87 (58 %)

Epilepsieverlauf	
Reduktion unter Medikamenten	18 (12 %)
Therapie-resistente Anfälle	58 (39 %)
Ohne Medikamente anfallsfrei	9 (6 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	44 (29 %)
keine Epilepsie	21 (14 %)
Epilepsie 14 Tage präoperativ	
Ohne Medikamente anfallsfrei	9 (7 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	44 (34 %)
Anfälle trotz Medikamente	76 (46 %)
keine Epilepsie	21 (14 %)

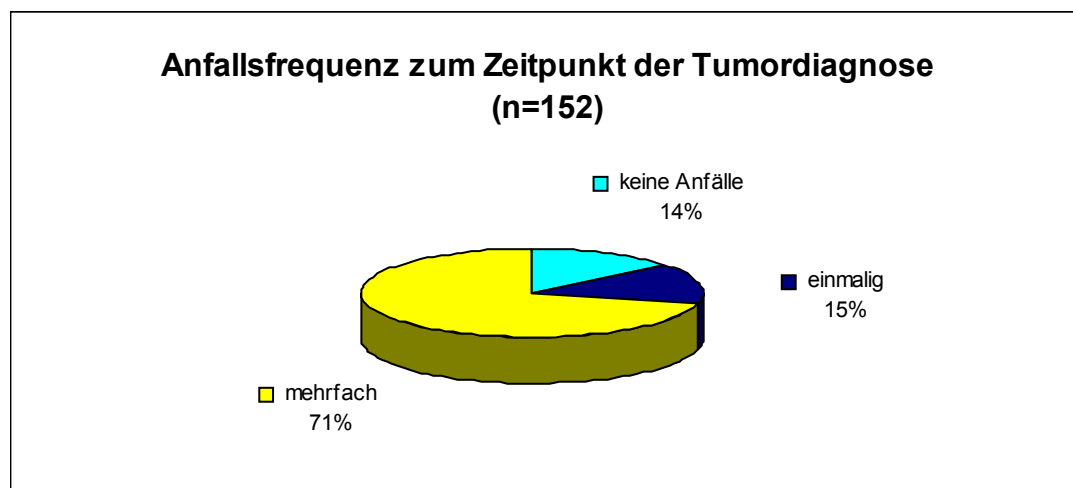


Abbildung 10 : Kreisdiagramm mit der Verteilung der Anfallsfrequenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Tumors. Die meisten Patienten (71 %) hatten mehrfach Anfälle.

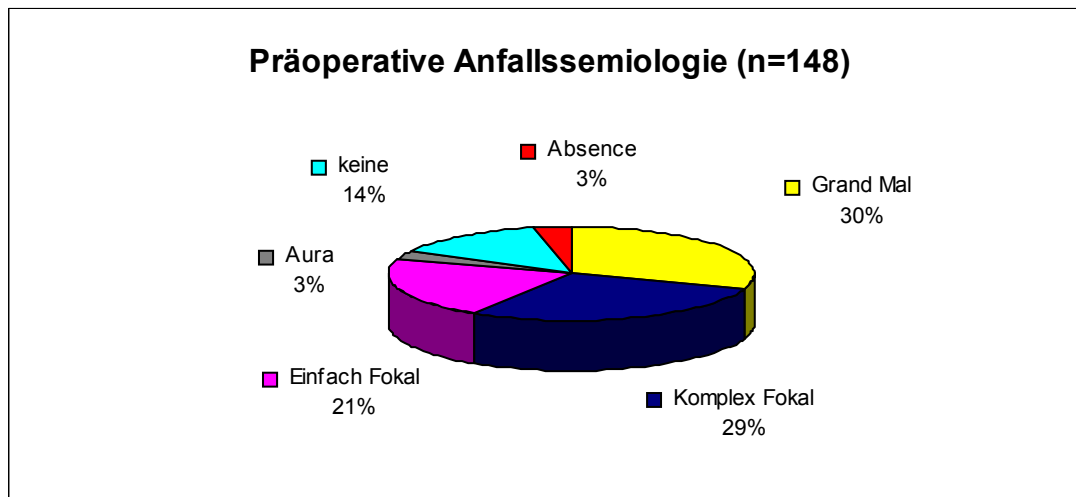


Abbildung 11 : Dieses Kreisdiagramm zeigt die Verteilung der verschiedenen Anfallsarten vor der Operation. Die meisten Patienten hatten fokale Anfälle (50 %), gefolgt von den Grand Mal-Anfällen (30 %). Auren waren selten (3 %).

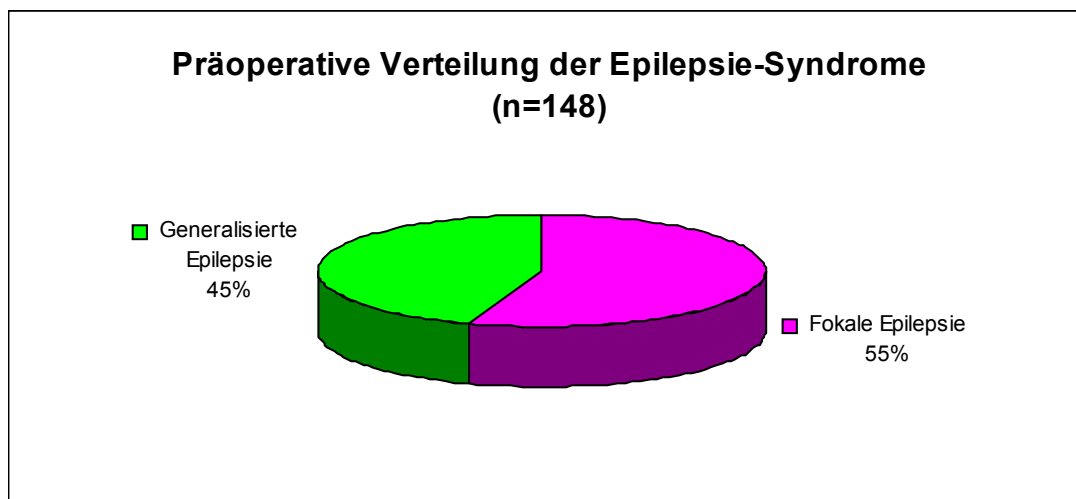


Abbildung 12 : In diesem Kreisdiagramm ist die Verteilung der Epilepsie-Syndrome vor der Operation zu sehen. Es zeigte sich ein leichter Überhang der fokalen Epilepsie (55 %) gegenüber der generalisierten Epilepsie (45 %).

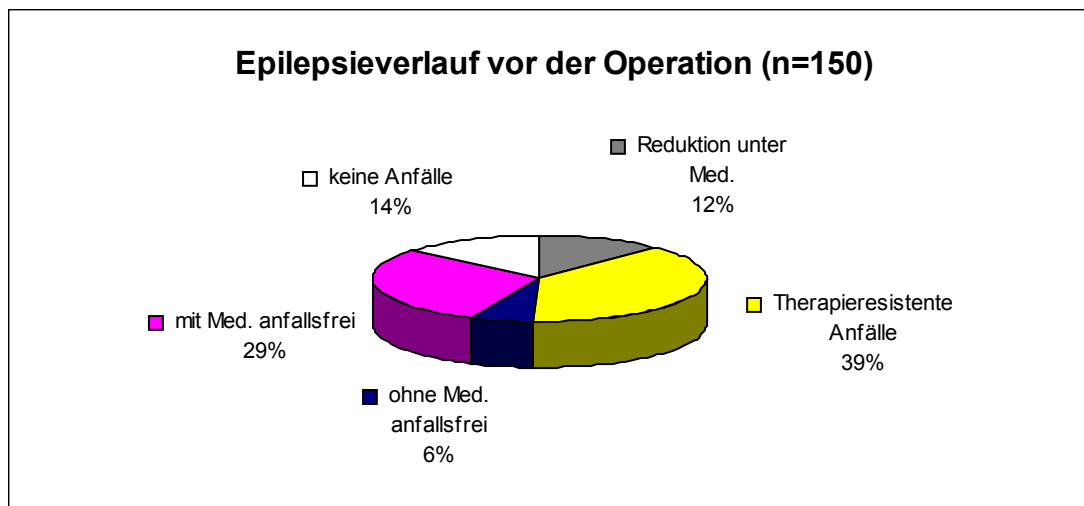


Abbildung 13 : Dieses Kreisdiagramm zeigt die Anfallskonstellation 14 Tage vor der Operation. Zu diesem Zeitpunkt waren 49 % der Patienten anfallsfrei. Bei 51 % der Patienten persistierten die Anfälle.

3.2.2 Bestimmende Faktoren für die präoperative Anfallsfrequenz

Der präoperative Karnofsky Index zeigte einen deutlichen Einfluss auf die präoperative Anfallsfrequenz : Patienten mit einem höheren präoperativen Karnofsky - Index hatten seltener epileptische Anfälle als Zeichen der Tumormanifestation als Patienten mit einem niedrigeren präoperativen Karnofsky - Index ($p = 0.05$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildung 15). Als dichotomisierte Variable ($KPS \geq 80$ versus < 80) erwies sich der Unterschied in der Anfallsfrequenz nicht mehr als statistisch signifikant ($p = 0.30$ im Chi-Quadrat-Test). Patienten mit einem Ersttumor wiesen eine signifikant niedrigere präoperative Anfallsfrequenz auf als Patienten mit einem Rezidivtumor ($p = 0.0001$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildung 14). Im multivariaten Modell der logistischen Regression blieb nur der Unterschied zwischen Patienten mit Ersttumor und Rezidivtumor statistisch signifikant ($p = 0.0001$). Der Einfluss des präoperativen Karnofsky - Index konnte hier nicht mehr nachgewiesen werden ($p = 0.08$).

Die Parameter *Alter der Patienten* und *Tumorlokalisation* beeinflussten die präoperative Anfallsfrequenz nicht ($p = 0.77$ bzw. $p = 0.71$).

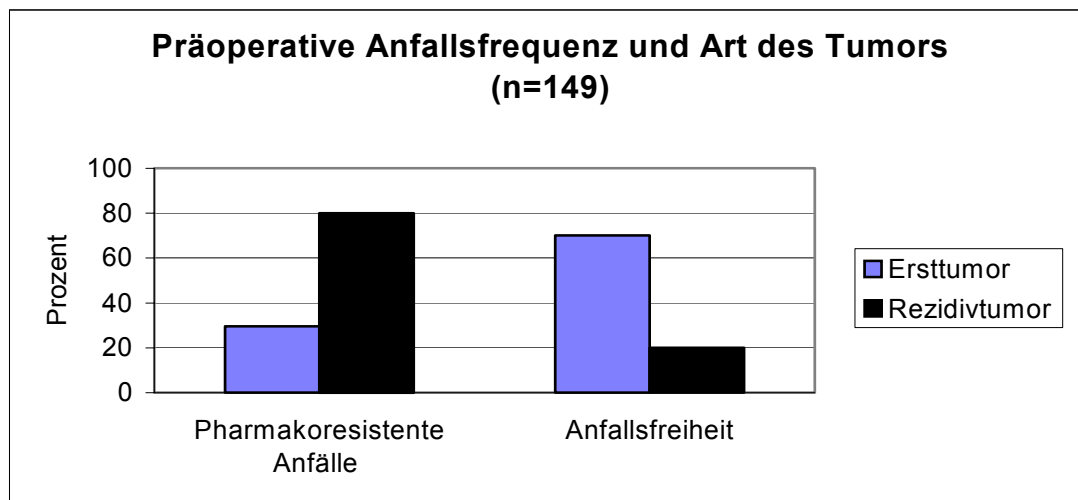


Abbildung 14 : Epilepsieverhalten vor der Operation für Patienten mit einem Ersttumor und einem Rezidivtumor im Vergleich. Patienten mit einem Ersttumor waren häufiger anfallsfrei als Patienten mit einem Rezidivtumor (70 % versus 20 %).

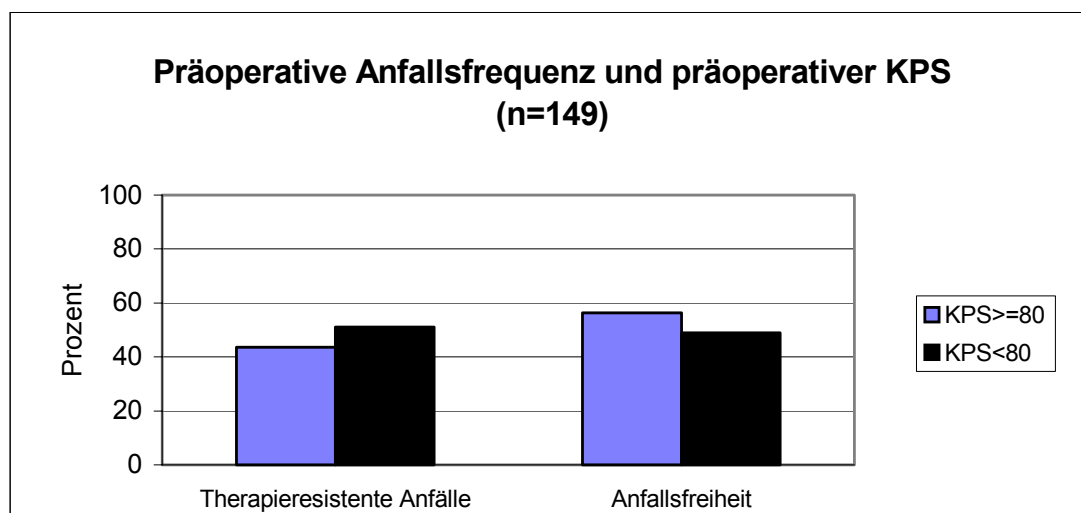


Abbildung 15 : Epilepsieverhalten vor der Operation für Patienten mit einem Karnofsky - Index ≥ 80 und Patienten mit einem Karnofsky - Index < 80 im Vergleich. Patienten mit einem Karnofsky - Index ≥ 80 waren häufiger anfallsfrei als Patienten mit einem Karnofsky - Index < 80 (56 % versus 49 %).

3.3 Prognostische Faktoren

3.3.1 Prognostische Faktoren und Überlebenszeit

Nach univariater Analyse im Cox-Modell zeigte lediglich das Alter der Patienten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0.02$ als kontinuierliche Variable bzw. $p = 0.04$ als dichotomisierte Variable; Abbildung 16). Jüngere Patienten (< 50 Jahre) erzielten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 %, ältere Patienten dagegen erreichten nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66 %. In der multivariaten Analyse nach Cox wies das Alter nur noch als kontinuierliche Variable einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben auf ($p = 0.025$).

Für die Parameter *Karnofsky - Index präoperativ* ($KPS \geq 80$ bzw. < 80), *Tumorlokalisation*, *Ausmaß der Tumorentfernung*, *adjuvante Strahlentherapie* und *Epilepsie als einziges klinisches Symptom* wurde kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben gefunden. (Tabelle 8 und 9).

Die Untersuchung der prognostischen Bedeutung bildanalytisch ermittelter Parameter erfolgte mittels Log-Rank- und Wilcoxon-Test. Eine Analyse nach Cox war nicht sinnvoll wegen der geringen Anzahl an Sterbefällen ($n = 15$). Das präoperative Tumolvolumen zeigte einen deutlichen Einfluss ($p = 0.03$ im Wilcoxon-Test, $p = 0.02$ im Log-Rank-Test; Abbildung 18 und Tabelle 8 und 9) : Patienten mit niedrigerem präoperativen Tumolvolumen ($< 25 \text{ cm}^3$) wiesen eine höhere Überlebensrate auf. Das bildanalytisch ermittelte Resektionsausmaß und das Vorhandensein einer Kontrastmittelaufnahme des Tumors im präoperativen MRT-Bild beeinflussten die Überlebensrate nicht (Tabelle 8 und 9).

Für die 66 Patienten mit prä- und postoperativer Bildkontrolle konnte auch der präoperative Karnofsky - Index als prognostischer Faktor identifiziert werden :

Patienten mit einem präoperativen Karnofsky - Index ≥ 70 erreichten mit 79 % eine höhere 4-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einem präoperativen Karnofsky - Index < 70 mit 33 % ($p = 0.01$ im Wilcoxon-Test, $p = 0.009$ im Log-Rank-Test; Abbildung 17, Tabelle 8 und 9). Auch in dieser Gruppe erwies sich das Alter als prognostischer Faktor : Patienten < 50 Jahre erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81 %, Patienten über 50 Jahren dagegen nur von 50 % ($p = 0.02$ im Wilcoxon-Test, $p = 0.003$ im Log-Rank-Test; Tabelle 8 und 9).

Tabelle 8 : Prognostische Faktoren für das Überleben.

Alle Studienpatienten (n = 152)	Univariate Cox-Analyse (P-Wert)	Multivariate Cox-Analyse (P-Wert)
Ausmaß der Tumorentfernung (GTR versus STR/PE)	0.64	0.96
Epilepsie (Epilepsie ohne versus Epilepsie mit neurolog. Defiziten)	0.47	0.49
Lokalisation (lobär versus non-lobär)	0.81	0.90
Alter (kontinuierliche Variable)	0.02	0.025
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.04	0.09
KPS (kontinuierliche Variable)	0.32	0.74
KPS (≥ 80 versus < 80)	0.43	
Strahlentherapie	0.55	
Patienten mit Bildanalyse (n = 66)	Log-Rank-Test	Wilcoxon-Test
Kontrastmittelaufnahme präoperativ	0.12	0.1
Präoperatives Tumolvolumen (< 25 cm ³ versus ≥ 25 cm ³)	0.02	0.03
Bildanalytisch ermitteltes Resektionsausmaß (GTR versus STR/PE)	0.49	0.51
KPS (≥ 70 versus < 70)	0.009	0.01
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.003	0.02

Tabelle 9 : Verteilung der 5-Jahres-Überlebensraten unter dem Einfluss verschiedener prognostischer Parameter.

Alle Patienten (n = 152)	5-Jahres-Überlebensrate	Patientenanzahl
Ausmaß der Tumorentfernung		
Komplette Resektion	79 %	66
Inkomplette Resektion/PE	77 %	86
Epilepsie		
Epilepsie ohne neurolog. Defizite	79 %	61
Epilepsie mit neurolog. Defiziten	77 %	91
Lokalisation		
lobär	78 %	142
non-lobär	75 %	10
Alter		
< 50 Jahre	80 %	127
≥ 50 Jahre	66 %	25
KPS		
≥ 80	78 %	110
< 80	77 %	42
Strahlentherapie		
ja	76 %	102
nein	81 %	50

Patienten mit Bildanalyse (n = 66)		
Kontrastmittelaufnahme präoperativ		
ja	55 %	16
nein	81 %	47
Präoperatives Tumervolumen		
< 25 cm ³	100 %	11
≥ 25 cm ³	69 %	55
Bildanalytisch ermitteltes Resektionsausmaß		
Komplette Resektion	79 %	30
Inkomplette Resektion/stereotaktische Probeentnahme	73 %	36
KPS		
≥ 70	79 % (nach 4 Jahren)	61
< 70	33 % (nach 4 Jahren)	5
Alter		
< 50 Jahre	81 %	54
≥ 50 Jahre	50 %	12

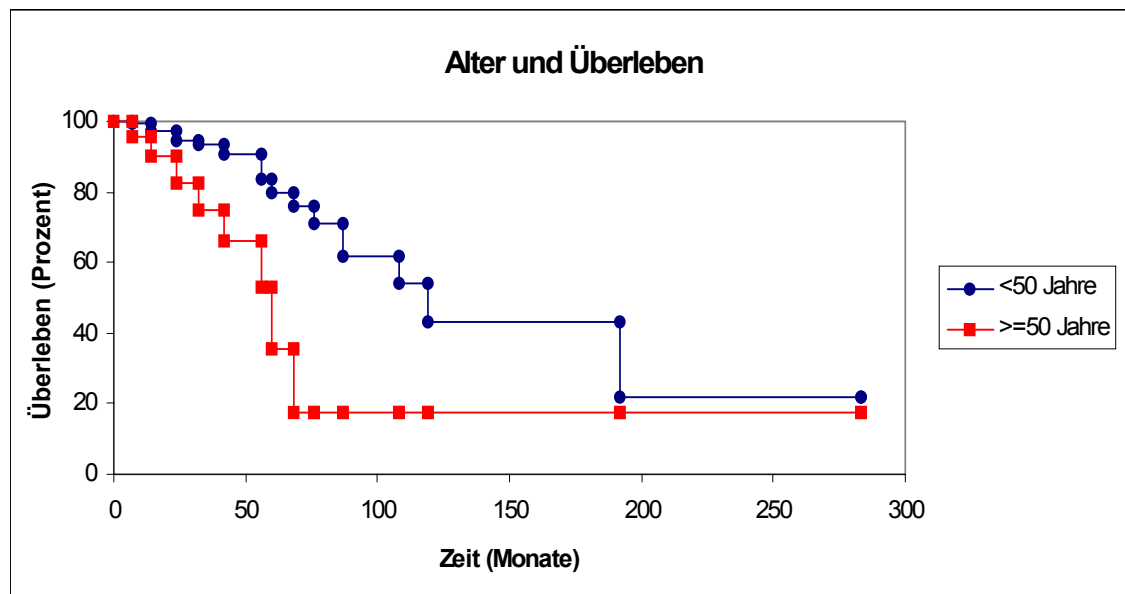


Abbildung 16 : Überlebensrate unter dem Einfluss des Alters. Die Überlebensrate für Patienten < 50 Jahre betrug 80 %, für Patienten ≥ 50 Jahre nur 66 % ($p = 0.04$ im Log-Rank-Test bzw. $p = 0.17$ im Wilcoxon-Test).

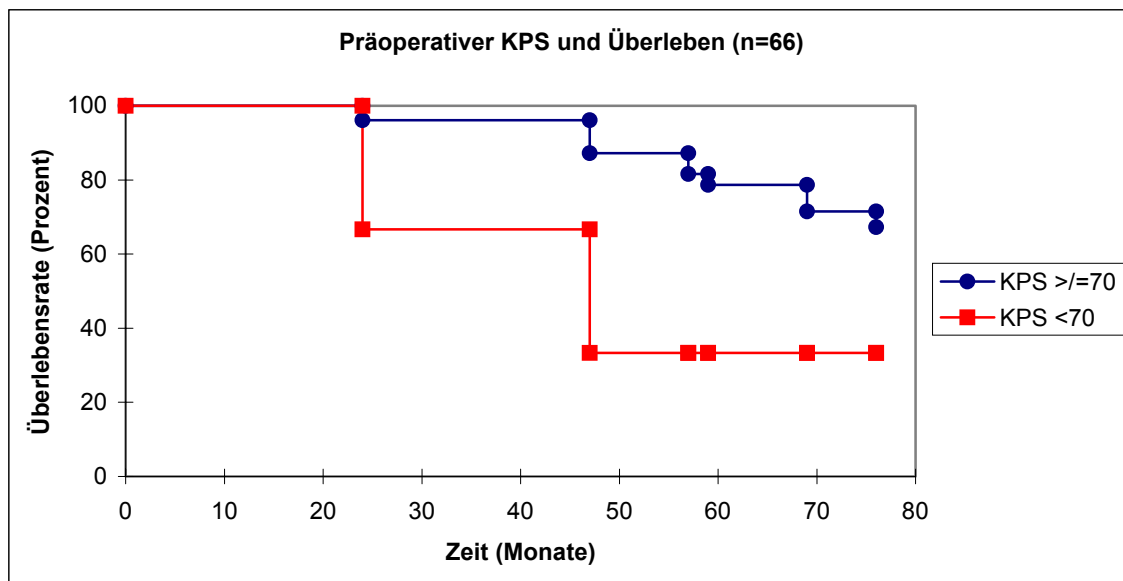


Abbildung 17 : Überlebensrate unter dem Einfluss des präoperativen KPS. Die 4-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit $KPS \geq 70$ betrug 79 %, für Patienten mit $KPS < 70$ nur 33 % ($p = 0.009$ im Log-Rank-Test bzw. $p = 0.01$ im Wilcoxon-Test).

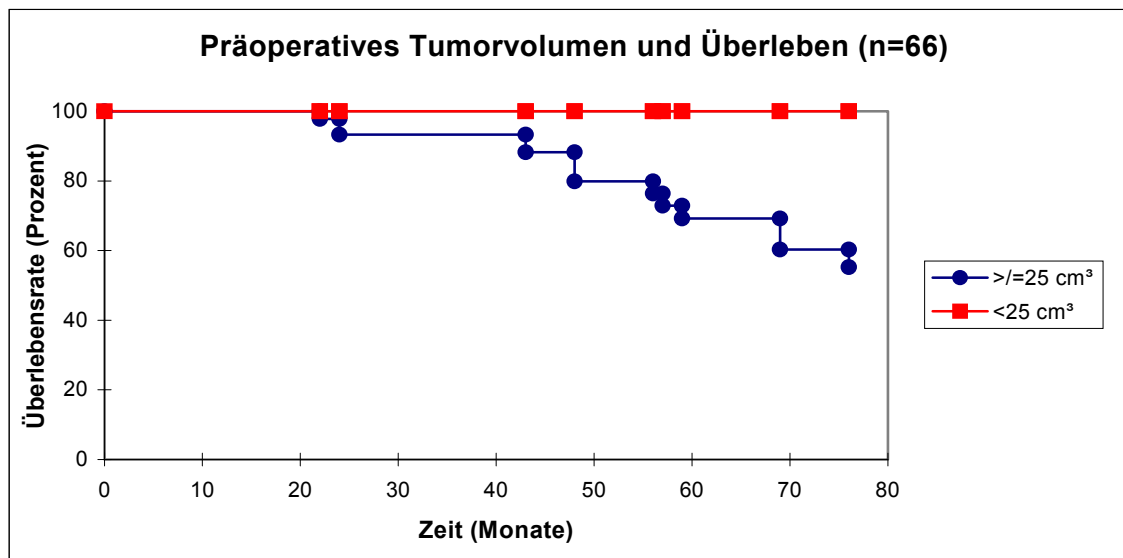


Abbildung 18 : Präoperatives Tumolvolumen und Überleben. Die Überlebensrate für Patienten mit einem präoperativen Tumolvolumen von über 25 cm^3 betrug 68 %, für Patienten mit einem präoperativen Tumolvolumen von unter 25 cm^3 dagegen 100 % ($p = 0.02$ im Log-Rank-Test bzw. $p = 0.03$ im Wilcoxon-Test).

3.3.2 Prognostische Faktoren und progressionsfreies Intervall

Für das progressionsfreie Intervall konnten das präoperative Tumolvolumen ($p = 0.001$ in univariater Cox-Analyse als kontinuierliche Variable bzw. $p = 0.03$ als dichotomisierte Variable mit 25 cm^3 als Grenze; Abbildung 19 und Tabelle 10) und das bildanalytisch ermittelte Resektionsausmaß ($p = 0.03$ in univariater Cox-Analyse; Abbildung 20 und Tabelle 10) als prognostischer Faktor identifiziert werden. Resektionsausmaß (GTR versus STR/PE; von den Chirurgen ermittelt), Kontrastmittelaufnahme in der präoperativen MRT, Alter, präoperativer KPS, Tumorlokalisation (lobär versus non-lobär), Epilepsie als einziges Zeichen der Tumormanifestation und Geschlecht beeinflussten die Tumorprogression nicht (Tabelle 10).

Tabelle 10 : P-Werte in der uni- und multivariaten Analyse nach Cox zur Bestimmung prognostischer Faktoren für das progressionsfreie Intervall.

Alle Patienten (n=152)	Univariate Cox-Analyse (P-Wert)	Multivariate Cox-Analyse (P-Wert)
Ausmaß der Tumorentfernung (Komplette Resektion versus Inkomplette Resektion/PE)	0.96	0.81
Epilepsie (Epilepsie ohne versus Epilepsie mit neurolog. Defiziten)	0.45	0.34
Lokalisation (lobär versus non-lobär)	0.86	0.95
Alter (kontinuierliche Variable)	0.88	0.77
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.78	0.81
KPS (kontinuierliche Variable)	0.97	0.73
KPS (≥ 80 versus < 80)	0.69	0.55
Strahlentherapie	0.59	
Patienten mit Bildanalyse (n=66)		
Kontrastmittelaufnahme präoperativ	0.18	
Präoperatives Tumolvolumen (kontinuierliche Variable)	0.001	
Präoperatives Tumolvolumen (< 25 cm^3 versus $\geq 25 \text{ cm}^3$)	0.03	
Bildanalytisch ermitteltes Resektionsausmaß (Komplette Resektion versus Inkomplette Resektion/stereotaktische Probeentnahme)	0.03	
KPS (kontinuierliche Variable)	0.90	
KPS (≥ 70 versus < 70)	0.69	
Alter (kontinuierliche Variable)	0.69	
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.71	

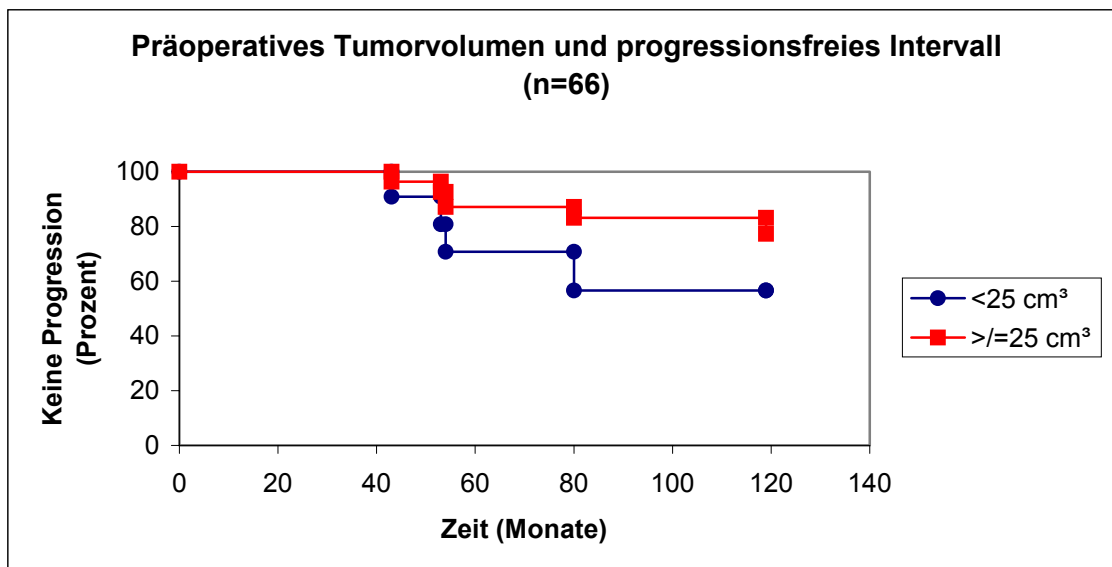


Abbildung 19 : Präoperatives Tumorstadium und progressionsfreies Intervall.

Das progressionsfreie Intervall nach 5 Jahren für Patienten mit einem präoperativen Tumorstadium über 25 cm³ betrug 50 %, für Patienten mit einem präoperativen Tumorstadium unter 25 cm³ dagegen 71 % ($p = 0.02$ im Log-Rank-Test bzw. $p = 0.03$ im Wilcoxon-Test).

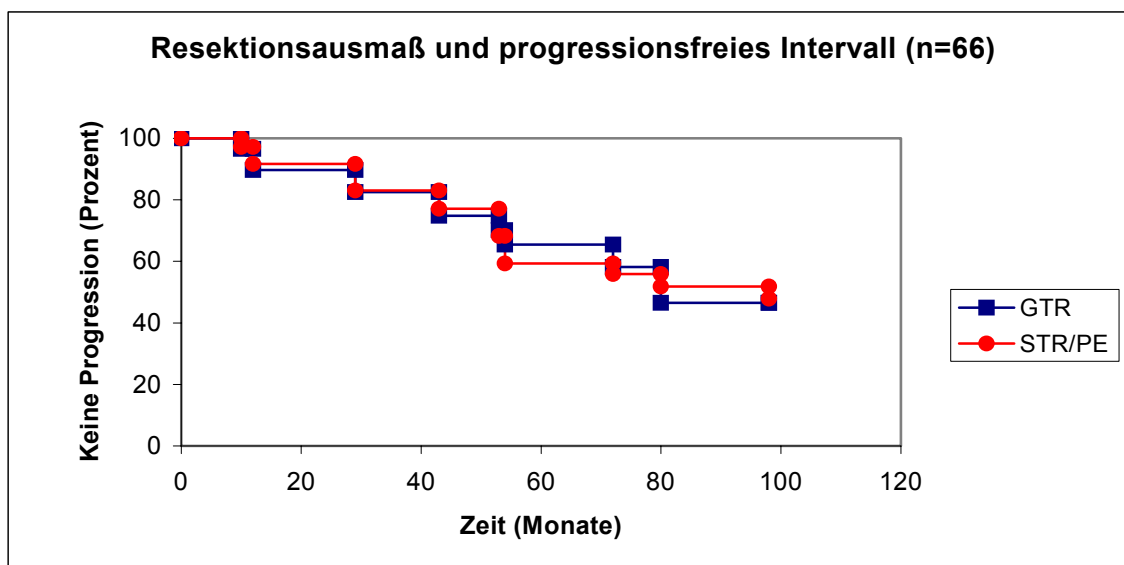


Abbildung 20 : Bildanalytisch ermitteltes Resektionsausmaß und progressionsfreies Intervall Patienten nach kompletter Tumoresektion (GTR) erreichten ein progressionsfreies Intervall nach 5 Jahren von 64 %, Patienten nach inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Biopsie (STR/PE) dagegen nur 44 % ($p = 0.03$ im Log-Rank-Test, $p = 0.05$ im Wilcoxon-Test).

3.3.3 Prognostische Faktoren und Malignisierung zu WHO Grad III/IV

Für die Malignisierung zu WHO Grad III/IV konnte nur das präoperative Tumorzvolumen als prognostischer Faktor identifiziert werden ($p = 0.0007$ in der univariaten Cox-Analyse; Tabelle 11 und Abbildung 21). Patienten mit einem präoperativen Tumorzvolumen von unter 25 cm^3 zeigten seltener ein Tumorzrezidiv mit maligner Entartung als Patienten mit einem präoperativen Tumorzvolumen von über 25 cm^3 . Resektionsausmaß (GTR versus STR/PE), Kontrastmittelaufnahme in der präoperativen MRT, Alter, präoperativer KPS, Tumorzlokalisierung (lobär versus non-lobär) und Epilepsie als einziges Zeichen der Tumormanifestation beeinflussten die Tumorzprogression nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11 : P-Werte in der uni- und multivariaten Analyse nach Cox zur Bestimmung prognostischer Faktoren für das Risiko der malignen Entartung.

Alle Patienten (n = 152)	Univariate Cox-Analyse (P-Wert)	Multivariate Cox-Analyse (P-Wert)
Ausmaß der Tumorentfernung (Komplette Resektion versus Inkomplette Resektion/PE)	0.93	0.96
Epilepsie (Epilepsie ohne versus Epilepsie mit neurolog. Defiziten)	0.98	0.33
Lokalisation (lobär versus non-lobär)	0.75	0.91
Alter (kontinuierliche Variable)	0.68	0.42
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.91	0.43
KPS (kontinuierliche Variable)	0.36	0.31
KPS (≥ 80 versus < 80)	0.18	0.31
Strahlentherapie	0.31	
Patienten mit Bildanalyse (n = 66)		
Kontrastmittelaufnahme präoperativ	0.31	
Präoperatives Tumorzvolumen (kontinuierliche Variable)	0.0007	
Präoperatives Tumorzvolumen (< 25 cm^3 versus $\geq 25 \text{ cm}^3$)	0.14	
Bildanalytisch ermitteltes Resektionsausmaß (GTR versus STR/PE)	0.41	
KPS (kontinuierliche Variable)	0.09	
KPS (≥ 70 versus < 70)	0.83	
Alter (kontinuierliche Variable)	0.86	
Alter (< 50 Jahre versus ≥ 50 Jahre)	0.70	

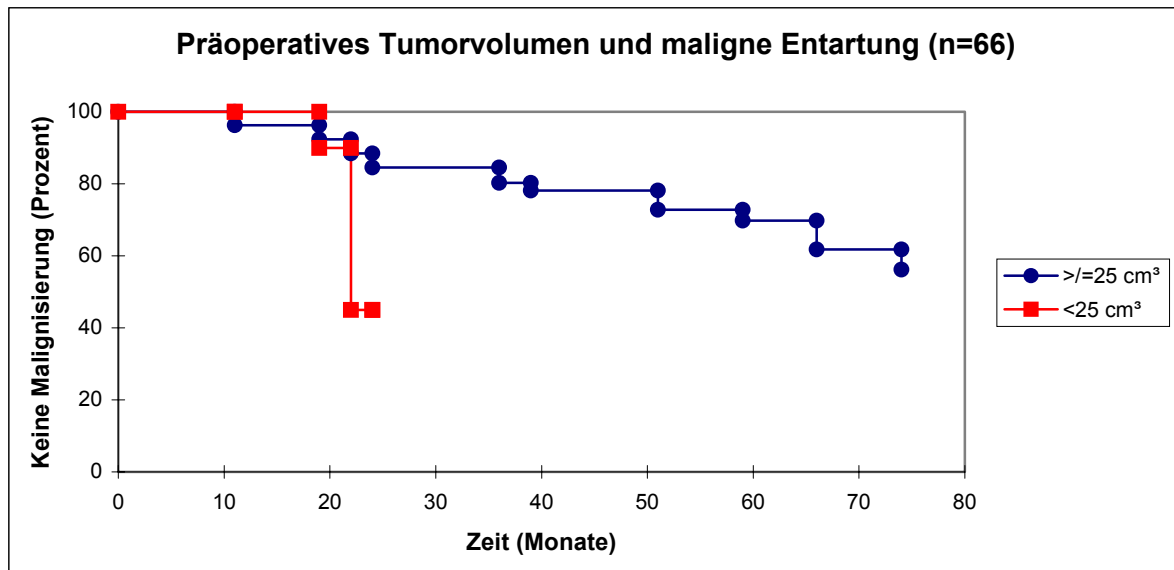


Abbildung 21 : Präoperatives Tumolvolumen und malignisierungsfreies Intervall. Das malignisierungsfreie Intervall für Patienten mit einem präoperativen Tumolvolumen unter 25 cm^3 betrug 90 %, für Patienten mit größerem präoperativen Tumolvolumen dagegen 70 % ($p = 0.12$ im Log-Rank-Test bzw. $p = 0.07$ im Wilcoxon-Test).

3.4 Postoperative Epilepsie

Postoperativ waren deutlich mehr (70 % versus 49 %) Patienten anfallsfrei als vor der Operation ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildung 22). Bis zur letzten Untersuchung stieg die Anfallsfrequenz wieder stetig an : 57 % waren zu diesem Zeitpunkt noch anfallsfrei. Die Anfallsfrequenz war somit im gesamten postoperativen Verlauf deutlich niedriger als präoperativ ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test; Tabelle 12; Abbildung 23).

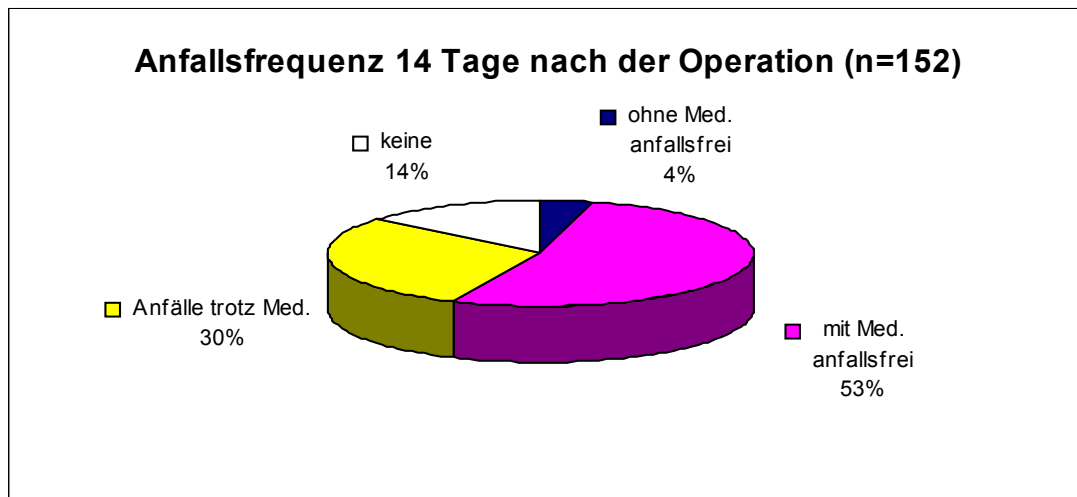


Abbildung 22 : Kreisdiagramm mit der Anfallskonstellation 14 Tage postoperativ.
70 % der Patienten waren anfallsfrei, bei 30 % der Patienten persistierten die Anfälle.

Tabelle 12 : Postoperativer Verlauf der Anfallsfrequenz.

Epilepsie 14 Tage postoperativ (n=152)	Anzahl (Prozent)
Ohne Medikamente anfallsfrei	6 (4 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	80 (52 %)
Anfälle trotz Medikamente	45 (30 %)
keine Epilepsie	21 (14 %)
Epilepsie 2-4 Monate postoperativ (n=151)	
Ohne Medikamente anfallsfrei	8 (5 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	73 (48 %)
Anfälle trotz Medikamente	50 (33 %)
keine Epilepsie	20 (13 %)
Epilepsie 12 Monate postoperativ (n=135)	
Ohne Medikamente anfallsfrei	13 (10 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	49 (36 %)
Anfälle trotz Medikamente	56 (41 %)
keine Epilepsie	18 (13 %)
Epilepsie aktuell (n=138)	
Ohne Medikamente anfallsfrei	22 (16 %)
Mit Medikamenten anfallsfrei	43 (31 %)
Anfälle trotz Medikamente	59 (43 %)
keine Epilepsie	14 (10 %)

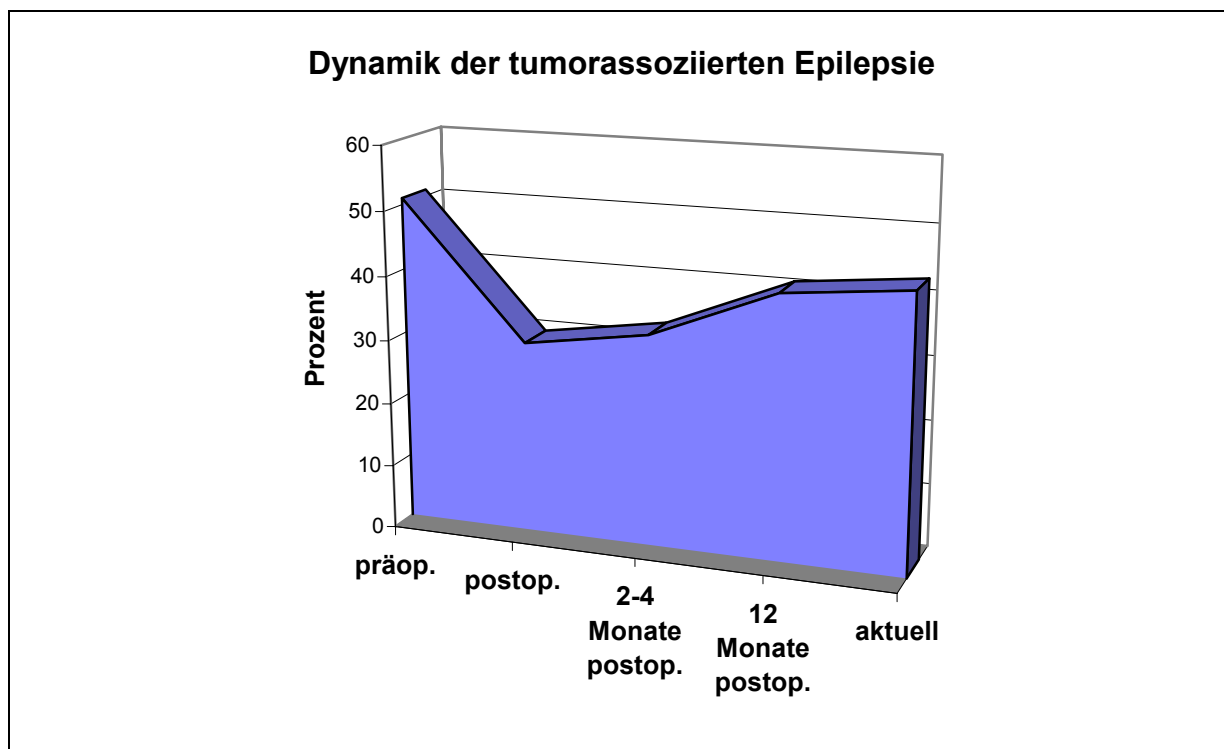


Abbildung 23 : In diesem Liniendiagramm wird die Dynamik der tumorassoziierten Epilepsie gezeigt. Auf der Ordinate ist der Prozentsatz an Patienten mit pharmakoresistenten Anfällen aufgetragen, auf der Abszisse die verschiedenen Beobachtungszeitpunkte nach der Operation. Präoperativ hatten 51 % der Patienten pharmakoresistente Anfälle, postoperativ nur noch 30 %. Bis zur letzten Nachuntersuchung stieg der Prozentsatz an Patienten mit pharmakoresistenten Anfällen stetig wieder an (2-4 Monate postoperativ 33 %, 12 Monate postoperativ 41 %) : Mit 43 % wurde somit nicht das präoperative Niveau erreicht.

Durch die Operation konnte die Anfallsfrequenz deutlich gesenkt werden ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test). Im weiteren Verlauf stieg sie mit dem Auftreten von Rezidiven wieder an. Bei der letzten Untersuchung waren letztlich immer noch deutlich mehr Patienten anfallsfrei als vor der Operation ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test).

3.4.1 Vergleich des Epilepsieverhaltens 14 Tage vor und 14 Tage nach der Operation

Nach der Operation waren erheblich mehr Patienten anfallsfrei als vor der Operation ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildung 24).

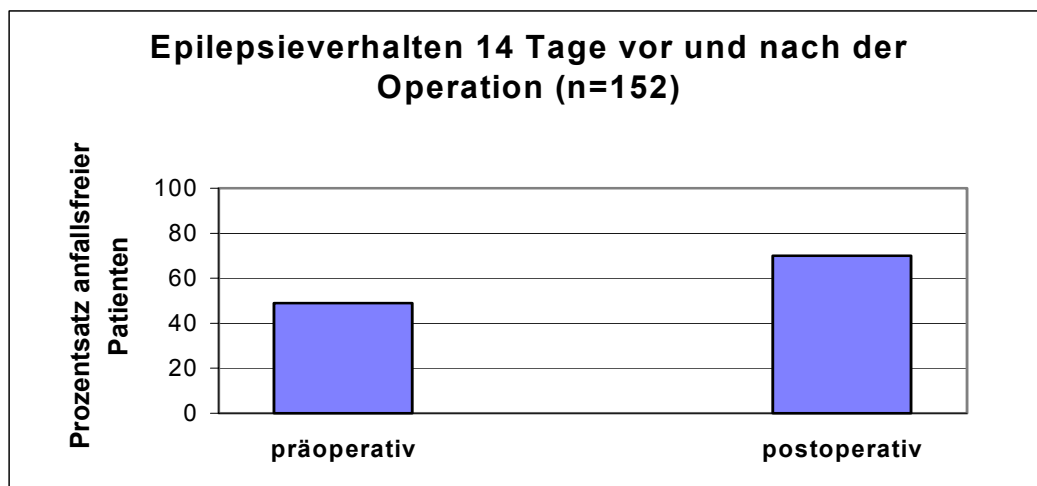


Abbildung 24 : Dieses Säulendiagramm zeigt das Epilepsieverhalten 14 Tage vor und 14 Tage nach der Operation. Vor der Operation waren 74 von 150 Patienten (49 %) anfallsfrei, nach der Operation stieg die Anzahl der anfallsfreien Patienten auf 107 von 152 Patienten (70 %).

3.4.2 Vergleich des Epilepsieverlaufs präoperativ und 2-4 Monate bzw. 12 Monate postoperativ

Auch 2-4 Monate bzw. 12 Monate nach der Operation war die Anfallsfrequenz mit 33 % bzw. 41 % niedriger als präoperativ ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test).

3.4.3 Vergleich der präoperativen Anfallsfrequenz mit dem Epilepsieverhalten bei der letzten Untersuchung

Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung war die Anfallsfrequenz immer noch deutlich niedriger als zum Zeitpunkt der Tumordiagnose (57 % versus 49 % Anfallsfreiheit vor der Operation; $p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test ; Abbildung 25).

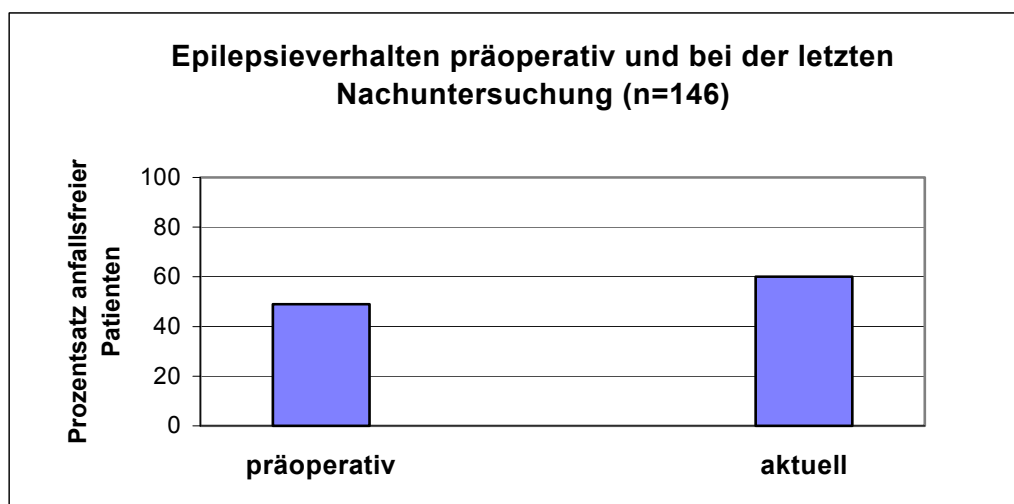


Abbildung 25 : Epilepsieverhalten 14 Tage vor der Operation und bei der letzten Kontrolle. Präoperativ waren 74 von 150 Patienten (49 %) anfallsfrei, bei der letzten Kontrolluntersuchung waren 87 von 146 Patienten (57 %) anfallsfrei.

3.5 Bestimmende Faktoren für den postoperativen Epilepsieverlauf für überlebende und verstorbene Patienten

3.5.1 Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 14 Tage postoperativ

Patienten mit einem Ersttumor hatten deutlich weniger Anfälle 14 Tage postoperativ als Patienten mit einem Rezidivtumor ($p = 0.0005$ im Chi-Quadrat-Test). Analog hatten Patienten ohne Tumorrezidiv eine geringere Anfallsfrequenz als instabile Patienten ($p = 0.004$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildung 26). Auch das Resektionsausmaß beeinflusste ganz deutlich die Anfallsfrequenz 14 Tage postoperativ : Patienten mit kompletter Tumorentfernung hatten wesentlich weniger Anfälle als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer

Probeentnahme und anschließender Bestrahlungstherapie ($p = 0.02$ Chi-Quadrat-Test; Abbildung 27). Auch im multivariaten Modell erwies sich der Einfluss der Art des Tumors und des Resektionsausmaßes als statistisch signifikant ($p = 0.001$ bzw. $p = 0.05$). Die deutlichere Signifikanz der Art des Tumors spricht für dessen stärkeren Einfluss auf die postoperative Anfallsfrequenz.

Die Parameter *Alter der Patienten* (≥ 50 Jahre versus < 50 Jahre), *präoperativer KPS* und *Tumorlokalisation* (*lobär* versus *non-lobär*) zeigten keinen Einfluss auf die Anfallsfrequenz 14 Tage postoperativ.

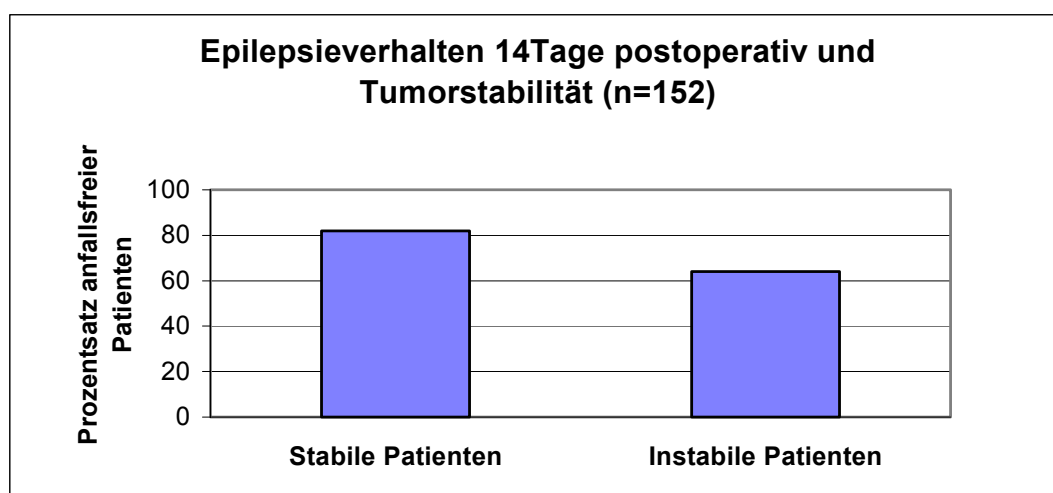


Abbildung 26 : Epilepsieverhalten 14 Tage nach der Operation und Tumorstabilität. Bei Patienten ohne Tumorrezidiv war die Mehrheit (82 %) 14 Tage nach der Operation anfallsfrei. Bei Patienten mit einem Tumorrezidiv dagegen überwogen die Patienten mit Anfallsfreiheit nur knapp (52 % anfallsfrei).

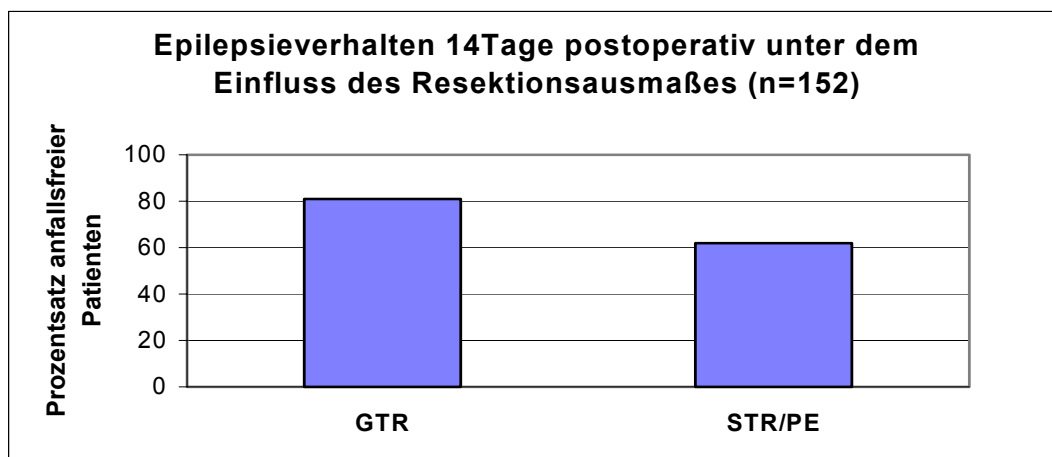


Abbildung 27 : Epilepsieverhalten 14 Tage nach der Operation und Resektionsausmaß. Dieses Säulendiagramm zeigt den Einfluss des Resektionsausmaßes auf den postoperativen Epilepsieverlauf. Patienten mit kompletter Tumorsektion hatten seltener Anfälle als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Probeentnahme und anschließender Bestrahlung ($p = 0.02$).

3.5.2 Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 2-4 Monate postoperativ

Analog zum Zeitpunkt 14 Tage postoperativ erwiesen sich das Resektionsausmaß, die Art des Tumors (Erst- bzw. Rezidivtumor) und die Tumorstabilität als bestimmende Faktoren für den postoperativen Epilepsieverlauf ($p = 0.02$; $p = 0.003$; $p = 0.003$ im Chi-Quadrat-Test; Tabelle 13). Zu diesem Zeitpunkt zeigte auch der präoperative Karnofsky - Index einen deutlichen Einfluss auf die Anfallsfrequenz: Patienten mit $KPS \geq 80$ hatten seltener Anfälle als Patienten mit niedrigerem KPS ($p = 0.003$ als kontinuierliche Variable bzw. $p = 0.18$ als dichotomisierte Variable). Im multivariaten Modell mit dem präoperativen Karnofsky - Index und der Tumorstabilität fiel das Resektionsausmaß als bestimmender Faktor weg. So erwiesen sich letztendlich die Art des Tumors bzw. die Tumorstabilität und der präoperative Karnofsky - Index als die stärksten bestimmenden Faktoren für den postoperativen Epilepsieverlauf.

Das Alter der Patienten und die Tumorlokalisierung beeinflussten auch zu diesem Zeitpunkt die Anfallsfrequenz nicht ($p = 0.35$ bzw. $p = 0.63$).

Tabelle 13 : P-Werte im Chi-Quadrat-Test zum Nachweis bestimmender Faktoren für den Epilepsieverlauf 2-4 Monate nach der Operation.

	P-Wert im Chi-Quadrat-Test
Alter (kontinuierlich bzw. \geq / $<$ 50 Jahre)	0.53 bzw. 0.35
Karnofsky-Index (kontinuierlich bzw. \geq / $<$ 80)	0.003 bzw. 0.18
Ausmaß der Tumorentfernung	0.02
Tumorlokalisation	0.63
Tumorstabilität	0.003
Art des Tumors (Primär-/Rezidivtumor)	0.003

Patienten mit einem Rezidivtumor zeigten einen schlechteren Epilepsieverlauf 2-4 Monate nach der Operation. Patienten mit kompletter Tumorentfernung hatten weniger Anfälle als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Probeentnahme und anschließender Strahlentherapie. Ein höherer Karnofsky - Index vor der Operation brachte eine geringere Anfallsfrequenz nach der Operation mit sich.

3.5.3 Einflüsse auf die Anfallsfrequenz 12 Monate postoperativ

Zu diesem Zeitpunkt erwiesen sich nur noch die Art des Tumors (Erst- bzw. Rezidivtumor) bzw. die Tumorstabilität als bestimmender Faktor für den postoperativen Epilepsieverlauf ($p = 0.01$ für beide Variablen je im Chi-Quadrat-Test). Der präoperative Karnofsky - Index und das Resektionsausmaß zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss mehr ($p = 0.08$ bzw. $p = 0.09$). Wiederum beeinflussten das Alter der Patienten und die Tumorlokalisation den Epilepsieverlauf nicht ($p = 0.56$ bzw. $p = 0.72$).

3.5.4 Einflüsse auf die Anfallsfrequenz bei der letzten Untersuchung

Analog zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Operation erwiesen sich nur die Art des Tumors (Erst- bzw. Rezidivtumor) bzw. die Tumorstabilität als bestimmender Faktor für den postoperativen Epilepsieverlauf ($p = 0.001$ bzw. $p = 0.0001$ im Chi-Quadrat-Test). Alle anderen bisher genannten Parameter zeigten keinen Einfluss auf die Anfallsfrequenz bei der letzten Untersuchung.

3.6 Einflüsse auf den postoperativen Verlauf für überlebende Patienten

Im Gegensatz zur Analyse mit allen Patienten wurde hier der postoperative Epilepsieverlauf zu allen Zeitpunkten von der Art des Tumors, von der Tumorstabilität, vom präoperativen KPS, vom Auftreten eines Rezidivs und vom Resektionsausmaß bestimmt ($p < 0.05$ im Chi-Quadrat-Test; Abbildungen 28-30). Lediglich bei der letzten Untersuchung konnte für das Resektionsausmaß kein Einfluss mehr nachgewiesen werden. Am stärksten war der Einfluss des Auftretens eines Rezidivs ($p = 0.001$ im Chi-Quadrat-Test zu jedem Zeitpunkt).

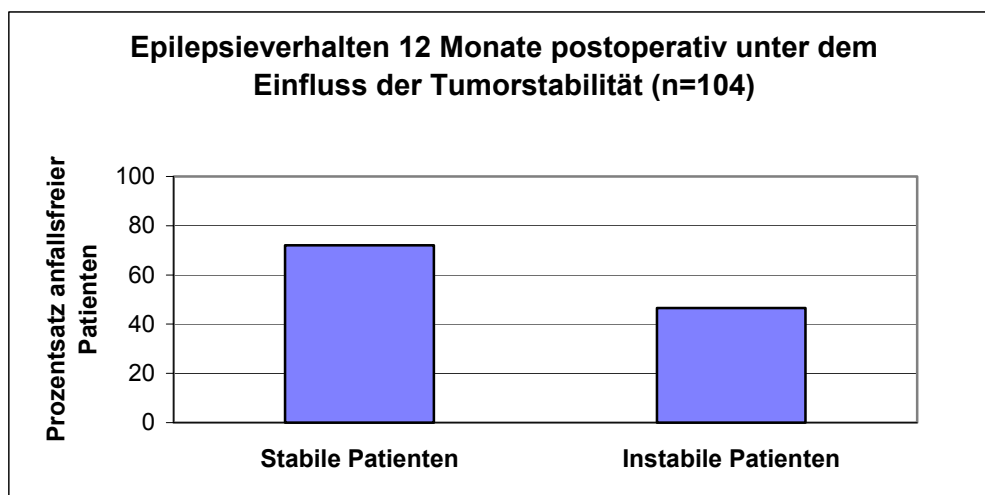


Abbildung 28 : Epilepsieverhalten 12 Monate postoperativ und Auftreten eines Rezidivs. Patienten ohne Rezidiv waren deutlich öfter anfallsfrei 12 Monate nach der Operation (72 % anfallsfrei) als Patienten mit einem Tumorrezidiv (49 % anfallsfrei).

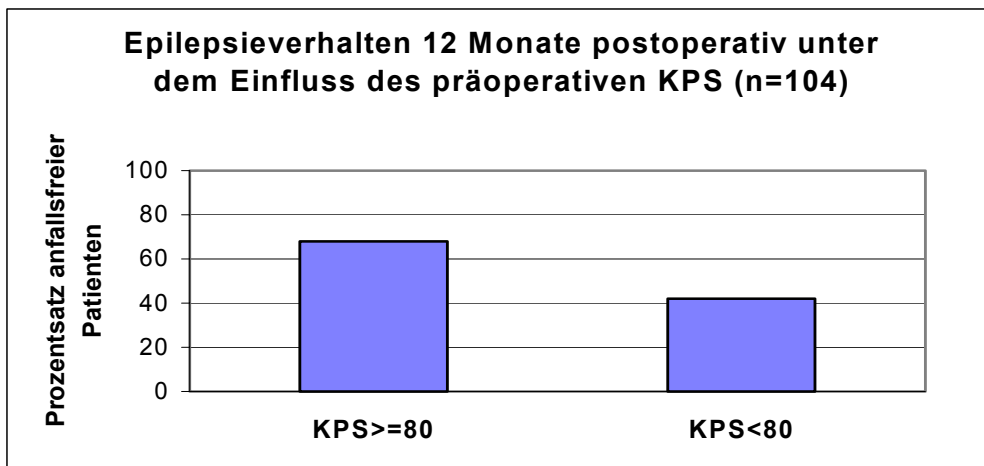


Abbildung 29 : Epilepsieverhalten 12 Monate postoperativ und KPS. Patienten mit höherem KPS (≥ 80) waren deutlich öfter anfallsfrei 12 Monate postoperativ (68 % anfallsfrei) als Patienten mit niedrigerem KPS (42 % anfallsfrei).

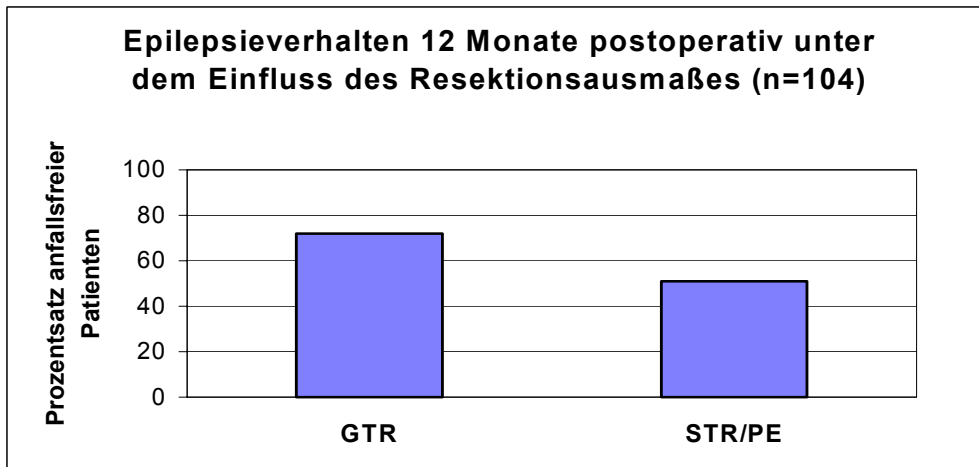


Abbildung 30 : Epilepsieverhalten 12 Monate postoperativ und Resektionsausmaß. Patienten mit kompletter Resektion (GTR) waren deutlich öfter anfallsfrei 12 Monate nach der Operation (72 % anfallsfrei) als Patienten nach inkompletter Resektion/stereotaktischer Probeentnahme (STR/PE; 52 % anfallsfrei).

3.7 Lebensqualität

3.7.1 Ergebnisse im FACT-Br (FACT-G und „Zusätzliche Faktoren“)

Der FACT-G geht auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität wie beispielsweise Müdigkeit, Leistungsabfall und Übelkeit ein, die generell bei Tumorpatienten auftreten, unabhängig davon, in welchem Organ der Tumor lokalisiert ist. Der FACT-Br enthält zusätzlich zum FACT-G Fragen („Zusätzliche Faktoren“), die spezifisch auf Probleme von Patienten mit einem Hirntumor, wie beispielsweise epileptische Anfälle, Sehstörungen und Sprachprobleme, eingehen.

In der vorliegenden Studie wurden zunächst die entsprechenden Lebensqualitätswerte für die einzelnen Unterabschnitte des FACT-Br für jeden Patienten im Rahmen einer Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (März/April 1999) sowie 3 und 5 Jahre nach der Operation (für entsprechende Untergruppen) berechnet. Zum besseren Verständnis und zur Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgte eine Zusammenfassung der Lebensqualitätswerte in Quartile (Tabelle 14).

Tabelle 14 : Quartilaufteilung der Ergebnisse im FACT-Br.

	FACT-G	Zusätzliche Faktoren
1. oberes Quartil : hohe Lebensqualität	84-112 Punkte	57-76 Punkte
2. oberes Quartil : gute Lebensqualität mit geringer Beeinträchtigung	56-83 Punkte	38-56 Punkte
3. Quartil : stark beeinträchtigte Lebensqualität	28-55 Punkte	19-37 Punkte
4. Quartil : sehr schlechte Lebensqualität	0-27 Punkte	0-18 Punkte

Im FACT-G waren die Ergebnisse wie folgt verteilt : 47 % der Patienten zeigten eine hohe Lebensqualität (FACT-G : 84-112 Punkte), 28 % eine gute Lebensqualität mit geringer Beeinträchtigung (FACT-G : 56-83 Punkte) und 12 % eine stark beeinträchtigte Lebensqualität (FACT-G : 28-55 Punkte). 13 % der Patienten konnten den Lebensqualitätsfragebogen aufgrund ihres schlechten klinischen Zustandes nicht mehr ausfüllen und wurden in die Untergruppe der Patienten mit sehr schlechter Lebensqualität subsumiert.

Bei den „Zusätzlichen Faktoren“ zeigte sich die folgende Verteilung : 42 % der Patienten zeigten eine hohe Lebensqualität (FACT-G : 57-76 Punkte), 29 % eine gute Lebensqualität mit geringer Beeinträchtigung (FACT-G : 38-56 Punkte) und 16 % eine stark beeinträchtigte Lebensqualität (FACT-G : 19-37 Punkte). 13 % der Patienten konnten den Lebensqualitätsfragebogen aufgrund ihres schlechten klinischen Zustandes nicht mehr ausfüllen und wurden in die Untergruppe der Patienten mit sehr schlechter Lebensqualität subsumiert.

Die Mehrheit der Patienten mit einem Astrozytom WHO Grad II weist also eine hohe Lebensqualität bzw. eine gute Lebensqualität mit nur geringer Beeinträchtigung auf (Abbildung 31).

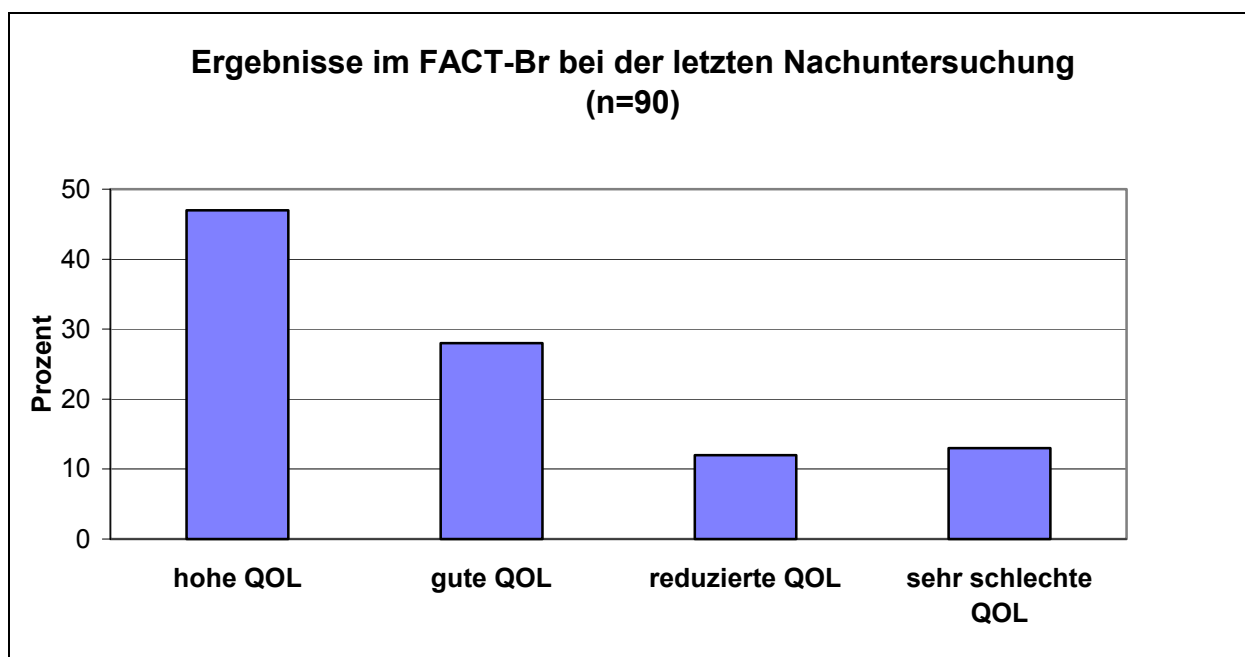


Abbildung 31 : Ergebnisse im FACT-Br zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. 47 % der Patienten wiesen eine hohe, 28 % eine gute, 12 % eine eingeschränkte und 13 % eine sehr schlechte Lebensqualität auf.

In Tabelle 15 sind die erreichten Mittelwerte in den einzelnen Abschnitten des Fragebogens zum Zeitpunkt 3 Jahre nach der Operation dargestellt. In Klammern werden die jeweils erreichbaren Punktwerte angegeben. Hohe Punktwerte stehen für eine hohe Lebensqualität.

Tabelle 15 : Ergebnisse im FACT 3 Jahre nach der Therapie.

FACT	50 Patienten	Streubreite
Körperliches Wohlbefinden (0-28)	21.5 ± 6.7	5-28
Verhältnis zu Freunden (0-28)	20.0 ± 5.0	4-28
Verhältnis zu Ärzten (0-8)	6.3 ± 2.3	0-8
Seelisches Wohlbefinden (0-20)	14.3 ± 4.1	2-20
Funktionsfähigkeit (0-28)	19.8 ± 6.4	4-28
FACT-G Total (0-112)	81.9 ± 19.3	34-112
„Zusätzliche Faktoren“ (0-76)	54.5 ± 13.9	22-76

Nach 5 Jahren wiesen die Patienten bis auf den Bereich *Körperliches Wohlbefinden* eine etwas schlechtere Lebensqualität auf (Tabelle 16).

Tabelle 16 : Ergebnisse im FACT 5 Jahre nach der Therapie.

FACT	31 Patienten	Streubreite
Körperliches Wohlbefinden (0-28)	21.9 ± 6.4	6-28
Verhältnis zu Freunden (0-28)	18.5 ± 5.2	4-27
Verhältnis zu Ärzten (0-8)	6.1 ± 2.3	1-8
Seelisches Wohlbefinden (0-20)	13.6 ± 4.6	2-20
Funktionsfähigkeit (0-28)	19.2 ± 6.4	6-28
FACT-G Total (0-112)	79.2 ± 19.7	34-108
„Zusätzliche Faktoren“ (0-76)	52.9 ± 14.3	22-76

Bei der letzten Untersuchung schnitten die Patienten etwas besser ab als 3 und 5 Jahre nach der Therapie (Tabelle 17). Es ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt kein konstanter Zeitraum zwischen Operation und Evaluation für alle Patienten gegeben ist.

Da zwischen den 3 Evaluationszeitpunkten nur geringfügige Unterschiede zu verzeichnen waren, kann man sagen, dass sich die Lebensqualität nach der Operation über einige Jahre hinweg kaum verändert. D. h., eine Verschlechterung der Lebensqualität tritt erst nach längerer Zeit, zumeist mit dem Auftreten eines Rezidivs, ein.

Tabelle 17 : Ergebnisse im FACT bei der letzten Untersuchung.

FACT	Gesamt (n = 78)	Streuung
Körperliches Wohlbefinden (0-28)	21.9 ± 6.4	5-28
Verhältnis zu Freunden (0-28)	20.4 ± 4.6	4-28
Verhältnis zu Ärzten (0-8)	6.5 ± 2.0	0-8
Seelisches Wohlbefinden (0-20)	14.4 ± 4.1	2-20
Funktionsfähigkeit (0-28)	19.9 ± 6.4	5-28
FACT-G Total (0-112)	83.4 ± 17.8	34-112
„Zusätzliche Faktoren“ (0-76)	55.6 ± 14.2	22.4-75

Patienten mit einem Rezidiv erzielten in allen Abschnitten des Fragebogens niedrigere Werte als Patienten ohne Tumorprogression (Tabelle 18). Nur im Abschnitt *Verhältnis zu Freunden* erreichten beide Gruppen einen gleich hohen Wert. Der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv war jedoch bis auf den Bereich *Körperliches Wohlbefinden* nicht statistisch signifikant.

Tabelle 18 : P-Werte im Wilcoxon-Test zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv im FACT bei der letzten Untersuchung.

FACT	Patienten mit Rezidiv (n = 37)	Streuung	Patienten ohne Rezidiv (n = 44)	Streuung	P-Wert
Körperliches Wohlbefinden (0-28)	20.7 ± 6.0	6-28	22.7 ± 6.7	0-23	0.0455
Verhältnis zu Freunden (0-28)	20.4 ± 4.0	13-27	20.4 ± 5.2	4-28	0.5752
Verhältnis zu Ärzten (0-8)	6.3 ± 2.3	1-8	6.7 ± 1.8	0-8	0.75
Seelisches Wohlbefinden (0-20)	13.6 ± 4.3	2-20	15.0 ± 3.9	6-20	0.427
Funktionsfähigkeit (0-28)	19.3 ± 6.4	6-28	20.4 ± 6.4	5-28	0.4076
FACT-G gesamt (0-112)	80.1 ± 18.6	34-112	86.1 ± 16.9	42-112	0.1004
„Zusätzliche Faktoren“ (0-76)	54.3 ± 13.9	28-75	56.7 ± 14.5	22-73	0.4898

3.7.2 Prognostische Faktoren für die Lebensqualität

Patienten < 40 Jahre schnitten sowohl im FACT-G als auch bei den „Zusätzlichen Faktoren“ besser ab als Patienten \geq 40 Jahre ($p = 0.008$ im FACT-G bzw. 0.004 bei den „Zusätzlichen Faktoren“; Abbildung 32). Auch in den Subbereichen *Körperliches Wohlbefinden*, *Funktionsfähigkeit* und *Verhältnis zu Freunden* schnitten jüngere Patienten besser ab (Tabelle 19).

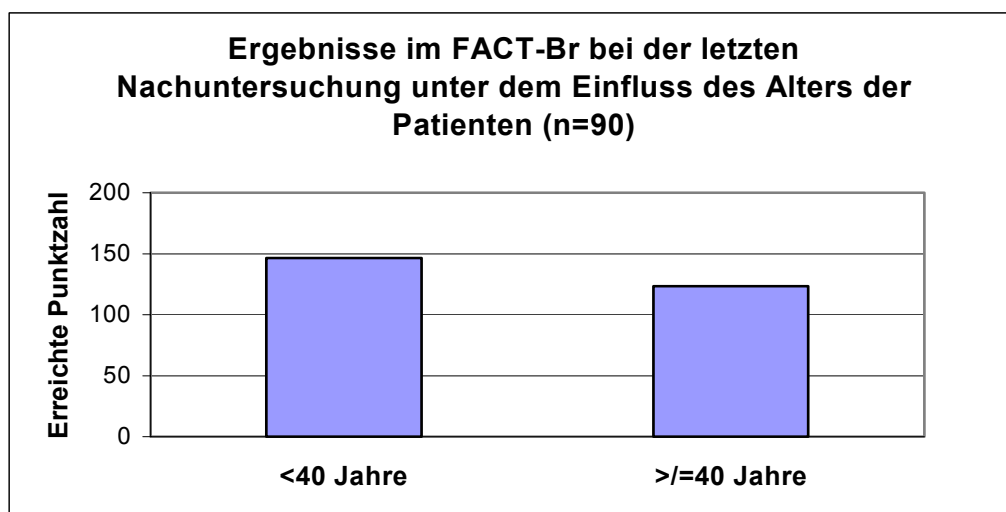


Abbildung 32 : Ergebnisse im FACT-Br bei der letzten Nachuntersuchung unter dem Einfluss des Alters der Patienten. Jüngere Patienten (< 40 Jahre) erzielten deutlich bessere Ergebnisse als ältere Patienten.

Patienten mit einem präoperativen Karnofsky - Index ≥ 90 erzielten bessere Ergebnisse als Patienten mit einem Karnofsky - Index < 90 sowohl im FACT-G als auch bei den „Zusätzlichen Faktoren“ ($p = 0.01$ im FACT-G bzw. 0.001 bei den „Zusätzlichen Faktoren“; Abbildung 33). Auch in den Subbereichen *Körperliches Wohlbefinden* und *Funktionsfähigkeit* erzielten Patienten mit einem höheren präoperativen Karnofsky - Index bessere Ergebnisse als Patienten mit niedrigerem Karnofsky - Index präoperativ (Tabelle 19).

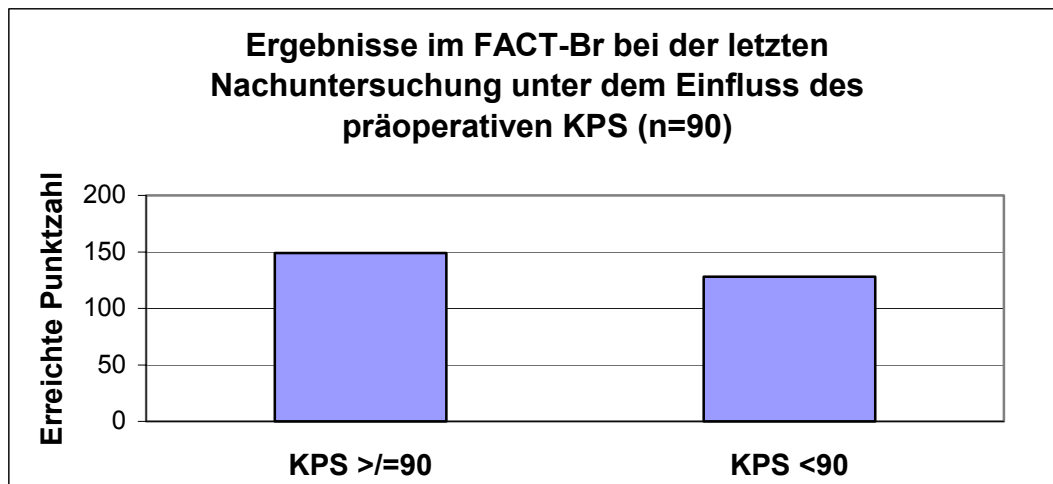


Abbildung 33 : Ergebnisse im FACT-Br bei der letzten Nachuntersuchung unter dem Einfluss des präoperativen KPS. Patienten mit höherem KPS (≥ 90) präoperativ erzielten deutlich bessere Ergebnisse als Patienten in schlechterem klinischen Zustand (KPS < 90).

Patienten mit kompletter Tumorresektion schnitten sowohl in den Abschnitten *Körperliches Wohlbefinden*, *Funktionsfähigkeit*, *Seelisches Wohlbefinden* als auch im FACT-G insgesamt besser ab als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Probeentnahme ($p = 0.02$ im FACT-G; Abbildung 34). Bei den „Zusätzlichen Faktoren“ konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

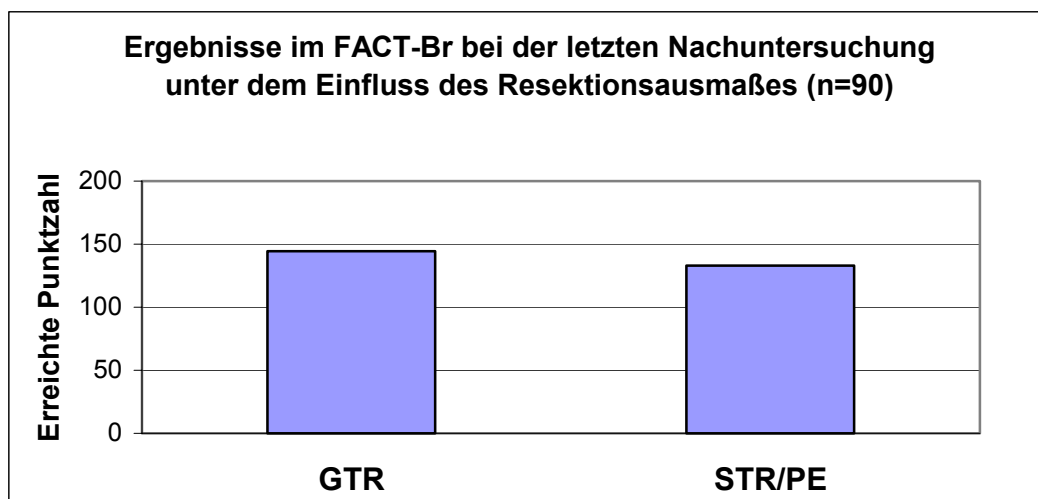


Abbildung 34 : Ergebnisse im FACT-Br bei der letzten Nachuntersuchung unter dem Einfluss des Resektionsausmaßes. Patienten nach kompletter Tumorresektion (GTR) erzielten deutlich bessere Ergebnisse als Patienten nach incompletter Resektion (STR) oder stereotaktischer Probeentnahme und anschließender Strahlentherapie (PE).

Zwischen Frauen und Männern zeigte sich kein Unterschied. Auch für die Parameter *Tumorkalisation*, *Seitenlokalisation des Tumors*, *Epilepsietyp* und *adjuvante Strahlentherapie* konnte kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden (Tabelle 19). Lediglich das *Verhältnis zu Ärzten* wurde durch die Tumorkalisation beeinflusst ($p = 0.04$).

Tabelle 19 : P-Werte im ANOVA t-Test zum Nachweis bestimmender Faktoren für die Lebensqualität

	FACT-G	„Zusätzliche Faktoren“	Körperliches Wohlbefinden	Verhältnis zu Freunden	Verhältnis zu Ärzten	Seelisches Wohlbefinden	Funktionsfähigkeit
Alter	0.0030	0.0003	0.0047	0.0333	0.5636	0.5749	0.0001
KPS	0.0044	0.0002	0.0265	0.1056	0.2790	0.2541	0.0001
Lokalisation	0.3056	0.4773	0.9848	0.4893	0.0884	0.0933	0.6230
Ausmaß der Tumorentfernung	0.0067	0.2181	0.0014	0.2037	0.3338	0.0271	0.0004
Geschlecht	0.5785	0.7515	0.9324	0.4238	0.0627	0.8868	0.8975
Seite	0.8325	0.1580	0.5185	0.8321	0.9447	0.4221	0.8553
Strahlentherapie	0.8058	0.3796	0.4187	0.1605	0.1820	0.3779	0.1157

4. Diskussion

WHO Grad II - Astrozytome stellen klinisch und biologisch eine sehr heterogene Tumorentität dar. Der Verlauf wird in starker Weise durch therapie-unabhängige prognostische Faktoren wie Alter der Patienten, klinisch-neurologischer Score präoperativ, Tumolvolumen und Kontrastmittelaufnahme im CT bzw. in der MRT bestimmt. Die Therapiemaßnahmen sind in der Regel palliativ. Ziel ist es, effektiv und gleichzeitig wenig invasiv vorzugehen, um eine gute Lebensqualität der Patienten zu erreichen. Die überwiegende Zahl der in der Literatur verfügbaren Studien fokussiert auf die Überlebenszeit der Patienten, um die Effektivität einer Behandlungsstrategie zu evaluieren (Fazekas, 1977; Müller, 1977; Steiger, 1990; Vertosick, 1991; McCormack, 1992; Philippon, 1993; Firsching, 1994; Janny, 1994; Loiseau, 1995; Ostertag, 1995; Pascual-Castroviejo, 1996; Schuurman, 1997; Peraud, 1998). Systematische Analysen zum Epilepsieverlauf und zur Lebensqualität nach Therapie eines Astrozytoms WHO Grad II liegen bisher nicht vor. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es deshalb, über die üblichen Evaluierungspunkte wie Überlebenszeit und progressionsfreies Intervall hinaus, den Epilepsieverlauf und die Lebensqualität von Patienten mit einem Astrozytom WHO Grad II nach mikrochirurgischer Tumorresektion oder stereotaktischer Probeentnahme mit anschließender Strahlentherapie zu untersuchen.

4.1 Therapie, Komplikationen und Verlauf nach mikrochirurgischer Resektion eines Astrozytoms WHO Grad II

Die vorliegende Studie umfasst 152 Patienten mit einem supratentoriellen WHO Grad II Astrozytom oder Oligoastrozytom. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 78 % fanden sich in der vorliegenden Studie überdurchschnittlich gute Ergebnisse, die möglicherweise auf die kurze Nachbeobachtungszeit zurückzuführen sind (Laws, 1984; Garcia, 1985; Leibel, 1987; Firsching, 1994). Für das progressionsfreie Intervall (5-Jahres-Progressionsrate von 56 %) fanden sich hingegen im Vergleich zu den Ergebnissen der prospektiv randomisierten europäischen Dosisfindungsstudie nahezu identische Ergebnisse. Die berechnete 5-Jahres-Malignisierungsrate von 31 % nach mikrochirurgischer Tumorresektion in der gegenwärtigen Studie stimmte sehr gut mit den Analysen von Kreth und Mitarbeitern (Kreth, 1997) überein,

die über nahezu identische Malignisierungsraten nach interstitieller Radiochirurgie berichtet haben.

Insgesamt hat die mikrochirurgische Tumorresektion in der vorliegenden Studie somit zu repräsentativen Ergebnissen geführt, die mit den Ergebnissen der Literatur übereinstimmen. Das hohe Risiko der Malignisierung und der Progression hat den palliativen Charakter der mikrochirurgischen Resektion unterstrichen.

4.2 Prognostische Faktoren und Überlebenszeit

Die Prognose von Astrozytomen WHO Grad II wird größtenteils durch die Biologie des Tumors und durch therapie-unabhängige Faktoren bestimmt. Für die gesamte Studiengruppe fand sich überraschenderweise im Gegensatz zu den Ergebnissen der Literatur (Laws,1984; Piepmeier,1987; Medberry III, 1988; Mc Cormack, 1992; Philippon, 1993; Loiseau, 1995; Ostertag, 1995; Karim, 1996; Scerrati, 1996; Leighton, 1997; Lote, 1997; Van Veelen, 1998; Bauman, 1999) nur bezüglich des Alters der Patienten ein Einfluss auf die Überlebenszeit. Patienten, die älter als 50 Jahre waren, wiesen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf.

Der in der Literatur gut dokumentierte Einfluss des KPS, der Kontrastmittelaufnahme und des Tumolvolumens (Patienten mit gutem Score, fehlender Kontrastmittelaufnahme und kleinem Tumolvolumen zeigen eine günstige Prognose) auf die Überlebenszeit konnte nicht bestätigt werden (Laws,1984; Piepmeier,1987; Medberry III, 1988; Sofietti, 1989; Mc Cormack, 1992; Philippon, 1993; Firsching, 1994; Shibamoto, 1993; Loiseau, 1995; Nicolato, 1995; Ostertag, 1995; Karim, 1996; Scerrati, 1996; Kreth, 1997; Leighton, 1997; Lote, 1997; Ginsberg, 1998; Van Veelen, 1998; Bauman, 1999; Kandil, 1999; Nakamura, 2000).

Unsicherheiten bezüglich des initialen KPS bei Patienten mit Rezidivtumoren, unvollständige Angaben über das Kontrastmittelverhalten der Tumoren und die Tumorgröße sowie die kurze Nachbeobachtungszeit mit einer relativ niedrigen Anzahl von Verstorbenen (36 Patienten) können diese von der Literatur abweichenden Ergebnisse erklären.

Der große Einfluss der therapie-unabhängigen prognostischen Faktoren konnte dennoch für eine Untergruppe von 66 Patienten, die initial im Klinikum Großhadern behandelt worden waren und für die prä- und postoperative MRT-Daten zur Verfügung standen, deutlich nachgewiesen werden. So fand sich für diese Untergruppe in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Berger, 1994; Karim, 1996; Kreth, 1997) ein hoch signifikanter Einfluss des Alters, des präoperativen KPS und des präoperativen Tumolvolumens auf die Überlebenszeit im univariaten prognostischen Modell. Eine multivariate Analyse war für diese kleine

Untergruppe leider nicht möglich. Andere Autoren haben auf die prognostische Bedeutung der Epilepsie als Erstsymptom verwiesen (Smith, 1991; Kreth, 1993; Van Veelen, 1998; Bauman, 1999), was in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte.

Entgegen Berichten aus der Literatur (Loiseau, 1995; Nakamura, 2000) beeinflusste die Tumorlokalisation (lobär versus non-lobär) die Überlebensrate nicht. Hierbei ist zu beachten, dass lediglich 10 Patienten eine non-lobäre Tumorlokalisation aufwiesen (5 Patienten mit Tumoren der Insel und 5 Patienten mit Tumoren der Basalganglien), so dass der prognostische Einfluss einer non-lobären Tumorlokalisation aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht valide untersucht werden konnte.

Der große Einfluss therapie-unabhängiger Faktoren bei Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen und Oligoastrozytomen unterstreicht die Bedeutung des natürlichen Verlaufes und die klinische Heterogenität dieser komplexen Tumorentität. Aus der synoptischen Analyse der hier vorgelegten Studienergebnisse und relevanter Studien aus der Literatur geht hervor, dass dem Alter, dem präoperativen KPS und dem präoperativen Tumolvolumen die größte prognostische Bedeutung zukommt.

4.3 Prognostische Faktoren und progressionsfreies Intervall

Für die gesamte Studiengruppe konnte kein prognostischer Faktor für das progressionsfreie Intervall identifiziert werden. Für die Untergruppe der 66 Patienten mit verfügbarer prä- und postoperativer MRT-Untersuchung fanden sich das präoperative Tumolvolumen und das bildanalytisch ermittelte Resektionsausmaß als prognostische Faktoren. Patienten mit einem Tumolvolumen $< 25 \text{ cm}^3$ und Patienten nach kompletter Tumoresektion zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Intervall ($p < 0.05$ in der univariaten Analysis nach Cox). Karim und Mitarbeiter (Karim, 1996), die als einzige Arbeitsgruppe bisher das progressionsfreie Intervall für Patienten mit niedergradigen Gliomen berechnet haben, fanden kürzere progressionsfreie Intervalle für ältere Patienten, für Patienten mit niedrigem präoperativen Score und größerem Tumolvolumen. Möglicherweise ist die kleine Patientenzahl der vorliegenden Studie für diese Diskrepanz der Ergebnisse verantwortlich. Der Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass kleinere Tumore häufiger komplett entfernt werden können ($p = 0.02$ im Chi-Quadrat-Test). Für die Untergruppe der 66 Patienten mit Bildanalyse konnte ein positiver Einfluss jüngerer Alters und eines höheren präoperativen

KPS auf das Überleben nach dem Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden. D. h., der Einfluss von Alter und KPS auf die Prognose von Patienten mit einem WHO Grad II Astrozytom zeichnet sich verzögert ab. Es wird Aufgabe kommender Studien sein, diese Zusammenhänge nochmals genauer zu beleuchten.

4.4 Prognostische Faktoren und Malignisierungsrate

Für die gesamte Studiengruppe konnte kein prognostischer Faktor für das Risiko der malignen Transformation identifiziert werden. Für die Untergruppe der 66 Patienten mit verfügbarer prä- und postoperativer MRT-Untersuchung fand sich als einziger prognostischer Faktor das präoperative Tumolvolumen. Patienten mit einem Tumolvolumen $< 25 \text{ cm}^3$ zeigten ein signifikant verringertes Risiko für eine maligne Transformation (5-Jahres-Malignisierungsrate = 10 % gegenüber 30 %). Das Alter hatte keinen prognostischen Einfluss. In der Literatur haben bisher nur Kreth und Mitarbeiter (Kreth, 1997) ebenfalls den ungünstigen Einfluss eines großen Tumolvolumens auf die Malignisierungsrate anhand einer größeren Studiengruppe, die primär radiochirurgisch behandelt worden war, beschrieben. Shafqat und Mitarbeiter (Shafqat, 1999) haben über eine positive Korrelation zwischen Malignisierungsrisiko und Alter berichtet, die in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. Kleine Studienpopulationen mit geringer Anzahl von Patienten, die eine maligne Transformation erlitten haben, erschweren derzeit die Erstellung eines einheitlichen prognostischen Profils für das Risiko einer Malignisierung.

4.5 Prognostische Bedeutung der Tumorresektion

Zur prognostischen Bedeutung des Resektionsausmaßes liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor. Retrospektive Analysen haben kein einheitliches Ergebnis erbracht. In der europäischen, prospektiven, randomisierten Dosisfindungsstudie von Karim und Mitarbeitern (Karim, 1996) zeigten Patienten mit einer radikalen Tumorresektion nach multivariater Analyse einen signifikant günstigeren Verlauf als Patienten nach Teilresektion oder stereotaktischer Biopsie. Demgegenüber zeigte sich in der großen retrospektiven Serie von Lote und Mitarbeitern (Lote, 1997) keinerlei Einfluss der chirurgischen Radikalität auf die Überlebenszeit. Berger und Mitarbeiter (Berger, 1994) haben bisher als einzige Arbeitsgruppe versucht, das Ausmaß der Resektion mittels stringent durchgeführter, postoperativer volumetrischer Bildanalyse (MRT/CT) quantitativ zu beschreiben. Hierbei

fand sich eine günstigere Prognose hinsichtlich des Malignisierungsrisikos und des progressionsfreien Intervalls für Patienten nach vollständiger oder nahezu vollständiger Tumorentfernung. In allen anderen Studien wurde das Ausmaß der Resektion intraoperativ durch den Mikrochirurgen abgeschätzt. Sowohl ältere als auch aktuelle retrospektive Studien haben ebenfalls kontroverse Ergebnisse bezüglich der prognostischen Relevanz der mikrochirurgischen Resektion berichtet (Laws, 1984; Steiger, 1990; Whitton, 1990; Philippon, 1993; McCormack, 1992; Firsching, 1994; Janny, 1994; Jennett, 1995; Loiseau, 1995; Karim, 1996; Piepmeier, 1996; Scerrati, 1996; Peraud, 1998; Van Veelen, 1998; Nakamura, 2000).

Inwieweit kleine Studiengruppen mit heterogener Patientenpopulation, zu kurze Nachbeobachtungszeiten, inakkurate Schätzungen des Resektionsausmaßes und mögliche Interaktionen zwischen präoperativen, prognostischen Faktoren und der chirurgischen Radikalität (jüngere Patienten mit kleineren Tumorumfängen werden häufiger radikal operiert) zu den widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur beigetragen haben, ist unklar.

In der vorliegenden Studie war das Ausmaß der Tumoresektion weder für die Gesamtpopulation (Einschätzung der chirurgischen Radikalität intraoperativ) noch für die Untergruppe von 66 Patienten, bei denen das Ausmaß der Tumorentfernung über prä- und postoperative MRT-Analysen quantifiziert worden war, ein prognostisch signifikanter Faktor. Lediglich für das progressionsfreie Intervall fand sich ein fraglicher Einfluss des bildanalytisch ermittelten Resektionsausmaßes. Dieser lässt sich durch den Zusammenhang mit dem präoperativen Tumorumfang erklären: In Übereinstimmung mit Mitchell Berger (Berger, 1994) fand sich in der vorliegenden Analyse eine Interaktion zwischen Tumorumfang und chirurgischer Radikalität. Bei Patienten mit einem präoperativen Tumorumfang $< 25 \text{ cm}^3$ konnte der Tumor signifikant häufiger vollständig entfernt werden.

Die widersprüchlichen Ergebnisse der Literatur zum prognostischen Einfluss der Tumoresektion unterstreichen die Schwierigkeit, Therapieeffekte für die heterogene Gruppe der Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen und - Oligoastrozytomen zu erfassen. Es wird Aufgabe zukünftiger Analysen sein, die Bedeutung des Resektionsausmaßes für genau definierte Subpopulationen im Rahmen multizentrischer Studien zu untersuchen.

Da bisher die therapeutische Effektivität der Mikrochirurgie nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, kommt der Einschätzung des operativen Risikos bei der Therapieplanung und -entscheidung eine überragende Bedeutung zu. Eine operative Therapie ist sicher immer bei Patienten indiziert, die einen deutlichen Masseneffekt des

Tumors zeigen (Mittellinienverlagerung). Ansonsten sollten Operationen nur dann durchgeführt werden, wenn diese mit niedrigem Risiko und geringer Belastung für den Patienten möglich sind. In der vorliegenden Studie lag die perioperative transiente Morbidität (bis 14 Tage postoperativ) bei 16 %, die permanente Morbidität bei 2 % und die perioperative Letalität bei 0 %. Diese Ergebnisse sind außerordentlich günstig im Vergleich zu vorhergehenden Studien (Wilden, 1987; Kondziolka, 1993; Perez-Cruet, 1993; Bernstein, 1994; Loiseau, 1995; Van Veelen, 1998) und nur in der Studie von Mitchell Berger (Berger, 1994) - bei einer allerdings kleineren Studienpopulation - in ähnlicher Weise erreicht worden. Die Ergebnisse zeigen ferner, dass die operative Therapie der WHO Grad II - Astrozytome auch in eloquenten Arealen mit einer niedrigen Komplikationsrate durchgeführt werden kann.

4.6 Chirurgische Radikalität und Malignisierungsrisiko

Lediglich Berger und Mitarbeiter (Berger, 1994) haben den Zusammenhang zwischen Malignisierungsrisiko und chirurgischer Radikalität anhand einer kleinen Studiengruppe untersucht und hierbei über eine niedrigere maligne Transformationsrate nach radikaler zytoreduktiver chirurgischer Therapie berichtet. In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Patienten nach inkompletter Resektion oder stereotaktischer Biopsie zeigten keine höheren Transformationsraten als Patienten nach kompletter Resektion. Auch für die Untergruppe der 66 Patienten mit prä- und postoperativer volumetrischer MRT-Analyse fand sich keine Korrelation zwischen zytoreduktiver Therapie und maligner Transformation. Diese negativen Ergebnisse unterstreichen erneut den palliativen Charakter der Mikrochirurgie für die überwiegende Anzahl der Patienten mit WHO Grad II - Astrozytom und - Oligoastrozytom und die große Bedeutung des natürlichen Verlaufs.

4.7 Prognostische Bedeutung einer adjuvanten Strahlentherapie

In der vorliegenden Studie wurde eine adjuvante perkutane Strahlentherapie (Felderbestrahlung) nur im Falle einer Tumorprogression durchgeführt (30 % aller Patienten). Auch bei Patienten mit inkompletter Tumorsektion wurde zunächst eine abwartende beobachtende Haltung bevorzugt. Mittels dieser gering invasiven therapeutischen Strategie konnten überdurchschnittlich gute Ergebnisse erreicht werden. Die Ergebnisse der europäisch randomisierten Studien unterstützen das hier angewandte Behandlungskonzept. Es konnte

nämlich gezeigt werden, dass die Prognose für Patienten mit unmittelbar postoperativ durchgeführter Strahlentherapie im Vergleich zur Patientengruppe mit verzögert applizierter Radiotherapie nicht entscheidend verbessert werden konnte.

Insgesamt ist der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie im Behandlungskonzept der WHO Grad II - Astrozytome schlecht definiert. Verfügbare retrospektive Studien zu diesem Problemkreis sind inkonklusiv, da eine Kontrollgruppe niemals vorliegt, Therapieentscheidungen zugunsten einer Strahlentherapie nicht kontrolliert durchgeführt worden sind und häufig Patienten mit einer per se schlechteren Prognose perkutan bestrahlt wurden (Gol, 1962; Heiskanen, 1977; Fazekas, 1977; Lote, 1997; Sheline, 1977; Dohrmann, 1978; Mercuri, 1981; Bloom, 1982; Reedy, 1983; Laws, 1984; Garcia, 1985; Leibel, 1987; Piepmeier, 1987; Medberry, 1988; Hirsch, 1989; Shaw, 1989; North, 1990; Smith, 1991; Vertosick, 1991; Weingart, 1991; McCormack, 1992; Philippon, 1993; Shaw, 1993; Shibamoto, 1993; Scerrati, 1994; Loiseau, 1995; Leighton, 1997; Nakamura, 2000).

Ähnlich wie bei der Evaluation mikrochirurgischer Therapieeffekte wäre es wünschenswert, die Relevanz der Strahlentherapie für genau definierte Patientenuntergruppen zu untersuchen. Die retrospektive Analyse von Vecht und Mitarbeitern (Vecht, 1993) ist in diesem Zusammenhang interessant : Er konnte zeigen, dass die Radiotherapie möglicherweise für Patienten, die älter als 40 Jahre sind, ein prognostisch günstiger Faktor ist. Diese Ergebnisse bedürfen der Überprüfung durch prospektiv randomisierte Studien, die derzeit von der EORTC geplant werden.

4.8 Epilepsie

4.8a Epilepsie präoperativ-Inzidenz und Semiologie

Das häufigste präoperative klinische Leitsymptom bei Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen und - Oligoastrozytomen war in dieser und allen anderen größeren Studien der Literatur eine fokale oder generalisierte Anfallssymptomatik (Rasmussen, 1975; Blume, 1982; Lechtenberg, 1985; Drake, 1987; Cascino, 1990; Paillas, 1991; Kreth, 1993; Morris, 1993; Pilcher, 1993; Britton, 1994; Warnke, 1997). 86 % (131 Patienten) aller Patienten in der vorliegenden Studie fielen durch epileptische Anfälle auf. Diese waren bei 51 % aller Patienten (76 Patienten) pharmakoresistent. Von anderen Autoren (Smith, 1991; Villemure, 1996) wurden präoperative pharmakoresistente Anfälle noch häufiger beobachtet.

Bei 50 % der Patienten mit epileptischen Anfällen (66 Patienten) waren zusätzliche neurologische Defizite (z. B. Paresen, Sprachstörungen, usw.) vorhanden. Die relativ hohe Inzidenz von präoperativen neurologischen Defiziten in der vorliegenden Studie wird sicherlich zum Teil dadurch erklärt, dass bei einer relativ großen Anzahl an Patienten die Tumore in hoch eloquenten Arealen lokalisiert waren.

Auf die Anfallssemiologie wurde in der Literatur bisher nicht eingegangen. In der vorliegenden Studie stellten komplex-fokale und einfach-fokale Anfälle den häufigsten Anfallstyp dar (44 bzw. 32 Patienten). Auch Grand Mal-Anfälle waren häufig (46 Patienten). Ein geringerer Anteil an Patienten (13 Patienten) wies sowohl fokale Anfälle als auch Grand Mal-Anfälle auf. Auren als alleiniger Anfallstyp traten nur bei 5 Patienten auf. Allerdings hatten 29 Patienten neben fokalen Anfällen oder Grand Mal - Anfällen auch Auren. Absencen waren selten (5 Patienten). Bei den fokalen Epilepsie-Syndromen herrschten die Temporal- (36 Patienten) und die Frontallappenepilepsie (35 Patienten) vor. 6 Patienten wiesen eine Occipitoparietallappenepilepsie und 1 Patient eine perirolandische Epilepsie auf. Bei 71 Patienten konnte kein manifestes fokales Epilepsiesyndrom festgestellt werden. Die Grand Mal-Epilepsie (59 Patienten) dominierte bei den generalisierten Epilepsiesyndromen deutlich vor der Absencenepilepsie (5 Patienten). 87 Patienten wiesen kein generalisiertes Epilepsiesyndrom auf.

4.8b Prognostische Faktoren für das Auftreten einer präoperativen Epilepsie

Der Einfluss von Patienten- und Tumor -bezogenen prognostischen Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit, präoperativ epileptische Anfälle zu erleiden, wurde erstmals in dieser Studie mittels einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Patienten mit einem präoperativen Karnofsky - Index ≥ 80 oder einem Ersttumor zeigten nach univariater Analyse signifikant seltener epileptische Anfälle präoperativ. Im multivariaten Modell blieb nur der Unterschied zwischen Patienten mit Ersttumor und Rezidivtumor statistisch signifikant. Die Ergebnisse zeigen zum einen eine Interaktion zwischen dem Karnofsky - Score und der Variable Ersttumor/Rezidivtumor (Patienten mit einem Rezidivtumor hatten in der Regel einen niedrigeren Karnofsky - Score) und zum anderen, dass Patienten mit einem Rezidivtumor möglicherweise durch die Folgen der Operation (Narbenbildung) und durch die zusätzliche Irritation benachbarter kortikaler Areale infolge des Rezidivs (das ja in der Regel in der unmittelbaren Nähe des operierten Tumorbeetes entsteht) in besonderem Maße zu einer

Anfallssymptomatik neigen. Systematische (physiologische und elektrophysiologische) Untersuchungen liegen hierzu nicht vor. Das Alter der Patienten (< 50 Jahre versus \geq 50 Jahre) und die Tumorlokalisation (lobär versus non-lobär) beeinflussten die präoperative Anfallsfrequenz nicht. In einer älteren Studie (Paillas, 1969) konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Wahrscheinlichkeit von epileptischen Anfällen bei Patienten mit Hirntumoren (niedergradige und höhergradige Tumore) nachgewiesen werden : Jüngere Patienten (< 55 Jahre) mit einem Hirntumor wurden öfter durch epileptische Anfälle auffällig als ältere Patienten. Erklären ließ sich dies durch die Tatsache, dass jüngere Patienten vor allem niedergradige Hirntumore aufwiesen, ältere Patienten dagegen meist höhergradige Tumore, die in der Regel seltener mit epileptischen Anfällen assoziiert sind. Da die vorliegende Studie exklusiv auf WHO Grad II - Astrozytome und - Oligoastrozytome fokussiert, ist es nicht überraschend, dass ein prognostischer Einfluss des Alters für diese Patientenpopulation nicht nachgewiesen werden konnte.

Der fehlende Einfluss der Tumorlokalisation mag überraschend erscheinen. In der Literatur wird berichtet, dass insbesondere Tumore im Bezug zum Kortex und Tumore der temporalen Region zu einer Anfallssymptomatik neigen (Rasmussen, 1975; Paillas, 1991). Die dichotome Kodierung der Tumorlokalisationsvariable in der vorliegenden Studie in lobäre und non-lobäre Tumore ist sicher nicht sensitiv genug, den Einfluss der Tumorlokalisation auf die Epilepsie adäquat zu erfassen. Eine detailliertere Kodierung der Lokalisation wäre wünschenswert gewesen, war aber aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten für die in Frage kommenden Untergruppen nicht möglich.

4.8c Prognostische Faktoren und postoperative Anfallsfrequenz

Über den Einfluss der Mikrochirurgie auf den Epilepsieverlauf von Patienten mit einem WHO Grad II - Astrozytom und - Oligoastrozytom liegen in der Literatur lediglich Fallbeschreibungen oder präeliminäre Studien mit kleiner Patientenzahl vor. Diese haben jedoch das Problem des postoperativen Epilepsieverlaufs nur marginal untersucht (Botez, 1974; Angelini, 1979; Arseni, 1979; Sayk, 1981; Farewell, 1984; Suárez, 1986; Lee, 1989). In der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz der therapie-resistenten Epilepsie präoperativ, 14 Tage postoperativ, 1 Jahr postoperativ und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung analysiert. Die Verlaufsdaten wurden mit dem Ausgangsstatus verglichen. 14 Tage postoperativ konnte eine signifikante Reduktion der Anfallsinzidenz beobachtet werden : Der hohe Prozentsatz an Patienten mit pharmakoresistenten Anfällen (51 % bzw. 76 Patienten)

vor der Operation konnte postoperativ auf 30 % (45 Patienten) reduziert werden. Nach 1 Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (mediane Nachbeobachtungszeit : 48 Monate) stieg die Häufigkeit therapie-resistenter Anfälle zwar wieder an (Inzidenz therapie-resistenter Anfälle nach 1 Jahr 41 % und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung 43 %), blieb jedoch unter dem präoperativen Niveau. Der Unterschied war weiterhin statistisch signifikant.

Der Wiederanstieg der Anfallsfrequenz korrelierte in Übereinstimmung mit präliminären Daten aus der Literatur mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs oder einer malignen Transformation (Boarini, 1985; Rogers, 1993; Britton, 1994; Britton, 1994; Jennett, 1995; Zentner, 1997). Eine systematische Analyse des postoperativen Anfallsverlaufs - wie sie in dieser Studie versucht wurde - ist bisher noch nicht durchgeführt worden. Prognostisch günstige Faktoren für den postoperativen Epilepsieverlauf waren ein hoher präoperativer Karnofsky - Score (≥ 80) und eine radikale Tumoresektion. Patienten mit Rezidivtumoren zeigten hingegen nach erneuter Operation signifikant häufiger therapie-resistente Anfälle als Patienten nach primärer Operation. Der günstige Einfluss der Operation konnte für diese Untergruppe somit nicht mehr nachgewiesen werden. Für die Tumorlokalisation (lobär versus non-lobär, links versus rechts) und das Alter fand sich kein statistisch signifikanter Einfluss. Der fehlende Einfluss der Tumorlokalisation ist auch in anderen Studien beschrieben worden (Britton, 1994; Fried, 1994). Aufgrund der geringen Anzahl non-lobärer Tumorlokalisationen und der nicht detaillierten Analyse lobärer Tumorlokalisationen (die wegen der kleinen Studiengruppe nicht möglich war) konnte ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisation in der vorliegenden Studie allerdings nicht wirklich ausgeschlossen werden.

Die Genese der tumorassoziierten Epilepsie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ob sich die epileptogene Zone mit dem Tumorareal deckt oder ob die Epilepsie eher im Randbereich des Tumors generiert wird, ist ungewiss (Rasmussen, 1975; Spencer, 1984; Hirsch, 1989; Cascino, 1990; Awad, 1991; Cascino, 1992; Kirckpatrick, 1993; Morris, 1993; Britton, 1994; Fried, 1994; Packer, 1994; Jooma, 1995; Villemure, 1996). Insbesondere Lüders und Awad (1991) vermuten die für die Epilepsiegenese wichtige irritative Zone und Schrittmacherzone außerhalb des Tumors. Allerdings ist in dieser Studie nicht exklusiv auf WHO Grad II - Astrozytome fokussiert worden. Der günstige Einfluss einer radikalen Tumoresektion auf die postoperative Anfallsfrequenz in der vorliegenden Studie unterstreicht die Bedeutung des Tumors selbst auf das Risiko einer postoperativen therapie-

resistenten Anfallssymptomatik. Aus den vorliegenden Daten kann daher nicht abgeleitet werden, dass die Mitentfernung der extratumoralen epileptogenen Zone - wie von Lüders und Awad gefordert - unabdingbare Voraussetzung für eine Senkung des Anfallsrisikos darstellt. Die vorliegenden Daten sprechen allerdings nicht grundsätzlich gegen die Hypothese einer extratumoralen epileptogenen Zone, möglicherweise bestehen Interaktionen zwischen dem Tumor und dieser Zone, die den günstigen Verlauf der radikalen Resektion in dieser Studie erklären könnten. Detaillierte elektrophysiologische Untersuchungen zur Anfallsgenese bei Patienten mit infiltrativ wachsenden WHO Grad II - Astrozytomen liegen in der Literatur leider nicht vor.

4.9 Erfassung der Lebensqualität

Für die Bestimmung der Lebensqualität von Patienten mit einem Tumorleiden gibt es bislang keinen Goldstandard (Troidl, 1991; Gill und Feinstein, 1994; Revicki, 1995; Bult, 1998; Dijkers, 1999). Die Lebensqualität kann nur durch ein multidimensionales Konzept erfasst werden und umfasst Bereiche wie *Funktioneller Status*, *Krankheitsbezogene Symptome*, *Psychologisches Funktionieren* und *Soziales Funktionieren* (Hütter, 1998).

Einige Studien haben im Rahmen einer Querschnittsanalyse anhand kleiner Patientengruppen auf physische oder neuropsychologische Aspekte der Lebensqualität bei Patienten mit Hirntumoren fokussiert (Scerrati, 1994; Taphoorn, 1994; Lunsford, 1995; Van Kampen, 1996; Karim, 1996; Hütter, 1997; Kiebert, 1998). Das in der Literatur am häufigsten verwandte Instrument zur Erfassung physischer Aspekte der Lebensqualität ist der Karnofsky - Score (KPS). Die Korrelation des KPS mit dem Alter, seine eingeschränkte Sensitivität im oberen Bereich ($KPS > 70$) und die untersucherabhängige variable Einschätzung schränken seine Aussagekraft bei Lebensqualitätsanalysen erheblich ein. Dies konnte insbesondere in den Arbeiten von Taphoorn gezeigt werden (Taphoorn, 1992 und 1994), der über erhebliche neuropsychologische Veränderungen (wie z. B. Depressionen, Persönlichkeitsveränderungen und Konzentrationsprobleme) bei Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen nach Operation und/oder Strahlentherapie berichtet hatte, obwohl die Patienten ausnahmslos einen hohen KPS aufwiesen.

Idealerweise sollte die Lebensqualität vom Patienten selbst in Form einer Längsschnittanalyse (vor und nach Therapie) mittels eines Fragebogens, der die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität berücksichtigt, bestimmt werden.

Der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität von Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen wird in Zukunft immer größere Bedeutung für eine optimale Therapieplanung erlangen, da es sich in der Regel um relativ junge Patienten mit keinem oder minimalem Defizit vor Therapiebeginn handelt und die Erhaltung der hohen Lebensqualität oberstes Ziel jeder Behandlung sein muss. Überraschenderweise sind systematische Lebensqualitätsanalysen bei Patienten mit niedergradigen Gliomen bisher nicht durchgeführt worden.

Die gegenwärtige Studie erfasst erstmals an einer größeren homogenen Studiengruppe (n = 90) von erwachsenen Patienten mit einem supratentoriellen WHO Grad II -Astrozytom oder -Oligoastrozytom die Lebensqualität anhand eines Fragebogens aus der Sicht der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Die Lebensqualität wurde multidimensional mittels des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy), der durch Mitarbeiter des Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago entwickelt wurde, bestimmt und quantitativ ausgewertet. Der Fragebogen ist einfach aufgebaut und kann vom Patienten in ca. 15 Minuten ausgefüllt werden. Hierbei wird im Abschnitt „Zusätzliche Faktoren“ (brain subscale) auf Probleme eingegangen, die speziell bei Patienten mit Hirntumoren auftreten.

Über Lebensqualitätsanalysen mittels des FACT-G bei Patienten mit Hirntumoren wurde bisher nur einmal in der Literatur berichtet (Weitzner, 1995). Analysen unter Verwendung des FACT-Br (FACT-G + „Zusätzliche Faktoren“) sind bisher nicht publiziert worden. Modifizierte Versionen des FACT-Br sind bisher in 2 Studien anhand heterogener Studienpopulationen getestet und publiziert worden (Guha Thakurta, 1999; Kalkanis, 2000).

4.9a Diskussion der Ergebnisse im FACT-Br

Die in dieser Studie durchgeführte Lebensqualitätsanalyse stützt sich auf 90 Patienten. 36 Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bereits verstorben und konnten somit nicht berücksichtigt werden. 47 % der Patienten zeigten eine hohe Lebensqualität (FACT-G : 84-112 Punkte), 28 % eine gute Lebensqualität mit geringer Beeinträchtigung (FACT-G : 56-83 Punkte) und 12 % eine stark beeinträchtigte Lebensqualität (FACT-G : 28-55 Punkte). 13 % der Patienten konnten den Lebensqualitätsfragebogen aufgrund ihres schlechten klinischen Zustandes nicht mehr ausfüllen und wurden in die Untergruppe der Patienten mit sehr schlechter Lebensqualität subsumiert (FACT-G : 0-27 Punkte). Zusätzliche Analysen nach 3 bzw. 5 Jahre postoperativ zeigten eine identische Verteilung. Die Analyse

mittels der "Zusätzlichen Faktoren" erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum FACT-G hinsichtlich der Bewertung der Lebensqualität. Insgesamt wurde somit von 75 % aller Patienten über eine sehr gute Lebensqualität nach mikrochirurgischer Tumoresektion berichtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Großteil der Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen über einen längeren Zeitraum (mediane Nachbeobachtungszeit : 48 Monate) eine hohe Lebensqualität nach Tumoresektion aufrecht erhalten können. Dies konnte in der vorliegenden Studie erstmals gezeigt werden.

In den Studien von Taphoorn (Taphoorn, 1992 und 1994) wurden bei der Mehrzahl der Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen (71 %) schwere neuropsychologische Störungen (wie z. B. Depressionen, Persönlichkeitsveränderungen und Konzentrationsprobleme) gefunden. Im Kontrast hierzu wurde von den meisten Patienten der vorliegenden Studie keine Veränderungen im neuropsychologisch-kognitiven Bereich angegeben. Diese Diskrepanz macht deutlich, dass objektive psychometrische Analysen bei Patienten mit Hirntumoren nicht mit der Selbsteinschätzung des Patienten korrelieren. In Übereinstimmung hiermit wurde von Taphoorn und anderen Autoren (Sprangers, 1992; Taphoorn, 1994; Stephens et al., 1997) berichtet, dass Einschränkungen im neuropsychologisch-kognitiven Bereich von den Angehörigen der Patienten stärker empfunden werden als vom Patienten selbst und besser mit den objektiven neuropsychologischen Analysen übereinstimmen. Inwieweit die diskrepanten Ergebnisse der Lebensqualitätsanalysen, der objektiven neuropsychologischen Untersuchungen und der Beurteilungen durch die Angehörigen durch eine möglicherweise eingeschränkte Selbsteinschätzung der Patienten verursacht werden, konnte in der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden. Um den Einfluss der Erkrankung und der Therapie auf die Lebensqualität genauer zu erfassen, sind Längsschnittanalysen mit detaillierter Bewertung der Lebensqualität und gleichzeitiger psychometrischer Testung erforderlich.

4.9b Prognostische Faktoren und Lebensqualität

Die Ergebnisse im FACT-G wurden sowohl durch therapie-abhängige als auch durch therapie-unabhängige Faktoren beeinflusst. Ein hoher präoperativer KPS (≥ 90) und ein jüngeres Alter der Patienten (< 40 Jahre) korrelierten mit einer hohen Lebensqualität. Patienten mit einem KPS ≥ 90 erzielten bessere Ergebnisse sowohl in den Abschnitten *Körperliches Wohlbefinden* und *Funktionsfähigkeit* als auch im FACT-G insgesamt sowie bei den "Zusätzlichen Faktoren". Jüngere Patienten (> 40 Jahre) schnitten in den Abschnitten

Körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit, Verhältnis zu Freunden als auch im FACT-G insgesamt sowie bei den "Zusätzlichen Faktoren" besser ab. Weitzner (Weitzner, 1995) konnte keinen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse im FACT-G nachweisen, was möglicherweise durch die Inhomogenität seiner Patientenpopulation (Patienten mit Glioblastomen, anaplastischen und gemischten Gliomen, Meningeomen und anderen Hirntumoren) bedingt ist. Über eine positive Korrelation zwischen präoperativem klinischen Score und den Ergebnissen im FACT-Br wurde auch von anderen Autoren berichtet, wobei allerdings unterschiedliche Tumorentitäten mit heterogener Datenstruktur untersucht worden waren (Brady, 1997; Cella, 1997; Esper, 1997; Cella, 1998).

Überraschenderweise zeigten Patienten mit Rezidivtumoren lediglich im Bereich *Körperliches Wohlbefinden* signifikant schlechtere Ergebnisse als Patienten mit Primärtumoren. Obwohl Patienten mit Rezidivtumoren signifikant häufiger unter therapieresistenten Anfällen litten, kam dies nicht in der Lebensqualitätsanalyse zum Ausdruck, da im FACT-G nicht auf die Beeinträchtigungen der Patienten durch epileptische Anfälle eingegangen wird. Bei den „Zusätzlichen Faktoren“ wird dieser wichtige Aspekt lediglich anhand einer Frage angesprochen. Eine Weiterentwicklung des FACT-Br ist in dieser Hinsicht dringend erforderlich.

Das Geschlecht der Patienten und die Tumorlokalisierung hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Eine detaillierte Analyse des Einflusses der Tumorlokalisierung auf die Lebensqualität war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich.

In der Studie von Weitzner (Weitzner, 1995) erzielten Patienten mit hinten gelegenen Läsionen bessere Werte im Abschnitt *Verhältnis zu Freunden* als Patienten mit vorne gelegenen Läsionen. Das schlechtere Abschneiden von Patienten mit frontal gelegenen Tumoren ist unter Berücksichtigung der im frontalen und präfrontalen Kortex lokalisierten Hirnfunktionen (Sitz der "Persönlichkeit" des Menschen) nicht überraschend.

Es wird somit Aufgabe zukünftiger größerer multizentrischer Studien sein, den Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Lebensqualität für Patienten mit niedergradigen Gliomen zu untersuchen.

Das Ausmaß der Tumorresektion hatte einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität. Patienten mit kompletter Tumorresektion schnitten in den Abschnitten *Körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit, Seelisches Wohlbefinden* als auch im FACT-G insgesamt

besser ab als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Probeentnahme. Dieser Zusammenhang konnte erstmals in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden. Trotz Interaktionen zwischen therapie-unabhängigen Faktoren und dem Ausmaß der Resektion (Patienten mit kleineren und umschriebenen Tumoren konnten häufiger radikal operiert werden), war es dennoch bemerkenswert, dass eine operative Radikalität in eloquenten Arealen mittels moderner mikrochirurgischer Technologie (intraoperatives Sprachmonitoring, intraoperative motorische Stimulation) ohne weiteres zu einer Steigerung oder Stabilisierung der Lebensqualität führen kann. Dies wird insbesondere durch die Ergebnisse bei den „Zusätzlichen Faktoren“ deutlich, wo auf kognitive, affektive und sprachliche Funktionen eingegangen wurde: Patienten mit kompletter Tumorresektion schnitten hier nicht schlechter ab als Patienten mit inkompletter Resektion bzw. stereotaktischer Probeentnahme.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie (1.1.1991 bis 1.1.1999) wurden 152 erwachsene Patienten mit einem supratentoriellen WHO Grad II - Astrozytom oder - Oligoastrozytom, die in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München operiert worden waren, eingeschlossen. Ziel der Studie war es, den Einfluss der Operation und therapie-unabhängiger Faktoren auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Intervall, die Malignisierungsrate, den Epilepsieverlauf und die Lebensqualität zu evaluieren. Zur Einteilung der Epilepsie wurde die Epilepsieklassifikation von Noachtar und Lüders (Noachtar et al., 1998) verwendet. Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der FACT-Br (Functional Assessment of Cancer Therapy + „Zusätzliche Faktoren“), benutzt. Der Einfluss prognostischer Faktoren wurde mittels multivariater Modelle analysiert.

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 78 %, einer 5-Jahres-Progressionsrate von 56 % sowie einer 5-Jahres-Malignisierungsrate von 31 % konnten repräsentative Behandlungsergebnisse erreicht werden. Wichtigste prognostische Faktoren für die Überlebenszeit waren das Alter, der KPS und das Tumolvolumen : Jüngere Patienten (< 50 Jahre) und/oder Patienten mit einem hohen KPS (≥ 70) und/oder einem kleineren präoperativen Tumolvolumen (< 25 cm³) zeigten einen signifikant günstigeren Verlauf. Das Risiko einer Tumorprogression bzw. eines Tumorrezidivs und einer malignen Transformation war für Patienten mit einem größeren Tumolvolumen (≥ 25 cm³) in der präoperativen MRT erhöht. Das bildanalytisch ermittelte Resektionsausmaß beeinflusste lediglich das progressionsfreie Intervall : Nach kompletter Tumorentfernung trat seltener eine Tumorprogression auf. Insgesamt konnte somit erstmals die große Bedeutung therapie-unabhängiger Faktoren auf die Prognose anhand einer relativ großen und homogenen Patientenpopulation nach mikrochirurgischer Resektion im Hinblick auf Überleben, Progression und Malignisierung nachgewiesen werden.

Häufigstes präoperatives klinisches Leitsymptom waren epileptische Anfälle, die in 51 % aller Patienten pharmakoresistent waren. Patienten mit einem Ersttumor und Patienten mit einem präoperativen Karnofsky - Index ≥ 80 hatten ein signifikant niedrigeres präoperatives Anfallsrisiko. Die Operation hatte einen günstigen Einfluss auf die Inzidenz pharmakoresistenter Anfälle direkt postoperativ und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (mediane Nachbeobachtungszeit 48 Monate). Risikofaktoren für eine therapie-resistente

postoperative Anfallssymptomatik waren Rezidivtumore und ein niedriger präoperativer KPS (< 80). Der Einfluss der Tumorradiikalität war nur innerhalb des ersten postoperativen Jahres bedeutsam.

Patienten mit WHO Grad II - Astrozytomen oder - Oligoastrozytomen wiesen in dieser Studie zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in 75 % der Fälle eine hohe Lebensqualität auf. Die Lebensqualität war positiv korreliert mit einem jüngeren Alter (< 40 Jahre), einem hohen präoperativen KPS (≥ 90) und einer kompletten Resektion des Tumors. Dieser Zusammenhang konnte erstmals nachgewiesen werden. Die Erfassung der Lebensqualität mit Hilfe des FACT-Fragebogens ist mit wenig Aufwand durchführbar. Der Einfluss therapie-resistenter Anfälle auf die Lebensqualität wird bisher nicht adäquat erfasst; Modifikationen zu diesem Problembereich sind erforderlich. Mit zunehmendem Einsatz des FACT-Br in prospektiven Studien wird die Lebensqualität als therapeutisches Kriterium an Bedeutung gewinnen.

6. Literaturverzeichnis

1. Angelini L., Broggi G., Riva D., Solero L. C. :
A case of Lennox - Gastaut syndrome successfully treated by removal of a parietotemporal astrocytoma.
Epilepsia 20 : 665-669, 1979.
2. Arseni C. and Maretsis M. :
Focal epileptic seizures ipsilateral to the tumour.
Acta Neurochir Wien 49 : 47-60, 1979.
3. Awad I. A., Rosenfeld J., Ahl J., Hahn J. F., Lüders H. :
Intractable epilepsy and structural lesions of the brain : Mapping, resection strategies, and seizure outcome.
Epilepsia 32 : 179-186, 1991.
4. Bauman G., Lote K., Larson D., Stalpers L., Leighton C., Fisher B., Wara W., MacDonald D., Stitt L., Cairncross J. G. :
Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma : a recursive partitioning analysis.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 45 : 923-929, 1999.
5. Berger M. S., Deliganis A. V., Dobbins J., Keles G. E. :
The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas [see comments].
Cancer 74 : 1784-1791, 1994.
6. Bernstein M., Guha A. :
Biopsy of low-grade astrocytomas [letter].
J Neurosurg 80 : 776-777, 1994.

7. Bloom H. J. :
Intracranial tumors: response and resistance to therapeutic endeavors, 1970-1980.
Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8 : 1083-1113, 1982.
8. Blume W. T., Girvin J. P., Kaufmann J. C. :
Childhood brain tumors presenting as chronic uncontrolled focal seizure disorders.
Ann Neurol 12 : 538-541, 1982.
9. Boarini D. J., Beck D. W., Van Gilder J. C. :
Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas.
Neurosurgery 16 : 290-292, 1985.
10. Botez M. I., Brossard L. :
Epilepsia partialis continua with well-delimited subcortical frontal tumor.
Epilepsia 15 : 39-43, 1974.
11. Brady M. J., Cella D. F., Mo F., Bonomi A. E., Tulsky D. S., Lloyd S. R., Deasy S.,
Cobleigh M., Shiimoto G. :
Reliability and Validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast
Quality-of-Life Instrument.
Journal of Clinical Oncology 15 : 974-986, 1997.
12. Britton J. W., Cascino G. D., Sharbrough F. W., Kelly P. J. :
Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical
treatment.
Epilepsia 35 : 1130-1135, 1994.
13. Bult J. R., Hunink M. G. M., Tsevat J., Weinstein M. C. :
Heterogeneity in the relationship between the time tradeoff and Short Form-36 for
HIV-infected and primary care patients.
Med Care 33 : 523-532, 1998.

14. Cascino G. D. :
Epilepsy and brain tumors: implications for treatment.
Epilepsia 31 Suppl 3 : S37-S44, 1990.
15. Cascino G. D., Kelly P. J., Hirschorn K. A., Marsh W. R., Sharbrough F. W. :
Stereotactic resection of intra-axial cerebral lesions in partial epilepsy.
Mayo Clin Proc 65 : 1053-1060, 1990.
16. Cascino G. D., Kelly P. J., Sharbrough F. W., Hulihan J. F., Hirschorn K. A.,
Trenerry M. R. :
Long-term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy : Predictive
factors and electroencephalographic results.
Epilepsia 33 : 639-644, 1992.
17. Cella D. F., McCain N. L., Peterman A. H., Mo F., Wolen D. :
Development and validation of the Functional Assessment of Human
Immunodeficiency Virus Infection (FAHI) quality of life instrument.
Qual. Life. Res. 5 : 450-463, 1996.
18. Cella D. :
The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale : A New
Tool for the Assessment of Outcomes in Cancer Anemia and Fatigue.
Seminars in Hematology 34 : 13-19, 1997.
19. Cella D. :
Factors Influencing Quality of Life in Cancer Patients : Anemia and Fatigue.
Seminars in Oncology 25 : 43-46, 1998.
20. Dijkers M. :
Measuring quality of life: methodological issues.
Am. J Phys. Med Rehabil. 78 : 286-300, 1999.

21. Dohrmann G. J., Farwell J. R., Flannery J. T. :
Oligodendrogliomas in children.
Surg. Neurol 10 : 21-25, 1978.
22. Drake J., Hoffman H. J., Kobayashi J., Hwang P., Becker L. E. :
Surgical management of children with temporal lobe epilepsy and mass lesions.
Neurosurgery 21 : 792-797, 1987.
23. Esper P., Mo F., Chodak G., Sinner M., Cella D., Pienta K. J. :
Measuring Quality of Life in Men with Prostate Cancer using the Functional
Assessment of Cancer Therapy - Prostate Instrument.
Urology 50 : 920-928, 1997.
24. Farewell J. R., Stuntz J. T. :
Frontoparietal astrocytoma causing absence seizures and bilaterally synchronous
epileptiform discharges.
Epilepsia 25 : 695-698, 1984.
25. Fazekas J. T. :
Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy.
Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2 : 661-666, 1977.
26. Firsching R., Tieben R., Schröder R., Stützer R. :
Long-term prognosis of low grade astrocytoma.
Zentralbl Neurochir 55 : 10-15, 1994.
27. Fried I., Kim J. H., Spencer D. D. :
Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures : A distinct
clinicopathological group.
Neurosurgery 34 : 815-824, 1994.

28. Garcia D. M., Fulling K. H., Marks J. E. :
The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum.
Cancer 55 : 919-927, 1985.
29. Gill T. M., Feinstein A. R. :
A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements.
JAMA 272 : 619-626, 1994.
30. Ginsberg L. E., Fuller G. N., Hashmi M., Leeds N. E., Schomer D. F. :
The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults : histopathological evaluation of a series.
Surg Neurol 49 : 436-440, 1998.
31. Giovagnoli A. R., Tamburini M., Boiardi A. :
Quality of life in brain tumor patients.
J Neurooncol. 30 : 71-80, 1996.
32. Guha-Thakurta N., Damek D., Pollack C., Hochberg F. H. :
Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma : response to therapy and quality of life of patients.
J Neurooncol 43 : 259-268, 1999.
33. Heiskanen O. :
Intracranial tumors of children.
Childs. Brain 3 : 69-78, 1977.
34. Hirsch J. F., Sainte Rose C., Pierre Kahn A., Pfister A., Hoppe Hirschi E. :
Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children.
J Neurosurg 70 : 568-572, 1989.

35. Hütter B.-O. :
Sozialmedizinische Auswirkungen neuroonkologischer Erkrankungen.
Neuroonkologie, edited by Uwe Schlegel und Manfred Westphal, New York:
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1998, p. 408-420.
36. Hütter B.-O., Gilsbach J. M. :
The Impact of Initial Life Quality on the Prognosis of the Survival Time in Patients
with Malignant Brain Tumors.
Neuropsychology in Neurosurgery, Psychiatry and Neurology, edited by Dr. phil.
Dipl.-Psych. Bernd-Otto Hütter, Prof. Dr. med. Joachim-Michael Gilsbach Aachen:
Verlag der Augustinus Buchhandlung, 1997, p. 115-116.
Proceedings of the First Aachen Conference December 12-14, 1997.
37. Hütter B.-O., Gilsbach J. M. :
Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Brain Damage : The
Aachen Life Quality Inventory (ALQI).
Neuropsychology in Neurosurgery, Psychiatry and Neurology, edited by Dr. phil.
Dipl.-Psych. Bernd-Otto Hütter, Prof. Dr. med. Joachim-Michael Gilsbach Aachen:
Verlag der Augustinus Buchhandlung, 1997, p. 99-103.
Proceedings of the First Aachen Conference December 12-14, 1997.
38. Irle E., Peper M., Wowra B., Kunze S. :
Mood changes after surgery for tumors of the cerebral cortex.
Arch Neurol 51 : 164-174, 1994.
39. Janny P., Cure H., Mohr M., Heldt N., Kwiatkowski F., Lemaire J. J., Plagne R.,
Rozan R. :
Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors
[see comments].
Cancer 73 : 1937-1945, 1994.

40. Jennett B. :
Epilepsy after head injury and intracranial surgery.
Epilepsy 1975.
2nd edn. Edited by Anthony Hopkins, Simon Shorvon and Gregory Cascino.
Published in 1995 by Chapman & Hall. ISBN 0412 54330 3.

41. Jooma R., Yeh H. S., Privitera M. D., Gartner M. :
Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors
manifesting with complex partial seizures.
J Neurosurg 83 : 231-236, 1995.

42. Kalkanis S. N., Quinones-Hinojosa A., Buzney E., Ribaud H. J., Black P. McL. :
Quality of life following surgery for intracranial meningiomas at Brigham and
Women's Hospital : a study of 164 patients using a modification of the functional
assessment of cancer therapy-brain questionnaire.
Journal of Neuro-Oncology 48 : 233-241, 2000.

43. Van Kampen M., Engenhardt-Cabillic R., Debus J., Hess T., Schad L. R.,
Wannenmacher M. F. :
Low-grade astrocytoma : treatment with conventionally fractionated stereotactic
radiation therapy.
Radiology 201 : 275-278, 1996.

44. Kandil A., Khafaga Y., ElHusseiny G., Allam A., Jamshed A., Schultz H. :
Low-grade Astrocytoma.
Acta Oncologica 38 (8) : 1051-1056, 1999.

45. Karim A. B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E. H., Thomas D. G., Mascarenhas F., Horiot J. C., Parvinen L. M., Van Reijn M., Jager J. J., Fabrini M. G., Van Alphen A. M., Hamers H. P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., Van Glabbeke M. :
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 Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36 : 549-556, 1996.

46. Kiebert G. M., Curran D., Aaronson N. K., Bolla M., Menten J., Rutten E. H. J. M., Noordman E., Silvestre M. E., Pierart M., Karim A. B. M. F. :
Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult : results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844).
European Journal of Cancer 34 (12) : 1902-1909, 1998.

47. Kirckpatrick P. J., Honavar M., Janota I., Polkey C. E. :
Control of temporal lobe epilepsy following *en bloc* resection of low-grade tumors.
J Neurosurg 78 : 19-25, 1993.

48. Kleihues P., Cavenee Webster K. :
Pathology & Genetics of Tumours of the Nervous System.
International Agency for Research on Cancer, Lyon 2000.

49. Kondziolka D., Lunsford L. D., Martinez A. J. :
Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma.
J Neurosurg 79 : 533-536, 1993.

50. Kreth F. W., Warnke P. C., Ostertag C. B. :
[Interstitial radiosurgery of low grade glioma].
Der Nervenarzt 64 : 633-639, 1993.

51. Kreth F. W., Faist M., Rossner R., Volk B., Ostertag C.B. :
Supratentorial World Health Organization Grade 2 Astrocytomas and
Oligoastrocytomas.
A New Pattern of Prognostic Factors.
Cancer 79 : 370-379, 1997.
52. Laws E. R. Jr., Taylor W. F., Clifton M. B., Okazaki H. :
Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres.
J Neurosurg 61 : 665-673, 1984.
53. Lechtenberg R. :
The diagnosis and treatment of epilepsy.
New York, Macmillan : 58, 1985.
54. Lee T. K., Nakasu Y., Jeffree M. A., Molyneux A. J., Adams C. B. :
Indolent glioma: a cause of epilepsy.
Arch Dis. Child. 64 : 1666-1671, 1989.
55. Leibel S. A., Sheline G. E.
Radiation therapy for neoplasms of the brain.
J Neurosurg 66 : 1-22, 1987.
56. Leighton C., Fisher B., Bauman G., Depiero S., Stitt L., MacDonald D.,
Cairncross G. :
Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing
of radiation [see comments].
J Clin. Oncol. 15 : 1294-1301, 1997.
57. Loiseau H., Bousquet P., Rivel J., Vital C., Kantor G., Rougier A., Dartigues J. F.,
Cohadon F. :
[Supra-tentorial low-grade astrocytomas in adults. Prognostic factors and therapeutic
indications. Apropos of a series of 141 patients].
Neurochirurgie 41 : 38-50, 1995.

58. Loiseau H., Dartigues J. F., Cohadon F. :
Low-grade astrocytomas: prognosis factors and elements of management.
Surg. Neurol 44 : 224-227, 1995.
59. Lote K., Egeland T., Hager B., Stenwig B., Skullerud K., Berg Johnsen J., Storm Mathisen I., Hirschberg H. :
Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients.
J Clin. Oncol. 15 : 3129-3140, 1997.
60. Lüders H. O., Awad I. :
Chapter 7, Conceptual Considerations.
Epilepsy Surgery, Raven Press, Ltd., New York, 1991.
61. Lunsford L. D., Somaza S., Kondziolka D., Flickinger J. C. :
Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma.
J Neurosurg 82 : 523-529, 1995.
62. McCormack B. M., Miller D. C., Budzilovich G. N., Voorhees G. J., Ransohoff J. :
Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults; 1977-1988.
Neurosurgery 31 : 636-642, 1992.
63. Medbery C. A., Straus K. L., Steinberg S. M., Cotelingam J. D., Fisher W. S. :
Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables.
Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15 : 837-841, 1988.
64. Mercuri S., Russo A., Palma L. :
Hemispheric supratentorial astrocytomas in children. Long-term results in 29 cases.
J Neurosurg 55 : 170-173, 1981.
65. Morris H. H., Estes M. L., Gilmore R., Van Ness P. C., Barnett G. H., Turnbull J. :
Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor.
Epilepsia 34 : 1038-1043, 1993.

66. Müller W., Afra D., Schröder R. :
Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas.
Acta Neurochir Wien 37 : 75-91, 1977.
67. Nakamura M., Konishi N., Tsunoda S., Nakase H., Tsuzuki T., Aoki H., Sakitani H., Inui T., Sakaki T. :
Analysis of Prognostic and Survival Factors Related to Treatment of Low-Grade Astrocytomas in Adults.
Oncology 58 : 108-116, 2000.
68. Nicolato A., Gerosa M. A., Fina P., Iuzzolino P., Giorgiutti F., Bricolo A. :
Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas :
a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients.
Surg Neurol 44 : 208-223, 1995.
69. Noachtar S., Rosenow F., Arnold S., Baumgartner C., Ebner A., Hamer H., Holthausen H., Meencke H.-J., Müller A., Sahamoto A. C., Steinhoff B. J., Tuxhorn I., Werhahn K. J., Winkler P. A., Lüders H. O. :
Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle.
Der Nervenarzt 69 : 117-126, 1998.
70. North C. A., North R. B., Epstein J. A., Piantadosi S., Wharam M. D. :
Low-grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy.
Cancer 66 : 6-14, 1990.
71. Ostertag Ch. B. :
Leitlinien in der Diagnostik und Therapie der hirneigenen Tumoren.
Nervenheilkunde 14 : 175-179, 1995.

72. Packer R. J., Sutton L. N., Patel K. M., Puhaima A. C., Schiff S., Weinstein S. R., Gaillard W. D., Conry J. A., Schut L. :
Seizure control following tumor surgery for childhood cortical low-grade gliomas.
J Neurosurg 80 : 998-1003, 1994.

73. Paillas J., Combalbert A., Pellet W., Naquet R., Bureau M., Leman V.G. :
[Epileptogenic cerebral tumors in subjects over 55 years of age].
Neurochirurgie 15 : 165-172, 1969.

74. Paillas J. E. :
A review of 2,413 tumours operated over a 30-year period.
J Neuroradiol 18 : 79-106, 1991.

75. Pascual-Castroviejo I., López Martín V., García Blázquez M., Gutierrez Molina M., Garceller F. :
24-Year preoperative evolution of a temporal astrocytoma.
Child's Nerv Syst 12 : 417-420, 1996.

76. Peraud A., Ansari H., Bise K., Reulen H.-J. :
Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II.
Acta Neurochir Wien 140 : 1213-1222, 1998.

77. Perez-Cruet M. J., Adelman L., Anderson M., Roth P. A., Ritter A. M., Saris S. C. :
CT-guided stereotactic biopsy of nonenhancing brain lesions.
Stereotact Funct Neurosurg 61 : 105-117, 1993.

78. Philippon J. H., Clemenceau S. H., Fauchon F. H., Foncin J. F. :
Supratentorial low-grade astrocytomas in adults.
Neurosurgery 32 : 554-559, 1993.

79. Piepmeier J., Christopher S., Spencer D., Byrne T., Kim J., Knisel J. P., Lacy J., Tsukerman L., Makuch R. :
Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas.
Neurosurgery 38 : 872-878, 1996.
80. Piepmeier J. M. :
Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres.
J Neurosurg 67 : 177-181, 1987.
81. Pilcher W. H., Silbergeld D. L., Berger M. S., Ojemann G. A. :
Intraoperative electrocorticography during tumor resection : Impact on seizure outcome in patients with gangliogliomas.
J Neurosurg 78 : 891-902, 1993.
82. Rasmussen T. :
Surgery of epilepsy associated with brain tumors.
Adv Neurol 8 : 227-239, 1975.
83. Recht L. D., Lew R., Smith T. W. :
Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe ? [see comments].
Ann Neurol 31 : 431-436, 1992.
84. Reedy D. P., Bay J. W., Hahn J. F. :
Role of radiation therapy in the treatment of cerebral oligodendroglioma: an analysis of 57 cases and a literature review.
Neurosurgery 13 : 499-503, 1983.
85. Revicki D. A. et al. :
Change in clinical status, Health status, and health utility outcomes in HIV-infected patients.
Med Care 33 : AS 173-AS 182, 1995.

86. Rogers L. R., Morris H. H., Lupica K. :
Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy.
Neurology 43 : 1599-1601, 1993.
87. Sayk J., Kmietzyk H. J. :
[Survival period of patients with gliomata or glioblastomata under anti-convulsive therapy (author's transl.)].
Der Nervenarzt 52 : 611-615, 1981.
88. Scerrati M., Roselli R., Iacoangeli M., Pompucci A., Rossi G. F. :
Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 61 : 291-296, 1996.
89. Scerrati M., Montemaggi P., Iacoangeli M., Roselli R., Rossi G. F. :
Interstitial brachytherapy for low-grade cerebral gliomas : analysis of results in a series of 36 cases.
Acta Neurochirurgica 131 : 97-105, 1994.
90. Schuurman P. R., Troost D., Verbeeten B. Jr., Bosch D. A. :
5-year survival and clinical prognostic factors in progressive supratentorial diffuse "low-grade" astrocytoma: a retrospective analysis of 46 cases.
Acta Neurochir Wien 139 : 2-7, 1997.
91. Shafqat S., Hedley-Whyte E. T., Henson J. W. :
Age dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma.
Neurology 52 : 867-869, 1999.
92. Shaw E. G., Scheithauer B. W., Gilbertson D. T., Nichols D. A., Laws E. R., Earle J. D., Daumas Duport C., O'Fallon J. R., Dinapoli R. P. :
Postoperative radiotherapy of supratentorial low-grade gliomas.
Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 : 663-668, 1989.

93. Shaw E. G., Scheithauer B. W., O'Fallon J. R. :
Management of supratentorial low-grade gliomas.
Oncology. Huntingt. 7 : 97-104, 107, 1993.
94. Sheline G. E. :
Radiation therapy of brain tumors.
Cancer 39 : 873-881, 1977.
95. Shibamoto Y., Kitakabu Y., Takahashi M., Yamashita J., Oda Y., Kikuchi H.,
Abe M. :
Supratentorial Low-Grade Astrocytoma-Correlation of Computed Tomography
Findings with Effect of Radiation Therapy and Prognostic Variables.
Cancer 72 : No 1, 1993.
96. Smith D. F., Hutton J. L., Sandemann D., Foy P. M., Shaw M. D., Williams I. R.,
Chadwick D. W. :
The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome
of medical and surgical management [see comments].
J Neurol Neurosurg Psychiatry 54 : 915-920, 1991.
97. Soffietti R., Chio A., Giordana M. T., Vasario E., Schiffer D. :
Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult.
Neurosurgery 24 : 686-92, 1989.
98. Spencer D. D., Spencer S. S., Mattson R. H., Williamson P. D. :
Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy.
Neurology 34 : 432-436, 1984.
99. Sprangers M. A. G., Aaronson N. K. :
The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life
of patients with chronic disease : a review.
J Clin Epidemiol 45 : 743-760, 1992.

100. Steiger H. J., Markwalder R. V., Seiler R. W., Ebeling U., 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 and 1988.
Acta Neurochir Wien 106 : 99-105, 1990.

101. Stephens R. J., Hopwood P., Girling D. J., Machin D. :
Randomised trials with quality of life endpoints : are doctor's ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings ?
Qual Life Res 6 : 225-236, 1997.

102. Suárez J. C., Sfaello Z. M., Guerrero A., Viano J. C. :
Epilepsy and brain tumors in infancy and adolescence.
Childs. Nerv. Syst. 2 : 169-174, 1986.

103. Taphoorn M. J., Heimans J. J., Snoek F. J., Lindeboom J., Oosterink B., Wolbers J. G., Karim A. B. :
Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 : 372-376, 1992.

104. Taphoorn M. J., Schiphorst A. K., Snoek F. J., Lindeboom J., Wolbers J. G., Karim A. B., Huijgens P. C., Heimans J. J. :
Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy [see comments].
Ann Neurol 36 : 48-54, 1994.

105. Troidl H. :
Quality of life : definition, conceptualization and implications-a surgeon's view.
Theoretical Surgery 6 : 138-142, 1991.

106. Vecht J. V. :
Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 56 : 1259-1264, 1993.

107. Van Veelen M. L. C., Avezaat C. J. J., Kros J. M., Van Putten W., Vecht Ch. :
Supratentorial low grade astrocytoma : prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 64 : 581-587, 1998.
108. Vertosick F. T. Jr., Selker R. G., Arena V. C. :
Survival of patients with well - differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography.
Neurosurgery 28 : 496-501, 1991.
109. Villemure J. G., De Tribolet N. :
Epilepsy in patients with central nervous system tumors.
Curr. Opin. Neurol 9 : 424-428, 1996.
110. Weingart J., Olivi A., Brem H. :
Supratentorial low-grade astrocytomas in adults.
Neurosurgery Quarterly 1 : 141-159, 1991.
111. Weitzner M. A., Meyers C. A., Gelke C. K., Byrne K. S., Cella D. F., Levin V. A. :
The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale. Development of a brain subscale and revalidation of the general version (FACT-G) in patients with primary brain tumors.
Cancer 75 : 1151-1161, 1995.
112. Whitton A. C., Bloom H. J. :
Low grade glioma of the cerebral hemispheres in adults: a retrospective analysis of 88 cases.
Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18 : 783-786, 1990.
113. Wilden J. N., Kelley P. J. :
CT computerized stereotactic biopsy for low density CT lesions presenting with epilepsy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 50 : 1302-1305, 1987.

114. Zentner J., Hufnagel A., Wolf H. K., Ostertun B., Behrens E., Campos M. G., Elger C. E., Wiestler O. D., Schramm J. :
Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy.
Neurosurgery 41 : 378-386, 1997.

7. Danksagung

Mein Dank gilt

meinem Doktorvater Herrn Privatdozenten Dr. med. Peter A. Winkler, der die Idee hatte, den prognostischen Wert der Epilepsie und der Lebensqualität bei Patienten mit niedergradigen Gliomen zu untersuchen, für seine hervorragende Betreuung,

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Reulen und Herrn Prof. Dr. med. Jürgen C. Tonn für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Neurochirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München,

Herrn Privatdozenten Dr. med. Friedrich W. Kreth für die hervorragende Unterstützung in der statistischen Auswertung und beim formalen Aufbau der Arbeit,

Frau Dr. med. Aurelia Peraud für die Planung und Gestaltung sämtlicher organisatorischer Fragen wie Erfassung der Patientendaten und Verarbeitung der gewonnenen Daten sowie für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Nachuntersuchung der Patienten,

Frau Privatdozentin Dr. med. Vera von Steinbüchel, Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Beratung bei der Auswahl des FACT - Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität,

den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Steuerstelle der Neurochirurgischen Poliklinik für ihre Kooperation bei der Einbestellung der Patienten zur Nachuntersuchung in der Poliklinik im März/April 1999.

8. Lebenslauf

Name : Mélanie Florence Daffner

Geburtsdatum : 25. Juni 1977

Geburtsort : Benediktbeuern

Familienstand : ledig

Eltern : Josef Daffner
Chantal Daffner, geb. Marger

Ausbildung : 1983-1987 : Grundschule, Benediktbeuern
1987-1996 : Gymnasium Bad Tölz
Juni 1996 : Allgemeine Hochschulreife

Studium : 1996-1998 : Medizinstudium an der LMU München
August 1998 : Ärztliche Vorprüfung
Oktober 1998 : Übertritt an die TU München
August 1999 : I. Staatsexamen
September 2001 : II. Staatsexamen
Oktober 2002 : III. Staatsexamen

Famulaturen : 5 Monate in der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Bad Tölz
1 Monat in der Neurochirurgie des Klinikums Großhadern
1 Monat in der Viszeralchirurgie des Klinikums Innenstadt der
LMU München
1 Monat im Rechtsmedizinischen Institut der LMU München

Praktisches Jahr : 2001-2002 im St. Elisabeth-Krankenhaus Straubing

I. Chirurgie

II. Urologie

III. Innere Medizin