

# Effekt der Strahlendosis am zentralen gustatorischen System auf die Blutzuckerregulation – eine retrospektive Analyse bei Glioblastom-Patienten

**Nadja Isabel Oszfolk**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung einer  
**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Marciana-Nona Duma

Die Dissertation wurde am 11.01.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

Betreuerin: Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mentorin: PD Dr. med. Marciana-Nona Duma

# Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>II.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>III.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Das Glioblastom.....	1
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Klinik.....	2
1.1.2	Diagnostik.....	3
1.1.3	Therapie.....	5
1.1.4	Prognose.....	8
1.2	Das gustatorische System.....	8
1.3	Der Blutzucker.....	9
1.3.1	Die Blutzuckerregulation.....	10
1.3.2	Blutzuckerdysregulationen.....	13
1.4	Dexamethason – ein Glukokortikoid.....	14
1.5	Hintergrund und Ziel der Dissertation.....	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1	Ethik.....	18
2.2	Auswahl des Patientenkollektivs.....	18
2.3	Datenerhebung.....	19
2.3.1	Befragung der Einwohnermeldeämter.....	20
2.4	Strahlentherapie.....	20
2.5	Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen.....	20
2.6	Methodik der Dosimetrie.....	24
2.7	Auswahl und Einteilung der Blutzuckerwerte.....	28
2.8	Steroidtherapie.....	28
2.9	Statistische Methoden.....	28

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
3.1	Patientencharakteristika .....	30
3.2	Tumorcharakteristika.....	32
3.3	Strahlentherapie.....	34
3.4	Dosen am zentralen gustatorischen System .....	35
3.5	Blutzuckerwerte .....	38
3.5.1	Blutzuckerentwicklung.....	40
3.6	Diabetische Vorerkrankung und antidiabetische Therapie.....	41
3.7	Steroidtherapie.....	43
3.8	Analyse des Effekts der Glioblastom-Therapie auf den Blutzucker.....	45
3.8.1	Analyse des Effekts der Strahlentherapie auf den Blutzucker.....	45
3.8.2	Analyse des Effekts der Dexamethason-Therapie auf den Blutzucker.....	53
3.9	Überlebenszeitanalyse und der Einfluss der Blutzuckerkontrolle.....	57
<b>4</b>	<b>Wissenschaftliche Diskussion</b> .....	<b>59</b>
4.1	Diskussion der Methoden.....	59
4.1.1	Patientenauswahl - Fallzahl und Selektionsbias .....	59
4.1.2	Studiendesign und Datenqualität.....	60
4.1.3	Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen.....	60
4.2	Diskussion der klinischen Ergebnisse .....	61
4.2.1	Blutzuckerwerte während der Strahlentherapie .....	61
4.2.2	Einfluss der Strahlentherapie auf den Blutzucker .....	62
4.2.3	Einfluss der Dexamethason-Therapie auf den Blutzucker .....	68
4.2.4	Gesamtüberleben und Einfluss des Blutzuckers.....	71
4.3	Ausblick und Limitationen .....	74
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>LXXVII</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>XCI</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>XCIII</b>

# I. Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolaevulinsäure
ALL	akute lymphatische Leukämie
ATP	Adenosintriphosphat
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale MRT
CPIR	Cephalic Phase of Insulin Release/Response
CTV	Clinical Target Volume
DEXA	Dexamethason
dl	Deziliter
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
Dmean	Strahlendosis, Durchschnittswert in [Gy]
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
ED	Einzeldosis
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
engl.	englisch
EQD2	Equivalent Dose in 2 Gy fraction
et al.	et alii/et aliae
FET	Fluorethyltyrosin
GBM	Glioblastoma multiforme
G-CIMP	glioma CpG island methylator phenotype
GD	Gesamtdosis
GE	glucose-excited
GFAP	glial fibrillary acidic protein, saures Gliafaserprotein
GI	glucose-inhibited
GLUT	Glukosetransporter Typ
GTR	Gross Total Resection
GTV	Gross Tumor Volume

<b>Gy</b> .....	<i>Gray, Einheit Strahlendosis</i>
<b>ICD-10</b> .....	<i>International Classification of Diseases, 10th Revision</i>
<b>IDH</b> .....	<i>Isocitrat-Dehydrogenase</i>
<b>IMRT</b> .....	<i>intensitätsmodulierte Strahlentherapie</i>
<b>JÜ</b> .....	<i>Jahres-Überlebensrate</i>
<b>KI</b> .....	<i>Karnofsky-Index</i>
<b>KI 95%</b> .....	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
<b>KIS</b> .....	<i>Krankenhausinformationssystem</i>
<b>KOF</b> .....	<i>Körperoberfläche</i>
<b>m</b> .....	<i>Meter</i>
<b>max.</b> .....	<i>maximal</i>
<b>mg</b> .....	<i>Milligramm</i>
<b>MGMT</b> .....	<i>Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase</i>
<b>MW</b> .....	<i>Mittelwert</i>
<b>n</b> .....	<i>Anzahl</i>
<b>N.</b> .....	<i>Nervus</i>
<b>Ncl.</b> .....	<i>Nucleus</i>
<b>NOS</b> .....	<i>not otherwise specified</i>
<b>Nr.</b> .....	<i>Nummer</i>
<b>NTS</b> .....	<i>Ncl. tractus solitarii und Tractus solitarius</i>
<b>NVPM</b> .....	<i>Ncl. ventralis posteromedialis</i>
<b>Ø</b> .....	<i>Durchschnitt</i>
<b>OAR</b> .....	<i>Organs at Risk</i>
<b>OP</b> .....	<i>Operation</i>
<b>OR</b> .....	<i>Odds Ratio</i>
<b>OS</b> .....	<i>Overall Survival</i>
<b>PACS</b> .....	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
<b>PDGFRA</b> .....	<i>platelet-derived growth factor receptor A</i>
<b>PET</b> .....	<i>Positronenemissionstomographie</i>
<b>POCT</b> .....	<i>Point-of-Care-Testing</i>
<b>PTV</b> .....	<i>Planning Target Volume</i>
<b>R<sup>2</sup></b> .....	<i>Bestimmtheitsmaß (Regressionsmodell)</i>
<b>Re-RT</b> .....	<i>wiederholte Strahlentherapie</i>
<b>ROI</b> .....	<i>Regions of Interest</i>
<b>RT</b> .....	<i>Radiotherapie/Strahlentherapie</i>
<b>SCLC</b> .....	<i>Small cellular lung cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom</i>
<b>SD</b> .....	<i>Standardabweichung</i>

**SDF** ..... *Standardfehler*  
**T1R2/3** ..... *Taste Receptor Type 1 Member 2/3*  
**TERT** ..... *Telomerase Reverse Transkriptase*  
**TMZ** ..... *Temozolomid*  
**Total GS** ..... *Summenstruktur zentrales gustatorisches System*  
**u.a.** ..... *unter anderem*  
**USA** ..... *United States of America*  
**VEGF** ..... *Vascular Endothelial Growth Factor*  
**VMAT** ..... *volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung*  
**vs.** ..... *versus*  
**WHO** ..... *World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation*  
**whrd** ..... *während*  
**z.B.** ..... *zum Beispiel*  
**ZNS** ..... *zentrales Nervensystem*

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zentrales gustatorisches System .....	9
Abbildung 2a) und b): Blutzuckerregulation .....	11
Abbildung 3: Auswahl des Patientenkollektivs .....	19
Abbildung 4: Lage des Nucleus ventralis posteromedialis, axiale Ansicht.....	22
Abbildung 5: Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen und Dosisverteilung .....	23
Abbildung 6: Dosis-Volumen-Histogramm ausgewählter Strukturen von Patient Nr. 20/34 ...	25
Abbildung 7: EQD2-Dmean - gustatorische Strukturen rechts und links .....	36
Abbildung 8: EQD2-Dmean - gustatorische Strukturen ipsi- und kontralateral .....	37
Abbildung 9: EQD2-Dmean - Total GS .....	37
Abbildung 10a) und b): Blutzuckeränderungen der Patienten .....	39
Abbildung 11: Blutzuckerwerte über 200 mg/dl bei Gelegenheitsmessung .....	43
Abbildung 12a) und b): lineare Regression.....	49
Abbildung 13: Dosimetrie am gesamten GS (VxGy) und prozentuale Änderung des maximalen BZ aller Patienten [%].....	51
Abbildung 14: Lineare Regression, V40Gy - Blutzucker .....	52
Abbildung 15: Ø Blutzucker während RT mit oder ohne DEXA bzw. DM2 .....	56
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse.....	58

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Gliome 2016 und 2021 .....	2
Tabelle 2: Konturierung der gustatorischen Strukturen - Bezeichnung und Konturierungsfarbe .....	21
Tabelle 3: Übersicht Patientenkollektiv .....	31
Tabelle 4: Karnofsky-Index .....	32
Tabelle 5: Tumorcharakteristika .....	33
Tabelle 6: IDH1/2-Mutationsstatus .....	33
Tabelle 7: Tumorlokalisation .....	34
Tabelle 8: Übersicht Blutzuckerwerte .....	38
Tabelle 9: Hyperglykämien .....	40
Tabelle 10: Gruppierung - Trend der durchschnittlichen Blutzuckerwerte vor vs. während RT .....	41
Tabelle 11: Diabetes mellitus Typ 2 im Patientenkollektiv .....	42
Tabelle 12: Übersicht Steroidtherapie .....	44
Tabelle 13: Dexamethason-Medikation .....	45
Tabelle 14: Gruppierung A und B - Anzahl der Fraktionen .....	46
Tabelle 15: Dmean der GS-Strukturen im Gruppenvergleich A und B .....	48
Tabelle 16: lineare Regression, DEXA - Blutzucker .....	50
Tabelle 17: Analyse des Effekts einer DEXA-Therapie auf den Blutzucker .....	53
Tabelle 18: DEXA-Therapie und DM2 .....	54
Tabelle 19: Ø Blutzucker während RT mit oder ohne DEXA bzw. DM2 .....	55
Tabelle 20: DEXA/DM2 - Paarweise-Vergleich .....	56
Tabelle 21: Literaturvergleich zum Überleben .....	72
Tabelle 22: Bestrahlungsschemata .....	XCI

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Glioblastom

Das Glioblastom („Glioblastoma multiforme“, GBM) ist mit einem Anteil von 54,0% der häufigste primär maligne Hirntumor (Dolecek et al. 2012). Es zählt zur Gruppe der Gliome und entsteht aus neuroepithelialen Vorläuferzellen.

In der 2021 aktualisierten fünften Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) für Gehirn- und Rückenmarkstumoren (WHO CNS5) kam es im Vergleich zur davor geltenden WHO-Klassifikation von 2016 zu einigen Änderungen. Damals wie heute untergliedern sich Gliome in histologische und molekulargenetische Subtypen, sowie hinsichtlich ihrer Prognose in vier Grade (2016: Grad I-IV in römischen Ziffern, 2021: Grad 1-4 in arabischen Ziffern). Gliome ersten Grades wachsen langsam und können kurativ reseziert werden. Gliome zweiten Grades unterscheiden sich von den Gliomen dritten Grades in einer langsameren Wachstumsgeschwindigkeit und einer damit verbundenen besseren Prognose nach Resektion (mediane Überlebenszeit unter Therapie: elf vs. neun Jahre). Gliome dritten Grades können aufgrund des diffusen Wachstums nicht mehr vollständig reseziert werden und benötigen eine adjuvante Radiochemotherapie. Gliome vierten Grades zeichnen sich durch ihr noch schnelleres, infiltratives Wachstum und die damit verbundene infauste Prognose aus (mediane Überlebenszeit unter Therapie: 10 bis 15 Monate) und benötigen zur Behandlung ebenfalls eine Resektion mit anschließender Radiochemotherapie.

Das Glioblastom zählte zuvor unabhängig seines Mutationsstatus der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) zu den Grad IV Gliomen. Seit 2021 ist dem Glioblastom des IDH-Wildtyps weiterhin der Grad 4 zugewiesen. Gliome mit IDH-Mutation fallen nun unter die Bezeichnung IDH-mutierte Astrozytome, welche den Grad 2-4 einnehmen können (Tabelle 1) (Louis et al. 2007; Louis et al. 2016; Louis et al. 2021).

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Gliome 2016 und 2021**

Jahr		WHO-Grading
2016	Glioblastom - Glioblastom, IDH-Wildtyp Riesenzellglioblastom Gliosarkom epitheloides Glioblastom - Glioblastom, IDH-Mutant - Glioblastom, NOS <sup>1</sup>	Grad IV
2021	Astrozytom, IDH-Mutant  Glioblastom, IDH-Wildtyp	Grad 2-4  Grad 4

<sup>1</sup>NOS = not otherwise specified (dt. nicht anderweitig spezifiziert)

### 1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Klinik

**Epidemiologie.** In Europa beträgt die Inzidenz von Glioblastomen ca. 3,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Verhältnis 1,3:1) (Ohgaki und Kleihues 2005). Das mediane Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre (Dolecek et al. 2012).

**Ätiologie.** Glioblastome entstehen schrittweise aufgrund von Kumulation genetischer Alterationen durch endogene und exogene Faktoren. Als gesicherter Risikofaktor gilt die ionisierende Strahlung. Ein weiterer Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Gliom haben ein erhöhtes Risiko, selbst an einem Gliom zu erkranken (Malmer et al. 1999; Goodenberger und Jenkins 2012). Auch das Vorhandensein von bestimmten genetischen Krankheiten (Neurofibromatose, Lynch- oder Li-Fraumeni-Syndrom) erhöht das Erkrankungsrisiko (Hottinger und Khakoo 2009). Ob Radiofrequenzstrahlung von Mobiltelefonen karzinogen ist, konnte bisher nicht einstimmig nachgewiesen werden (Bondy et al. 2008; Baan et al. 2011; Benson et al. 2013; Yang et al. 2017).

**Pathogenese.** Durch die genetischen Veränderungen kommt es zur malignen Entartung der Astrozyten. Die Tumorzellen teilen sich schnell und unkontrolliert und wachsen invasiv ins

gesunde Hirngewebe ein. Durch Tumormediatoren, wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (engl. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), kommt es zur Neubildung von Blutgefäßen, um die stoffwechselaktiven malignen Zellen adäquat mit Nährstoffen zu versorgen. Durch den Tumor und die neuen pathologischen Gefäße ohne intakte Blut-Hirn-Schranke bildet sich ein vasogenes peritumoröses Ödem (Berkman et al. 1993). Eine extrakranielle Metastasierung ist nicht üblich (Omuro und DeAngelis 2013).

**Klinik.** Aufgrund des knöchernen Schädels resultiert aus der pathologischen Volumenzunahme durch Gewebsvermehrung und Ödembildung eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit Hirndrucksymptomatik. Hierzu zählen neurologische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzänderungen. Weitere typische Symptome sind epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite, wie z.B. sensomotorische Störungen. Seltener sind Persönlichkeitsveränderungen. Durch den raschen Krankheitsfortschritt ist der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose kurz und beträgt durchschnittlich drei Monate (Omuro und DeAngelis 2013).

### 1.1.2 Diagnostik

**Bildgebung.** In der kranialen Computertomographie (cCT) als Akutdiagnostikum lässt sich die inhomogene, dichte Tumormasse nur unscharf vom übrigen Hirngewebe abgrenzen. Oft ist sie von einem Ödem umgeben. Bei Kontrastmittelinjektion kommt es typischerweise zu girlandenförmigen Anreicherungen am Tumorrand. Obligat ist die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT). Sie zeigt die soliden, zystischen und nekrotischen Anteile des Tumors, Einblutungen und das perifokale Ödem – es präsentiert sich in der T2-Sequenz hyperintens. Differentialdiagnostisch sind ein Abszess oder ein primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS) z.B. durch eine Liquordiagnostik abzugrenzen. In der Angiographie ist das Vorhandensein pathologischer Gefäße zu erkennen. Die Positronenemissionstomographie (PET) mit Aminosäure-Tracern (z.B. Fluorethyltyrosin, FET) lässt eine für Tumoren typische Erhöhung des Metabolismus erkennen. Außerdem kann sie bei der Therapieplanung sowie bei der Wahl des Ortes für die stereotaktischen Biopsie helfen, welche zur histologischen Sicherung und Biomarkeranalyse angeschlossen wird (Wick et al. 2016).

**Lokalisation.** Glioblastome bilden sich hauptsächlich supratentoriell in der weißen Substanz beider Großhirnhälften, können aber auch in die Hirnrinde einwachsen. Wächst der Tumor über den Balken ins kontralaterale Marklager, wird dieser „Schmetterlingsgliom“ genannt.

Seltener kommen Glioblastome im Thalamus, im Kleinhirn oder im Hirnstamm vor. Auch eine multifokale Ausbreitung ist möglich (Wick et al. 2016).

**Histopathologie und Molekularpathologie.** Makroskopisch erscheint das Glioblastom durch die Nekrosen und Einblutungen inhomogen rot-gelblich, daher der Namenszusatz „multiforme“, was „vielfältig“ bedeutet. Histologisch handelt es sich beim Glioblastom um maligne entartete Astrozyten-Vorläuferzellen mit diffusem, infiltrierendem Wachstum in das umgebende gesunde Hirngewebe. Typisch ist das Vorhandensein von Nekrosen und/oder pathologischer mikrovaskulärer Proliferation und sehr hoher Mitoseaktivität.

Molekulargenetisch lassen sich Grad 4 Gliome in IDH-Wildtyp und IDH-Mutanten unterscheiden (Louis et al. 2016; Louis et al. 2021). Ca. 90% der Fälle entsprechen dem IDH-Wildtyp – dieser gilt als „de-novo-Glioblastom“ und entsteht neu aus hirneigenem Gewebe. Die anderen 10% mit Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen entwickeln sich aus geringergradigen Astrozytomen, bei welchen ebenfalls das IDH-Gen mutiert sein kann. Sie treten schon in jüngerem Alter auf (Ohgaki und Kleihues 2005). Das mutierte IDH-Protein produziert einen neuen „Onko-Metaboliten“ namens 2-Hydroxyglutarat, welcher eine Rolle im Vorgang der Methylierung bestimmter Gene spielt (glioma CpG island methylator phenotype, G-CIMP). Hieraus resultiert eine gesteigerte Aktivität einer Tyrosinkinase (platelet-derived growth factor receptor A, PDGFRA), was zu vermehrter Zellproliferation führt (Flavahan et al. 2016). Innerhalb der Gruppe der IDH-Mutanten existiert ein prognostisch günstiger Subtyp mit Kodeletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p) und des langen Arms von Chromosom 19 (19q) bei unbalancierter Translokation (Wick et al. 2016). Weitere bekannte Genomveränderungen in Glioblastomzellen sind die Mutationen im Gen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (engl. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), im Promoter der Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) und einigen anderen Genen (Louis et al. 2007; Louis et al. 2021). Die Methylierung des Promoters der Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) kann als prädiktiver Faktor bestimmt werden. MGMT ist ein Reparaturprotein der Desoxyribonukleinsäure (DNA), welches bei Promotermethylierung vermindert exprimiert wird. Eine verminderte Aktivität wirkt sich wiederum günstig auf die Empfindlichkeit des Tumorgewebes gegenüber Zytostatika aus (Hegi et al. 2005). Eine Abgrenzung zu Hirnmetastasen erfolgt durch den immunhistochemischen Nachweis von saurem Gliafaserprotein (GFAP) (Velasco et al. 1980).

### **1.1.3 Therapie**

Das Ziel der aktuellen Glioblastomtherapie ist eine möglichst beschwerdefreie Verlängerung des Überlebens. Die besten Ergebnisse in Studien erzielte die Kombination aus Operation, adjuvanter Radiochemotherapie und weiterführender Chemotherapie. Nach alleiniger Resektion beträgt die mediane Überlebenszeit circa sechs Monate. Eine anschließende Bestrahlung kann diese Zeit verdoppeln. Unter Hinzunahme des Zytostatikums Temozolomid (TMZ) ist nochmals eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf 14,6 Monate möglich (Stupp et al. 2005).

Zur Verbesserung der Lebensqualität werden neurologische Symptome meist supportiv mit Steroiden behandelt.

#### **1.1.3.1 Operation**

An erster Stelle steht die maximale operative Resektion des Tumors (engl. Gross Total Resection, GTR) bei minimaler Erzeugung neuer neurologischer Defizite. Die Tumorentfernung auf mikroskopischer Ebene gestaltet sich aufgrund des infiltrativen Wachstums der Glioblastomzellen schwierig. Hierbei kann die 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) helfen, die entarteten Zellen vom Normalgewebe zu unterscheiden: Intraoperativ leuchtet das Tumorgewebe unter fluoreszierendem Licht rot. Die Totalresektion ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Eine größtmögliche Resektion führt nachweislich zur Verlängerung der Überlebenszeit (Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008). Zusätzlich resultiert aus der Volumenreduktion postoperativ eine akute Besserung der neurologischen Symptomatik. Anschließend muss die Diagnose durch die histologische Aufarbeitung des Resektats bestätigt werden. Zur Senkung des Rezidivrisikos und zur Verlängerung des Überlebens ist eine adjuvante Therapie nötig.

#### **1.1.3.2 Strahlentherapie**

Circa sechs Wochen nach der Operation wird mit der perkutanen Strahlentherapie (RT) begonnen. Bei einer konventionellen Fraktionierung wird mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 bis 2,0 Gray [Gy] pro Tag an fünf Tagen der Woche über ca. sechs Wochen hinweg bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 60,0 Gy bestrahlt (Stupp et al. 2005). Patienten über 65 Jahre können mit hypofraktioniertem Schema mit Einzeldosen von ca. 2,67 Gy in 15 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 40,0 Gy bestrahlt werden (Perry et al. 2017).

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich im Bereich der Glioblastomtherapie aus der ehemaligen Ganzhirnbestrahlung die partielle Hirnbestrahlung entwickelt, bei welcher der

Fokus auf dem Tumor und den angrenzenden Arealen mit erhöhtem Rezidivrisiko liegt. Neben der exakten, hochdosierten Strahlenapplikation an der Zielregion ist hierbei besonders die Schonung von strahlensensiblen Risikoorganen (engl. Organs at Risk, OAR) wie Hirnstamm, Nervus opticus, Chiasma opticum, Augen und Linsen sowie des restlichen gesunden Hirngewebes wichtig, um Nebenwirkungen zu minimieren. Zur partiellen Hirnbestrahlung sind unter anderem die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder die volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) geeignet, um komplex geformte Zielvolumina zu erfassen. Akute Nebenwirkungen bzw. Toxizitäten kranialer Bestrahlung sind Hautveränderungen wie Erytheme oder Alopezie, Fatigue sowie Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen aufgrund vermehrter intrakranieller Ödembildung. Strahlenbedingt kommt es durch die Zellschädigung zur Ausbildung eines zytotoxischen Hirnödems mit intrazellulärer Wassereinlagerung und durch weitere Destruktion der Blut-Hirn-Schranke zur Zunahme des vasogenen Hirnödems (Li et al. 2003; Lawrence et al. 2010; Schiller et al. 2017; Stöver und Feyer 2018b). Zu den Langzeitnebenwirkungen zählen unter anderem die strahleninduzierte optische Neuropathie mit schmerzlosem Sehkraftverlust sowie der Verlust von Hirnsubstanz mit eventueller Entwicklung kognitiver Defizite (Swennen et al. 2004; Mayo et al. 2010a).

Nach der Konturierungsguideline von Niyazi et al. werden zur Bestrahlungsplanung und Festlegung der Zielvolumina ein cMRT mit Kontrastmittel, welches aufgrund des schnellen Tumorwachstums nicht älter als zwei Wochen sein sollte, und ein Planungs-cCT von Vertex bis zur Unterkante des dritten Zervikalwirbels mit einer Schichtdicke von ein bis drei Millimetern fusioniert (Niyazi et al. 2016). Handelt es sich um einen operablen Tumor, wird die postoperative Bildgebung herangezogen. Die Konturierung des Gross Tumor Volume (GTV) umfasst die Resektionshöhle zusammen mit den randständigen, in der T1-Sequenz Kontrastmittel anreichernden Tumoranteilen. Diese von postoperativen Läsionen und Gefäßveränderungen zu unterscheiden, kann herausfordernd sein. Hier kann ein Vergleich von prä- und postoperativen Aufnahmen, speziell der diffusionsgewichteten Bilder (engl. Diffusion-Weighted Imaging, DWI), hilfreich sein. Bei sekundären Glioblastomen können Tumoranteile nicht-kontrastmittelaufnehmend sein. Hier besteht die Möglichkeit, die in den T2-FLAIR-Sequenzen hyperintensiven Areale zum GTV hinzuzunehmen. Das Clinical Target Volume (CTV) ist definiert als GTV mit Addition eines Sicherheitssaums. In diesem Bereich befinden sich potenziell mikroskopisch kleine Ausläufer des Tumors, aus denen sich später Lokalrezidive entwickeln können. Bezogen auf das GTV werden in alle Richtungen der möglichen Tumorausbreitung entlang der weißen Substanz 20 Millimeter addiert ( $CTV = GTV + 20 \text{ mm}$ ). Dieser Saum wird an anatomischen Grenzen, wie beispielweise dem Schädel (+ 0 mm) oder den Ventrikeln (+ 5 mm), reduziert. Zum CTV werden nochmals 3-5 Millimeter addiert, woraus sich letzten Endes das Planning Target Volume (PTV) ergibt ( $PTV = CTV + 3-$

5 mm). Diese zusätzlichen Millimeter sollen Lagerungsungenauigkeiten abpuffern. Bestrahlt wird in liegender Position mit dem Kopf in neutraler Stellung. Um die exakte Positionierung des Kopfes für jede Sitzung sicherzustellen, werden vor Beginn der Therapie individuelle Gesichtsmasken angefertigt, um die Patienten auf der Liege zu immobilisieren.

### **1.1.3.3 Chemotherapie**

Nachdem die alleinige Strahlentherapie lange Zeit üblich war, ist seit mehreren Jahren die kombinierte Radiochemotherapie beim Glioblastom der Therapiestandard. Als Substanz wird das oral verabreichbare Alkylanz Temozolomid verwendet. Die Dosierung während der Bestrahlung beträgt täglich 75 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche [mg/qm KOF] vom ersten bis zum letzten Sitzungstag. Die Chemotherapie wird vier Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie für weitere sechs Zyklen (jeweils an 5 von 28 Tagen) in einer höheren Dosierung von 150-200 mg/qm KOF fortgeführt. Durch Hinzunahme der Chemotherapie zur Bestrahlung konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden: die 2-Jahres-Überlebensrate (2-JÜ) steigerte sich von 11% auf 27% (Stupp et al. 2005; Stupp et al. 2009). Auch ältere Patienten über 65 Jahre profitieren von dieser Therapiekombination (Perry et al. 2017).

### **1.1.3.4 Supportivtherapie**

Eine gefürchtete Nebenwirkung der Chemotherapie ist die Myelosuppression und bedingt eine regelmäßige Kontrolle des (Differential-)Blutbilds. Eine Lymphozytopenie macht Patienten anfälliger für opportunistische Infektionen wie die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und erfordert eine wöchentliche Prophylaxe mit Cotrimoxazol. Gegen Übelkeit und Erbrechen wirken Antiemetika wie Ondansetron.

Bei der Entwicklung von Hirndruck bedingt durch den Tumor oder die Tumorthherapie, insbesondere der Strahlentherapie, wird zur supportiven Behandlung das hochpotente Glukokortikoid Dexamethason eingesetzt, da es unter anderem antiödematös wirkt (Roth et al. 2010; Omuro und DeAngelis 2013; Palombi et al. 2018). Die durch die Strahlung zusätzlich geschädigte Blut-Hirn-Schranke kann durch den Einsatz von Dexamethason stabilisiert werden (Rovit und Hagan 1968). Der genaue Wirkmechanismus wird im Kapitel 1.4 erläutert. Dexamethason kann akut als Bolus intravenös injiziert werden oder oral verabreicht werden. Eine tägliche Dosis beträgt in der Regel bis zu 4 bis 8 mg, in akuten Fällen ist eine höhere Dosierungen bis 16 mg möglich (Stöver und Feyer 2018a). Einen Applikationsstandard gibt es nicht. Zur Minimierung der Nebenwirkungen werden eine regelmäßige Bedarfsüberprüfung und eine schnellstmöglich ausschleichende Dosisreduktion angestrebt.

### **1.1.4 Prognose**

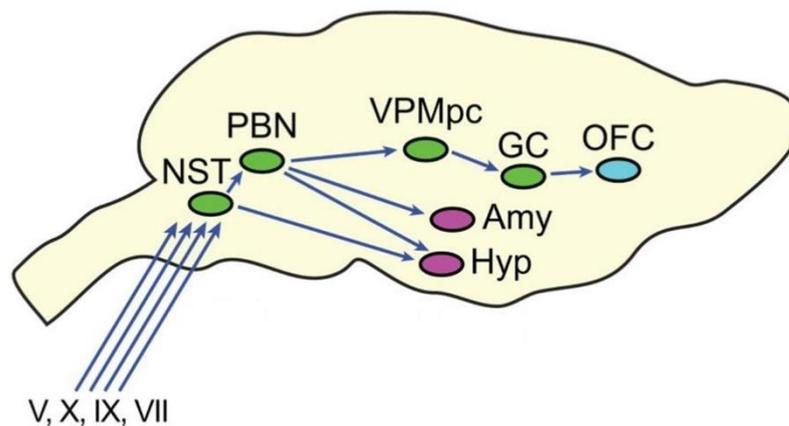
Die mediane Überlebenszeit beim Glioblastoms beträgt ohne Behandlung nur wenige Wochen bis Monate, bei adäquater Therapie ca. 10 bis 15 Monate (Stupp et al. 2005; Athanassiou et al. 2005; Louis et al. 2007). Trotz maximaler Therapie beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate ca. 11 bis 27%, die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 5 bis 10%, denn es kommt fast immer zur Ausbildung eines Rezidivs mit fortschreitender neurologischer Symptomatik (Stupp et al. 2009; Dolecek et al. 2012; Omuro und DeAngelis 2013). Die Prognose hängt von mehreren Kriterien ab. Beispiele hierfür sind: Alter bei Diagnosestellung, allgemeiner Gesundheitszustand, Blutzuckereinstellung, Tumorlokalisierung und -größe, OP-Resektionsausmaß und die immer wichtiger werdenden molekularen Marker (McGirt et al. 2008). Unter maximaler Therapie haben Patienten mit IDH-mutierten Tumoren, insbesondere die mit 1p/19q-Kodeletion, eine bessere Prognose (mediane Überlebenszeit ca. 30 Monate) als Patienten mit Tumor vom IDH-Wildtyp (mediane Überlebenszeit ca. 15 Monate) (Yan et al. 2009; Louis et al. 2016). Sind die MGMT-Promoter hypermethyliert, verbessert sich die Prognose insbesondere beim IDH-Wildtyp signifikant gegenüber fehlender Methylierung, da bei Ausfall des DNA-Reparaturproteins die Zytostatika besser wirken können (Hegi et al. 2005; Krex et al. 2007).

## **1.2 Das gustatorische System**

Der Geschmackssinn ist einer der fünf Sinne des Menschen. Die neuronalen Strukturen der Wahrnehmung und Verarbeitung der Geschmacksinformationen lassen sich anatomisch in ein peripheres, extrakranielles System und ein zentrales, intrakranielles System unterteilen. Peripher binden süße, salzige, saure, bittere und umami schmeckende Moleküle an Geschmacksrezeptoren auf den Geschmacksknospen, welche in den Papillen der Zunge, des weichen Gaumens, des Pharynx und der Epiglottis platziert sind. Diese Informationen werden über die viszeroafferente Fasern der drei Hirnnerven N. facialis (VII.), N. glossopharyngeus (IX.) und N. vagus (X.) übermittelt. Die vorderen zwei Drittel der Zunge werden über die Chorda tympani des N. facialis innerviert, das hintere Drittel der Zunge und der seitliche Gaumen über den N. glossopharyngeus und die Epiglottis sowie der Pharynx über den N. vagus. Die Geschmacksfasern der Hirnnerven bilden im zentralen Nervensystem gebündelt den Tractus solitarius und münden im Ncl. tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata. Zur Geschmackswahrnehmung verlaufen von dort aus Fasern zum ipsi- und kontralateralen Ncl. ventralis posteromedialis des Thalamus (NVPM). Von hier aus führen die Fasern zum einen in die Richtung des sensorischen Zungenbereichs des Gyrus postcentralis, zum anderen zum frontalen Operculum und der anterioren Insula. Die letzteren beiden bilden gemeinsam den

sogenannten „primären gustatorischen Cortex“. Extrathalamische Bahnen führen zum Ncl. dorsalis nervi vagi, zum Hypothalamus und zur Amygdala und sind zuständig für das Auslösen von oromotorischen und viszeralen Reflexen sowie für die geschmacksgebundene Gedächtnis- und Emotionsentwicklung (Abbildung 1) (Williams und Warwick 1975; Carleton et al. 2010; Meng et al. 2015; Vincis und Fontanini 2019).

**Abbildung 1: Zentrales gustatorisches System**



**Beschreibung:** V: N. trigeminus; VII: N. facialis; IX: N. glossopharyngeus; X: N. vagus; NST: Ncl. tractus solitarii; PBN: Ncl. parabrachialis; VPMpc: Ncl. ventralis posteromedialis; GC: gustatorischer Cortex; OFC: orbitofrontaler Cortex; Amy: Amygdala; Hyp: Hypothalamus (Carleton et al. 2010).

### 1.3 Der Blutzucker

Die Glukose als Kohlenhydrat ist der wichtigste Energielieferant des menschlichen Körpers. Durch den Abbau der Glukose über die Glykolyse, den Citratzyklus und die Atmungskette entsteht Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP), die biochemische Energiewährung. Insbesondere das Gehirn ist stark auf diese Art der Energiegewinnung angewiesen und verbraucht täglich einen Großteil davon. Diverse Enzyme können andere Kohlenhydrate wie Mannose, Fruktose und Galaktose oder Proteine und Fette durch deren Modifikation in die Energiegewinnung einspeisen. Zur optimalen Funktion der Organe sollte der intravasale Blutzuckerspiegel eine bestimmte Konzentration weder unter- noch überschreiten (Rassow et al. 2016). Die Untergrenze liegt bei ca. 60 mg/dl. Die Obergrenze ist schwieriger zu definieren, da der Blutzuckerwert physiologischerweise nach Nahrungsaufnahme erhöht ist. Nüchtern

sollte er unter 100 mg/dl liegen, zwei Stunden postprandial unter 140 mg/dl (Petersmann et al. 2018).

### 1.3.1 Die Blutzuckerregulation

Um den Blutzuckerspiegel im optimalen Bereich zu halten und große Schwankungen zu vermeiden, besitzt der Körper Mechanismen, den Blutzucker (BZ) zu heben oder zu senken. Das einzige und damit wichtigste Hormon zur Senkung des Blutzuckers ist das Insulin. Das Peptidhormon wird in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet und besitzt eine anabole Wirkung. Um die intravasale Blutzuckerkonzentration zu senken, kommt es innerhalb von Minuten insulinabhängig über Glukosetransporter GLUT-4 zur Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen. Das Insulin aktiviert die Glykolyse, die Glykogensynthese und die Proteinbiosynthese und hemmt unter anderem die Glukoneogenese, den Glykogenabbau und die  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren.

Der Impuls zur Insulinsekretion aus den Vesikeln des Pankreas ist ein Blutzuckeranstieg. Dieser kann von den  $\beta$ -Zellen selbst registriert werden. Die Glukose in den pankreatischen Gefäßen wird insulinunabhängig über die Transporter GLUT-1, -2 und -3 ins Pankreas aufgenommen und unter ATP-Bildung verstoffwechselt. Das führt wiederum über einen ATP-abhängigen Kalium-Kanal zur Depolarisation der Zelle, zur Öffnung eines spannungsabhängigen Calciumkanals mit Calciumeinstrom und zur Exozytose der insulingefüllten Vesikel (Rassow et al. 2016).

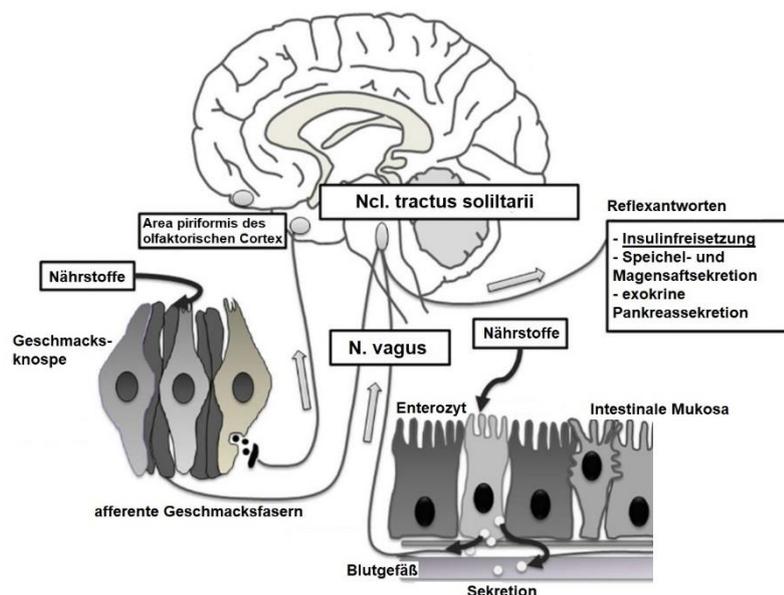
Zusätzlich sind die Langerhans-Inseln im Pankreas vom vegetativen Nervensystem innerviert, dessen Stimulation ebenfalls zur Hormonsekretion führt. Die Insulinausschüttung wird durch den Parasympathikus aktiviert und den Sympathikus gehemmt. Bezüglich Glukagon verhält es sich umgekehrt (Ahrén et al. 1986; Lacey et al. 1991; Brunicardi et al. 1995). Die parasymphathischen Efferenzen erreichen die  $\beta$ -Zellen über den N. vagus. Sie haben ihren Ursprung im Ncl. dorsalis nervi vagi im Hirnstamm. Aktiviert werden die Efferenzen durch verschiedene autonome neuronale Kreisläufe bei Glukoseaufnahme (Marty et al. 2007). Als Folge wird Insulin sezerniert und der Blutzuckerspiegel gesenkt.

Einer dieser autonomen Mechanismen nennt sich „Cephalic Phase of Insulin Release/Response“ (CPIR). Die Wahrnehmung von Nahrung in der Mundhöhle durch Geschmacks-, Geruchs- und Tastsinn führt zur raschen Insulinausschüttung noch bevor der Glukosespiegel im Blut ansteigt (Parra-Covarrubias et al. 1971; Bruce et al. 1987; Teff et al.

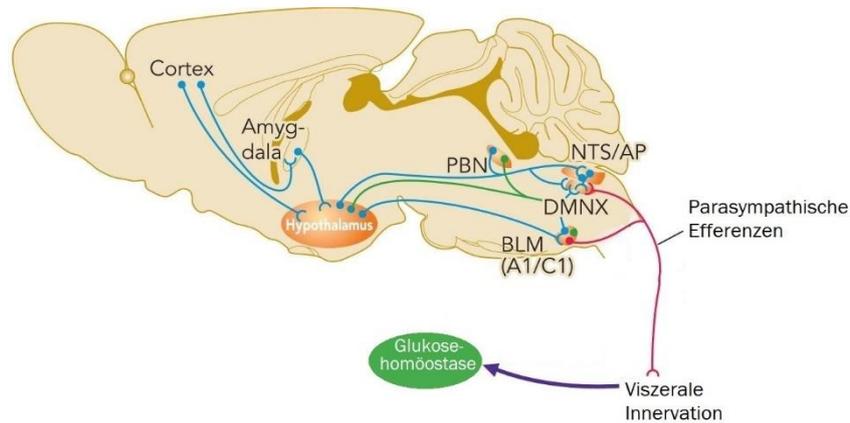
1993). Dass der Geschmackssinn Einfluss auf die Blutzuckerhomöostase hat, zeigt folgender Sachverhalt: Bei Nagetieren kann der autonome Reflex der CPIR allein beim Geschmack von Süßem ausgelöst werden, ungeachtet, ob es sich um ein Kohlenhydrat wie Glukose, Saccharose und Maltose handelt oder um den synthetischen Süßstoff Saccharin. Der Geschmack von salzigen, sauren, bitteren und umami Proben löst keine CPIR aus (Tonosaki et al. 2007; Glendinning et al. 2018). Zentralnervös werden die sensorischen Geschmacksafferenzen im gustatorischen System verarbeitet: Sie werden über den Ncl. tractus solitarii zum Hypothalamus geleitet, dort modelliert und zum Ncl. dorsalis nervi vagi verschaltet (Berthoud et al. 1981; Berthoud und Powley 1990; Kohno 2017). Von dort aus verlassen die parasympathischen Efferenzen das Gehirn in die Peripherie in Richtung des Pankreas und stimulieren dort die endokrine Sekretion (Abbildung 2a und b). Ein bis vier Minuten nach der sensorischen Reizung steigt die Insulinkonzentration in der peripheren Blutbahn (Steffens 1976; Ahrén 2000). Wird die Mundhöhle und somit der Geschmackssinn umgangen und Glukose direkt in den Magen appliziert, bleibt die CPIR mit der raschen Insulinsekretion aus – die Insulinkonzentration steigt erst verzögert zusammen mit der Glukose im Blut an (Glendinning et al. 2018).

**Abbildung 2a) und b): Blutzuckerregulation**

a) (San Gabriel 2015)



**b) (Marty et al. 2007)**



**Beschreibung:** NTS: Ncl. tractus solitarius; AP: Area postrema; DMNX: Ncl. dorsalis nervi vagi; PBN: Ncl. parabrachialis; BLM: basolaterale Medulla.

Nach Ingestion von Nahrung wird die Änderung des Blutzuckerspiegels von speziellen peripheren und zentralen glukose-sensitiven Neuronen detektiert und eine autonome Gegenregulation initiiert. In der Peripherie befinden sich diese beispielsweise im Darm und in der Pfortader. Bei ansteigenden Glukosekonzentrationen in der Pfortader werden glukose-sensible afferente Fasern des N. vagus gereizt, die ebenfalls zum Ncl. tractus solitarii und zum Hypothalamus ziehen, um eine Insulinsekretion zu bewirken (Shimizu et al. 1983; Adachi et al. 1984; Thorens und Larsen 2004). Die zentralen glukose-sensitiven Neurone sind im gesamten ZNS vertreten, sitzen jedoch hauptsächlich im Hirnstamm, speziell im Ncl. tractus solitarii und Ncl. dorsalis nervi vagi, im Hypothalamus sowie in der Amygdala (Ashford et al. 1990; Balfour et al. 2006; Thorens 2012). Es lassen sich zwei Arten von glukose-sensitiven Neuronen unterscheiden: Glukose-erregende (engl. glucose-excited, GE) Neurone erhöhen ihre elektrische Feuerrate beim Anstieg der extrazellulären Blutzuckerkonzentration und der periphere Blutzuckerspiegel fällt ab (Ono et al. 1983). Glukose-inhibierende (engl. glucose-inhibited, GI) Neurone werden durch den Abfall des Zuckerspiegels aktiviert und verursachen eine periphere Glukagon-Sekretion zur Anhebung der Blutzuckerkonzentration (Song und Routh 2005; Marty et al. 2007; Lamy et al. 2014).

Des Weiteren nachweislich beteiligt an den autonomen Signalwegen zur Regulation des Glukose- und Energiehaushalts sind Neurone im Ncl. tractus solitarii und im Hypothalamus mit Geschmacksrezeptoren für den süßen Geschmack (T1R2/3), wie sie auf den Geschmacksknospen der Zunge zu finden sind. (Lemon und Margolskee 2009; Ren et al. 2009).

## **1.3.2 Blutzuckerdysregulationen**

### **1.3.2.1 Hypoglykämie**

Fällt der Glukosewert unter ca. 60 mg/dl, bezeichnet man das als Hypoglykämie. Ursächlich dafür sind unter anderem Nahrungskarenz, schwere körperliche Arbeit oder eine Überdosierung mit Insulin. Bei einer Hypoglykämie kommt es zur Aktivierung des Sympathikus und zur Glukagonsekretion, um Glukosereserven zu mobilisieren (Lacey et al. 1991). Klinisch äußert sich die Ausschüttung von Adrenalin in adrenergen Symptomen wie Tremor, Tachykardie, Schwitzen, Unruhe und Heißhunger. Fällt der Blutzucker weiter ab, folgen die neuroglykopenen Symptome durch den Glukosemangel im Gehirn. Dazu zählen Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen bis hin zum lebensbedrohlichen hypoglykämischen Koma (Kittah und Vella 2017).

### **1.3.2.2 Hyperglykämie**

Bei einer Hyperglykämie ab Konzentrationen von ca. 180 mg/dl wird die Rückresorptionsschwelle für Glukose in der Niere überschritten und es kommt durch osmotische Diurese zur Glukosurie. Symptome sind Polyurie, Durstgefühl mit Polydipsie, Übelkeit und Erbrechen. Ist die Hyperglykämie über mehrere Tage persistent, führt der Flüssigkeitsverlust zur Exsikkose mit Verwirrtheit bis hin zum hyperosmolaren Koma. Bei langfristig latent erhöhten Werten, die symptomlos sein können, kommt es durch das intravasal erhöhte Glukoseangebot zur Glykierung von Proteinen und deren Ablagerung in den großen und kleinen Gefäßen. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Endorganschäden wie Retino-, Neuro- und Nephropathie sind die Folgen der Mikro- und Makroangiopathien (Rassow et al. 2016).

Die Ursachen für Hyperglykämien sind vielfältig. Kurzfristig kann es durch körperlichen Stress wie schwere Krankheit, Infektionen, Polytraumata oder postoperativ nach großen Eingriffen zu erhöhten Blutzuckerwerten kommen (Dungan et al. 2009). Medikamente können den Stoffwechsel ebenso beeinflussen. Dazu zählen unter anderem Thiaziddiuretika und Glukokortikoide (Kwon und Hermayer 2013; Zhang und Zhao 2016). Eine weitere wichtige Ursache ist die Insulinmangelerkrankung Diabetes mellitus. Am häufigsten ist der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2). Dabei besteht ein relativer Insulinmangel mit Entwicklung einer erhöhten peripheren Insulinresistenz aufgrund chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel. Beim Diabetes mellitus Typ 1 steht der absolute Insulinmangel durch die autoimmune Zerstörung der  $\beta$ -Zellen im Fokus. Diese Zuckerverwertungsstörung führt ohne Therapie zu einer speziellen

hyperglykämien Komplikation: dem ketoazidotischen Koma (Rassow et al. 2016; Petersmann et al. 2018).

## **1.4 Dexamethason – ein Glukokortikoid**

Dexamethason (DEXA) ist ein synthetisches, langwirkendes Glukokortikoid ohne nennenswerte mineralkortikoide Wirkung und mit einer Wirkstärke dreißigmal stärker als das körpereigene Hydrocortison. Es kann sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. Die Cushing-Schwelle bei längerer Einnahme beträgt ca. 1,5 mg täglich. Dexamethason wirkt antiinflammatorisch und antiödematös und wird unter anderem zur Therapie des Hirnödems verwendet. Bei Glioblastom-Patienten kommt es während der Strahlentherapie zum Einsatz, um neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Übelkeit und sensomotorische Defizite zu reduzieren (Palombi et al. 2018). Beim Glioblastom kann es durch Arrosion der zerebralen Gefäße, Produktion von VEGF und der Neubildung von pathologischen Gefäßen zu Unterbrechungen der Blut-Hirn-Schranke kommen, wodurch sich ein vasogenes Hirnödem bildet und der intrakranielle Druck steigt. Der zellschädigende Effekt der Strahlentherapie aggraviert diese Schrankenstörung.

Hier kann Dexamethason helfen, die Blut-Hirn-Schranke zu stabilisieren. Es beeinflusst die Genexpression unterschiedlicher Zelltypen, die am Aufbau bzw. der Destruktion dieser Barriere beteiligt sind. Bindet Dexamethason an den intrazellulären Glukokortikoidrezeptor, führt das in Glioblastomzellen zur Suppression der VEGF-Produktion und in Endothelzellen zur vermehrten Expression von Proteinen, welche Bausteine der Tight Junctions darstellen. Als Wichtigste sind hier Occludin und Claudin-5 zu nennen. Tight Junctions bilden die Diffusionsbarriere zwischen zwei benachbarten Endothelzellen. Sie verknüpfen die Zellmembranen eng miteinander, schließen somit den Zellzwischenraum und verhindern ein ungewolltes parazelluläres Diffundieren von Molekülen. In Astrozyten bewirkt Dexamethason eine vermehrte Expression von Angiopoietin-1, welches über weitere Stoffwechselwege ebenfalls die Bildung von Tight-Junction-Proteinen stimuliert und die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert (Berkman et al. 1993; Murayi und Chittiboina 2016).

Die Nebenwirkungen von Dexamethason sind typisch für die eines Glukokortikoids: Hypertension, Osteoporose, Stammfettsucht, Muskelatrophie, Wundheilungsstörungen, Hirsutismus, gastrointestinale Ulzera, Immunsuppression mit Lymphozytopenie und Hyperglykämien bis zur Entwicklung eines glukokortikoidinduzierten Diabetes mellitus (Diabetes mellitus Typ 3e) (Kwon und Hermayer 2013; Polderman et al. 2018). Der Effekt von

Glukokortikoiden auf die Blutzuckerregulation nach ihrer Bindung an den Glukokortikoidrezeptor ist komplex und nicht abschließend geklärt. Zum einen wird durch sie die Glukoneogenese aktiviert, zum anderen wird die periphere Insulinresistenz erhöht, ähnlich wie beim Diabetes mellitus Typ 2. Dies geschieht unter anderem durch die Unterdrückung des insulinabhängigen Einbaus von GLUT-4 in die Membran von Fett- und Muskelzellen (Perez et al. 2014). Die Häufigkeit des Auftretens und die Intensität der Nebenwirkungen sind zusammen mit der Therapiedauer und -dosis zunehmend.

## **1.5 Hintergrund und Ziel der Dissertation**

Im Vergleich zu anderen Organen, beispielsweise der Haut, weist das Gehirn eine geringe Strahlensensibilität auf. Doch ist es hohen Strahlendosen ausgesetzt, wie es bei der Strahlentherapie von Glioblastom-Patienten der Fall ist, können Gewebeschäden auftreten, die sich akut, früh-verzögert oder spät-verzögert entwickeln (Sheline et al. 1980). Akut schädigt die ionisierende Strahlung die Zellen direkt durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche der DNA oder indirekt durch die Ionisation von Wassermolekülen, woraus freie Radikale entstehen, welche wiederum die DNA schädigen (Karstens 2010). Daraus kann eine akute Strahlenenzephalopathie resultieren, wobei im Sinne des zytotoxischen Hirnödems Wasser in die Gehirnzellen eingelagert wird. Zu den Strahlenspätfolgen zählt die Strahlennekrose des Gehirns mit Demyelinisierung und Untergang von weißer Substanz, welche erst Monate bis Jahre nach Abschluss der Therapie in neurologischen Defiziten meist kognitiver Art in Erscheinung tritt (Crossen et al. 1994; Greene-Schloesser et al. 2013). Das Risiko für die Ausbildung von posttherapeutischen Schäden bzw. einer Strahlennekrose hängt von den Faktoren Gesamtstrahlendosis, Fraktionierung mit Einzeldosis und bestrahltem Volumen ab (Ruben et al. 2006). Es gibt unterschiedliche Angaben darüber, ab welcher Dosis, Fraktionierung oder Volumenbeteiligung mit einer zerebralen Strahlennekrose zu rechnen ist. Im MRT lassen sich ab einer applizierten Dosis von 24,0 Gy periventriculär unspezifische Veränderungen in der weißen Substanz nachweisen (Curnes et al. 1986). Marks et al. berichteten über histologisch bestätigte, Mikhael et al. über radiologisch mittels Computertomographie diagnostizierte zerebrale Nekrosen ab einer Dosis von 45,0 Gy bei einer Fraktionierung mit Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gy (Mikhael 1979; Marks et al. 1981). Sheline et al. beschrieben Nekrosen bei Gesamtdosen von 50,0 Gy und weniger, wenn diese hypofraktioniert appliziert wurden ( $ED \geq 2,5$  Gy), dahingegen sei die Wahrscheinlichkeit für Nekrosen bei konventioneller Fraktionierung der 50,0 Gy ( $ED$  1,8 - 2,0 Gy) sehr gering (Sheline et al. 1980). Emami et al. definierten die Inzidenz der zerebralen Strahlennekrose in Abhängigkeit von der Dosis und des bestrahlten Gehirnvolumens. Eine Inzidenz von 5% in

fünf Jahren nach Therapie ergab sich bei einer Bestrahlung mit 60,0 Gy von 1/3 des Gehirnvolumens oder mit 45,0 Gy von 3/3 des Gehirnvolumens (Emami et al. 1991).

Trotz den heutzutage angewandten hochpräzisen Bestrahlungstechniken lässt sich bei der perkutanen Strahlentherapie des Glioblastoms eine Mitbestrahlung des zerebralen Normalgewebes nicht vollständig vermeiden. Im PTV, welches die maximale Dosis trifft, befindet sich neben der Tumorphöhle ein Sicherheitssaum mit potenziell intakter Hirnmasse von bis zu 25 Millimetern. Auch in dieser kann es dosisabhängig zu DNA-Schäden, Zelluntergang und Funktionsverlust kommen (Corn et al. 1994; Lawrence et al. 2010).

Die Verschaltungspunkte der gustatorischen Nervenfasern und die der CPIR sind in den oben genannten umschriebenen Bereichen des Gehirns, im zentralen gustatorischen System, lokalisiert. Der Geschmack im Allgemeinen und die süße Geschmacksempfindung im Speziellen spielen eine Rolle bei der CPIR (Parra-Covarrubias et al. 1971; Berthoud et al. 1981; Bruce et al. 1987; Teff et al. 1993) und sind nachweislich an der Insulinsekretion beteiligt (Tonosaki et al. 2007; Glendinning et al. 2018).

Die Höhe des Blutzuckerspiegels und die Blutzuckerregulation spielen in Zuständen schwerer (Tumor-)Erkrankung eine bedeutende Rolle. Oft zeigt sich eine reaktive Änderung der Stoffwechsellage in Richtung des Anabolismus mit Hyperglykämie, bis hin zur hyperglykämischen Entgleisung. Es gibt viele Ursachen für diese Entgleisungen wie beispielsweise die hochmaligne Erkrankung an sich, der Zustand nach einer ausgedehnten OP, der Krankenhaus- oder Intensivaufenthalt, Steroidmedikation (Roth et al. 2010; Kwon und Hermayer 2013) oder ein neuronaler Schaden in den zentralen Schaltkreisen der Insulinsekretion (Mizock 1995; Dungan et al. 2009). Die Symptome einer ausgeprägten Hyperglykämie sind belastend, zusätzliche Medikation oder Ernährungsrestriktionen mindern die Lebensqualität und erhöhte Blutzuckerkonzentrationen gehen bei Glioblastom-Patienten mit einer Verkürzung der Überlebenszeit einher (McGirt et al. 2008; Mayer et al. 2014; Tieu et al. 2015; Adeberg et al. 2016; Barami et al. 2017). Tumorzellen verstoffwechseln gemäß Warburg-Effekt vornehmlich Glukose (Warburg et al. 1927; Warburg 1956), während sinkende Glukosespiegel zu höheren Apoptoseraten von Glioblastomzellen führen (Jelluma et al. 2006).

Bei der zerebralen Bestrahlung von Glioblastom-Patienten ist das neuronale Normalgewebe darin gefährdet, Schaden zu nehmen. Somit untersucht diese Arbeit folgende Hypothesen:

1. Glioblastom-Patienten haben während der Bestrahlung höhere Blutzuckerwerte als zuvor

2. Je höher die applizierte Dosis am zentralen gustatorischen System ist, desto insuffizienter wird die Blutzuckerregulation, was in höheren Blutzuckerwerten resultiert

Die Bedeutung des Blutzuckers für den Krankheitsverlauf und das Wohlbefinden der Patienten ist groß. Die Blutzuckerregulation ist komplex und es sollten alle Ursachen für Hyperglykämien verstanden werden. Bei einer Beteiligung des gustatorischen Systems an dieser Regulation sollten dessen Strukturen als Risikoorgane bei der Planung der zerebralen Strahlentherapie berücksichtigt und geschont werden. Da es aktuell keine Empfehlungen zum Blutzuckermanagement bei Glioblastom-Patienten während der Strahlentherapie gibt, soll die Arbeit dabei helfen, hierfür Standards zu entwerfen.

## 2 Material und Methoden

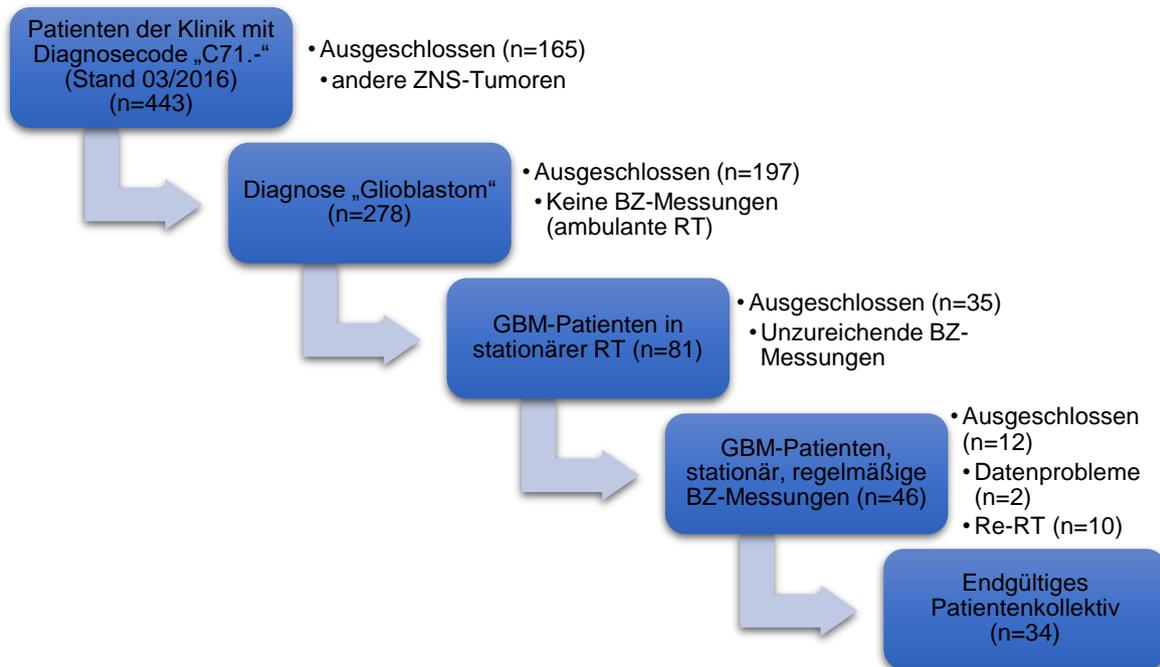
### 2.1 Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München freigegeben (Ethiknummer: 87/16S).

### 2.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Im Rahmen der für diese Doktorarbeit angelegten klinischen, retrospektiven Querschnittsstudie wurde zur Auswahl der geeigneten Patienten zunächst die Patientendatenbank der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar München auf dem Stand von März 2016 hinsichtlich des ICD-10 Diagnosecodes „C71.-“ (bösartige Neubildung des Gehirns) gefiltert (n=443, 100%). Hieraus wurden Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose „Glioblastom“ extrahiert (278/443, 62,8%). Hierunter fielen alle Glioblastome nach WHO-Grad IV ungeachtet ihres IDH-Mutationsstatus (IDH-Wildtyp, IDH-Mutant und IDH-Status unbekannt), da zum Zeitpunkt der Patientenauswahl die WHO-Klassifikation von 2016 galt. Da im ambulanten Therapie-Setting keine regelmäßigen, standardisierten Blutzuckermessungen bei Patienten ohne bekannte Blutzuckerstoffwechselstörung und Dexamethasontherapie durchgeführt werden, wurden zunächst Glioblastom-Patienten identifiziert, die zur Strahlentherapie stationär oder teilstationär in Behandlung waren (81/443, 18,2%). Die Gründe für einen stationären Aufenthalt waren ein schlechter Allgemeinzustand oder eine große Entfernung zwischen dem Wohnort und der Klinik. Bei den stationären Patienten war für 46 Patienten (46/443, 10,4%) die Mindestanzahl von drei Blutzuckermessungen zu nicht standardisierten Zeitpunkten während der Strahlentherapie vorhanden. In zwei Fällen (2/443, 0,5%) gab es Probleme bei der Erhebung der Patientendaten. Zehn der Patienten (10/443, 2,2%) erhielten eine wiederholte zerebrale Bestrahlung (Re-RT), da sie aufgrund eines vorausgegangenen Astrozytoms oder eines Glioblastom-Rezidivs eine erneute Strahlentherapie benötigten. Es konnten 34 Glioblastom-Patienten (34/443, 7,7%) mit vorliegenden Blutzuckerbestimmungen und erstmaliger Hirnbestrahlung in die Studie inkludiert werden. Der Vorgang zur Auswahl des Patientenkollektivs ist in der Abbildung 3 dargestellt.

**Abbildung 3: Auswahl des Patientenkollektivs**



## 2.3 Datenerhebung

Die 34 Patienten des Studienkollektivs wurden im Zeitraum von September 2010 bis Januar 2016 in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar München bestrahlt. Für diese Arbeit wurden die folgende Daten der 34 Patienten retrospektiv aus archivierten analogen oder aus den im SAP-basierten Krankenhausinformationssystem (KIS) (teil-)digitalisierten Patientenakten extrahiert und tabellarisch dokumentiert:

- Patientencharakteristika: Geschlecht, Alter, Erstdiagnosedatum, Todesdatum, Karnofsky-Index
- Tumorcharakteristika: Histopathologie, Molekularpathologie, Tumorlokalisierung
- Tumorthherapie: Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie
- Strahlentherapieparameter: Beginn-/Enddatum, Technik, Therapieschema, Gesamt-/Einzeldosis, Fraktionierung, Therapiepausen, Progress unter Therapie
- Laborchemische und klinische Daten zum Zuckerstoffwechsel: Blutzuckerwerte, diabetische Vorerkrankung, antidiabetische Therapie
- Steroidtherapie: Steroidart, Therapiedauer, durchschnittliche Dosis, kumulative Dosis

### **2.3.1 Befragung der Einwohnermeldeämter**

In den meisten Akten waren keine Informationen zum Verbleib oder Todesdatum der 34 Studienpatienten vorliegend. Die Einwohnermeldeämter der in Deutschland lebenden Patienten wurden postalisch kontaktiert, um Daten zu Wohnortwechsel, Überleben und Todeszeitpunkt zu ermitteln. Erstmals fand eine Kontaktaufnahme im Mai 2017 statt. Der Status der Patienten, die zu diesem ersten Befragungszeitpunkt noch am Leben waren, wurde ein weiteres Mal im September 2019 erhoben.

### **2.4 Strahlentherapie**

Zur Konturierung der Ziel- und Risikoorgane und für die Erstellung der Bestrahlungspläne wurde von den Ärzten und Physikern der Klinik das Therapieplanungsprogramm „Eclipse“ Treatment Planning System 13.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) verwendet. Das Patientenkollektiv umfasste ausschließlich Patienten, die erstmalig eine Bestrahlung des Gehirns erhielten, um das Vorhandensein von vorherigen strahlenbedingten Schädigungen des Gehirngewebes auszuschließen. Die Therapiesitzungen fanden in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie stets an Werktagen, sprich mit fünf Fraktionen pro Woche, statt. An Wochenenden und Feiertagen wurde die Therapie pausiert. Die Behandlungspläne und somit die Strahlentherapien aller 34 Studienpatienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung abgeschlossen.

### **2.5 Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen**

Die Planungs-CTs aller Studienpatienten inklusive therapierelevanter Konturierungen und individuell berechneter Bestrahlungspläne waren bereits im Programm „Eclipse“ vorliegend. Die CT-Schichtdicke betrug 2 mm. Eigens für den Zweck dieser Studie wurden im Nachhinein die cMRT-Aufnahmen der Patienten aufgrund der besseren Weichteilauflösung aus dem klinikinternen Bilderarchiv „PACS“ in das Planungsprogramm importiert und mit den Planungs-CTs fusioniert. Die verwendeten cMRTs entstanden ebenso wie die Planungs-CTs im Falle einer Operation postoperativ und zwingend vor Beginn der Strahlentherapie. Darin wurden im Anschluss die für diese Arbeit interessanten zentralen gustatorischen Strukturen als Regions of Interest (ROI) eingezeichnet. Tabelle 2 gibt Übersicht über die sieben zentralen gustatorischen Strukturen, welche in axialer Ansicht mit der Funktion „Brush“ konturiert wurden

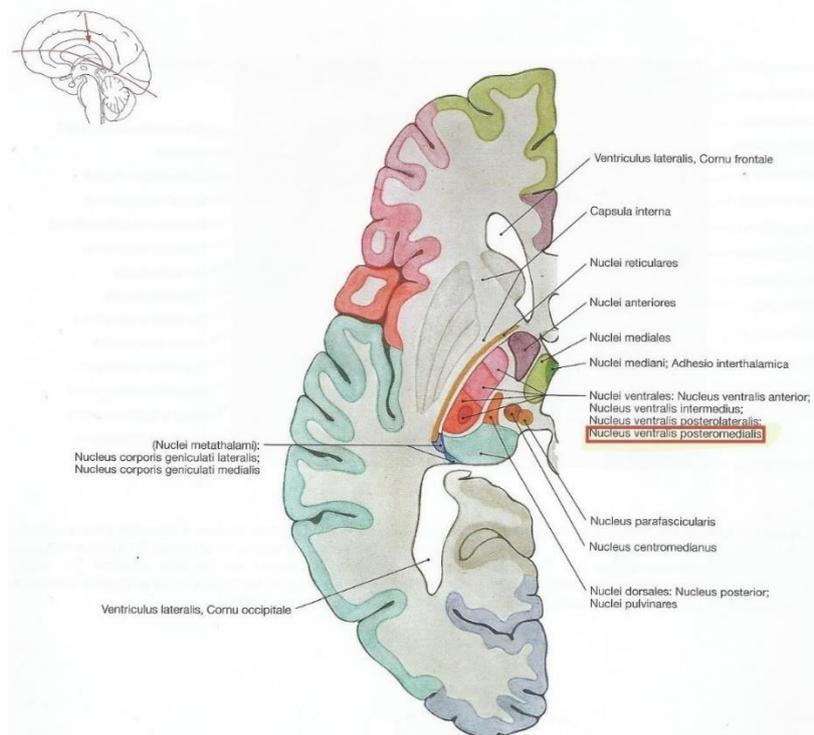
– jeweils mit der Ergänzung „re“ für rechts und „li“ für links, bezogen auf die Seite der Hirnhälfte sowie mit „ispsi“ für ipsilateral und „kontra“ für kontralateral, bezogen auf die Seite des Tumors.

**Tabelle 2: Konturierung der gustatorischen Strukturen - Bezeichnung und Konturierungsfarbe**

Nr.	Struktur	Strukturbezeichnung in Eclipse	Konturierungsfarbe	
			rechts	links
1	Ncl. tractus solitarii mit Tractus solitarius (NTS)	Tr_ncl_solita	hellblau	rot
2	Ncl. ventralis posteromedialis des Thalamus (NVPM)	Nvpm_thalami	weiß	gelb
3	Amygdala	Amygdala	hellgrün	braun
4	Hypothalamus	Hypothalamus	schwarz	dunkelgrün
5	sensorische Zungenregion des Gyrus postcentralis (Brodmann-Areal 3b)	Gy_post_Zu	eisblau	orange
6	anteriore Insula	Insula	pink	dunkelblau
7	frontales Operculum	Operculum	olivgrün	petrol

Lehrbücher der Anatomie und Neuroanatomie dienten hier als Quelle, um die entsprechenden Gehirnregionen in den radiologischen Bildern aufzufinden (Drenckhahn und Waschke 2008; Paulsen und Waschke 2010; Trepel 2017) (Abbildung 4). Zur Sicherstellung der korrekten Lokalisation und Begrenzung der geforderten Strukturen wurden die Konturierungen von der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Neuro-Kopf-Zentrums am Klinikum rechts der Isar München oberärztlich gegengeprüft.

**Abbildung 4: Lage des Nucleus ventralis posteromedialis, axiale Ansicht**

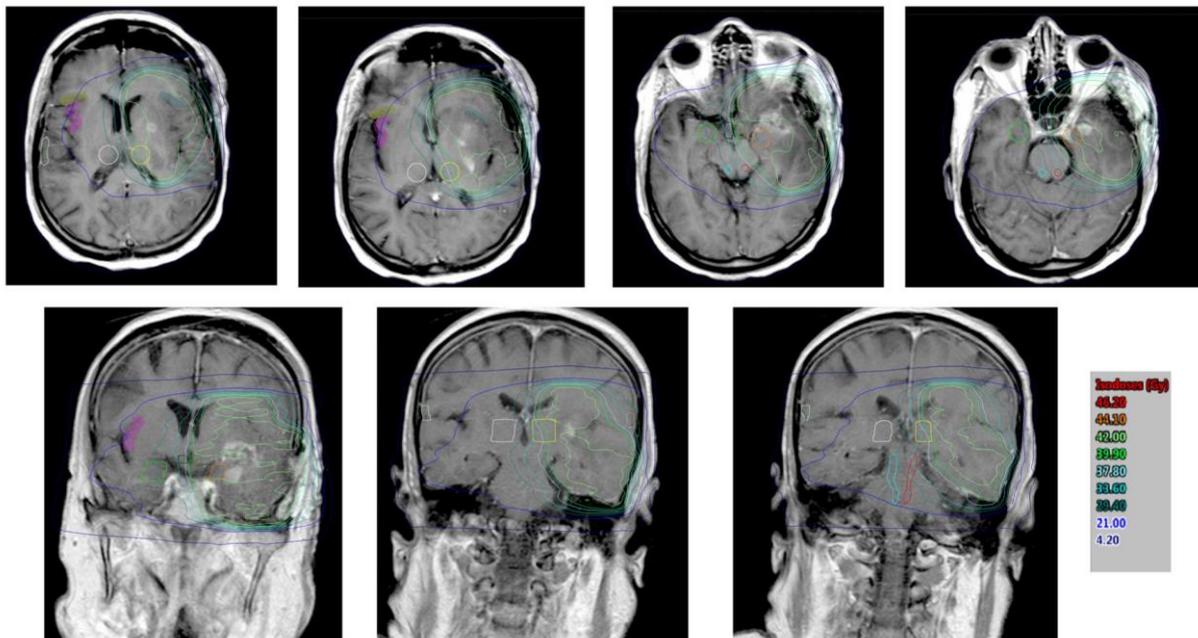


(Paulsen und Waschke 2010)

Der Ncl. tractus solitarii mit Tractus solitarius wurde von der Medulla oblongata bis zur kaudalen Pons über 14 Schichten mit einem runden Durchmesser von 4 mm und weitere elf Schichten mit einem Durchmesser von 5 mm eingezeichnet. Das Kerngebiet des Ncl. ventralis posteromedialis im okzipitalen Drittel des Thalamus wurde über neun Schichten und mit 13 mm messendem runden Durchmesser konturiert. Die Amygdala im Temporallappen wurde mit einem runden Durchmesser von 13 mm über sechs Schichten eingezeichnet, der Hypothalamus im Diencephalon in einer länglich-ovalen Form mit 5 mm Breite und 13 mm Länge über drei Schichten. Die sensorische Zungenregion des Gyrus postcentralis liegt im Parietallappen unmittelbar okzipital des Sulcus centralis. Sie ist im Bereich der Hirnrinde über fünf Schichten eingezeichnet worden mit einer Breite von 4 mm und einer Länge von 20 mm. Die anteriore Insula bezeichnet den frontalen Bereich der Inselrinde in der Tiefe des Sulcus lateralis. Auch hier wurde die Hirnrinde mit einer Breite von 4 mm über eine Länge von 25 mm und über eine Höhe von sechs Schichten eingezeichnet. Das frontale Operculum ist der Teil des Operculums im Frontallappen und wurde mit 4 mm Breite und 15 mm Länge über drei Schichten konturiert. Im Anschluss wurden durch Addition von einzelnen Strukturen folgende Summenstrukturen erstellt: „Total GS“ für das gesamte zentrale gustatorische System – hier

wurden alle 14 Strukturen addiert. Dann wurden separat die sieben rechten und die sieben linken Strukturen zum rechten („Gustat\_re“) und linken gustatorischen System („Gustat\_li“) vereint. Diese beiden Summenstrukturen wurden nochmals kopiert und entsprechend der Lokalisation des Tumors, ob rechts oder links gelegen, in „Gustat\_ipsi“ für die ipsilaterale und „Gustat\_kontra“ für die kontralaterale Seite umbenannt.

**Abbildung 5: Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen und Dosisverteilung**



**Beschreibung:** Ncl. tractus solitarii/Tractus solitarius (rechts: hellblau, links: rot); Thalamus (Ncl. ventralis posteromedialis) (rechts: weiß, links: gelb); Amygdala (rechts: hellgrün, links: braun); Hypothalamus (rechts: schwarz, links: dunkelgrün); sensorische Zungenregion (rechts: eisblau, links: orange); anteriore Insula (rechts: pink, links: dunkelblau); frontales Operculum (rechts: olivgrün, links: petrol).

War Hirngewebe der zu konturierenden Strukturen vom Tumor und dessen Ödem destruiert oder durch die Operation gänzlich entfernt worden, konnte die jeweilige Struktur nicht konturiert werden.

## **2.6 Methodik der Dosimetrie**

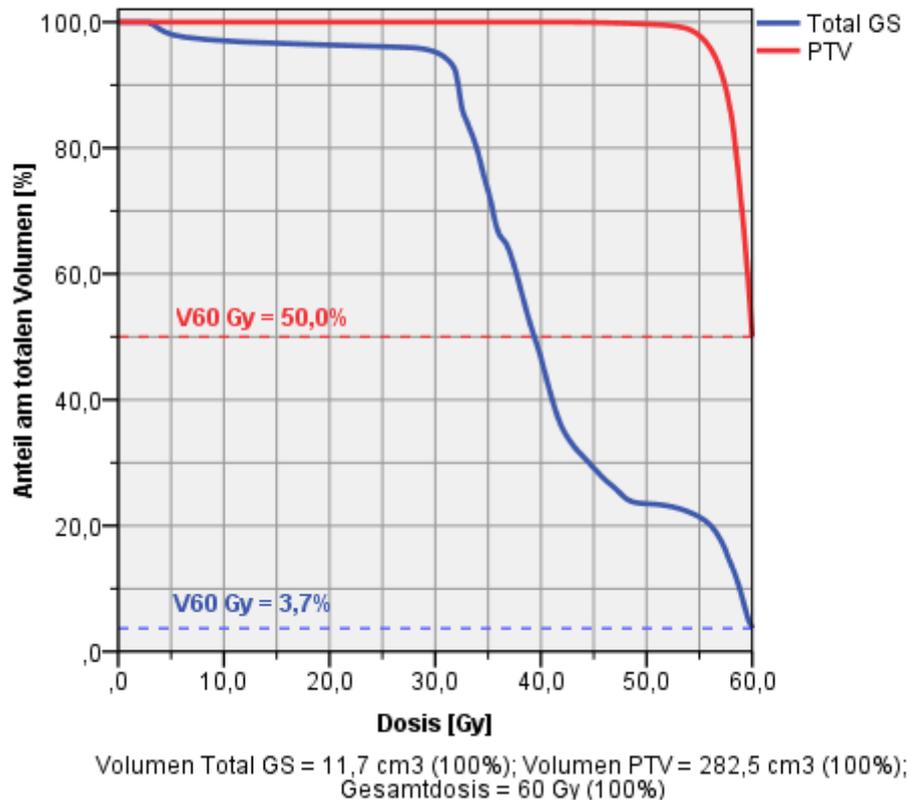
Im Anschluss an die Konturierung des zentralen gustatorischen Systems wurde die Strahlendosisbelastung dieser Strukturen, die durch die Strahlentherapie verursacht wurde, in Eigenarbeit quantifiziert.

Zur Dosimetrie wurde im Planungsprogramm der jeweilig ausgeführte Bestrahlungsplan des Patienten aufgerufen. Für jeden Patienten wurden aus diesem Plan die Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) in tabellarischer Form für die folgenden Strukturen gewonnen: die sieben einzelnen gustatorischen Strukturen (jeweils mit den Bezeichnungen rechts, links, ipsilateral und kontralateral), das gesamte zentrale gustatorische System („Total GS“) und die Summenstrukturen „Gustat\_ipsi“ und „Gustat\_kontra“.

Ein Dosis-Volumen-Histogramm ist eine Grafik, in der die applizierte Strahlendosis gegen das Volumen der konturierten Struktur aufgetragen wird. Die Dosis kann auf der X-Achse entweder als absolute Dosis [Gy] oder als relative Dosis [%] bezogen auf die Gesamtdosis dargestellt werden. Genauso kann das Volumen auf der Y-Achse als absolutes Volumen [cm<sup>3</sup>] oder als relatives Volumen [%] bezogen auf das gesamte Strukturvolumen abgebildet werden. Ziel der Therapieplanung ist es, die Strahlung möglichst präzise einzusetzen: Die hohen Strahlendosen sollen möglichst viel Volumen des Zielorgans (PTV) und möglichst wenig Volumen der Risikoorgane erreichen. Ein DVH visualisiert dieses Vorhaben (Abbildung 6).

Ein DVH liefert vielerlei Informationen. Neben der Durchschnittsdosis (D<sub>mean</sub>), der Minimaldosis (D<sub>min</sub>) und der Maximaldosis (D<sub>max</sub>) an einer Struktur lässt sich beispielsweise ablesen, wie viel Volumenprozent (V<sub>xGy</sub>) einer Struktur einer bestimmten Dosis (z.B. 60,0 Gy) ausgesetzt war (V<sub>60Gy</sub>). V<sub>xGy</sub> wurde gewählt, um die Daten vergleichbar zu gestalten, da sich die Gesamtvolumina der Strukturen deutlich unterscheiden.

Abbildung 6: Dosis-Volumen-Histogramm ausgewählter Strukturen von Patient Nr. 20/34



Eine Besonderheit ergab sich im Fall der Patienten, bei welchen im Verlauf der Therapie verschiedene Bestrahlungspläne zum Einsatz kamen. Blieb nach der Umplanung die Einzeldosis dieselbe, konnte im Planungsprogramm aus Plan 1 und Plan 2 ein Summenplan („Plan Sum“) erstellt werden. Dabei wurde jeder Plan hinsichtlich seiner Anzahl an ausgeführten Fraktionen berücksichtigt. Die DVHs wurden aus dem Plan Sum entnommen.

Beispiel: Patient Nr. 13/34

Plan 1: 30 Fraktionen á 2,0 Gy, GD: 60,0 Gy

Nach 25 Sitzungen und einer applizierten Dosis von 50,0 Gy kam es zur Umplanung:

Plan 2: 5 Fraktionen á 2,0 Gy, GD: 10,0 Gy

Plan Sum = Plan 1 (25x2,0 Gy) + Plan 2 (5x2,0 Gy), GD: 60,0 Gy

Wurde bei der Umplanung die Einzeldosis geändert, konnten die Pläne nicht summiert werden. Die DVHs mussten aus dem abgebrochenen Plan 1 und dem neuen Plan 2 separat gewonnen werden, eine Erklärung und ein Beispiel hierzu folgen im Text.

Die Daten der DVHs wurden in Tabellenformat in Excel exportiert. Für diese Studie wurde aus den Dosis-Volumen-Tabellen die mittlere Dosisbelastung  $D_{\text{mean}}$  für jede Einzel- und Summenstruktur extrahiert. Diese  $D_{\text{mean}}$ -Werte konnten noch nicht miteinander verglichen werden, denn die applizierten Einzeldosen (Spannweite: 1,8 - 3,0 Gy) variierten aufgrund der unterschiedlichen Bestrahlungsschemata zwischen den Patienten und teils sogar innerhalb der Therapie eines einzelnen Patienten (Spannweite: 2,0 - 3,0 Gy). Die Höhe der Einzeldosis hat jedoch einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Strahlentherapie. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie mit 20 Fraktionen á 3,0 Gy ist gewebetoxischer als eine Therapie mit 30 Fraktionen á 2,0 Gy, obwohl sich bei beiden eine Gesamtdosis von 60,0 Gy ergibt. Um die Daten vergleichbar zu machen, wurden alle Dosiswerte nach dem linearquadratischen Modell in Äquivalenzdosen von 2,0 Gy Fraktionen (EQD2) transformiert. Folgende Formel wurde verwendet (Bamberg et al. 2009):

$$EQD2 = D * \left( \frac{\left[ d + \frac{\alpha}{\beta} \right]}{\left[ 2Gy + \frac{\alpha}{\beta} \right]} \right)$$

EQD2 = Äquivalenzdosis von 2,0 Gy [Gy]; D = Dosis an Struktur [Gy]; d = Einzeldosis [Gy];  $\alpha/\beta$  = Proportionalitätsfaktor für Radiosensitivität je nach bestrahltem Gewebe.

Für das normale Hirngewebe wurde hier ein Verhältnis von  $\alpha/\beta = 3$  verwendet (Lawrence et al. 2010). Die Äquivalenzdosis entspricht derjenigen Dosis, die in einer Fraktionierung á 2,0 Gy zum selben zellbiologischen Schaden führt, wie er durch die in Realität applizierte Bestrahlung entstanden ist. Das Ergebnis lässt sich nun zum Vergleichen verwenden. Hier ist eine Beispielrechnung für das EQD2- $D_{\text{mean}}$  des gesamten gustatorischen Systems („Total GS“) von Patient Nr. 5/34. Dieser erhielt eine hypofraktionierte Therapie mit einer ED von 3,0 Gy:

$$EQD2_{D_{\text{mean}} \text{ Total GS}} = 38,1 \text{ Gy} \times \left( \frac{[3,0+3]}{[2,0+3]} \right)$$

$$EQD2_{D_{\text{mean}} \text{ Total GS}} = 38,1 \text{ Gy} \times (6/5)$$

$$EQD2_{D_{\text{mean}} \text{ Total GS}} = 45,7 \text{ Gy}$$

Somit erfuhr das gesamte gustatorisches System von Patient Nr. 5/34 während seiner Strahlentherapie bei einer Fraktionierung mit 3,0 Gy und einer mittleren Dosis von 38,1 Gy dieselbe zellschädigende Wirkung, wie es bei einer Fraktionierung mit 2,0 Gy mit im Mittel 45,7 Gy geschehen wäre.

Eine Addition der EQD2-Werte ist ebenfalls möglich. Das spielte eine Rolle bei Patienten, die während der laufenden Therapie eine Änderung der Einzeldosis erfuhren. Hierzu wurden beispielsweise für Plan 1 (ED: 2,0 Gy) und Plan 2 (ED: 3,0 Gy) jeweils eigene DVHs gewonnen, die gewünschten Dosen ( $D_1$  und  $D_2$ ) wurden ausgelesen, per EQD2 angepasst und erst dann addiert.

Hier eine Beispielrechnung für das EQD2-Dmean des gesamten gustatorischen Systems („Total GS“) von Patient Nr. 15/34. Er erhielt erst eine konventionelle Therapie mit einer ED von 2,0 Gy. Nach sechs Sitzungen und einer applizierten Dosis von 12,0 Gy wurde auf eine hypofraktionierte Therapie mit einer ED von 3,0 Gy für 13 weiteren Sitzungen umgestellt:

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = EQD2_{Plan 1} + EQD2_{Plan 2}$$

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = D_1 \times ([d_1 + \alpha/\beta]/[2,0 + \alpha/\beta]) + D_2 \times ([d_2 + \alpha/\beta]/[2,0 + \alpha/\beta])$$

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = 9,1 \text{ Gy} \times ([2,0 + 3]/[2,0 + 3]) + 22,6 \text{ Gy} \times ([3,0 + 3]/[2,0 + 3])$$

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = 9,1 \text{ Gy} \times (5/5) + 22,6 \text{ Gy} \times (6/5)$$

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = 9,1 \text{ Gy} + 27,1$$

$$EQD2_{Dmean \text{ Total GS gesamt}} = 36,2 \text{ Gy}$$

Neben der mittleren Dosisbelastung der Strukturen erbrachte eine weitere DVH-Analyse die Volumenprozentage, welche von 40,0 Gy, 45,0 Gy und 60,0 Gy Strahlung erreicht wurden ( $V_{40Gy}$ ,  $V_{45Gy}$ ,  $V_{60Gy}$ ). Die drei untersuchten Strukturen waren das „Total GS“, „Gustat\_ipsi“ und „Gustat\_kontra“.

## **2.7 Auswahl und Einteilung der Blutzuckerwerte**

Ausgewählt wurden Messwerte mit der Bezeichnung „Glukose im Plasma“ sowie „Glukose“ aus der arteriellen oder venösen Blutgasanalyse. Der höchste Messwert, der im laborchemischen Befund des SAP-basierten KIS angezeigt wird, beträgt 600 mg/dl. Überstieg die Blutzuckerkonzentration des Patienten diese Grenze, wurde er als 600 mg/dl erfasst. Die Messwerte wurden chronologisch in „vor RT“, „während (whrd) RT“ und „nach RT“ untergliedert und es wurde aus den Werten des jeweiligen Zeitfensters der maximale Blutzuckerwert („max. BZ“) und ein durchschnittlicher Blutzuckerwert („Ø BZ“) ermittelt sowie deren prozentuale Änderung mit dem Beginn der Strahlentherapie im Vergleich zu davor. Die Patienten mit Hyperglykämien wurden noch weiter klassifiziert, je nachdem ob die Hyperglykämien mild (180 - 299 mg/dl) oder exzessiv ( $\geq 300$  mg/dl) waren und ob sie isoliert (1-2 Messungen) oder wiederholt ( $\geq 3$  Messungen) auftraten.

## **2.8 Steroidtherapie**

Für den Zeitraum der Bestrahlung wurde neben der Steroidart (Dexamethason, Hydrocortison) und der Behandlungsdauer in Tagen auch die kumulative Dexamethason-Dosis sowie die durchschnittliche Dexamethason-Dosis ermittelt. Die beiden letzteren Werte wurden evaluiert, da eine längere und höherdosierte Dexamethason-Einnahme den Blutzuckerspiegel zunehmend beeinflussen kann.

## **2.9 Statistische Methoden**

Zur Sammlung und Aufbereitung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet. Die deskriptiven und schließenden statistischen Auswertungen wurden mithilfe des Programms SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Deskriptiv dargestellte Häufigkeiten der Parameter werden in absoluter Zahl und in relativer Zahl in Prozent angegeben. Mittelwerte werden mit ( $\pm$ Standardabweichung, SD), Mediane mit Spannweite (Minimum-Maximum) dargestellt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Zum Vergleich von normalverteilten Mittelwerten zweier Gruppen wurde der T-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben angewandt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde

herangezogen beim Vergleich von Daten zweier unverbundener Gruppen, welche nicht zwingend normalverteilt waren.

Um Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung qualitativer Merkmale zwischen unverbundenen Gruppen aufzuzeigen, kam aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb der Gruppen anstatt dem Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson stets der exakte Test nach Fisher zum Einsatz.

Beim Vergleich von quantitativen Daten von mehr als zwei unverbundenen Gruppen half der Kruskal-Wallis-Test. Da hierdurch, im Falle eines vorhandenen Unterschieds, nur eine beschränkte Aussage getroffen werden kann ( $p > 0,05$  = kein Unterschied vorhanden,  $p < 0,05$  = Unterschied vorhanden), folgte darauf ein Paarweise-Vergleich. Durch ihn konnten die Gruppen einzeln untereinander verglichen werden.

Die lineare Korrelation nach Pearson wurde herangezogen, um die Richtung und Stärke eines Zusammenhangs zweier Variablen und dessen Signifikanz zu demonstrieren.

Um ein Modell mit Voraussagewert zu generieren, wurde die Methode der linearen Regression angewandt. Hierbei wurde der Einfluss einer unabhängigen Variable (Einflussgröße) auf eine abhängige Variable (Zielgröße) auf Ausmaß, Signifikanz und Bestimmtheit überprüft.

Die Analysen zur Überlebenszeit wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt und verbildlicht. Als Erweiterung diente der Log-Rank-Test dazu, Unterschiede in der Überlebenszeitverteilung zwischen zwei Gruppen zu detektieren.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv umfasste 34 Glioblastom-Patienten (100%), wovon 22 Patientinnen weiblich (22/34, 64,7%) und 12 Patienten männlich (12/34, 35,3%) waren. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Glioblastoms betrug 64,8 Jahre (Spannweite: 27,3 - 85,5 Jahre). Als Datum der Erstdiagnose wurde das Datum der histologischen Befundsicherung herangezogen. Das mediane Alter bei Beginn der Strahlentherapie betrug 64,9 Jahre (Spannweite: 27,4 - 85,6 Jahre). Im Durchschnitt lag der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und Bestrahlungsbeginn bei 28 Tagen (SD:  $\pm 15$  Tage). Tabelle 3 bietet einen Überblick über die Patientencharakteristika. In der Mehrheit der Fälle (29/34, 85,3%) ging der Strahlentherapie eine operative Tumoresektion voraus. Bei einem Patienten (1/29, 3,4%) musste aufgrund eines erneuten Tumorwachstums vor Bestrahlungsbeginn ein zweites Mal operiert werden. In den anderen Fällen (5/34, 14,7%) erfolgte keine Operation im Sinne einer GTR, es erfolgte nur die stereotaktische Biopsie. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten (15/34, 44,1%) erhielt parallel zur Strahlentherapie eine Chemotherapie. Der Hauptteil davon (14/15, 93,3%) bekam Temozolomid in körperoberflächenadaptierter Dosierung (75 mg/m<sup>2</sup> KOF). Ein Patient (1/15, 6,7%) erhielt im Rahmen der Glarius-Studie (Herrlinger et al. 2014) Irinotecan und Bevacizumab. Von den 34 Studienpatienten waren drei Patienten (3/34, 8,8%) ins Ausland oder an unbekannte Orte verzogen, wodurch deren Status beim Einwohnermeldeamt nicht erhoben werden konnte. Die restlichen 31 Patienten (31/34, 91,2%) waren zum letzten Auswertungszeitpunkt im November 2019 verstorben. Das mediane Todesalter betrug 66,0 Jahre (Spannweite 28,5 - 86,4 Jahre), somit ergab sich für das Kollektiv eine durchschnittliche Überlebenszeit von 11,2 Monaten ( $\pm 9,3$  Monate) nach Erstdiagnose.

**Tabelle 3: Übersicht Patientenkollektiv**

		Wert
<b>Patientenanzahl [n]</b>		34 (100%)
<b>Geschlecht [n]</b>	weiblich	22 (64,7%)
	männlich	12 (35,3%)
<b>Medianes Alter bei Erstdiagnose (Spannweite) [Jahre]</b>		64,8 (27,3 - 85,5)
<b>Medianes Alter bei RT-Beginn (Spannweite) [Jahre]</b>		64,9 (27,4 - 85,6)
<b>Mittlere Zeit ED bis RT (<math>\pm</math>SD) [Tage]</b>		28 $\pm$ 15
<b>Operation vor RT [n]</b>	nein	5 (14,7%)
	ja	29 (85,3%)
<b>Anzahl Operationen vor RT [n]</b>	keine	5 (14,7%)
	eine	28 (82,4%)
	zwei	1 (2,9%)
<b>Begleitende Chemotherapie [n]</b>	nein	19 (55,9%)
	ja	15 (44,1%)
<b>Medianes Todesalter (Spannweite) [Jahre]</b>		66,0 (28,2 - 86,4)
<b>Mittlere Überlebenszeit (<math>\pm</math>SD) [Monate]</b>		11,2 $\pm$ 9,3

Für einen Teil der Patienten (8/34, 23,5%) wurde bei Aufnahme zur stationären Behandlung der Karnofsky-Index (KI) bestimmt. Der durchschnittliche Index-Wert lag bei 54,4% ( $\pm$ 12,4%) (Tabelle 4) (Karnofsky und Burchenal 1949).

**Tabelle 4: Karnofsky-Index**

		Wert
<b>Karnofsky-Index bei Aufnahme [n]</b>	40%	1 (2,9%)
	45%	1 (2,9%)
	50%	3 (8,8%)
	60%	2 (5,9%)
	80%	1 (2,9%)
	Gesamt	8 (23,5%)
	unbekannt	26 (76,5%)
Gesamt [n]		34 (100%)
<b>Mittlerer Karnofsky-Index bei Aufnahme (<math>\pm</math>SD) [%]</b>		54,4 $\pm$ 12,4

### **3.2 Tumorcharakteristika**

Der Großteil des Patientenkollektivs (29/34, 85,3%) erkrankte an einem de-novo Glioblastom (primäre Tumorentwicklung), die restlichen Patienten (5/34, 14,7%) entwickelten ein Glioblastom aus vorbekannten geringergradigen Astrozytomen heraus (sekundäre Tumorentwicklung). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Merkmale der Tumorerkrankung. Eine IDH1/2-Mutation konnte in einem Fall (1/34, 2,9%) nachgewiesen werden, dieser zählte zu den sekundären Glioblastomen (1/5, 20,0%). In 14 Fällen (14/34, 41,2%) lag der IDH-Wildtyp vor, jedoch war der IDH-Mutationsstatus überwiegend (19/34, 55,9%) unbekannt. Die hohe Anzahl an unbekanntem IDH1/2-Mutationen ist darauf zurückzuführen, dass diese Mutationsanalyse erst ab dem Jahr 2016 mit der damaligen Neuauflage der WHO-Klassifikation der Glioblastome regelmäßig durchgeführt wurde. Vorher war diese Mutation nur sporadisch bestimmt worden. Ersichtlich ist das in Tabelle 6. Der MGMT-Methylierungsstatus war ähnlich häufig positiv (9/34, 26,5%) wie negativ (10/34, 29,4%), zum Großteil aber ebenfalls unbekannt (15/34, 44,1%).

**Tabelle 5: Tumorcharakteristika**

		Wert
<b>Patientenanzahl [n]</b>		34 (100%)
<b>Glioblastom-Entwicklung [n]</b>	primäres Glioblastom	29 (85,3%)
	sekundäres Glioblastom	5 (14,7%)
<b>IDH1/2-Mutationsstatus [n]</b>	Wildtyp	14 (41,2%)
	mutiert	1 (2,9%)
	unbekannt	19 (55,9%)
<b>MGMT-Methylierungsstatus [n]</b>	negativ	10 (29,4%)
	positiv	9 (26,5%)
	unbekannt	15 (44,1%)

**Tabelle 6: IDH1/2-Mutationsstatus**

		Behandlungsjahr						
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>IDH1/2-Mutationssstatus [n]</b>	Wildtyp	-	-	-	2 (5,9%)	1 (2,9%)	10 (29,4%)	1 (2,9%)
	mutiert	-	-	-	-	1 (2,9%)	-	-
	unbekannt	3 (8,8%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	-	-

Die Lokalisationen der Tumore werden in Tabelle 7 abgebildet. Die häufigste Lokalisation befand sich rechts temporal (7/34, 20,6%), danach folgten jeweils gleich häufig an zweiter Stelle links temporal (4/34, 11,8%) und rechts frontal (4/34, 11,8%). Die Anzahl der multifokalen Glioblastome (4/34, 11,8%) spiegelt die Anzahl der primär nicht operierten Patienten wider (5/34, 14,7%), da ein multifokales Geschehen eine Operation ausschließt.

**Tabelle 7: Tumorlokalisation**

		Tumorseite			
		links	rechts	beidseits	Gesamt
Tumorlokalisation [n]	frontal	3 (8,8%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)	9 (26,5%)
	parietal	-	-	1 (2,9%)	1 (2,9%)
	temporal	4 (11,8%)	7 (20,6%)	-	11 (32,4%)
	zentral	3 (8,8%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)	7 (20,6%)
	fronto-temporal	-	1 (2,9%)	-	1 (2,9%)
	parieto-occipital	1 (2,9%)	-	-	1 (2,9%)
	multifokal	1 (2,9%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	4 (11,8%)
	<b>Gesamt</b>	12 (35,3%)	16 (47,1%)	6 (17,6%)	34 (100%)

### **3.3 Strahlentherapie**

Die Bestrahlungspläne und Dosen des Studienkollektivs waren sehr heterogen, da die Therapien häufig aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands neu an den Patienten angepasst werden mussten oder vorzeitig beendet wurden.

Die häufigste Therapiekombination stellte die Standardtherapie mit 30 Fraktionen á 2,0 Gy und einer Gesamtdosis von 60,0 Gy dar (10/34, 29,4%). Die zweithäufigste Kombination zählt zu einem der hypofraktionierten Bestrahlungsschemata mit 14 Fraktionen á 3,0 Gy und einer Gesamtdosis von 42,0 Gy (8/34, 23,5%) (Kapitel 7 Anhang, Tabelle 22). Fast die Hälfte der Patienten erhielt von Beginn an eine hypofraktionierte Therapie (15/34, 44,1%). In elf Fällen (11/34, 32,4%) musste während der laufenden Therapie vom initialen Bestrahlungsplan abgewichen und eine Umplanung durchgeführt werden. In sieben Fällen (7/11, 63,6%) wurden Anpassungen der Zielorgane vorgenommen, die ursprüngliche Einzeldosis und Gesamtdosis wurden beibehalten. Drei Mal (3/11, 27,3%) fand eine Umplanung von der konventionellen zur hypofraktionierten Therapie statt, die Einzeldosis wurde von 2,0 Gy auf 3,0 Gy erhöht und die Anzahl der ausstehenden Fraktionen verringert. In einem Fall (1/11, 9,1%) wurde die Einzeldosis von 3,0 Gy auf 2,0 Gy vermindert und die endgültige Fraktionsanzahl erhöht. Während der Bestrahlung kam es in zwei Fällen (2/34, 5,9%) zu einem Tumorprogress. In einem Fall (1/34, 2,9%) wurde die Strahlentherapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes frühzeitig beendet. Pausiert wurde die Bestrahlung von keinem der Patienten.

Im Rahmen der Strahlentherapie wurde eine mediane Gesamtdosis von 48,0 Gy (Spannweite: 32,0 - 66,0 Gy) in Fraktionen á Einzeldosis 2,0 Gy (Spannweite: 1,8 - 3,0 Gy) appliziert. Die mediane Anzahl an Fraktionen betrug 17 (Spannweite: 12 - 33). Der Plan eines Patienten beinhaltete eine Gesamtdosis von 66,0 Gy aufgrund eines Boosts auf die Tumorregion.

Fast alle Patienten (33/34, 97,1%) wurden am Linearbeschleuniger bestrahlt. Eine konformale Strahlentherapie wurde für sieben Patienten (7/34, 20,6%) geplant, die IMRT für neun Patienten (9/34, 26,5%) und eine Rotationsbestrahlung (VMAT/Rapid Arc) für 17 Patienten (17/34, 50,0%). Ein Patient (1/34, 2,9%) erhielt eine Tomotherapie.

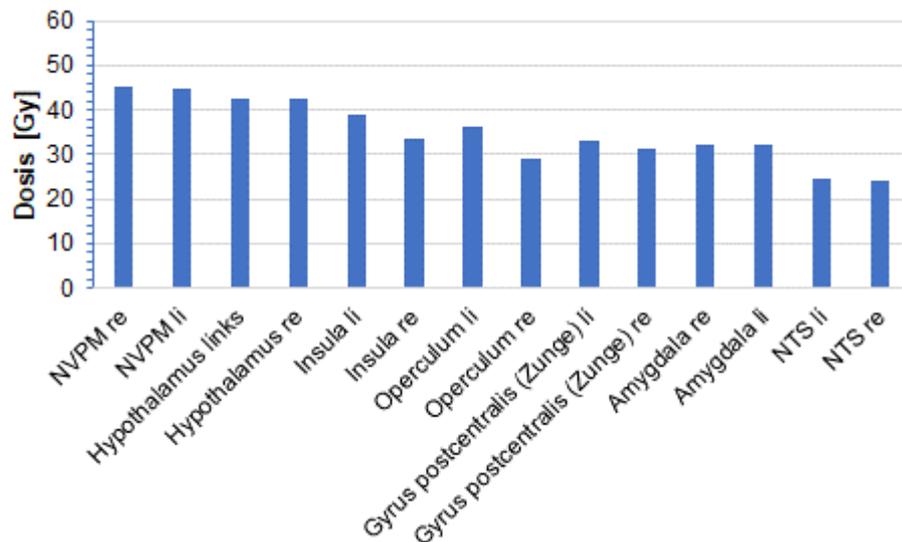
### **3.4 Dosen am zentralen gustatorischen System**

Für die Auswertung der Dosiswerte an den Strukturen wurden als Berechnungsgrundlage die jeweiligen über das linearquadratische Modell transformierten Werte von Dmean (EQD2-Dmean) genutzt, wie in Kapitel 2.6 beschrieben, um sie vergleichbar zu machen.

Bei Betrachtung der einzelnen, in rechts und links eingeteilten gustatorischen Strukturen, war der rechte NVPM die Struktur mit der höchsten Durchschnittsdosis von 45,3 Gy ( $\pm 10,9$  Gy). Die zweithöchste Durchschnittsdosis konnte am linken NVPM nachgewiesen werden und

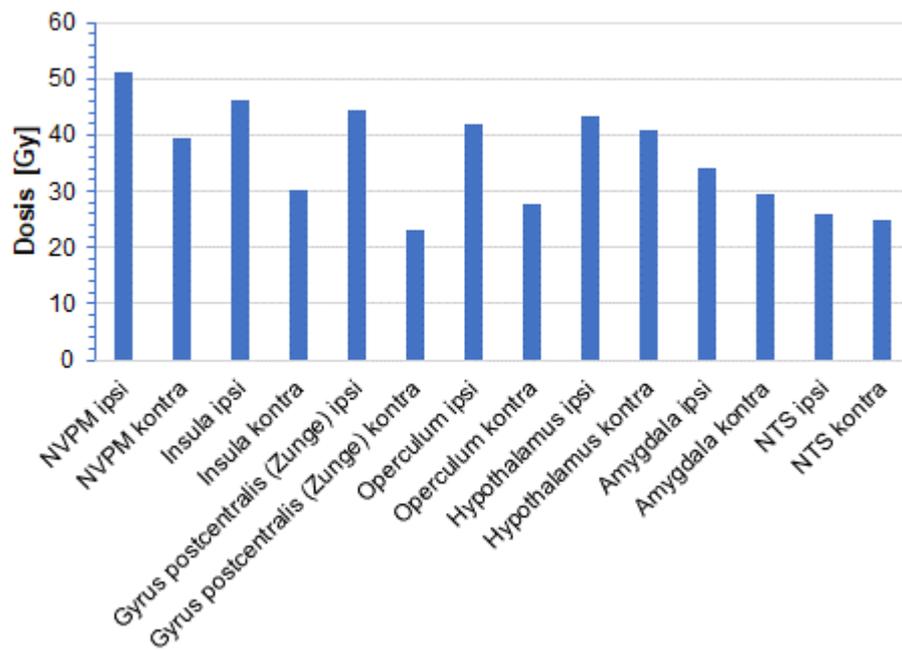
betrug 45,0 Gy ( $\pm 10,9$  Gy). Der Hypothalamus auf beiden Seiten wurde rechts mit 42,4 Gy ( $\pm 13,5$  Gy) und links mit 42,7 Gy ( $\pm 12,8$  Gy) strahlenbelastet. Der NTS im Hirnstamm links ( $24,7 \pm 12,4$  Gy) und rechts ( $24,3 \pm 12,2$  Gy) erhielt die geringste Dosis (Abbildung 7).

**Abbildung 7: EQD2-Dmean - gustatorische Strukturen rechts und links**



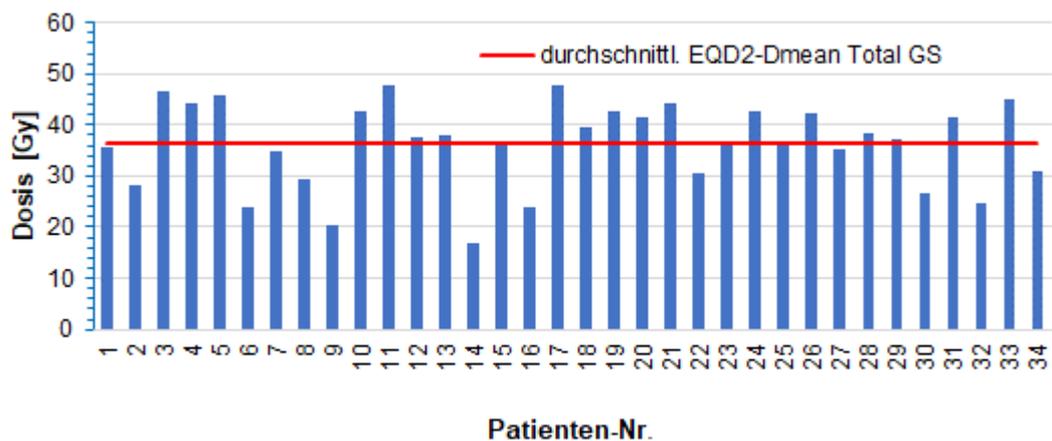
Bei Betrachtung der mittleren Dosiswerte der einzelnen ipsi- und kontralateralen gustatorischen Strukturen fällt auf, dass im direkten Vergleich jede ipsilaterale Struktur eine signifikant höhere Dosis erhielt als die kontralaterale Struktur (z.B. Dmean NVPM ipsilateral:  $51,3 \pm 7,7$  Gy vs. Dmean NVPM kontralateral:  $39,5 \pm 10,9$  Gy;  $p \leq 0,001$ ) (Abbildung 8). Dementsprechend war die mittlere Dosis des ipsilateralen GS mit  $42,2$  Gy ( $\pm 10,3$  Gy) signifikant höher als die des kontralateralen GS mit  $31,5$  Gy ( $\pm 8,9$  Gy) ( $p \leq 0,001$ ).

Abbildung 8: EQD2-Dmean - gustatorische Strukturen ipsi- und kontralateral



Die durchschnittliche Dosis am gesamten zentralen gustatorischen System (Total GS) aller Patienten betrug 36,3 Gy ( $\pm 8,2$  Gy) (Abbildung 9, rote Linie).

Abbildung 9: EQD2-Dmean - Total GS



### 3.5 Blutzuckerwerte

Die Anzahl der Blutzuckermessungen pro Patient variierte um einen Median von 18 Messungen (Spannweite: 3 - 216 Messungen). Der durchschnittliche Blutzuckerwert vor Strahlentherapiebeginn betrug 141,3 mg/dl ( $\pm 44,7$  mg/dl), während der Bestrahlung lag er bei 156,0 mg/dl ( $\pm 48,9$  mg/dl). Hier zeigte sich eine im T-Test statistisch signifikante Erhöhung des Blutzucker-Mittelwerts um 14,7 mg/dl ( $\pm 39,8$  mg/dl) ( $p=0,039$ ) oder, prozentual ausgedrückt, um 10,4% ( $\pm 28,2\%$ ) (Tabelle 8). Ebenso kam es während der Strahlentherapie zu einem signifikanten Anstieg des maximal gemessenen Blutzuckerwerts (196,2 ( $\pm 102,3$ ) mg/dl vs. 261,1 ( $\pm 128,3$ ) mg/dl;  $p=0,001$ ) um 64,9 mg/dl ( $\pm 98,7$  mg/dl) beziehungsweise um einen prozentualen Anstieg von durchschnittlich 33,1% ( $\pm 50,3\%$ ).

**Tabelle 8: Übersicht Blutzuckerwerte**

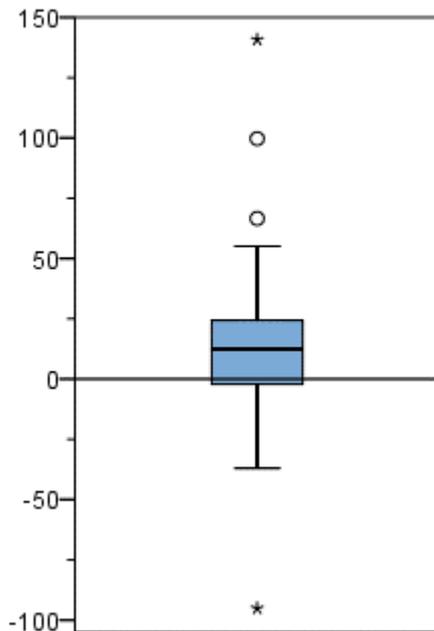
	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Spannweite
<b>Ø Blutzucker vor RT [mg/dl]</b>	141,3 ( $\pm 44,7$ )	
<b>Ø Blutzucker während RT [mg/dl]</b>	156,0 ( $\pm 48,9$ )	
<b>Ø Blutzucker-Änderung [mg/dl] bzw. [%]</b>	+ 14,7 ( $\pm 39,8$ ) bzw. + 10,4 ( $\pm 28,2$ ) %	
<b>maximaler Blutzucker vor RT [mg/dl]</b>	196,2 ( $\pm 102,3$ )	84,0 - 505,0
<b>maximaler Blutzucker während RT [mg/dl]</b>	261,1 ( $\pm 128,3$ )	134,0 - 600,0
<b>maximale Blutzucker-Änderung [mg/dl] bzw. [%]</b>	+ 64,9 ( $\pm 98,7$ ) bzw. + 33,1 ( $\pm 50,3$ ) %	

In Abbildung 10 sind die Änderungen der Blutzuckerwerte der Studienpatienten visualisiert. Sie entsprechen den jeweiligen Differenzen der durchschnittlichen (Abbildung 10a) und maximalen Blutzuckerwerte (Abbildung 10b) gemessen während und vor der Strahlentherapie

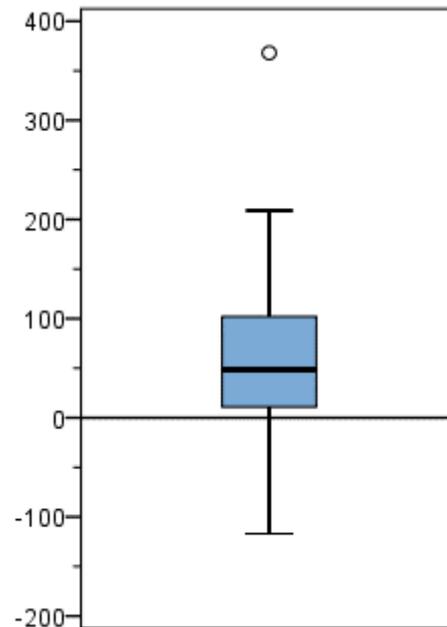
(z.B. Patient 13/34 - ØBZ vor RT: 121,3 mg/dl, ØBZ während RT: 137,4 mg/dl, Differenz: 16,1 mg/dl).

**Abbildung 10a) und b): Blutzuckeränderungen der Patienten**

**a) Ø BZ-Änderung [mg/dl]**



**b) max. BZ-Änderung [mg/dl]**



**Beschreibung:** Abbildung 10a: Median: 12,5 mg/dl, Spannweite: -95,1 - 140,8 mg/dl; Abbildung 10b: Median: 49,0 mg/dl, Spannweite: -117,1 - 368,2 mg/dl.

Mehr als die Hälfte der Patienten (21/34, 61,8%) litt unter milden Hyperglykämien ( $\geq 180$ -299 mg/dl). Zu milden, isolierten Hyperglykämien kam es in 5/34 Fällen (14,7%). Milde, wiederholte Hyperglykämien konnten in 8/34 Fällen (23,5%) nachgewiesen werden. 3/34 Patienten (8,8%) litten an isolierten, exzessiven Hyperglykämien ( $\geq 300$  mg/dl) und bei 5/34 (14,7%) Patienten traten exzessive Werte wiederholt auf (Tabelle 9). Es konnte kein Unterschied in der Geschlechterverteilung für das Auftreten von Hyperglykämien festgestellt werden ( $p=0,145$ ).

**Tabelle 9: Hyperglykämien**

		Hyperglykämie Häufigkeit [n]		Gesamt
		Isoliert (1-2x)	Wiederholt (≥3x)	
Hyperglykämie- Level [n]	keine Hyperglykämie (<180 mg/dl)	-	-	13 (38,2%)
	milde Hyperglykämie (180-299 mg/dl)	5 (14,7%)	8 (23,5%)	13 (38,2%)
	exzessive Hyperglykämie (≥300 mg/dl)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	8 (23,5%)
<b>Gesamt</b>		8 (23,5%)	13 (38,2%)	34 (100,0%)

Vor Therapiebeginn betrug der am höchsten gemessene Blutzuckerwert im Studienkollektiv 505 mg/dl, im Zeitraum der Bestrahlung wurde durch jeweils zwei Individuen einmal der Wert von ≥600 mg/dl erreicht.

### 3.5.1 Blutzuckerentwicklung

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Entwicklung der durchschnittlichen Blutzuckerwerte gruppiert. Dafür wurden die Differenzen des mittleren Blutzuckerwerts vor und während der Strahlentherapie ermittelt. Gruppe I beinhaltet Personen, deren Werte während der Bestrahlung im Vergleich zu davor anstiegen (24/34, 70,6%), in Gruppe II sanken die Werte im Vergleich zu davor ab (10/34, 29,4%) (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Gruppierung - Trend der durchschnittlichen Blutzuckerwerte vor vs. während RT**

	<b>Gruppe I</b> <b>Ø BZ-Anstieg</b>	<b>Gruppe II</b> <b>Ø BZ-Abfall</b>
<b>Patientenanzahl [n] (%)</b>	24 (70,6%)	10 (29,4%)
<b>Ø Blutzucker vor RT MW (±SD) [mg/dl]</b>	129,7 (±29,9)	169,1 (±61,8)
<b>Ø Blutzucker während RT MW (±SD) [mg/dl]</b>	160,3 (±49,7)	145,8 (±47,7)
<b>Ø Blutzucker-Änderung MW (±SD) [mg/dl]</b>	+ 30,6 (±33,0)	- 23,4 (±27,4)

Verglich man beide Gruppen hinsichtlich des quantitativen Merkmals „Alter“, ließ sich im T-Test kein signifikanter Unterschied erkennen ( $p=0,804$ ). Beide Gruppen wurden zudem auf Unterschiede folgender qualitativer klinischer Merkmale getestet: Geschlecht ( $p=0,714$ ), vorherige Operation ( $p=0,618$ ) und begleitende Chemotherapie ( $p=0,128$ ). Es ließen sich im exakten Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen in beiden Gruppen nachweisen.

### **3.6 Diabetische Vorerkrankung und antidiabetische Therapie**

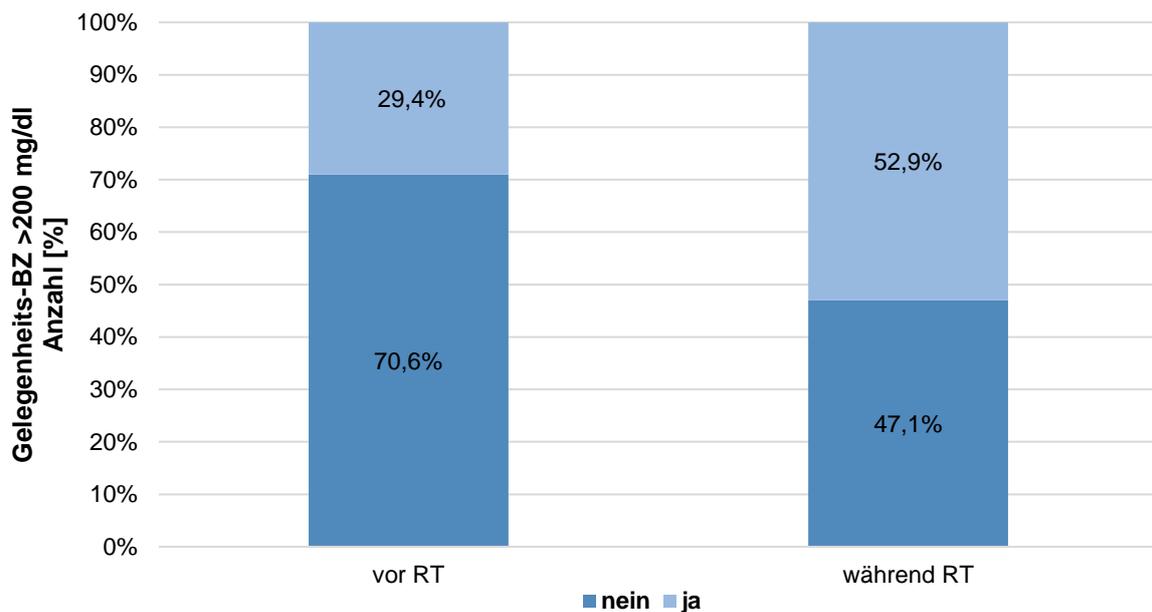
Bei circa einem Viertel der Patienten (8/34, 23,5%) wurde vor Beginn der Strahlentherapie die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 gestellt und im Arztbrief dokumentiert (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Diabetes mellitus Typ 2 im Patientenkollektiv**

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	Gesamt
Diabetes Mellitus Typ 2	nein	19 (86,4%)	7 (58,3%)	26 (76,5%)
	ja	3 (13,6%)	5 (41,7%)	8 (23,5%)
	<b>Gesamt</b>	22 (100%)	12 (100%)	34 (100%)

Jedoch wurde von einem Drittel des Kollektivs (10/34, 29,4%) vor Beginn der Strahlentherapie bei Gelegenheitsblutzuckermessungen der Wert von 200 mg/dl mindestens einmal überschritten, was ein Diagnosekriterium für Diabetes mellitus Typ 2 darstellt (Nauck et al. 2017). Während der Bestrahlung überschritt über die Hälfte der Patienten (18/34, 52,9%) die 200-mg/dl-Grenze – ein Zuwachs um 80,0% (18/10, 180,0%, +80,0%) (Abbildung 11). Unter diesen 18 Patienten waren elf Patienten (11/18, 61,1%) ohne vorbestehende Diabetes-Diagnose, welche sich zum Zeitpunkt der Strahlentherapie in einer neuauftretenden hyperglykämischen Stoffwechsellage befanden.

Abbildung 11: Blutzuckerwerte über 200 mg/dl bei Gelegenheitsmessung



Ein Teil der Diabetes-Patienten (5/8, 62,5%) stand vor der Strahlentherapie bereits unter antidiabetischer Dauertherapie. Während des Bestrahlungszeitraums wurde bei einem Patienten ohne vorherige Diabetes-Diagnose aufgrund neu aufgetretener Hyperglykämien mit einer fest angesetzten oralen antidiabetischen Therapie begonnen, womit die Anzahl der Patienten unter täglicher Antidiabetika-Therapie auf sechs Patienten (6/34, 18%) stieg. Alle sechs Patienten führten diese Medikation nach Abschluss der Strahlentherapie fort. Zum Einsatz kamen Metformin, Repaglinid sowie kurz- und langwirksame Insuline. Im restlichen Kollektiv wurden unregelmäßig kurzwirksame Insuline zur akuten Gegenregulation bei Hyperglykämien eingesetzt.

### 3.7 Steroidtherapie

Der Großteil der Patienten (29/34, 85,3%) erhielt parallel zur Strahlentherapie Steroide verabreicht (Tabelle 12). Als häufigstes Medikament wurde Dexamethason eingesetzt (27/34, 79,4%). In einem Fall (1/34, 2,9%) wurde Dexamethason mit Hydrocortison kombiniert verabreicht, in einem anderen Fall (1/34, 2,9%) Hydrocortison allein. In diesen beiden Fällen hatte der Tumor die Hypophyse infiltriert und es trat teils prä- und teils postoperativ eine Hypophyseninsuffizienz auf. Somit mussten die fehlenden körpereigenen Glukokortikoide mit

Hydrocortison substituiert werden. Der Fall, bei dem Dexamethason und Hydrocortison kombiniert auftrat, wird in der Auswertung zu den Fällen mit Dexamethason-Medikation (28/34, 82,4%) gezählt. Dieselbe Anzahl an Patienten (28/34, 82,4%) führte die Einnahme von Dexamethason nach Beendigung der Strahlentherapie fort. Vor Beginn der Strahlentherapie bestand in 21 Fällen (21/34, 61,8%) eine Therapie mit Dexamethason.

**Tabelle 12: Übersicht Steroidtherapie**

		Wert
<b>Patientenanzahl [n]</b>		34 (100%)
<b>Steroide während RT [n]</b>	nein	5 (14,7%)
	ja	29 (85,3%)
<b>Steroidart [n]</b>	keine	5 (14,7%)
	DEXA	27 (79,4%)
	DEXA + Hydrocortison	1 (2,9%)
	Hydrocortison	1 (2,9%)
<b>DEXA während RT [n]</b>	nein	6 (17,6%)
	ja	28 (82,4%)
<b>DEXA vor RT [n]</b>	nein	13 (38,2%)
	ja	21 (61,8%)
<b>DEXA nach RT [n]</b>	nein	6 (17,6%)
	ja	28 (82,4%)

Die durchschnittlich Tagesdosis für Patienten mit Dexamethason-Therapie betrug 8,8 mg ( $\pm 4,9$  mg), welche für eine durchschnittliche Dauer von 32 Tagen ( $\pm 12$  Tage) eingenommen wurde. Die mediane Kumulativdosis im Zeitraum der Strahlentherapie betrug 255,0 mg (Spannweite: 54,0 - 636,0 mg) (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Dexamethason-Medikation**

	Wert
Mittlere DEXA-Dosis ( $\pm$ SD) [mg/d]	8,8 ( $\pm 4,9$ )
Mittlere Medikationsdauer ( $\pm$ SD) [d]	32,0 ( $\pm 12,0$ )
Mediane DEXA-Kumulativdosis (Spannweite) [mg]	255,0 (54,0 - 636,0)

Betrachtete man die Anzahl der Patienten unter Dexamethason-Therapie genauer, ließ sich mit dem Beginn der Strahlentherapie eine Zunahme der Dexamethason-Verordnungen feststellen. Vor Beginn der Bestrahlung erhielten 21/34 Patienten (61,8%) diese Art der Steroidtherapie und während der Bestrahlung stieg die Anzahl derer um ein Drittel (28/21, 133,3%, +33,3%) auf 28/34 Patienten (82,4%) an.

### **3.8 Analyse des Effekts der Glioblastom-Therapie auf den Blutzucker**

#### **3.8.1 Analyse des Effekts der Strahlentherapie auf den Blutzucker**

##### **3.8.1.1 Effekt der Fraktionsanzahl, Einzeldosis, Gesamtdosis und Dosis am zentralen gustatorischen System**

**Fraktionsanzahl.** Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich der Anzahl an erhaltenen Fraktionen in zwei gleich große Subgruppen unterteilt. Gruppe A beinhaltete 17 Patienten (17/34, 50,0%), die in 12 bis 15 Sitzungen bestrahlt wurden und repräsentieren die

hypofraktionierte Bestrahlung. In Gruppe B wurden die anderen 17 Patienten (17/34, 50,0%) in 19 bis 33 Sitzungen bestrahlt (Tabelle 14). Beide Gruppen wurden auf Unterschiede der folgenden Merkmale untersucht: Alter, EQD2-Dmean am gesamten GS, absolute und prozentuale Änderung der mittleren und maximalen Blutzuckerwerte, Dexamethason-Durchschnittsdosis und Anzahl an Diabetes-Patienten.

**Tabelle 14: Gruppierung A und B - Anzahl der Fraktionen**

	<b>Gruppe A: 12-15 Fraktionen</b>	<b>Gruppe B: 19-33 Fraktionen</b>
<b>Patientenanzahl [n] (%)</b>	17 (50,0%)	17 (50,0%)
<b>Alter (<math>\pm</math>SD) [Jahre]</b>	69,3 ( $\pm$ 10,3)	52,8 ( $\pm$ 13,9)
<b>Gesamtdosis (<math>\pm</math>SD) [Gy]</b>	41,0 ( $\pm$ 2,8)	59,3 ( $\pm$ 2,9)
<b>EQD2-Dmean des Total GS (<math>\pm</math>SD) [Gy]</b>	32,7 ( $\pm$ 8,7)	39,9 ( $\pm$ 5,9)
<b>Ø Blutzucker vor RT (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	149,6 ( $\pm$ 42,4)	133,0 ( $\pm$ 46,6)
<b>Ø Blutzucker während RT (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	157,0 ( $\pm$ 52,3)	155,0 ( $\pm$ 46,7)
<b>absolute Ø Blutzucker-Änderung (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	7,4 ( $\pm$ 46,0)	22,0 ( $\pm$ 32,3)
<b>prozentuale Ø Blutzucker-Änderung (<math>\pm</math>SD) [%]</b>	6,7 ( $\pm$ 27,1)	18,9 ( $\pm$ 22,1)
<b>maximaler Blutzucker vor RT (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	225,5 ( $\pm$ 104,2)	166,8 ( $\pm$ 94,3)
<b>maximaler Blutzucker während RT (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	267,9 ( $\pm$ 135,5)	254,3 ( $\pm$ 124,6)
<b>absolute max. Blutzucker-Änderung (<math>\pm</math>SD) [mg/dl]</b>	42,3 ( $\pm$ 98,5)	87,5 ( $\pm$ 96,5)
<b>prozentuale max. Blutzucker Änderung (<math>\pm</math>SD) [%]</b>	25,2 ( $\pm$ 45,4)	58,7 ( $\pm$ 46,9)

<b>DEXA-Durchschnittsdosis (<math>\pm</math>SD) [mg/d]</b>		9,3 ( $\pm$ 5,1)	8,2 ( $\pm$ 4,7)
<b>Diabetes Mellitus Typ 2 [n] (%)</b>	<b>nein</b>	15 (44,1%)	11 (32,4%)
	<b>ja</b>	2 (5,9%)	6 (17,6%)

In Gruppe A waren die Patienten älter als in Gruppe B (A: 69,3  $\pm$ 10,3 Jahre vs. B: 52,8  $\pm$ 13,9 Jahre;  $p < 0,001$ ) und ihre Gesamtdosis war signifikant niedriger (A: 41,0  $\pm$ 2,8 Gy vs. B: 52,8  $\pm$ 13,9 Gy;  $p \leq 0,001$ ). Ein anderer signifikanter Unterschied konnte zwischen den EQD2-Dmean-Dosen des Total-GS ermittelt werden. Bei Patienten der Gruppe B kam es zu einer bedeutend höheren Strahlenbelastung des zentralen gustatorischen Systems (A: 32,7  $\pm$ 8,7 Gy vs. B: 39,9  $\pm$ 5,9 Gy;  $p = 0,009$ ).

Ebenso im T-Test signifikant war der Unterschied der prozentualen Änderung der maximalen Blutzuckerwerte in beiden Gruppen. In Gruppe A stieg der maximale Blutzucker während der Strahlentherapie im Vergleich zu vor Beginn der Bestrahlung um durchschnittlich 25,2  $\pm$ 45,4% an, in Gruppe B stieg dieser um 58,7  $\pm$ 46,9% ( $p = 0,042$ ). Einen signifikanten Unterschied der Gruppen diesbezüglich ergab auch der Mann-Whitney-U-Test ( $p = 0,031$ ). Der Unterschied von Gruppe A und B zeigte sich ebenfalls im Mann-Whitney-U-Test signifikant bezüglich der prozentualen Änderung der durchschnittlichen Blutzuckerwerte ( $p = 0,040$ ). Die beiden Gruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die durchschnittliche Dexamethason-Dosis ( $p = 0,594$ ) und im Vorkommen von Diabetes-Patienten ( $p = 0,106$ ) auf.

Im Anschluss daran wurden die ipsi- und kontralateralen Einzelstrukturen des zentralen gustatorischen Systems der Gruppen A und B gesondert betrachtet. Sechs Strukturen, deren Dmean sich in beiden Gruppen signifikant unterschied, sind inklusive ihrer Mittelwertdifferenzen (MW-Differenz = MW Gruppe A – MW Gruppe B), deren Standardfehler (SDF) und ihrer p-Werte in Tabelle 15 aufgeführt. Eine negative Mittelwertdifferenz resultiert aus der höheren Strahlenbelastung in Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A. Für die restlichen acht Strukturen des gustatorischen Systems, welche nicht in Tabelle 15 aufgezählt sind, konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden.

**Tabelle 15: Dmean der GS-Strukturen im Gruppenvergleich A und B**

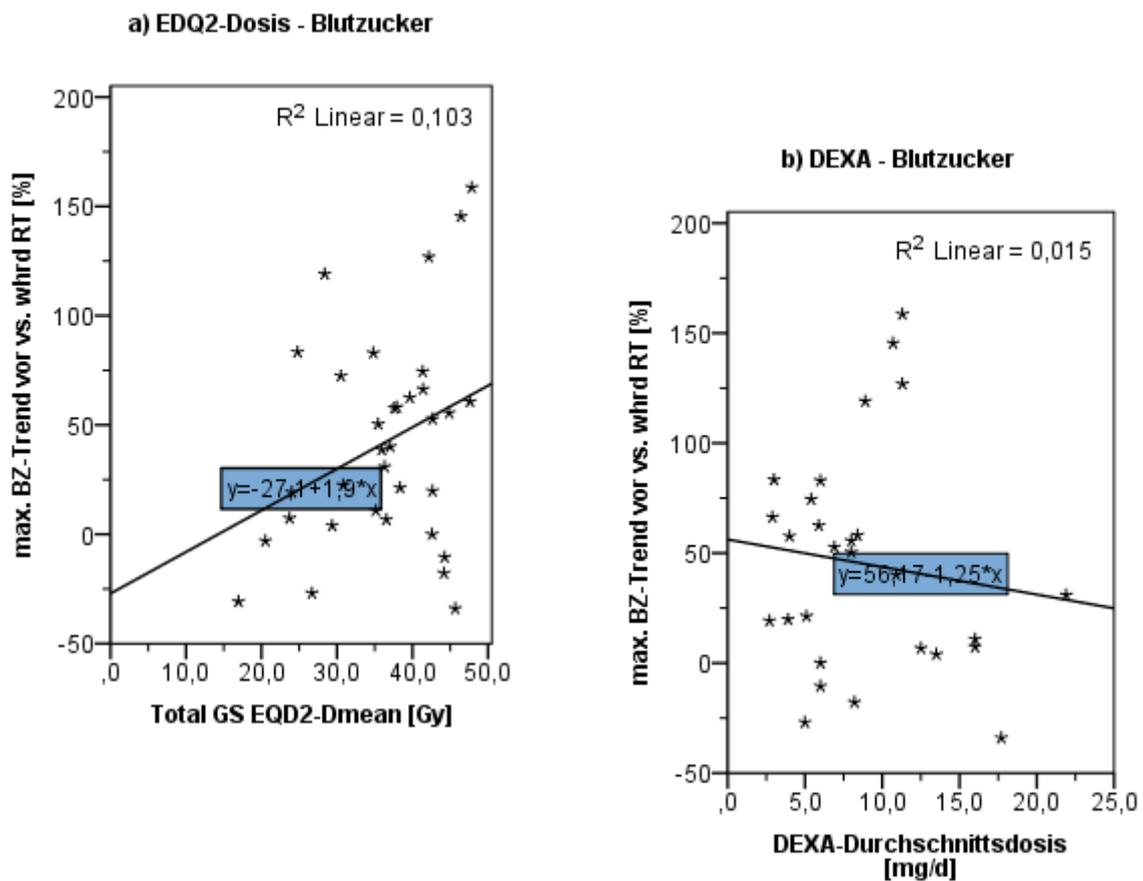
GS-Struktur	MW-Differenz (SDF) [Gy]	p-Wert
NVPM, ipsilateral	-10,5 (2,7)	0,001
NVPM, kontralateral	-10,3 (3,7)	0,010
Insula, ipsilateral	-23,0 (7,7)	0,014
Insula, kontralateral	-8,0 (3,5)	0,032
Operculum, ipsilateral	-21,6 (9,2)	0,039
Operculum, kontralateral	-8,4 (3,6)	0,029

**Einzeldosis.** Es konnte kein signifikanter Unterschied der Blutzuckerwerte zwischen Patienten mit unterschiedlich hoher Einzeldosis in der Strahlentherapie nachgewiesen werden. Hierfür wurden die verschiedenen Blutzuckervariablen in den vier Einzeldosis-Gruppen (1,8 Gy, 2,0 Gy, 2,67 Gy und 3,0 Gy) im Kruskal-Wallis-Test analysiert. Beispielsweise zeigte sich kein Unterschied der durchschnittlichen Blutzuckerwerte während der Strahlentherapie in den vier Einzeldosis-Gruppen ( $p=0,428$ ). In den vier Fällen, bei welchen es während des Bestrahlungszeitraums zu einer Änderung der Einzeldosis kam, wurde für die Eingruppierung an dieser Stelle diejenige Einzeldosis verwendet, die häufiger appliziert wurde.

**Gesamtdosis und Dosis am zentralen gustatorischen System.** Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der applizierten Gesamtdosis und den Blutzuckerwerten nachgewiesen werden. Um den Effekt der Strahlendosis am gustatorischen System auf den Blutzuckerspiegel zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen zwischen den gustatorischen Einzel- und Summenstrukturen und den Blutzuckerwerten durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit moderat starkem Zusammenhang zwischen dem EQD2-Dmean am kontralateralen Operculum und dem durchschnittlichen Blutzucker während der Bestrahlung ( $r_{\text{Pearson}}=0,436$ ;  $p=0,020$ ).

Im Weiteren wurde die Methode der linearen Regression verwendet, um ein Modell zur Vorhersage der Blutzuckerwerte zu erstellen. Dabei fand sich ein tendenzieller Einfluss von EQD2-Dmean am gesamten gustatorischen System als Einflussgröße auf die prozentuale Änderung der maximalen Blutzuckerwerte als Zielgröße (Steigung  $b=1,9$ ,  $R^2=0,103$ ;  $p=0,064$ , Abbildung 12a). Ein Bestimmtheitsmaß  $R^2=0,103$  lässt das Modell 10,3% der Varianzen der maximalen Blutzuckeränderung bei entsprechender Strahlendosis am gesamten zentralen gustatorischen System erklären.

Abbildung 12a) und b): lineare Regression



Lineare Regressionsmodelle mit der Dexamethason-Therapie als Einflussgröße und den Blutzuckervariablen als Zielgröße zeigten keine signifikanten Zusammenhänge (Tabelle 16). Ein Streudiagramm mit Regressionsgerade der Dexamethason-Durchschnittsdosis aufgetragen gegen die maximale Blutzuckeränderung ist in Abbildung 12b zu sehen. Es war

kein Einfluss der Kortisontherapie auf die Zielgröße nachweisbar (Steigung  $b=-1,3$ ;  $R^2=0,015$ ;  $p=0,540$ ).

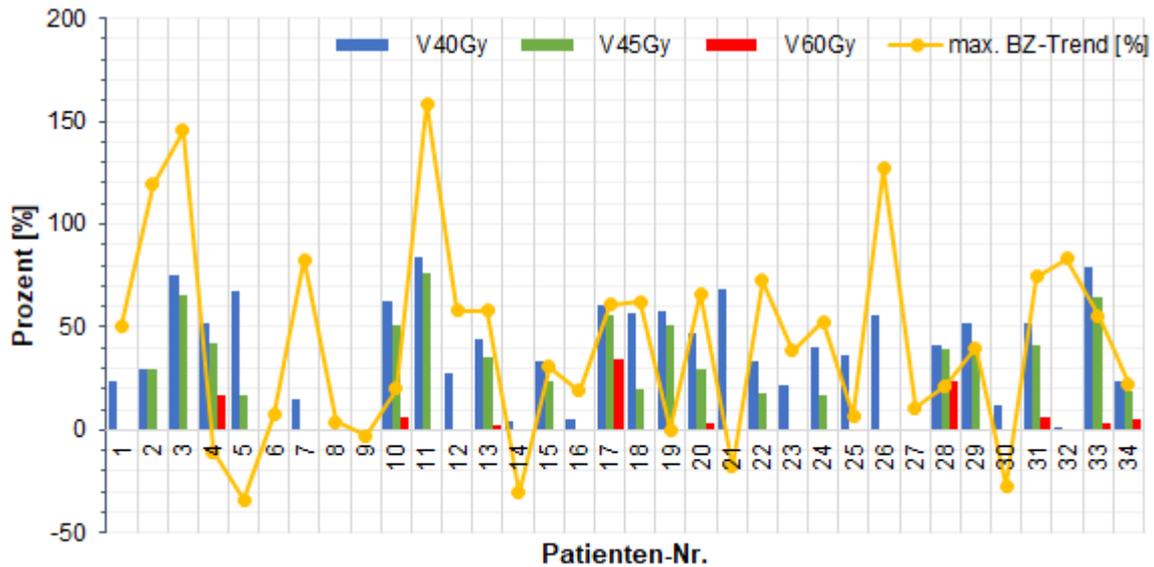
**Tabelle 16: lineare Regression, DEXA - Blutzucker**

Einflussgröße	Zielgröße	p-Wert
DEXA-Durchschnittsdosis [mg/d]	Ø BZ während RT [mg]	0,825
DEXA-Durchschnittsdosis [mg/d]	Ø BZ-Trend vor vs. während RT [%]	0,863
DEXA-Durchschnittsdosis [mg/d]	max. BZ während RT [mg]	0,646
DEXA-Durchschnittsdosis [mg/d]	max. BZ-Trend vor vs. während RT [%]	0,540
DEXA-Kumulativdosis [mg]	Ø BZ während RT [mg]	0,717
DEXA-Kumulativdosis [mg]	Ø BZ-Trend vor vs. während RT [%]	0,127
DEXA-Kumulativdosis [mg]	max. BZ während RT [mg]	0,941
DEXA-Kumulativdosis [mg]	max. BZ-Trend vor vs. während RT [%]	0,195

### 3.8.1.2 Dosis-Volumen-Effekt

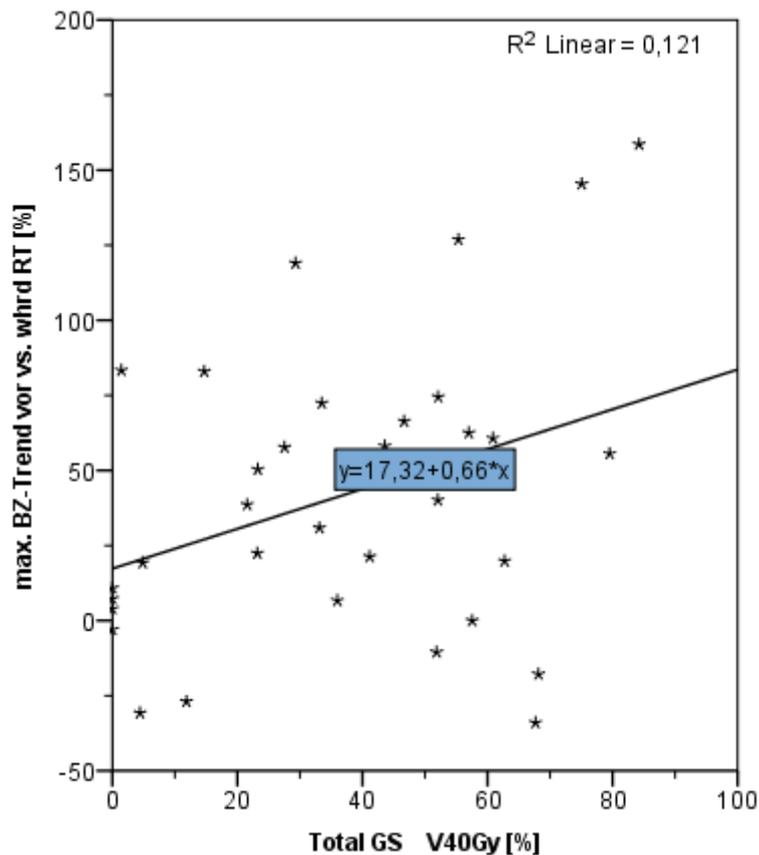
Des Weiteren wurde untersucht, ob das Ausmaß des bestrahlten Volumens des zentralen gustatorischen Systems im Zusammenhang mit Änderungen des Blutzuckers stand. Als erste Variable wurde der prozentuale Anteil des Strukturvolumens ( $V_{xGy}$  von Total GS) mit einer Strahlenbelastung von 40,0, 45,0 oder 60,0 Gy ( $V_{40Gy}$ ,  $V_{45Gy}$ ,  $V_{60Gy}$ ) verwendet und als zweite Variable wurden die verschiedenen Blutzuckerparameter herangezogen (Abbildung 13). In der Analyse mittels linearer Korrelation zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang in mäßigem Ausmaß von prozentualem Anstieg der maximalen Blutzuckerwerte während der Therapie zu  $V_{40Gy}$  ( $r_{\text{Pearson}}=0,348$ ;  $p=0,044$ ) und zu  $V_{45Gy}$  ( $r_{\text{Pearson}}=0,405$ ;  $p=0,018$ ) des gesamten gustatorischen Systems. Für  $V_{60Gy}$  ergab sich in diesem Fall keine signifikante Korrelation ( $r_{\text{Pearson}}=-0,050$ ;  $p=0,777$ ).

**Abbildung 13: Dosimetrie am gesamten GS (VxGy) und prozentuale Änderung des maximalen BZ aller Patienten [%]**



Um die Zusammenhänge der signifikanten Ergebnisse aus der Korrelationsanalyse zu quantifizieren, wurden für sie lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Diese ergaben ebenfalls signifikante Regressionsmodelle für den Einfluss der Zunahme von V40Gy und V45Gy auf den Anstieg der prozentualen Änderung des maximalen Blutzuckers (V40Gy: Steigung  $b=0,7$ ;  $R^2=0,121$ ;  $p=0,044$ ; Abbildung 14) (V45Gy: Steigung  $b=0,8$ ;  $R^2=0,161$ ;  $p=0,018$ ).

Abbildung 14: Lineare Regression, V40Gy - Blutzucker



### 3.8.1.3 Effekt anderer Strahlentherapie-Parameter

Es wurden weitere Variablen der Strahlentherapie und deren Effekt auf den Blutzucker untersucht. Hier zeigte sich eine relevante schwache Beziehung zwischen Dauer der Strahlentherapie in Tagen und der prozentualen Änderung des maximalen Blutzuckerwerts ( $r_{\text{Pearson}}=0,382$ ;  $p=0,026$ ). Die Bestrahlungstechnik (konformale RT, IMRT, VMAT/Rapid Arc, Tomotherapie) zeigte keinen Einfluss auf die Blutzuckerwerte. Der durchschnittliche Blutzuckerwert während der Bestrahlung war beispielsweise zwischen den vier Bestrahlungstechnik-Gruppen nicht verschieden ( $p=0,656$ ).

### 3.8.2 Analyse des Effekts der Dexamethason-Therapie auf den Blutzucker

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Blutzuckerwerte oder deren prozentualer Entwicklung während der Strahlentherapie in Abhängigkeit zum Vorhandensein einer Dexamethason-Medikation (Tabelle 17). Der durchschnittliche Blutzuckerwert während der Bestrahlung bei gleichzeitiger Einnahme von Dexamethason betrug  $162,9 \pm 50,4$  mg/dl, der von Patienten ohne Dexamethason-Medikation betrug  $123,9 \pm 23,2$  mg/dl ( $p=0,075$ ). Unterschiede zwischen den maximalen Blutzuckerwerten ( $p=0,181$ ) oder dem prozentualen Anstieg der durchschnittlichen Blutzuckerwerte ( $p=0,445$ ) und maximalen Blutzuckerwerte ( $p=0,407$ ) in Abhängigkeit zur Dexamethason-Therapie ließen sich ebenfalls keine nachweisen.

**Tabelle 17: Analyse des Effekts einer DEXA-Therapie auf den Blutzucker**

BZ-Variable	DEXA während RT BZ-MW ( $\pm$ SD)	Kein DEXA während RT BZ-MW ( $\pm$ SD)	p-Wert
Ø Blutzucker während RT [mg/dl]	162,9 $\pm$ 50,4	123,9 $\pm$ 23,2	0,075
Ø Blutzucker-Änderung [mg/dl]	16,7 $\pm$ 43,4	5,2 $\pm$ 12,2	0,528
Ø Blutzucker-Änderung [%]	14,3 $\pm$ 27,2	5,5 $\pm$ 9,8	0,445
Max. Blutzucker während RT [mg/dl]	274,7 $\pm$ 134,1	197,0 $\pm$ 74,7	0,181
Max. Blutzucker-Änderung [mg/dl]	72,0 $\pm$ 104,2	31,7 $\pm$ 63,7	0,371
Max. Blutzucker-Änderung [%]	45,2 $\pm$ 50,4	26,7 $\pm$ 39,0	0,407

Die Ausprägungen der Hyperglykämie (keine Hyperglykämie, mild isoliert, mild wiederholt, exzessiv isoliert oder exzessiv wiederholt) zeigten keine signifikante Abhängigkeit zum Umstand, ob die Patienten Dexamethason erhielten oder nicht ( $p=0,614$ ).

Ebenso stand die Dexamethason-Medikation in keinem signifikanten Zusammenhang mit einem spontan gemessenen Blutzuckerwert über 200 mg/dl ( $p=0,611$ ), sprich die Patienten mit Dexamethason überschritten diese Grenze vergleichbar häufig, wie die Patienten ohne Dexamethason-Therapie.

Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte von Diabetes-Patienten während der Strahlentherapie ( $192,8 \pm 56,7$  mg/dl) unterscheiden sich signifikant von denen ohne Diabetes-Diagnose ( $144,7 \pm 41,0$  mg/dl) ( $p=0,013$ ). Zwischen ihnen bestand kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen täglichen Dexamethason-Dosis (DM2:  $7,9 \pm 1,9$  mg/d vs. non-DM2:  $9,0 \pm 5,4$  mg/d;  $p=0,604$ ).

Betrachtete man die Patienten nicht nur hinsichtlich ihrer Steroidmedikation oder Diabeteserkrankung, sondern hinsichtlich beider Merkmale, ließen sich vier Gruppen bilden (Tabelle 18):

- Gruppe 1: Patienten, die weder DEXA einnahmen noch an Diabetes litten (4/34, 11,8%)
- Gruppe 2: Patienten, die DEXA einnahmen und nicht an Diabetes litten (22/34, 64,7%)
- Gruppe 3: Patienten, die kein DEXA einnahmen aber an Diabetes litten (2/34, 5,9%)
- Gruppe 4: Patienten, die DEXA einnahmen und an Diabetes litten (6/34, 17,6%)

**Tabelle 18: DEXA-Therapie und DM2**

		Diabetes Mellitus Typ 2 [n] (%)		
		nein	ja	Gesamt
DEXA während RT [n] (%)	nein	4 (11,8%)	2 (5,9%)	6 (17,6%)
	ja	22 (64,7%)	6 (17,6%)	28 (82,4%)
	<b>Gesamt</b>	26 (76,5%)	8 (23,5%)	34 (100,0%)

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich bezogen auf die Höhe der durchschnittlichen Blutzuckerwerte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ( $p=0,008$ ) (Tabelle 19, Abbildung 15). Betrachtet man die Gruppen im Paarweise-Vergleich ist maßgeblich der statistisch signifikante Unterschied zwischen der Gruppe 1 (nein/nein) und der Gruppe 4 (ja/ja) ( $p=0,004$ ) für dieses Ergebnis verantwortlich. Der Unterschied zwischen den anderen Gruppen ist nicht signifikant (Tabelle 20).

**Tabelle 19: Ø Blutzucker während RT mit oder ohne DEXA bzw. DM2**

		Ø Blutzucker während RT	
		MW ( $\pm$ SD) [mg/dl]	Median (Spannweite) [mg/dl]
<b>DEXA/DM2</b>	nein/nein (Gruppe 1)	111,6 ( $\pm$ 12,7)	110,0 (97,5 – 128,1)
	ja/nein (Gruppe 2)	150,7 ( $\pm$ 41,7)	137,7 (98,3 – 258,7)
	nein/ja (Gruppe 3)	148,3 ( $\pm$ 20,5)	148,3 (133,8 – 162,8)
	ja/ja (Gruppe 4)	207,6 ( $\pm$ 58,0)	197,7 (137,4 – 293,6)

Abbildung 15: Ø Blutzucker während RT mit oder ohne DEXA bzw. DM2

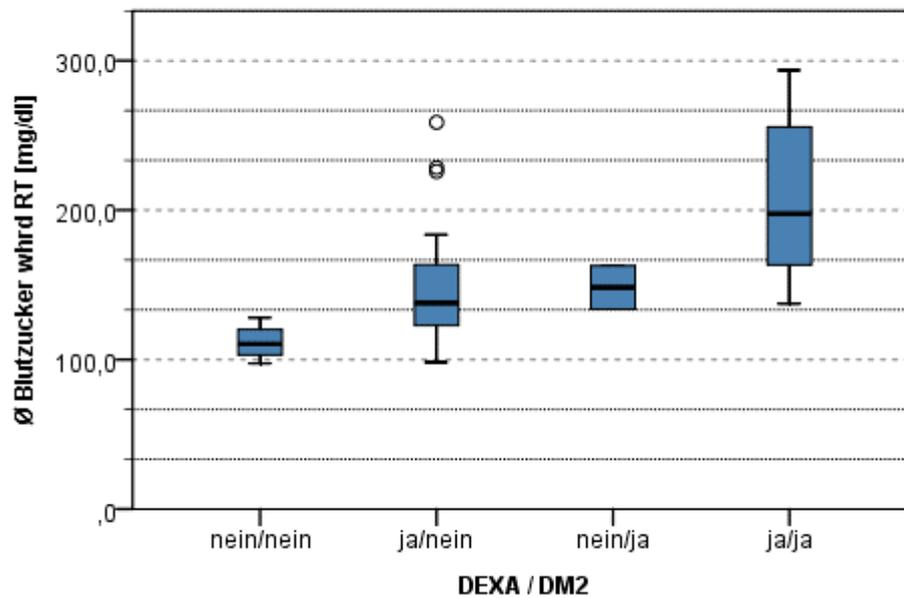


Tabelle 20: DEXA/DM2 - Paarweise-Vergleich

DEXA/DM2 - Gruppenvergleiche	p-Wert
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	0,219
Gruppe 1 vs. Gruppe 3	0,627
Gruppe 1 vs. Gruppe 4	0,004
Gruppe 3 vs. Gruppe 2	1,000
Gruppe 2 vs. Gruppe 4	0,131
Gruppe 3 vs. Gruppe 4	1,000

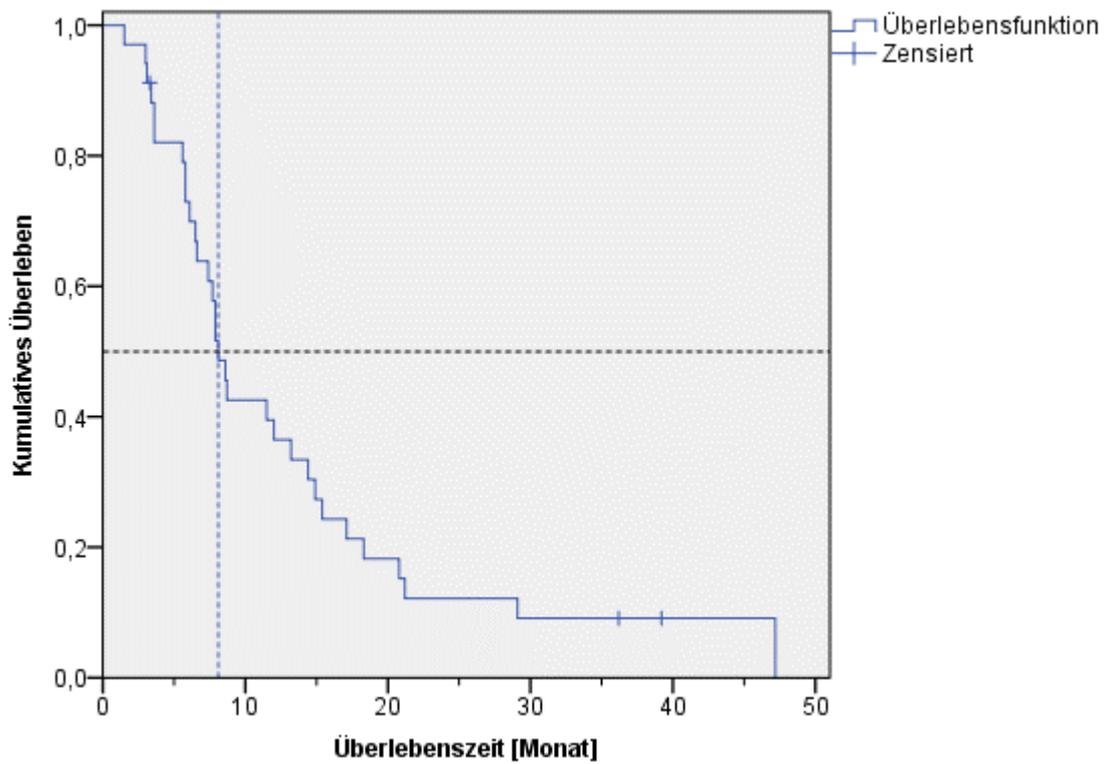
### **3.9 Überlebenszeitanalyse und der Einfluss der Blutzuckerkontrolle**

In einer Analyse zur Dauer des Überlebens der 31 verstorbenen Patienten konnte eine durchschnittliche Überlebenszeit von 11,2 Monaten ( $\pm 9,3$  Monate) und ein medianes Überleben von 7,9 Monaten (Spannweite: 1,5 - 47,2 Monate) festgestellt werden. In Abbildung 16a sind die Ereignisse des Gesamtkollektivs mit Berücksichtigung der drei zensierten Fälle ( $n=34$ ) in einer Kaplan-Meier-Kurve (blau) inklusive ihrer Geraden bei  $y = 0,5$  zur Ermittlung der medianen Überlebenszeit bei  $x = 8,1$  Monate dargestellt. Nach 12 Monaten waren 36,5% der Patienten am Leben, nach 24 Monaten waren es 12,2%, nach 36 Monaten 9,1% und nach 48 Monaten 0,0%.

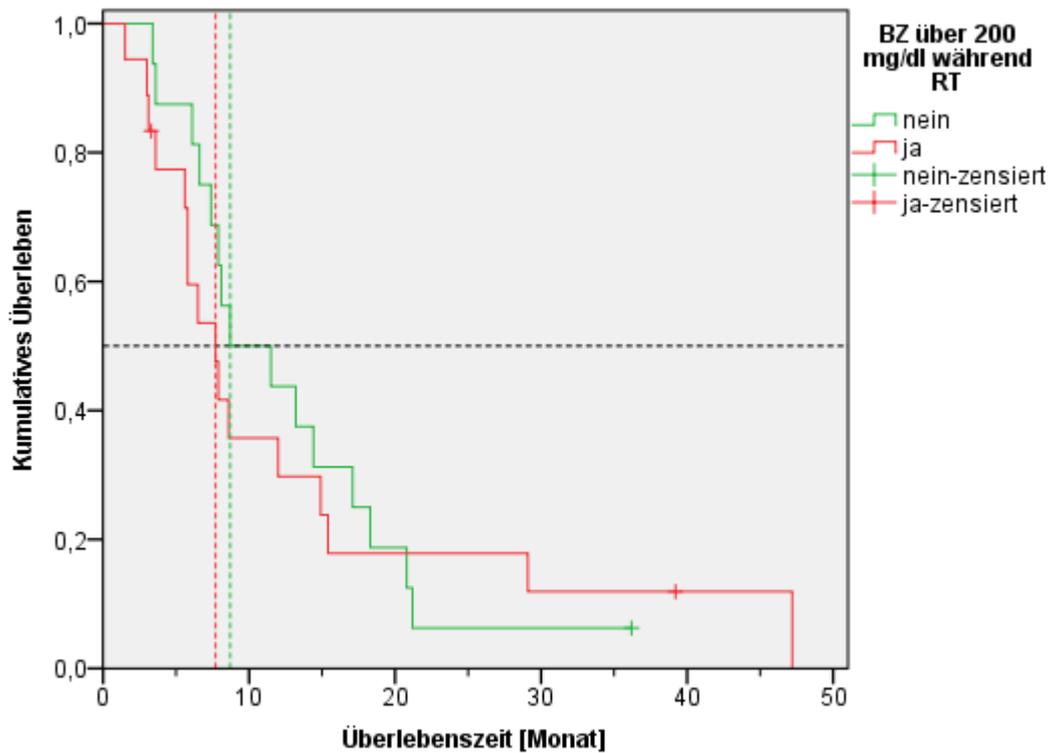
Darauffolgend wurde ein Log-Rank-Test zur Ermittlung eines Unterschieds in der Überlebenszeitverteilung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Blutzuckerkontrolle durchgeführt. Das mediane Überleben in der Patientengruppe, deren Blutzuckerwerte stets unter 200 mg/dl gemessen wurden (grün), betrug 8,7 Monate (Spannweite: 3,4 - 21,2 Monate). Im Vergleich dazu war das mediane Überleben in der Patientengruppe, in der es zur Überschreitung dieser 200-mg/dl-Grenze kam (rot), kürzer und betrug 7,1 Monate (Spannweite: 1,5 - 47,2 Monate) (Abbildung 16b). Der Log-Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeitverteilung ( $p=0,702$ ).

Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse

a) Überleben: Gesamtkollektiv



b) Überleben: max. BZ < 200 mg/dl (grün) und max. BZ > 200 mg/dl (rot)



## 4 Wissenschaftliche Diskussion

Das Glioblastom wird standardmäßig nach einer operativen Resektion mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Im Forschungsgebiet der RadioOnkologie und Strahlentherapie gibt es viele Studien zu Wirkung, Nebenwirkungen und Folgen der ionisierenden Strahlung auf Tumoren oder das umliegende Normalgewebe. Ebenso gibt es im Hinblick auf die Häufigkeit der Erkrankung und die schlechte Prognose viele Studien zu Glioblastom-Patienten und deren Therapie und zu Glioblastom-Patienten mit Hyperglykämien. Was bisher ungeklärt ist, ist die Wirkung einer Bestrahlung des zerebralen Normalgewebes, speziell des gustatorischen Systems, auf den Metabolismus.

In dieser Arbeit wurde der Effekt der Bestrahlung des zentralen gustatorischen Systems auf die Entwicklung der Blutzuckerwerte im eigenen Studienkollektiv analysiert. Ziel der Arbeit war, Verständnis über Hyperglykämien während der Strahlentherapie zu gewinnen und neue potenzielle Risikoorgane zu identifizieren.

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Patientenauswahl - Fallzahl und Selektionsbias

Das Glioblastom ist der häufigste primäre maligne Hirntumor und die Einschlusskriterien für diese Studie waren vergleichsweise locker, trotzdem war die endgültige Fallzahl gering. Um Aussagen über die Allgemeinheit treffen zu können, beziehungsweise möglichst realitätsnahe Schätzungen zu erhalten, sollte die Fallzahl möglichst hoch sein. Daher sollten die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden.

Es lässt sich erkennen, dass die fehlenden regelmäßigen Blutzuckermessungen ausschlaggebend für die Minimierung des Kollektivs waren: 232 von 278 Glioblastom-Patienten (232/278, 83,5%) mussten deswegen ausgeschlossen werden. Ausreichend viele Messungen hatten ausschließlich Patienten in stationärer Therapie, aufgrund der dort konstant stattfindenden medizinischen Betreuung. Von den 81 stationär therapierten Patienten mussten 35 (35/81, 43,2%) aufgrund einer immer noch ungenügenden Anzahl an Blutzuckererhebungen von der Studie ausgeschlossen werden. Somit unterscheidet sich das Studienkollektiv im Punkt „Therapiesetting“ von der großen Mehrheit der Glioblastom-Patienten, welche ambulant therapiert wurde (ambulante Strahlentherapie im beobachteten Zeitraum: 197/278, 70,9%). Daraus resultierte ein Selektionsbias: Der Hauptgrund für die stationäre Therapie war ein schlechter Allgemeinzustand. Das Kollektiv war folglich in einer

schlechteren physischen Verfassung als vergleichbare Patienten in ambulanter Therapie. In stationärer Behandlung kann der Metabolismus anders beeinflusst sein. Dungan et al. beschrieb im Jahr 2009 das Phänomen und die Pathophysiologie der „Stress-Hyperglykämie“ bei hospitalisierten Patienten (Dungan et al. 2009). Diese litten unter physischem Stress als Folge schwerer Krankheit. Die beobachteten erhöhten Blutzuckerwerte der Patienten dieser Dissertation könnten teils Ursache der Hospitalisierung und der zugrundeliegenden Krankheit sein. Ein komplexes Zusammenspiel aus Katecholaminen, Hormonen wie Wachstumsfaktoren, Cortisol und Zytokinen führen über Änderungen in komplexen metabolischen Regelkreisen zur exzessiven Glukoneogenese der Leber und zu peripherer Insulinresistenz.

#### **4.1.2 Studiendesign und Datenqualität**

Eine Schwäche des retrospektiven Studiendesigns ist die fehlende Standardisierung der Blutentnahmen und die dadurch begrenzte Anzahl der Blutzuckermesswerte. Dies führte, wie oben beschrieben, zum Studienausschluss einer Vielzahl von Glioblastom-Patienten und zur weiteren Selektion des Patientenkollektivs. Die dokumentierten Laborergebnisse waren teils im nicht nüchternen Zustand gemessen worden, die Abnahmen erfolgten zu keinen standardisierten Uhrzeiten, Tageszeiten oder definierten Zeitpunkten während der Strahlentherapie. Zudem lagen für jeden Patienten unterschiedlich viele Messungen vor. Dies könnte dazu geführt haben, dass Patienten mit bekannten Problemen der Blutzuckerregulation häufiger Blutzuckerbestimmungen erhalten hatten und es so zu einer Überrepräsentation dieser Patientengruppe kam.

#### **4.1.3 Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen**

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Ansammlung von circa 86,1 Milliarden Neuronen ohne strenge, makroskopisch sichtbare Grenzen zwischen den Aufgabenbereichen der Zellen (Azevedo et al. 2009). Die neuronale Plastizität als Reaktion auf Lernvorgänge oder Gehirnverletzung lässt außerdem individuelle Unterschiede in der Lokalisation dieser Aufgabenbereiche zu (Berlucchi 2002).

Diese Umstände erschwerten eine einheitliche, vergleichbare Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen. Als zusätzlich erschwerender Faktor kam in dieser Studie das Vorhandensein einer zentralen Pathologie, dem Glioblastom mit destruktivem Wachstum oder

der Zustand nach einer operativen Tumorresektion, hinzu. Mithilfe von Konturierungsschemata für jede Struktur mit festgelegter Form, axialer Höhe und Durchmesser sowie durch Einholen von oberärztlicher Expertise aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Neuro-Kopf-Zentrums am Klinikum rechts der Isar München wurde eine bestmögliche Konturierung der Strukturen angestrebt. Eine verbliebene Restungenauigkeit ist nicht vollständig auszuschließen.

## **4.2 Diskussion der klinischen Ergebnisse**

### **4.2.1 Blutzuckerwerte während der Strahlentherapie**

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit kam es mit Beginn der Strahlentherapie, im Vergleich zu vor der Therapie, nachweislich zu einer Änderung der Stoffwechsellage – die Blutzuckerkontrolle war moderat. Der durchschnittliche Blutzuckerwert während der Bestrahlung betrug 156,0 mg/dl, nachdem er sich signifikant im Vergleich zu vor der Therapie erhöht hatte ( $\bar{BZ}$  vor RT: 141,3 mg/dl;  $p=0,039$ ). Die maximalen Blutzuckerwerte verhielten sich ebenso steigend nach Therapiebeginn (max. BZ vor RT: 196,2 mg/dl vs. max. BZ während RT: 261,1 mg/dl;  $p=0,001$ ).

Da sich die Gruppen I ( $\bar{BZ}$ -Anstieg) und II ( $\bar{BZ}$ -Abfall) in keinem Merkmal signifikant unterschieden, lässt sich vorhersagend keine Aussage treffen, bei welchem Patientenkollektiv es während der Strahlentherapie eher zu einem Anstieg oder Abfall des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels kommt. Mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs (21/34, 61,8%) wies mindestens einmalig eine milde Hyperglykämie  $>180$  mg/dl auf, acht (8/34, 23,5%) davon wiederholt ( $\geq 3$ -mal). Ein Viertel (8/34, 23,5%) zeigte exzessive Hyperglykämien  $>300$  mg/dl, fünf davon wiederholt (5/34, 14,7%). Exzessive Blutzuckerwerte nahmen zu: zweimal wurde während der Bestrahlung ein Wert von  $\geq 600$  mg/dl gemessen, was vor der Therapie nie der Fall war – der maximal gemessene Wert lag hier bei 505 mg/dl. 18/34 Patienten (52,9%) überschritten spontan die 200-mg/dl-Grenze, 8/34 (23,5%) waren vor Bestrahlungsbeginn offiziell an Diabetes erkrankt.

Dieser Umstand deckt sich mit den Beobachtungen aus anderen Studien mit höherer Fallzahl, bei denen die nicht-standardisierten, nicht-nüchtern gemessenen Blutzuckerwerte von Glioblastom-Patienten während der Strahlentherapie beobachtet wurden. In der Arbeit von Adeberg et al. zeigte circa die Hälfte der Patienten (125/262, 47,7%) Hyperglykämien  $>180$  mg/dl während der Strahlentherapie (Adeberg et al. 2016). In der Studie von Mayer et al. wurde bei mehr als zwei Drittel der Patienten (73/106, 68,9%) Hyperglykämien  $>180$  mg/dl

verzeichnet, bei mehr als der Hälfte (55/106, 51,9%) traten sie drei Mal oder öfter auf (Mayer et al. 2014).

In diesen und anderen Studien werden hyperglykämische Stoffwechsellagen während der Strahlentherapie bei Glioblastom-Patienten häufig in Verbindung mit der antiödematösen Steroidtherapie gebracht, ohne deren Zusammenhang explizit zu beweisen. In dieser Dissertation wurde die Änderung der Blutzuckerhomöostase aus einem anderen Winkel betrachtet und die Rolle der Strahlentherapie dabei bewertet.

#### **4.2.2 Einfluss der Strahlentherapie auf den Blutzucker**

Die Ergebnisse dieser Studie lassen einen Zusammenhang zwischen der applizierten Strahlung an spezifischen Gehirnarealen, genauer gesagt denen des gustatorischen Systems, und dem Blutzuckerspiegel bei Glioblastom-Patienten erkennen. Vergleichbare Literatur zum entsprechenden Thema ist selten. Die expliziten Folgen einer Bestrahlung des gustatorischen Systems auf den Metabolismus sind nicht beschrieben.

Leyrer et al. konturierten ebenfalls gustatorische Strukturen an 22 Gliom-Patienten (u.a. Thalamus, Temporallappen, Frontallappen und Nasopharynx) mit dem Ziel, die dortige Strahlenbelastung mit posttherapeutischen Störungen des Geschmacksempfindens in Verbindung zu bringen (Leyrer et al. 2014). Es zeigten sich vermehrt Geschmacksstörungen bei einer Zunahme des im Nasopharynx bestrahlten Volumens V10Gy ( $R^2=0,28$ ;  $p=0,02$ ). Eine Verbindung zwischen der Bestrahlung der zentralen gustatorischen Strukturen und der Dysgeusie konnte nicht nachgewiesen werden.

Die mittlere Strahlendosis am gesamten gustatorischen System der 34 Studienpatienten betrug 36,6 Gy ( $\pm 8,2$  Gy). In dieser Arbeit kann nur der akute Effekt dieser Strahlung aufs Hirngewebe bewertet werden, da es nach der Bestrahlung keine Follow-up-Untersuchungen der Blutzuckerwerte gab. Bekanntermaßen führt erst eine konventionell fraktionierte Strahlendosis von ca. 60 Gy mit einer Verzögerung von einigen Wochen bis Monaten zur Strahlennekrose von normalem Hirngewebe (Emami et al. 1991). Bei einem fraktioniert applizierten EQD2-Dmean von 36,3 Gy am gustatorischen System war akut nicht mit einer Radionekrose der Strukturen zu rechnen. Trotzdem kann das Gewebe des gustatorischen Systems durch die Strahlung akut verändert worden sein. Dass, bevor eine Nekrose entsteht, geringere Dosen schon zu akuten zerebralen Veränderungen mit funktionellen Störungen führen, zeigten Liu et al. am Tiermodell (Liu et al. 2010). Sie bestrahlten Ratten zerebral mit

einmalig 0, 10, 20 und 40 Gy und untersuchten sie auf akute strahleninduzierte kognitive Störungen. Ab 20 Gy zeigten sich akute kognitive Störungen und eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit vermehrter Wassereinlagerung in den Gehirnen ohne histopathologische Veränderungen. Die 40-Gy-Gruppe hatte stärkere kognitive Störungen und erstmals histologisch nachweisbare zerebrale Pathologien. Auch beim Menschen können akut strahleninduzierte kognitive Störungen beobachtet werden, bevor es zum Zelluntergang kommt. Diese werden durch eine gestörte Neurogenese bei oxidativem Stress und Inflammation erklärt (Fike 2011).

Mikhael et al und Marks et al. beschrieben zerebrale Nekrosen ab 45 Gy bei konventioneller Fraktionierung (Mikhael 1979; Marks et al. 1981). In der hier vorliegenden Arbeit gehörte der NVPM zu den Einzelstrukturen mit der höchsten Dosisbelastung, was mit der häufigsten Tumorlokalisierung im Temporallappen (11/34, 32,4%) erklärt werden kann: mit 51,3 Gy ( $\pm 7,7$  Gy) überstieg der ipsilaterale NVPM den Wert von 45 Gy. Generell ließ sich feststellen, dass an allen ipsilateralen Strukturen signifikant mehr Dosis appliziert wurde als an den entsprechenden kontralateralen Strukturen. Das bestätigt die Annahme, dass das Normalgewebe der Seite, in der sich der Tumor befindet, stärker strahlenbelastet wird, da sich das Dosismaximum im Tumor zentriert. Auch bei der Unterteilung in einen rechten und linken NVPM wurde der Wert von 45 Gy erreicht (NVPM rechts: 45,3 Gy; NVPM links: 45,0 Gy). Eng darauf folgten die Dosen am Hypothalamus (Hypothalamus rechts: 42,4 Gy; Hypothalamus links: 42,7 Gy).

Speziell die Rolle des Hypothalamus in der Entwicklung von strahleninduzierten metabolischen Störungen ist gut untersucht. Xu et al. führten an weiblichen Ratten eine Ganzhirnbestrahlung mit einmalig 6 Gy (EQD2: ca. 12 Gy) und anschließend einen Glukosetoleranztest durch (Xu et al. 2018). Sechs Stunden nach Bestrahlung wurde histologisch ein Zelluntergang im Hypothalamus detektiert. Die bestrahlten Ratten wiesen im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine beeinträchtigte Glukosetoleranz auf ( $p=0,002$ ). In der hier vorliegenden Arbeit wurden am Hypothalamus durchschnittlich deutlich über 12 Gy appliziert. Beim Menschen entspricht die Inzidenz von Fettleibigkeit unter Überlebenden nach kindlichem Hirntumor und kranialer Bestrahlung ca. 40% (Follin et al. 2016). Lustig et al. sprachen in diesem Fall von einer „hypothalamischen Fettleibigkeit“ und identifizierten eine Dosis über 51 Gy am Hypothalamus als Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht (Lustig et al. 2003). Follin et al. wies bei 38 ALL-Überlebenden eine Korrelation zwischen Volumenverlust des Hypothalamus nach Ganzhirnbestrahlung mit 24 Gy und der Körperfettmasse nach ( $p=0,010$ ). In einigen weiteren Studien mit ALL-indizierter Hirnbestrahlung hatte sich das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für diese Art der posttherapeutischen Stoffwechselstörung

herausgestellt (Nottage et al. 2014; Follin et al. 2016; Gibson et al. 2016). Das Kollektiv dieser Doktorarbeit bestand zu fast zwei Dritteln (22/34, 64,7%) aus Frauen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Glukosetoleranzstörung festgestellt werden ( $p=0,145$ , Seite 39;  $p=0,714$ , Seite 41).

Nachdem das Kollektiv abhängig von ihrer Fraktionsanzahl in Gruppe A (12-15 Fraktionen) und Gruppe B (19-33 Fraktionen) geteilt wurde, zeigte Gruppe B einen größeren prozentualen Anstieg von durchschnittlichen ( $p=0,040$ ) und maximalen ( $p=0,042$ ) Blutzuckerwerten. Dabei war die Dosis am gustatorischen System in Gruppe B höher (A:  $32,7 \pm 8,7$  Gy vs. B:  $39,9 \pm 5,9$  Gy;  $p=0,009$ ), resultierend aus der höheren Fraktionsanzahl und Gesamtdosis in Gruppe B (GD A:  $41,0 \pm 2,8$  Gy vs. GD B:  $52,8 \pm 13,9$  Gy;  $p \leq 0,001$ ). Mit der Anzahl an Fraktionen nimmt die Dauer der Strahlentherapie in Tagen zu. Entsprechend zu diesen Ergebnissen korrelierte die prozentuale Änderung des maximalen Blutzuckers positiv mit der Dauer der Bestrahlung ( $r_{\text{Pearson}}=0,382$ ;  $p=0,026$ ). Eine hohe Gesamtdosis und Dosis am gustatorischen System, eine hohe Fraktionsanzahl und eine lange Dauer einer Strahlentherapie gingen einher mit einer stärkeren Erhöhung der Blutzuckerwerte. Da laut Ruben et al. neben der Gesamtdosis auch die Höhe der Einzeldosen das Ausmaß der Radiotoxizität bestimmt, wurde das Kollektiv dahingehend untersucht (Ruben et al. 2006). Es zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test keine Blutzuckerunterschiede zwischen den Einzeldosen von 1,8 Gy, 2,0 Gy, 2,67 Gy und 3,0 Gy (z.B. durchschnittlicher BZ während RT:  $p=0,428$ ).

Die beiden Gruppen A und B unterschieden sich nicht in ihrer durchschnittlichen Dexamethason-Dosis ( $p=0,594$ ) oder im Vorkommen von Diabetes-Patienten ( $p=0,106$ ). Somit konnte ein Effekt dieser beiden Variablen auf den Blutzucker ausgeschlossen werden. Die Altersverteilung in Gruppe A und B unterschied sich signifikant. Gruppe A war im Schnitt älter als Gruppe B (A:  $69,3 \pm 10,3$  Jahre vs. B:  $52,8 \pm 13,9$  Jahre;  $p < 0,001$ ). Erklären lässt sich dies durch das hypofraktionierte Behandlungsschema in Gruppe A, welches bei Patienten  $>65$  Jahre häufig Verwendung findet (Perry et al. 2017). Das Alter von Erwachsenen ist aktuell kein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von posttherapeutischen Glukosetoleranzstörungen. Lediglich bei der Bestrahlung von kindlichen Gehirnen wurde ein jüngeres Alter mit dem vermehrten Auftreten von metabolischen Störungen und Fettleibigkeit assoziiert (Gibson et al. 2016).

Neben dem gesamten gustatorischen System wurden zentrale Einzelstrukturen identifiziert, die eine wichtige Rolle in der neuronalen Koordination des Glukosestoffwechsels spielen: der NVPM, die anteriore Insula und das Operculum. Betrachtete man diese Untereinheiten des gustatorischen Systems, waren die Dosen der drei Strukturen jeweils auf der ipsi- und der

kontralateralen Hirnseite in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A. Die höhere Dosis an diesen drei Strukturen kann im Gruppenvergleich den Unterschied der Blutzuckerwerte verursacht haben. Gleichzeitig korrelierte die durchschnittliche Dosis am kontralateralen Operculum positiv mit dem durchschnittlichen Blutzucker während der Strahlentherapie ( $r_{\text{Pearson}}=0,436$ ;  $p=0,020$ ).

Der Thalamus ist im gustatorischen System ein wichtiger Knotenpunkt zur Verschaltung der Informationen aus der Peripherie unter anderem hin zu Insula und Operculum. In der Literatur werden die Insula und das frontale Operculum oft als eine funktionelle gustatorische Einheit betrachtet und zum primären gustatorischen Cortex gezählt. Hier werden nicht nur Informationen über Geschmack verarbeitet, sondern auch Informationen über Nahrungstextur und -temperatur (Rolls 1989; Verhagen et al. 2004; Kadohisa et al. 2005).

Die Relevanz der Geschmackswahrnehmung und der daran beteiligten zentralnervösen Strukturen in Bezug auf den Glukosemetabolismus und dessen frühzeitige autonome Regulation (CPIR) waren in mehreren Studien Mittelpunkt der Forschung. Tonosaki et al. konnten bei Ratten nach der oralen Verabreichung von in Wasser gelöster Saccharose die CPIR auslösen: Innerhalb von drei Minuten kam es zu einem drei- bis vierfachen Anstieg der Insulinkonzentration im Plasma, noch bevor es zum Anstieg der Plasma-Glukose kam. Die Insulinausschüttung war induziert durch den süßen Geschmack. Nach Ausschaltung des Geschmackssinns durch die Durchtrennung der Chorda tympani fiel die CPIR aus (Tonosaki et al. 2007). Andere Studien machten ähnliche Beobachtungen und verdeutlichten die Folgen der Ausschaltung dieses autonomen Reflexes: Bei der Umgehung der Mundhöhle und somit der Geschmackswahrnehmung durch direkte intragastrale Applikation von Glukose über eine Magensonde, stellten Glendinning et al. (Glendinning et al. 2018) bei Mäusen, Steffens (Steffens 1976) bei Ratten und Teff und Engelman (Teff und Engelman 1996) beim Menschen das Fehlen einer frühzeitigen Insulinsekretion durch die CPIR fest. Die Konzentrationen von Plasma-Insulin und C-Peptid stiegen erst später zusammen mit der Glukosekonzentration im Plasma an und fielen früher wieder ab als in der Kontrollgruppe, bei welcher eine orale Geschmacksstimulation stattfand. Daraus resultierte beim Menschen eine Glukosetoleranzstörung mit signifikant höheren maximalen Blutzuckerwerten und postprandial länger anhaltenden erhöhten Blutzuckerwerten im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Teff und Engelman 1996). Physiologischer Zweck der CPIR ist es, durch vorzeitige Insulinsekretion die Blutzuckerspitzen direkt nach der Nahrungsaufnahme zu vermeiden und durch länger anhaltende Insulinsekretion den Blutzucker nach der Nahrungsaufnahme zügiger zu normalisieren (Lasschuijt et al. 2020; Pullicin et al. 2021; Langhans et al. 2022).

Dieses Wissen lässt besser nachvollziehen, warum die Studienpatienten bei einer Bestrahlung der Strukturen des gustatorischen Systems, welche Teil der CPIR sind, mit einer Erhöhung der maximalen Blutzuckerwerte reagierten – die Gegenregulation von Blutzuckerspitzen war insuffizient. Es gelang die Beobachtung, dass bei einer Zunahme der durchschnittlichen Strahlendosis am gesamten zentralen gustatorischen System um 1,0 Gy die Zunahme der maximalen Blutzuckerwerte während der Strahlentherapie um 1,9% ansteigt. Für die Interpretation hier wichtig zu beachten ist, dass es sich bei der Zielgröße um die prozentuale Änderung der maximalen Blutzuckerwerte vor und während der Strahlentherapie handelt. Es darf nicht verwechselt werden mit den absolut gemessenen Blutzuckerwerten in mg/dl. Die maximalen Blutzuckerwerte nehmen nicht gleichbedeutend mit der Dosis zu, sondern die Änderung dieser Werte. Hierzu wird ein Gedankenbeispiel erläutert, wie das Regressionsmodell zu interpretieren ist: Patient A hat vor der Strahlentherapie einen maximal gemessenen Blutzuckerwert von 100 mg/dl, Patient B von 90 mg/dl. Während der Strahlentherapie wird am gustatorischen System von Patient B ca. 4,1 Gy mehr Dosis appliziert als bei Patient A. Der höchste gemessene Blutzuckerwert während der Therapie beträgt bei Patient A 120 mg/dl, bei Patient B 115 mg/dl. Der absolute Wert von 120 mg/dl ist höher als 115 mg/dl, jedoch kam es bei Patient B zu einem höheren Anstieg des maximalen Blutzuckerwerts (+27,8%) als bei Patient A (+20,0%) als Ausdruck der insuffizienteren Gegenregulation von Blutzuckerspitzen bei Individuum B. In der Praxis würde das für das Modell bedeuten: Steht man vor der Entscheidung, für einen Glioblastom-Patienten einen Bestrahlungsplan 1 zu verwenden, bei welchem das gustatorische System geschont wird und dort eine Dosis von 30 Gy appliziert wird oder einen anderen Plan 2 zu wählen, bei welchem dort 32 Gy appliziert werden, ginge man bei Plan 2 das Risiko ein, dass die Änderung des maximalen Blutzuckerwerts des Patienten um 3,8% höher ausfallen wird als bei Plan 1.

Eine weitere zentrale Rolle im gustatorischen System und bei der CPIR spielt der im Hirnstamm gelegene NTS. Hier erreichen die Informationen aus den Geschmacksknospen das erste Mal das zentrale Nervensystem und er beinhaltet glukose-sensitive Neurone (Marty et al. 2007). In dieser Arbeit wurde im Hinblick auf alle konturierten Strukturen am NTS die geringste Dosis appliziert (NTS links:  $24,7 \pm 12,4$  Gy; NTS rechts  $24,3 \pm 12,2$  Gy). Dies lag zum einen daran, dass sich die häufigste Glioblastom-Lokalisation und damit das Dosismaximum im höher gelegenen Großhirn befand und zum anderen wird der komplette Hirnstamm als Risikoorgan bei der Therapieplanung bereits standardmäßig berücksichtigt und bestmöglich vor der Strahlenexposition geschont (gesamter Hirnstamm: Dosis  $\leq 54$  Gy, 1-10 cm<sup>3</sup>: Dosis  $< 59$  Gy) (Mayo et al. 2010b).

#### 4.2.2.1 Dosis-Volumen-Effekt auf den Blutzucker

Wurde ein größerer Volumenanteil des gustatorischen Systems mit 40,0 Gy oder 45,0 Gy bestrahlt, hatte das Auswirkungen auf den Blutzucker, nicht jedoch bei einer Bestrahlung mit 60,0 Gy. Die Gründe, warum zur Dosis-Volumen-Evaluation ebendiese Werte ausgewählt wurden, sind folgende: Die Mehrheit der Studienpatienten wurde mit einer Gesamtdosis von mindestens 40,0 Gy bestrahlt (32/34, 94,1%) und bei einem hypofraktionierten Bestrahlungsschema von Glioblastom-Patienten beträgt die Gesamtdosis ca. 40,0 Gy (Perry et al. 2017). Des Weiteren wurde für eine Dosis von 45,0 Gy das Potential nachgewiesen, erste Radionekrosen zu verursachen (Mikhael 1979; Marks et al. 1981), was dazu veranlasste, V45Gy zu evaluieren. V60Gy wurde analysiert, da bei einer konventionell fraktionierten Dosis von 60,0 Gy mit höchster Wahrscheinlichkeit zerebrale Radionekrosen entstehen (Emami et al. 1991).

Bei einer Zunahme des mit 40,0 Gy bestrahlten Volumens um 1,0% konnte ein Anstieg der maximalen Blutzuckerwerte um ca. 0,7% beobachtet werden (V40Gy: Steigung  $b=0,66$ ;  $R^2=0,12$ ;  $p=0,044$ ). Bei einer Zunahme des mit 45,0 Gy bestrahlten Volumens um 1,0% kam es zum Anstieg der maximalen Blutzuckerwerte um ca. 0,8% (V45Gy: Steigung  $b=0,83$ ;  $R^2=0,16$ ;  $p=0,018$ ). Für V60Gy und die Entwicklung des maximalen Blutzuckers ließ sich keine signifikante Aussage treffen ( $r_{\text{Pearson}}=-0,050$ ;  $p=0,777$ ). Ein Grund könnte die geringe Fallzahl gewesen sein. In zehn Patientenfällen (10/34, 29,4%) wurde am gustatorischen System eine Dosis von 60,0 Gy appliziert.

Die strahleninduzierte Schädigung des gustatorischen Systems und speziell der drei oben genannten Strukturen (NVPM, Insula und Operculum) könnte zur Glukosetoleranzstörung bei den Studienpatienten geführt haben. Speziell die Gegenregulation von Blutzuckerspitzen war beeinträchtigt. Um das Risiko von Hyperglykämien während der Strahlentherapie bei Glioblastom-Patienten zu minimieren, sollten alle Strukturen des gustatorischen Systems sowohl bei hypofraktionierter als auch bei konventionell fraktionierter Strahlentherapie als Risikoorgane eingestuft werden, um die Dosisbelastung und die Größe des bestrahlten Volumens zu reduzieren.

### 4.2.3 Einfluss der Dexamethason-Therapie auf den Blutzucker

Eine Therapie mit Dexamethason während der kranialen Bestrahlung ist geläufig, um die strahlengeschädigte Blut-Hirn-Schranke zu stabilisieren und somit die akute Ödembildung zu reduzieren (Kotsarini et al. 2010). Um den Effekt der Strahlentherapie am gustatorischen System auf den Blutzuckerspiegel bewerten zu können, muss die Wirkung der Steroidtherapie auf den Blutzuckerspiegel analysiert werden.

Die durchschnittliche Dexamethason-Dosis des Patientenkollektivs betrug während der Strahlentherapie 8,8 mg pro Tag. Sie wurde über einen durchschnittlichen Zeitraum von 32 Tagen verabreicht. Diese durchschnittliche Dosierung ist üblich für Gliom-Patienten unter Bestrahlung. Hempen et al. beschrieben eine tägliche Dexamethason-Dosis von 7,0-12,0 mg als häufigste Dosisapplikation während der Radiotherapie von 47 Patienten mit primärem Hirntumor (Hempen et al. 2002). Marantidou et al. untersuchten den Steroidbedarf von 80 Gliom-Patienten während der Strahlentherapie, wobei die Steroidmedikation dort in Prednison-Äquivalente umgerechnet wurde (1,125 mg Dexamethason = 7,5 mg Prednison (Herold 2016)) (Marantidou et al. 2010). Marantidou et al. verzeichneten einen täglichen Bedarf von 55,0 mg Prednison, während das Kollektiv dieser Doktorarbeit umgerechnet 58,7 mg Prednison erhielt. In der Vergleichsstudie von Marantidou et al. erhielten ähnlich viele Patienten Steroide während der Strahlentherapie (70/80, 87,5%) wie in der vorliegenden Arbeit (29/34, 85,3%).

Laut Literatur wird ab einer Überschreitung der oral verabreichten Dexamethason-Dosis von ca. 1 mg pro Tag über ca. 2 Wochen hinweg die sogenannte „Cushing-Schwelle“ überschritten (Herold 2016). Ein zu großes Angebot an Glukokortikoiden stört den Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Die Folge ist ein iatrogenes Cushing-Syndrom. Vergleicht man die Dexamethason-Therapie des Patientenkollektivs (8,8 mg/d über 32 Tage) mit diesen Angaben der Literatur, wird diese Schwellendosis hier längerfristig überschritten. Vecht et al. berichteten über eine signifikante Zunahme der typischen steroidalen Nebenwirkungen (Mondgesicht, periphere Ödeme, Myopathie) bei einer Dexamethason-Dosis  $\geq 8,0$  mg/d über vier Wochen im Gegensatz zu einer Dosis von 4,0 mg/d (Vecht et al. 1994). Hempen et al. beobachteten in deren Kollektiv (durchschnittliche Dexamethason-Dosis: 7,0-12,0 mg/d) neben psychiatrischen Auffälligkeiten (10,6%) und muskulärer Schwäche (8,5%) zusätzlich Hyperglykämien (72,3%) als Nebenwirkungen der Dexamethason-Therapie (Hempen et al. 2002). Gemäß diesen Daten war im Patientenkollektiv dieser Arbeit mit steroidalen Nebenwirkungen zu rechnen. Tieu et al. beobachteten bei spontanen, nicht standardisierten Blutzuckermessungen einen milden hyperglykämischen Durchschnittsblutzuckerwert von 130 mg/dl während der Strahlentherapie

von 393 Glioblastom-Patienten und konnten eine schwach signifikante lineare Korrelation zur Dexamethason-Dosis feststellen ( $r_{\text{Spearman}}=0,20$ ;  $p\leq 0,001$ ) (Tieu et al. 2015). Trotz einem ebenfalls hyperglykämischen Durchschnittsblutzuckerwert im Patientenkollektiv dieser Arbeit von 156,0 mg/dl während der Strahlentherapie konnten keine Zusammenhänge zwischen der Dexamethason-Medikation und den Blutzuckerwerten festgestellt werden. Die Patienten, die Dexamethason erhielten, hatten weder einen höheren Durchschnittsblutzucker ( $p=0,075$ ), noch höhere maximale Blutzuckerwerte ( $p=0,181$ ) oder häufiger isolierte oder wiederholt exzessive Hyperglykämien ( $p=0,614$ ) als Patienten, die kein Dexamethason einnahmen. Es sollte jedoch beachtet werden, dass der Unterschied der Mittelwerte (z.B. ØBZ mit DEXA: 162,9 mg/dl vs. ØBZ ohne DEXA: 123,9 mg/dl; MW-Differenz: 39,0 mg/dl) klinisch relevant ist. Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse kann durch die geringe Fallzahl begründet sein. Es konnten, anders als bei Tieu et al., keine signifikante Korrelation und kein signifikantes lineares Regressionsmodell bezogen auf die Dexamethason-Medikation und die Blutzuckerwerte aufgezeigt werden. Ein Beispiel für ein nicht signifikantes Ergebnis: Die Erhöhung der täglichen Dexamethason-Dosis um 1,0 mg führte laut Regressionsanalyse bei einer Steigung von  $b=-1,3$  zu einer Abnahme der maximalen Blutzuckeränderung um 1,3% ( $p=0,540$ ). Dasselbe galt für die Dexamethason-Kumulativedosis. Auch zwischen ihr und den Blutzuckerwerten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

#### **4.2.3.1 Dexamethason-Therapie und Diabetes mellitus Typ 2**

Acht Patienten des Kollektivs (8/34, 23,5%) waren vor Beginn der Strahlentherapie an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Diese zeigten im Bestrahlungszeitraum einen höheren durchschnittlichen Blutzuckerwert als Patienten ohne vorbestehende Diabetes-Diagnose (DM2: 192,8 mg/dl vs. non-DM2: 144,7 mg/dl;  $p=0,013$ ) und das ohne nachweisbaren Unterschied in ihrer durchschnittlichen täglichen Dexamethason-Dosis (DM2: 7,9 mg/dl vs. non-DM2: 9,0 mg/dl;  $p=0,604$ ). Diese Tendenz konnten ebenso Adeberg et al. beobachten. Diese Studie beschäftigte sich mit den Blutzuckerspiegeln und Hyperglykämien von 262 Glioblastom-Patienten während der kranialen Strahlentherapie. Hier hatten Diabetes-Patienten (32/262, 12,2%) ein fünffach höheres Risiko im Bestrahlungszeitraum wiederholt exzessive Blutzuckerwerte zu verzeichnen, hier definiert als  $BZ\geq 300,0$  mg/dl in drei oder mehr Messungen, als Patienten ohne Diabetes (OR: 5,27; KI 95% 2,44 - 11,37;  $p\leq 0,001$ ) (Adeberg et al. 2016).

Ähnlich zum Ergebnis, dass die Höhe der Dexamethason-Dosis bei einer Diabetes mellitus Typ 2-Erkrankung keine relevante Auswirkung auf den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel

hatte, verhielt es sich mit der Tatsache, ob bei Diabetes-Patienten überhaupt eine Dexamethason-Medikation bestand oder nicht. Unter Berücksichtigung der Medikation, erzielten die Diabetes-Patienten keine signifikant höheren Werte in Kombination mit einer Dexamethason-Einnahme ( $\bar{BZ}$ : 207,6 mg/dl) im Gegensatz zu Diabetes-Patienten ohne Dexamethason ( $\bar{BZ}$ : 148,3 mg/dl;  $p=1,0$ ) oder Patienten ohne Diabetes mit Dexamethason ( $\bar{BZ}$ : 150,7 mg/dl;  $p=0,131$ ). Lediglich die Abwesenheit beider Faktoren (DM2 und DEXA) lies geringere Blutzuckerwerte verzeichnen ( $\bar{BZ}$ : 111,6 mg/dl;  $p=0,004$ ).

Rückblickend umfasste das Kollektiv dieser Arbeit 19 Diabetes-Patienten. Zu den acht ursprünglichen Diabetes-Patienten (8/19, 42,1%) kamen in dieser Arbeit während der Strahlentherapie per Definition elf weitere, neu diagnostizierte Diabetes-Patienten (11/19, 57,9%) hinzu, da sie in Gelegenheitsblutzuckermessungen die 200-mg/dl-Grenze überschritten. Welch und Grommes untersuchten im Jahr 2013 den Einfluss von Dexamethason und antidiabetischer Therapie auf das Überleben von Glioblastom-Patienten und verzeichneten ebenfalls einen Anstieg der Diabetes-Diagnosen in ihrem Kollektiv: Von 123 Glioblastom-Patienten mit Diabetes waren 89 Diagnosen vor der Glioblastom-Diagnose präexistent (89/123, 72,4%) und 34 neu aufgetreten (34/123, 27,6%). Welch und Grommes kategorisierten diese Diabetes-Neudiagnosen als „steroid-induziert“, wenngleich diese Kausalität nicht bewiesen wurde und 105 Patienten (105/123, 85,4%) im selben Zeitintervall eine kraniale Strahlentherapie erhielten (Welch und Grommes 2013). In dieser Dissertation konnten die elf Diabetes-Neudiagnosen nicht als „steroid-induziert“ beschrieben werden, da sich kein Zusammenhang zwischen der Dexamethason-Medikation und der spontanen Überschreitung der Blutzuckergrenze von 200 mg/dl nachweisen ließ ( $p=0,611$ ) – die Patienten mit Dexamethason überschritten diese Grenze vergleichbar häufig wie die Patienten ohne Dexamethason-Medikation.

#### **4.2.3.2 Alternative zu Dexamethason**

Seit einigen Jahren ist eine Alternative zur Steroidtherapie für die Behandlung des tumorbedingten Hirnödems bekannt: der monoklonale Antikörper Bevacizumab. Er bindet an den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und blockiert den Signalweg der Neoangiogenese und minimiert somit die Bildung von pathologischen Gefäßen und die Entstehung des Hirnödems (Meng et al. 2017). Einige Studien sehen in Bevacizumab einen Vorteil gegenüber den Steroiden, denn diesen wird darin eine Verkürzung der Überlebenszeit bei Glioblastom-Patienten zugeschrieben (Welch und Grommes 2013; Shields et al. 2015; Pitter et al. 2016). Die Studien beschrieben, dass Dexamethason dazu führte, dass die Glioblastom-Zellen

schlechter auf die Strahlentherapie (Pitter et al. 2016) und Temozolomid (Sur et al. 2005) ansprachen, zudem waren durch eine steroid-induzierte Erhöhung der Blutzuckerspiegel Überlebensnachteile für die Patienten entstanden (Mayer et al. 2014; Tieu et al. 2015; Adeberg et al. 2016; Klement und Champ 2017). Während Dexamethason das Überleben zu verkürzen scheint, konnte für Bevacizumab in Kombination mit einer Strahlentherapie noch kein Überlebensvorteil gegenüber Placebo (Chinot et al. 2014) beziehungsweise einer Strahlentherapie ohne Bevacizumab (Pitter et al. 2016) nachgewiesen werden. Der VEGF-Antikörper ist in Deutschland, anders als in den USA, aktuell nicht für die Glioblastom-Therapie zugelassen und wird nur zu Studienzwecken verwendet.

#### **4.2.4 Gesamtüberleben und Einfluss des Blutzuckers**

Aus zwei Gründen wurde in dieser Arbeit das Überleben der Glioblastom-Patienten untersucht. Erstens sollte analysiert werden, ob das Gesamtüberleben des Kollektivs von den Angaben der Literatur abweicht und sich ein Hinweis darauf ergibt, dass sich das Kollektiv von den Patienten anderer Studien unterscheidet. Denkbar wäre, dass die stationär therapierten Studienpatienten durch ihre schlechte physische Verfassung morbider waren und schlechtere Überlebenschancen hatten oder dass, ganz im Gegenteil, das Überleben der Studienpatienten durch eine intensive medizinische Betreuung auf Station verlängert wurde. Diese Einschätzung hilft bei der Interpretation der Ergebnisse. Zweitens sollte der Einfluss des Blutzuckerspiegels auf das Überleben des Kollektivs untersucht werden, um die Wichtigkeit des Verständnisses über Hyperglykämien und deren Kontrolle aufzuzeigen, nachdem in vielen Studien erhöhte Blutzuckerwerte einen negativen Einfluss auf die Prognose hatten (McGirt et al. 2008; Derr et al. 2009; Mayer et al. 2014).

Zum Literaturvergleich des Überlebens wurden Studien herangezogen, welche als primären Endpunkt das Overall Survival (OS) hatten und deren Glioblastom-Patienten, analog zum Studienkollektiv dieser Dissertation, gemischt teils mit alleiniger Strahlentherapie oder mit Strahlentherapie in Kombination mit Temozolomid therapiert wurden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Literaturvergleich zum Überleben

Quelle	Patientenanzahl [n]	Therapie [%]	Medianes Alter [Jahre]	Medianes Überleben [Monate]	1JÜ [%]	2JÜ [%]	3JÜ [%]	4JÜ [%]	5JÜ [%]
Diese Arbeit	34	RT: 19 (55,9%)  RT+TMZ: 15 (44,1%)	64,8	8,1	36,5	12,2	9,1	0	0
Stupp et al. 2005	573	RT: 286 (49,9%)  RT+TMZ: 287 (50,1%)	56,0	12,2 – 14,6	-	10,4 -	-	-	-
Stupp et al. 2009 (Follow-up von 2005)	573	RT: 286 (49,9%)  RT+TMZ: 287 (50,1%)	56,0	-	-	10,9 -	4,4 -	3,0 -	1,9 -
Athanas-siou et al 2005	110	RT: 53 (48,2%)  RT+TMZ: 57 (51,8%)	<50 Jahre: 20 (18,2%)  >50 Jahre: 90 (81,8%)	7,7 – 13,4	15,7 -	-	-	-	-
Mayer et al. 2014	106	RT: 82 (77,4%)  RT+TMZ: 24 (22,6%)	-	8,8 – 16,7	-	-	-	-	-
Adeberg et al. 2016	262	RT: 96 (36,6%)  RT+TMZ: 165 (63,0%)	63,2	14,9	-	-	-	-	-
Perry et al. 2017	562	RT: 281 (50,0%)  RT+TMZ: 281 (50,0%)	73,0	7,6 – 9,3	-	-	-	-	-

Unter Berücksichtigung der drei „lost-to-follow-up“-Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben des Kollektivs 8,1 Monate. Das zählte im Vergleich zu den obigen Studien zu den kürzeren Überlebenszeiten. Am ehesten ähnelte sie den Ergebnissen von Perry et al. (medianes Überleben: 7,6 - 9,3 Monate) (Perry et al. 2017). Hier wurde das Überleben von über 65-Jährigen untersucht, was sich in deren medianem Alter (73,0 Jahre) widerspiegelte. Das Studienkollektiv war ca. acht Jahre jünger (medianes Alter: 64,8 Jahre). In den ersten drei Jahren befand sich die Überlebensrate des Studienkollektivs innerhalb der Vergleichswerte von Stupp et. al, es gab jedoch keine Langzeitüberlebenden (>4 Jahre), was an der geringen Fallzahl gelegen haben könnte. Es lässt sich sagen, dass die stationäre enge medizinische Betreuung keinen Überlebensvorteil erbracht hatte und dass der Bedarf einer stationären Therapie bei physischen Beschwerden während der Bestrahlung mit einer leicht eingeschränkten Lebenserwartung einherging und die Studienpatienten morbider waren als vergleichbare Glioblastom-Patienten. In einer Arbeit von Wasilewski et al. benötigten 112 von 158 Glioblastom-Patienten (70,9%) akute medizinische Versorgung in der Zeit nach ihrer Glioblastom-Diagnose, wovon 69,4% zu einer stationären Aufnahme führten. Diese Patienten hatten ein medianes Überleben von 14,0 Monate, Patienten ohne Krankenhausbesuch eines von 22,2 Monaten (Wasilewski et al. 2017).

Dass sich das Nichtvorhandensein von Hyperglykämien positiv aufs Überleben auswirkte, konnte nicht nachgewiesen werden. Die Überlebenszeitverteilung von Patienten mit Blutzuckerwerten unter 200 mg/dl unterschied sich nicht signifikant von der der anderen Patienten ( $p=0,702$ ). Dieses Ergebnis ist kritisch zu betrachten, da optimalerweise für den Log-Rank-Test jeder zu vergleichenden Gruppe 30 Fälle zugeordnet werden müssen, was bei einer Gesamtzahl von 34 Patienten nicht möglich war. Zudem ist ein Unterschied des medianen Überlebens von 1,6 Monaten (BZ<200: 8,7 Monate vs. BZ>200: 7,1 Monate) klinisch relevant, auch wenn es statistisch nicht abbildbar ist. Es zeigte sich eine Tendenz, dass Glioblastom-Patienten von engmaschigen Blutzuckerkontrollen und Vermeidung von Hyperglykämien profitieren können. Die Studie von Mayer et al. berichtete über eine Reduktion des medianen Überlebens von 16,7 Monaten auf 8,8 Monaten bei ein- oder mehrmaligem Nachweis eines Blutzuckerwerts >180 mg/dl während der adjuvanten Radiochemotherapie von Glioblastom-Patienten (Mayer et al. 2014).

### **4.3 Ausblick und Limitationen**

Diese Arbeit liefert erste Anhaltspunkte über die Bedeutung der aktuell unvermeidbaren Bestrahlung von zerebralem Normalgewebe bei der Strahlentherapie von Glioblastom-Patienten, explizit des gustatorischen Systems, auf den Glukose-Metabolismus.

Nichtsdestotrotz sollten die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden. Die Anzahl der Studienpatienten war gering und die Variablen waren Daten einer Querschnittsstudie. Weitere Studien mit höherer Fallzahl und einem longitudinal begleitenden Design mit Blutzuckermessungen zu standardisierten Zeitpunkten vor, während und nach Strahlentherapie sowie einer randomisierten Patientenauswahl sind dringend erforderlich.

Möglich wäre eine Begleitung von Patienten mit Hirnbestrahlungen bei malignen Erkrankungen anderer Entität (z.B. Meningeom, Hirnmetastasen, Ganzhirnbestrahlungen bei SCLC, ALL, etc.). In diesen Fällen wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine therapiebegleitende antiödematöse Therapie in Form von metabolisch wirksamen Glukokortikoiden zum Einsatz kommen.

## 5 Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste primär maligne Hirntumor. Aktueller Therapiestandard nach der operativen Tumorresektion ist die adjuvante Radiochemotherapie. Zur supportiven Therapie wird bevorzugt Dexamethason eingesetzt. Es wurde beobachtet, dass sich Glioblastom-Patienten während der Therapie in einer besonderen Stoffwechselsituation befinden können und Hyperglykämien zu einer Verschlechterung der Prognose beitragen. Aktuell gibt es keine Empfehlung zu regelmäßigen Blutzuckerkontrollen während der Strahlentherapie. Die Blutzuckerregulation unterliegt einem komplexen Zusammenspiel autonomer Reflexe. Einer davon ist die CPIR, wobei es durch orale Geschmackswahrnehmung zu frühzeitiger Insulinausschüttung kommt, um postprandiale Blutzuckerspitzen zu vermeiden. In einigen Gehirnarealen, die für die Geschmacksempfindung zuständig sind, befinden sich zudem glukose-sensitive Neurone, die in den Glukose- und Energiehaushalt eingreifen. Ziel dieser Studie war es, den Effekt der ionisierenden Strahlung an den Strukturen des zentralen gustatorischen Systems während der Strahlentherapie auf den Blutzuckerspiegel bei Glioblastom-Patienten zu bewerten.

Hierzu wurden in die retrospektive Studie 34 Glioblastom-Patienten eingeschlossen, die zwischen 2010 und 2016 in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar München ihre erstmalige kraniale Strahlentherapie erhielten. Ein Einschlusskriterium war das Vorhandensein von regelmäßigen Blutzuckermessungen während der Strahlentherapie, was nur bei stationär therapierten Patienten der Fall war. Es wurden weitere klinische Informationen (Alter, Geschlecht, Diabetes-Diagnosen, Dexamethason-Medikation) gesammelt und die Dosisbelastung an den Strukturen des zentralen gustatorischen Systems (Nucleus tractus solitarii mit Tractus solitarius, Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus, sensorische Zungenregion im Gyrus postcentralis, anteriore Insula, frontales Operculum, Amygdala und Hypothalamus) quantifiziert.

Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass eine höhere Strahlendosis am gustatorischen System zu einer Verschlechterung der Blutzuckerregulation führt und insbesondere die maximalen Blutzuckerwerte weniger gut kontrolliert werden können.

Mit dem Beginn der Strahlentherapie stiegen die durchschnittlichen und maximalen Blutzuckerwerte signifikant an. Der Anstieg der maximalen Blutzuckerwerte war umso ausgeprägter, je höher die durchschnittliche Dosis am gesamten gustatorischen System war und umso größer das mit 40,0 Gy bzw. 45,0 Gy bestrahlte gustatorische Volumen war. Durch die Insuffizienz der Blutzuckerregulation wurde circa ein Drittel der Patienten per Definition neu

zu Diabetikern. Trotz einer täglich durchschnittlichen Dexamethason-Dosis über der Cushing-Schwelle konnte die Dexamethason-Medikation nicht in Zusammenhang mit der Entwicklung der Blutzuckerwerte gebracht werden. Lediglich die vorab diagnostizierten Diabetes-Patienten reagierten auf eine Dexamethason-Medikation mit besonders hohen Blutzuckerwerten. Das stationär therapierte Patientenkollektiv war morbider und hatte eine verkürzte mediane Überlebenszeit als vergleichbare Glioblastom-Patienten. Waren die Blutzuckerwerte gut eingestellt und stets  $<200$  mg/dl, lebten diese Patienten länger, wenn auch das Ergebnis der Überlebenszeitverteilung nicht signifikant war.

Das Wissen und Verständnis über die Regulation des Blutzuckerspiegels ist von hoher Wichtigkeit. Es kann dabei helfen, Komplikationen und einer Minderung der Lebensqualität vorzubeugen, verursacht durch eine zusätzliche antidiabetische Therapie, Ernährungsumstellungen und Diäten, hyperosmolare Komata oder eine verkürzte Überlebenszeit. Es sollten standardisierte Empfehlungen bezüglich des Blutzuckermanagements vor, während und nach der Strahlentherapie bei Glioblastom-Patienten erarbeitet werden. Fürs Erste besteht die Empfehlung zu regelmäßigen Blutzuckerkontrollen für jeden Glioblastom-Patienten während der Strahlentherapie, ungeachtet des Alters, des Geschlechts, des Therapiesettings und der individuellen Risikofaktoren für hyperglykämische Entgleisungen (z.B. vorbestehende Diabetes-Diagnose und Kortisontherapie). Denkbar ist das tägliche Messen des morgendlichen Nüchternblutzuckers. Beim Auftreten von Auffälligkeiten (morgendlicher BZ  $>100$  mg/dl) sollte die Bestimmung von Blutzuckertagesprofilen erfolgen mit Messungen vor jeder Mahlzeit, zwei Stunden nach jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen, um pathologische Stoffwechsellagen rechtzeitig zu identifizieren und therapieren zu können. Ergänzend sollten die Gehirnareale des zentralen gustatorischen Systems bei der Therapieplanung als Risikoorgane eingestuft oder so gut wie möglich ausgespart und geschont werden, um das Hyperglykämie-Risiko zu minimieren.

Um die klinische Auswirkung der Bestrahlung des zentralen gustatorischen Systems auf den Blutzuckerhaushalt abschließend beurteilen zu können, sind zukünftig weitere, prospektive Längsschnittstudien mit höherer Fallzahl erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

Adachi, A.; Shimizu, N.; Oomura, Y.; Kobáshi, M. (1984): Convergence of hepatportal glucose-sensitive afferent signals to glucose-sensitive units within the nucleus of the solitary tract. In: *Neuroscience letters* 46 (2), S. 215–218. DOI: 10.1016/0304-3940(84)90444-0.

Adeberg, Sebastian; Bernhardt, Denise; Foerster, Robert; Bostel, Tilman; Koerber, Stefan Alexander; Mohr, Angela et al. (2016): The influence of hyperglycemia during radiotherapy on survival in patients with primary glioblastoma. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 55 (2), S. 201–207. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1043397.

Ahrén, B. (2000): Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease. In: *Diabetologia* 43 (4), S. 393–410. DOI: 10.1007/s001250051322.

Ahrén, B.; Taborsky, G. J.; Porte, D. (1986): Neuropeptidergic versus cholinergic and adrenergic regulation of islet hormone secretion. In: *Diabetologia* 29 (12), S. 827–836.

Ashford, M. L.; Boden, P. R.; Treherne, J. M. (1990): Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. In: *Pflugers Archiv: European journal of physiology* 415 (4), S. 479–483. DOI: 10.1007/BF00373626.

Athanassiou, Helen; Synodinou, Maria; Maragoudakis, Evangelos; Paraskevaïdis, Mihalís; Verigos, Cosmas; Misailidou, Despina et al. (2005): Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (10), S. 2372–2377. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.331.

Azevedo, Frederico A. C.; Carvalho, Ludmila R. B.; Grinberg, Lea T.; Farfel, José Marcelo; Ferretti, Renata E. L.; Leite, Renata E. P. et al. (2009): Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. In: *The Journal of comparative neurology* 513 (5), S. 532–541. DOI: 10.1002/cne.21974.

Baan, Robert; Grosse, Yann; Lauby-Secretan, Béatrice; El Ghissassi, Fatiha; Bouvard, Véronique; Benbrahim-Tallaa, Lamia et al. (2011): Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. In: *The Lancet Oncology* 12 (7), S. 624–626. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70147-4.

Balfour, Robert H.; Hansen, Ann Maria Kruse; Trapp, Stefan (2006): Neuronal responses to transient hypoglycaemia in the dorsal vagal complex of the rat brainstem. In: *The Journal of physiology* 570 (Pt 3), S. 469–484. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.098822.

Bamberg, Michael; Molls, M.; Sack, H. (Hg.) (2009): Radioonkologie Grundlagen. Unter Mitarbeit von Fridjof Nüsslin. 2. Aufl. München: Zuckschwerdt (Radioonkologie).

- Barami, Kaveh; Lyon, Liisa; Conell, Carol (2017): Type 2 Diabetes Mellitus and Glioblastoma Multiforme-Assessing Risk and Survival. Results of a Large Retrospective Study and Systematic Review of the Literature. In: *World neurosurgery* 106, S. 300–307. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.164.
- Benson, Victoria S.; Pirie, Kirstin; Schüz, Joachim; Reeves, Gillian K.; Beral, Valerie; Green, Jane (2013): Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers. Prospective study. In: *International journal of epidemiology* 42 (3), S. 792–802. DOI: 10.1093/ije/dyt072.
- Berkman, R. A.; Merrill, M. J.; Reinhold, W. C.; Monacci, W. T.; Saxena, A.; Clark, W. C. et al. (1993): Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. In: *The Journal of clinical investigation* 91 (1), S. 153–159. DOI: 10.1172/JCI116165.
- Berlucchi, Giovanni (2002): The origin of the term plasticity in the neurosciences. Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. In: *Journal of the history of the neurosciences* 11 (3), S. 305–309. DOI: 10.1076/jhin.11.3.305.10396.
- Berthoud, H. R.; Bereiter, D. A.; Trimble, E. R.; Siegel, E. G.; Jeanrenaud, B. (1981): Cephalic phase, reflex insulin secretion neuroanatomical and physiological characterization. In: *Diabetologia* 20 (Suppl 1), S. 393–401. DOI: 10.1007/BF00254508.
- Berthoud, H. R.; Powley, T. L. (1990): Identification of vagal preganglionics that mediate cephalic phase insulin response. In: *The American journal of physiology* 258 (2 Pt 2), R523-30. DOI: 10.1152/ajpregu.1990.258.2.R523.
- Bondy, Melissa L.; Scheurer, Michael E.; Malmer, Beatrice; Barnholtz-Sloan, Jill S.; Davis, Faith G.; Il'yasova, Dora et al. (2008): Brain tumor epidemiology. Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. In: *Cancer* 113 (7 Suppl), S. 1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741.
- Bruce, D. G.; Storlien, L. H.; Furler, S. M.; Chisholm, D. J. (1987): Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. In: *Metabolism* 36 (8), S. 721–725. DOI: 10.1016/0026-0495(87)90106-5.
- Brunicardi, F. C.; Shavelle, D. M.; Andersen, D. K. (1995): Neural regulation of the endocrine pancreas. In: *International journal of pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology* 18 (3), S. 177–195. DOI: 10.1007/BF02784941.
- Carleton, Alan; Accolla, Riccardo; Simon, Sidney A. (2010): Coding in the mammalian gustatory system. In: *Trends in neurosciences* 33 (7), S. 326–334. DOI: 10.1016/j.tins.2010.04.002.

Chinot, Olivier L.; Wick, Wolfgang; Mason, Warren; Henriksson, Roger; Saran, Frank; Nishikawa, Ryo et al. (2014): Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* 370 (8), S. 709–722. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.

Corn, B. W.; Yousem, D. M.; Scott, C. B.; Rotman, M.; Asbell, S. O.; Nelson, D. F. et al. (1994): White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). In: *Cancer* 74 (10), S. 2828–2835. DOI: 10.1002/1097-0142(19941115)74:10<2828::aid-cnrcr2820741014>3.0.co;2-k.

Crossen, J. R.; Garwood, D.; Glatstein, E.; Neuwelt, E. A. (1994): Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults. A review of radiation-induced encephalopathy. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 12 (3), S. 627–642. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.3.627.

Curnes, J. T.; Laster, D. W.; Ball, M. R.; Moody, D. M.; Witcofski, R. L. (1986): MRI of radiation injury to the brain. In: *AJR. American journal of roentgenology* 147 (1), S. 119–124. DOI: 10.2214/ajr.147.1.119.

Derr, Rachel L.; Ye, Xiaobu; Islas, Melissa U.; Desideri, Serena; Saudek, Christopher D.; Grossman, Stuart A. (2009): Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (7), S. 1082–1086. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1098.

Dolecek, Therese A.; Propp, Jennifer M.; Stroup, Nancy E.; Kruchko, Carol (2012): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. In: *Neuro-Oncology* 14 (5), v1-v49. DOI: 10.1093/neuonc/nos389.

Drenckhahn, Detelv; Waschke, Jens (Hg.) (2008): Benninghoff Taschenbuch Anatomie. 1. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.

Dungan, Kathleen M.; Braithwaite, Susan S.; Preiser, Jean-Charles (2009): Stress hyperglycaemia. In: *The Lancet* 373 (9677), S. 1798–1807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.

Emami, B.; Lyman, J.; Brown, A.; Cola, L.; Goitein, M.; Munzenrider, J. E. et al. (1991): Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. In: *International Journal of Radiation Oncology* 21 (1), S. 109–122. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-y.

Fike, J. R. (2011): Physiopathology of radiation-induced neurotoxicity. In: *Revue neurologique* 167 (10), S. 746–750. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.07.005.

Flavahan, William A.; Drier, Yotam; Liao, Brian B.; Gillespie, Shawn M.; Venteicher, Andrew S.; Stemmer-Rachamimov, Anat O. et al. (2016): Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. In: *Nature* 529 (7584), S. 110–114. DOI: 10.1038/nature16490.

Follin, Cecilia; Gabery, Sanaz; Petersén, Åsa; Sundgren, Pia C.; Björkman-Burtcher, Isabella; Lätt, Jimmy et al. (2016): Associations between Metabolic Risk Factors and the Hypothalamic Volume in Childhood Leukemia Survivors Treated with Cranial Radiotherapy. In: *PloS one* 11 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0147575.

Gibson, Todd M.; Ehrhardt, Matthew J.; Ness, Kirsten K. (2016): Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. In: *Current Treatment Options in Oncology* 17 (4), S. 185. DOI: 10.1007/s11864-016-0393-5.

Glendinning, John I.; Lubitz, Gabrielle S.; Shelling, Sarah (2018): Taste of glucose elicits cephalic-phase insulin release in mice. In: *Physiology & behavior* 192, S. 200–205. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.04.002.

Goodenberger, McKinsey L.; Jenkins, Robert B. (2012): Genetics of adult glioma. In: *Cancer genetics* 205 (12), S. 613–621. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.10.009.

Greene-Schloesser, Dana; Moore, Elizabeth; Robbins, Mike E. (2013): Molecular pathways. Radiation-induced cognitive impairment. In: *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 19 (9), S. 2294–2300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2903.

Hegi, Monika E.; Diserens, Annie-Claire; Gorlia, Thierry; Hamou, Marie-France; Tribolet, Nicolas de; Weller, Michael et al. (2005): MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* 352 (10), S. 997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.

Hempfen, Christina; Weiss, Elisabeth; Hess, Clemens F. (2002): Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors. Do the benefits outweigh the side-effects? In: *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 10 (4), S. 322–328. DOI: 10.1007/s00520-001-0333-0.

Herold, Gerd (Hg.) (2016): Innere Medizin. Köln: Selbstverlag.

Herrlinger, Ulrich; Schaefer, Niklas; Steinbach, Joachim Peter; Weyerbrock, Astrid; Hau, Peter; Goldbrunner, Roland et al. (2014): Survival and quality of life in the randomized, multicenter GLARIUS trial investigating bevacizumab/irinotecan versus standard temozolomide in newly diagnosed, MGMT-non-methylated glioblastoma patients. In: *Journal of Clinical Oncology* 32 (15 Suppl), S. 2042. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.2042.

Hottinger, Andreas F.; Khakoo, Yasmin (2009): Neurooncology of familial cancer syndromes. In: *Journal of child neurology* 24 (12), S. 1526–1535. DOI: 10.1177/0883073809337539.

Jelluma, Nannette; Yang, Xiaodong; Stokoe, David; Evan, Gerard I.; Dansen, Tobias B.; Haas-Kogan, Daphne A. (2006): Glucose withdrawal induces oxidative stress followed by apoptosis in glioblastoma cells but not in normal human astrocytes. In: *Molecular cancer research* 4 (5), S. 319–330. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0061.

Kadohisa, Mikiko; Rolls, Edmund T.; Verhagen, Justus V. (2005): Neuronal representations of stimuli in the mouth. The primate insular taste cortex, orbitofrontal cortex and amygdala. In: *Chemical senses* 30 (5), S. 401–419. DOI: 10.1093/chemse/bji036.

Karnofsky, D. A.; Burchenal, J. H. (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: C. M. MacLeod (Hg.): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York City: Columbia University Press, S. 196.

Karstens, Johann Hinrich (2010): Strahlenbiologie. In: Johann Hinrich Karstens (Hg.): *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. Unter Mitarbeit von St Janssen, M. Werner, A. Meyer, F. Bruns, K. Meier und M. Bremer. 5., aktualisierte und umgestaltete Aufl. Berlin: Lehmanns Media (Radioonkologie), S. 41–51.

Kittah, Nana Esi; Vella, Adrian (2017): Management of endocrine disease. Pathogenesis and management of hypoglycemia. In: *European journal of endocrinology* 177 (1), R37-R47. DOI: 10.1530/EJE-16-1062.

Klement, Rainer J.; Champ, Colin E. (2017): Corticosteroids compromise survival in glioblastoma in part through their elevation of blood glucose levels. In: *Brain: a journal of neurology* 140 (3), e16. DOI: 10.1093/brain/aww324.

Kohno, Daisuke (2017): Sweet taste receptor in the hypothalamus. A potential new player in glucose sensing in the hypothalamus. In: *The journal of physiological sciences : JPS* 67 (4), S. 459–465. DOI: 10.1007/s12576-017-0535-y.

Kotsarini, Christina; Griffiths, Paul D.; Wilkinson, Iain D.; Hoggard, Nigel (2010): A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies. Implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. In: *Neurosurgery* 67 (6), 1799-815; discussion 1815. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181fa775b.

Krex, Dietmar; Klink, Barbara; Hartmann, Christian; Deimling, Andreas von; Pietsch, Torsten; Simon, Matthias et al. (2007): Long-term survival with glioblastoma multiforme. In: *Brain: a journal of neurology* 130 (Pt 10), S. 2596–2606. DOI: 10.1093/brain/awm204.

- Kwon, Soonho; Hermayer, Kathie L. (2013): Glucocorticoid-induced hyperglycemia. In: *The American journal of the medical sciences* 345 (4), S. 274–277. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01.
- Lacey, R. J.; Berrow, N. S.; Scarpello, J. H.; Morgan, N. G. (1991): Selective stimulation of glucagon secretion by beta 2-adrenoceptors in isolated islets of Langerhans of the rat. In: *British journal of pharmacology* 103 (3), S. 1824–1828. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09870.x.
- Lamy, Christophe M.; Sanno, Hitomi; Labouèbe, Gwenaël; Picard, Alexandre; Magnan, Christophe; Chatton, Jean-Yves; Thorens, Bernard (2014): Hypoglycemia-activated GLUT2 neurons of the nucleus tractus solitarius stimulate vagal activity and glucagon secretion. In: *Cell metabolism* 19 (3), S. 527–538. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.003.
- Langhans, Wolfgang; Watts, Alan G.; Spector, Alan C. (2022): The Elusive Cephalic Phase Insulin Response: Triggers, Mechanisms, and Functions. In: *Physiological reviews*. DOI: 10.1152/physrev.00025.2022.
- Lasschuijt, Marlou P.; Mars, Monica; Graaf, Cees de; Smeets, Paul A. M. (2020): Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. In: *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 11 (5), S. 1364–1383. DOI: 10.1093/advances/nmaa059.
- Lawrence, Yaacov Richard; Li, X. Allen; el Naqa, Issam; Hahn, Carol A.; Marks, Lawrence B.; Merchant, Thomas E.; Dicker, Adam P. (2010): Radiation dose-volume effects in the brain. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3), 20-27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
- Lemon, Christian H.; Margolskee, Robert F. (2009): Contribution of the T1r3 taste receptor to the response properties of central gustatory neurons. In: *Journal of neurophysiology* 101 (5), S. 2459–2471. DOI: 10.1152/jn.90892.2008.
- Leyrer, C. Marc; Chan, Michael D.; Peiffer, Ann M.; Horne, Elizabeth; Harmon, Michelle; Carter, Annette F. et al. (2014): Taste and smell disturbances after brain irradiation. A dose-volume histogram analysis of a prospective observational study. In: *Practical radiation oncology* 4 (2), S. 130–135. DOI: 10.1016/j.prrro.2013.06.003.
- Li, Yu-Qing; Chen, Paul; Haimovitz-Friedman, Adriana; Reilly, Raymond M.; Wong, C. Shun (2003): Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. In: *Cancer research* 63 (18), S. 5950–5956.
- Liu, Y.; Xiao, S.; Liu, J.; Zhou, H.; Liu, Z.; Xin, Y.; Suo, W. Z. (2010): An experimental study of acute radiation-induced cognitive dysfunction in a young rat model. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 31 (2), S. 383–387. DOI: 10.3174/ajnr.A1801.

- Louis, David N.; Ohgaki, Hiroko; Wiestler, Otmar D.; Cavenee, Webster K.; Burger, Peter C.; Jouvett, Anne et al. (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. In: *Acta neuropathologica* 114 (2), S. 97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Louis, David N.; Perry, Arie; Reifenberger, Guido; Deimling, Andreas von; Figarella-Branger, Dominique; Cavenee, Webster K. et al. (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. A summary. In: *Acta neuropathologica* 131 (6), S. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Louis, David N.; Perry, Arie; Wesseling, Pieter; Brat, Daniel J.; Cree, Ian A.; Figarella-Branger, Dominique et al. (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. In: *Neuro-Oncology* 23 (8), S. 1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- Lustig, Robert H.; Post, Susan R.; Srivannaboon, Kleesabai; Rose, Susan R.; Danish, Robert K.; Burghen, George A. et al. (2003): Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88 (2), S. 611–616. DOI: 10.1210/jc.2002-021180.
- Malmer, B.; Grönberg, H.; Bergenheim, A. T.; Lenner, P.; Henriksson, R. (1999): Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden. An epidemiological cohort study. In: *International journal of cancer* 81 (3), S. 366–370. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990505)81:3<366::aid-ijc9>3.0.co;2-0.
- Marantidou, Athina; Levy, Christine; Duquesne, Alyette; Ursu, Renata; Bailon, Olivier; Coman, Irene et al. (2010): Steroid requirements during radiotherapy for malignant gliomas. In: *Journal of neuro-oncology* 100 (1), S. 89–94. DOI: 10.1007/s11060-010-0142-8.
- Marks, James E.; Baglan, Robert J.; Prasad, Satish C.; Blank, William F. (1981): Cerebral radionecrosis. Incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. In: *International Journal of Radiation Oncology* 7 (2), S. 243–252. DOI: 10.1016/0360-3016(81)90443-0.
- Marty, Nell; Dallaporta, Michel; Thorens, Bernard (2007): Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. In: *Physiology (Bethesda, Md.)* 22, S. 241–251. DOI: 10.1152/physiol.00010.2007.
- Mayer, Arnulf; Vaupel, Peter; Struss, Hans-Garlich; Giese, Alf; Stockinger, Marcus; Schmidberger, Heinz (2014): Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 190 (10), S. 933–938. DOI: 10.1007/s00066-014-0696-z.

- Mayo, Charles; Martel, Mary K.; Marks, Lawrence B.; Flickinger, John; Nam, Jiho; Kirkpatrick, John (2010a): Radiation Dose–Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 76 (3), S28-S35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753.
- Mayo, Charles; Yorke, Ellen; Merchant, Thomas E. (2010b): Radiation associated brainstem injury. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 76 (3 Suppl), S36-41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078.
- McGirt, Matthew J.; Chaichana, Kaisorn L.; Gathinji, Muraya; Attenello, Frank; Than, Khoi; Ruiz, Amado Jimenez et al. (2008): Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. In: *Neurosurgery* 63 (2), 286-91. DOI: 10.1227/01.NEU.0000315282.61035.48.
- Meng, Lingbin; Jiang, Xin; Ji, Rui (2015): Role of neurotrophin in the taste system following gustatory nerve injury. In: *Metabolic brain disease* 30 (3), S. 605–613. DOI: 10.1007/s11011-014-9626-0.
- Meng, Xiangying; Zhao, Rugang; Shen, Ge; Dong, Dapeng; Ding, Lijuan; Wu, Shikai (2017): Efficacy and safety of bevacizumab treatment for refractory brain edema. Case report. In: *Medicine* 96 (44), e8280. DOI: 10.1097/MD.00000000000008280.
- Mikhael, M. A. (1979): Radiation necrosis of the brain. Correlation between patterns on computed tomography and dose of radiation. In: *Journal of computer assisted tomography* 3 (2), S. 241–249.
- Mizock, Barry A. (1995): Alterations in carbohydrate metabolism during stress. A review of the literature. In: *The American Journal of Medicine* 98 (1), S. 75–84. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80083-7.
- Murayi, Roger; Chittiboina, Prashant (2016): Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema. A review of molecular mechanisms. In: *Child's nervous system: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 32 (12), S. 2293–2302. DOI: 10.1007/s00381-016-3240-x.
- Nauck, Matthias; Petermann, Astrid; Müller-Wieland, Dirk; Kerner, Wolfgang; Müller, Ulrich; Landgraf, Rüdiger et al. (2017): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 12 (S 02), S94-S100. DOI: 10.1055/s-0043-115953.
- Niyazi, Maximilian; Brada, Michael; Chalmers, Anthony J.; Combs, Stephanie E.; Erridge, Sara C.; Fiorentino, Alba et al. (2016): ESTRO-ACROP guideline "target delineation of

glioblastomas". In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 118 (1), S. 35–42. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003.

Nottage, Kerri A.; Ness, Kirsten K.; Li, Chenghong; Srivastava, Deokumar; Robison, Leslie L.; Hudson, Melissa M. (2014): Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia. In: *British journal of haematology* 165 (3), S. 364–374. DOI: 10.1111/bjh.12754.

Ohgaki, Hiroko; Kleihues, Paul (2005): Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 64 (6), S. 479–489. DOI: 10.1093/jnen/64.6.479.

Omuro, Antonio; DeAngelis, Lisa M. (2013): Glioblastoma and other malignant gliomas. A clinical review. In: *JAMA* 310 (17), S. 1842–1850. DOI: 10.1001/jama.2013.280319.

Ono, T.; Steffens, A. B.; Sasaki, K. (1983): Influence of peripheral and intracerebroventricular glucose and insulin infusions on peripheral and cerebrospinal fluid glucose and insulin levels. In: *Physiology & behavior* 30 (2), S. 301–306. DOI: 10.1016/0031-9384(83)90023-9.

Palombi, Lucia; Marchetti, Paolo; Salvati, Maurizio; Osti, Mattia Falchetto; Frati, Luigi; Frati, Alessandro (2018): Interventions to Reduce Neurological Symptoms in Patients with GBM Receiving Radiotherapy. From Theory to Clinical Practice. In: *Anticancer research* 38 (4), S. 2423–2427. DOI: 10.21873/anticancer.12494.

Parra-Covarrubias, A.; Rivera-Rodriguez, I.; Almaraz-Ugalde, A. (1971): Cephalic phase of insulin secretion in obese adolescents. In: *Diabetes* 20 (12), S. 800–802. DOI: 10.2337/diab.20.12.800.

Paulsen, Friedrich; Waschke, Jens (2010): Atlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 23. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.

Perez, Antonio; Jansen-Chaparro, Sergio; Saigi, Ignasi; Bernal-Lopez, M. Rosa; Miñambres, Inka; Gomez-Huelgas, Ricardo (2014): Glucocorticoid-induced hyperglycemia. In: *Journal of diabetes* 6 (1), S. 9–20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090.

Perry, James R.; Laperriere, Normand; O'Callaghan, Christopher J.; Brandes, Alba A.; Menten, Johan; Phillips, Claire et al. (2017): Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* 376 (11), S. 1027–1037. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977.

Petersmann, Astrid; Nauck, Matthias; Müller-Wieland, Dirk; Kerner, Wolfgang; Müller, Ulrich A.; Landgraf, Rüdiger et al. (2018): Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German*

*Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 126 (7), S. 406–410. DOI: 10.1055/a-0584-6223.

Pitter, Kenneth L.; Tamagno, Ilaria; Alikhanyan, Kristina; Hosni-Ahmed, Amira; Pattwell, Siobhan S.; Donnola, Shannon et al. (2016): Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. In: *Brain : a journal of neurology* 139 (Pt 5), S. 1458–1471. DOI: 10.1093/brain/aww046.

Polderman, Jorinde Aw; Farhang-Razi, Violet; van Dieren, Susan; Kranke, Peter; DeVries, J. Hans; Hollmann, Markus W. et al. (2018): Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11, CD011940. DOI: 10.1002/14651858.CD011940.pub3.

Pullicin, Alexa J.; Glendinning, John I.; Lim, Juyun (2021): Cephalic phase insulin release: A review of its mechanistic basis and variability in humans. In: *Physiology & behavior* 239, S. 113514. DOI: 10.1016/j.physbeh.2021.113514.

Rassow, Joachim; Hauser, Karin; Netzker, Roland; Deutzmann, Rainer (Hg.) (2016): Biochemie. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Ren, Xueying; Zhou, Ligang; Terwilliger, Rose; Newton, Samuel S.; Araujo, Ivan E. de (2009): Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. In: *Frontiers in integrative neuroscience* 3, S. 12. DOI: 10.3389/neuro.07.012.2009.

Rolls, E. T. (1989): Information processing in the taste system of primates. In: *The Journal of experimental biology* 146, S. 141–164.

Roth, Patrick; Wick, Wolfgang; Weller, Michael (2010): Steroids in neurooncology: Actions, indications, side-effects. In: *Current opinion in neurology* 23 (6), S. 597–602. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833e5a5d.

Rovit, R. L.; Hagan, R. (1968): Steroids and cerebral edema. The effects of glucocorticoids on abnormal capillary permeability following cerebral injury in cats. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 27 (2), S. 277–299.

Ruben, Jeremy D.; Dally, Michael; Bailey, Michael; Smith, Robin; McLean, Catriona A.; Fedele, Pasqual (2006): Cerebral radiation necrosis. Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 65 (2), S. 499–508. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.

San Gabriel, Ana M. (2015): Taste receptors in the gastrointestinal system. In: *Flavour* 4 (1), S. 1–4. DOI: 10.1186/2044-7248-4-14.

Schiller, Kilian; Specht, Hanno Martin; Haller, Bernhard; Hallqvist, Daniela; Devecka, Michal; Becker von Rose, Aaron et al. (2017): Correlation between delivered radiation doses to the brainstem or vestibular organ and nausea & vomiting toxicity in patients with head and neck cancers - an observational clinical trial. In: *Radiation oncology (London, England)* 12 (1), S. 113. DOI: 10.1186/s13014-017-0846-4.

Sheline, Glenn E.; Wara, William M.; Smith, Vernon (1980): Therapeutic irradiation and brain injury. In: *International Journal of Radiation Oncology* 6 (9), S. 1215–1228. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90175-3.

Shields, Lisa B. E.; Shelton, Brent J.; Shearer, Andrew J.; Chen, Li; Sun, David A.; Parsons, Sarah et al. (2015): Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. In: *Radiation oncology (London, England)* 10, S. 222. DOI: 10.1186/s13014-015-0527-0.

Shimizu, N.; Oomura, Y.; Novin, D.; Grijalva, C. V.; Cooper, P. H. (1983): Functional correlations between lateral hypothalamic glucose-sensitive neurons and hepatic portal glucose-sensitive units in rat. In: *Brain research* 265 (1), S. 49–54. DOI: 10.1016/0006-8993(83)91332-x.

Song, Z.; Routh, V. H. (2005): Differential effects of glucose and lactate on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. In: *Diabetes* 54 (1), S. 15–22. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.15.

Steffens, A. B. (1976): Influence of the oral cavity on insulin release in the rat. In: *The American journal of physiology* 230 (5), S. 1411–1415. DOI: 10.1152/ajplegacy.1976.230.5.1411.

Stöver, Imke; Feyer, Petra (2018a): Supportivtherapie. In: Imke Stöver und Petra Feyer (Hg.): *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 47–75.

Stöver, Imke; Feyer, Petra (2018b): Unerwünschte Strahlentherapiefolgen. In: Imke Stöver und Petra Feyer (Hg.): *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 15–45.

Stummer, Walter; Pichlmeier, Uwe; Meinel, Thomas; Wiestler, Otmar Dieter; Zanella, Friedhelm; Reulen, Hans-Jürgen (2006): Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma. A randomised controlled multicentre phase III trial. In: *The Lancet Oncology* 7 (5), S. 392–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9.

Stummer, Walter; Reulen, Hanns-Jürgen; Meinel, Thomas; Pichlmeier, Uwe; Schumacher, Wiebke; Tonn, Jörg-Christian et al. (2008): Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme. Identification of and adjustment for bias. In: *Neurosurgery* 62 (3), 564-76; discussion 564-76. DOI: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.

Stupp, Roger; Hegi, Monika E.; Mason, Warren P.; van den Bent, Martin J.; Taphoorn, Martin J. B.; Janzer, Robert C. et al. (2009): Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study. 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. In: *The Lancet Oncology* 10 (5), S. 459–466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

Stupp, Roger; Mason, Warren P.; van den Bent, Martin J.; Weller, Michael; Fisher, Barbara; Taphoorn, Martin J. B. et al. (2005): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* 352 (10), S. 987–996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.

Sur, Pratima; Sribnick, Eric A.; Patel, Sunil J.; Ray, Swapan K.; Banik, Naren L. (2005): Dexamethasone decreases temozolomide-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells. In: *Glia* 50 (2), S. 160–167. DOI: 10.1002/glia.20168.

Swennen, M. H. J.; Bromberg, J. E. C.; Witkamp, Th D.; Terhaard, C. H. J.; Postma, T. J.; Taphoorn, M. J. B. (2004): Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade glioma. In: *Journal of neuro-oncology* 66 (3), S. 333–339. DOI: 10.1023/b:neon.0000014518.16481.7e.

Teff, K. L.; Engelman, K. (1996): Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans. Effects on insulin, C-peptide, and glucagon. In: *The American journal of physiology* 270 (6 Pt 2), R1371-9. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1371.

Teff, K. L.; Mattes, R. D.; Engelman, K.; Mattern, J. (1993): Cephalic-phase insulin in obese and normal-weight men. Relation to postprandial insulin. In: *Metabolism* 42 (12), S. 1600–1608.

Thorens, Bernard (2012): Sensing of glucose in the brain. In: *Handbook of experimental pharmacology* (209), S. 277–294. DOI: 10.1007/978-3-642-24716-3\_12.

Thorens, Bernard; Larsen, Philip Just (2004): Gut-derived signaling molecules and vagal afferents in the control of glucose and energy homeostasis. In: *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 7 (4), S. 471–478.

Tieu, Minh Thi; Lovblom, Leif E.; McNamara, Mairéad G.; Mason, Warren; Laperriere, Normand; Millar, Barbara-Ann et al. (2015): Impact of glycemia on survival of glioblastoma

patients treated with radiation and temozolomide. In: *Journal of neuro-oncology* 124 (1), S. 119–126. DOI: 10.1007/s11060-015-1815-0.

Tonosaki, Kazuyuki; Hori, Yasunori; Shimizu, Yasutake; Tonosaki, Keiichi (2007): Relationships between insulin release and taste. In: *Biomedical research (Tokyo, Japan)* 28 (2), S. 79–83.

Trepel, Martin (2017): *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 7. Auflage. München: Elsevier.

Vecht, C. J.; Hovestadt, A.; Verbiest, H. B.; van Vliet, J. J.; van Putten, W. L. (1994): Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors. A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. In: *Neurology* 44 (4), S. 675–680. DOI: 10.1212/WNL.44.4.675.

Velasco, Manuel E.; Dahl, Doris; Roessmann, Uros; Gambetti, Pierluigi (1980): Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein in human glial neoplasms. In: *Cancer* 45 (3), S. 484–494. DOI: 10.1002/1097-0142(19800201)45:3<484::aid-cnrcr2820450312>3.0.co;2-9.

Verhagen, Justus V.; Kadohisa, Mikiko; Rolls, Edmund T. (2004): Primate insular/opercular taste cortex. Neuronal representations of the viscosity, fat texture, grittiness, temperature, and taste of foods. In: *Journal of neurophysiology* 92 (3), S. 1685–1699. DOI: 10.1152/jn.00321.2004.

Vincis, Roberto; Fontanini, Alfredo (2019): Central taste anatomy and physiology. In: *Handbook of clinical neurology* 164, S. 187–204. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00012-5.

Warburg, O. (1956): On the origin of cancer cells. In: *Science (New York, N.Y.)* 123 (3191), S. 309–314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309.

Warburg, O.; Wind, F.; Negelein, E. (1927): The metabolism of tumors in the body. In: *The Journal of general physiology* 8 (6), S. 519–530. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519.

Wasilewski, Andrea; Serventi, Jennifer; Kamalyan, Lily; Wychowski, Thomas; Mohile, Nimish (2017): Acute care in glioblastoma. The burden and the consequences. In: *Neuro-oncology practice* 4 (4), S. 248–254. DOI: 10.1093/nop/npw032.

Welch, Mary R.; Grommes, Christian (2013): Retrospective analysis of the effects of steroid therapy and antidiabetic medication on survival in diabetic glioblastoma patients. In: *CNS oncology* 2 (3), S. 237–246. DOI: 10.2217/cns.13.12.

Wick, Antje; Unterberg, Andreas; Debus, Jürgen (2016): *Hirntumoren*. In: Werner Hacke (Hg.): *Neurologie*. Unter Mitarbeit von Wolfgang Wick, Stefan Schwab, Peter Ringleb und

Martin Bendszus. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (Springer-Lehrbuch), S. 313–365.

Williams, Peter L.; Warwick, Roger (1975): Functional neuroanatomy of man. Being the neurology section from Gray's Anatomy. 35. Aufl. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Xu, Yiran; Sun, Yanyan; Zhou, Kai; Li, Tao; Xie, Cuicui; Zhang, Yaodong et al. (2018): Cranial Irradiation Induces Hypothalamic Injury and Late-Onset Metabolic Disturbances in Juvenile Female Rats. In: *Developmental neuroscience* 40 (2), S. 120–133. DOI: 10.1159/000487923.

Yan, Hai; Parsons, D. Williams; Jin, Genglin; McLendon, Roger; Rasheed, B. Ahmed; Yuan, Weishi et al. (2009): IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. In: *The New England journal of medicine* 360 (8), S. 765–773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.

Yang, Ming; Guo, Wen Wen; Yang, Chun Sheng; Tang, Jian Qin; Huang, Qian; Feng, Shou Xin et al. (2017): Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. In: *PloS one* 12 (5), e0175136. DOI: 10.1371/journal.pone.0175136.

Zhang, Xiaodan; Zhao, Qingyu (2016): Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. In: *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 18 (4), S. 342–351. DOI: 10.1111/jch.12679.

# 7 Anhang

Tabelle 22: Bestrahlungsschemata

		RT-Gesamtdosis [Gy]											Gesamt	
		32,0	39,0	40,1	42,0	45,0	51,0	56,0	57,0	59,0	59,4	60,0		66,0
Fraktions- Anzahl [n]	12	1 (2,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)
	13	-	1 (2,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)
	14	-	-	-	8 (23,5%)	-	-	-	-	-	-	-	-	8 (23,5%)
	15	-	-	5 (14,7%)	-	2 (5,9%)	-	-	-	-	-	-	-	7 (20,6%)
	19	-	-	-	-	-	1 (2,9%)	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)
	25	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)	-	-	-	-	-	1 (2,9%)

	26	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)	-	-	-	-	1 (2,9%)
	29	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,9%)	-	-	-	1 (2,9%)
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (29,4%)	-	10 (29,4%)
	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (5,9%)	-	1 (2,9%)	3 (8,8%)
<b>Gesamt</b>		1 (2,9%)	1 (2,9%)	5 (14,7)	8 (23,5%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)	10 (29,4%)	1 (2,9%)	34 (100,0%)

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet haben.

Mein bedeutender Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs für die Ermöglichung der Promotion und für die Erlaubnis meiner Einbindung in das Arbeitsumfeld der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar. Zudem gilt mein Dank meiner Mentorin Frau PD Dr. med. Marciana-Nona Duma. Ihre jahrelange Unterstützung, die Motivation zu Kongressteilnahmen und zum Verfassen eines Zeitschriftenartikels trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Ihre Erreichbarkeit zu allen Wochentagen und Uhrzeiten, trotz räumlicher Trennung, waren besonders wertvoll. Bei Herrn PD Dr. med. Tobias Boeckh-Behrends aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie möchte ich mich ebenfalls bedanken für die geduldige Kontrolle und Hilfestellung bei der Konturierung der zentralen gustatorischen Strukturen an den Planungssystemen. Mein Dank gilt zudem allen hier nicht namentlich erwähnten Ärztinnen und Ärzten, Physikern und anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der radioonkologischen Klinik, die mir bei organisatorischen und technischen Problemen weitergeholfen haben. Bedanken möchte ich mich außerdem bei den vielen anderen Doktorandinnen und Doktoranden der RadioOnkologie. Der intensive fachliche Austausch, die gegenseitige Unterstützung und Kameradschaft auf Kongressreisen haben viele Arbeitsschritte erleichtert und eine angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen. Zudem verdienen meine Eltern an dieser Stelle einen besonderen Dank. Ihre bedingungslose Unterstützung, emotional sowie finanziell, hat mein Studium und dessen Verlängerung zur Erstellung dieser Dissertation überhaupt erst möglich gemacht. Meiner Schwester Nina danke ich für die hilfreichen Korrekturvorschläge. Außerdem bedanke ich mich bei meinem Partner Jonas für die langjährige Begleitung und sein grenzenloses Verständnis für all meine Lebensphasen. Ein herzliches Dankeschön auch an Henrike, die mit mir durch die Höhen und Tiefen der Studienzeit und Promotion gegangen ist. Sie war mir mit ihrer Gewissenhaftigkeit stets ein Vorbild und hat mich dazu motiviert, das Beste aus mir herauszuholen.