

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar München  
(Univ.- Prof. Dr. A.- E. Trappe)

**Lebensqualität und Überlebenszeit von Patienten mit malignen  
Gliomen nach fluoreszenzgestützter Behandlung am Klinikum rechts  
der Isar in den Jahren 2001-2005**

Florian Buchauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors  
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. A.- E. Trappe
2. Univ.- Prof. Dr. B. Meyer

Die Dissertation wurde am 04.03.2008 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2008  
angenommen.

Für meine lieben Eltern

und

meinen Bruder

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

<b>1.1 Begriffsbeschreibungen</b>	<b>S. 6</b>
<b>1.2 Ziel der Arbeit</b>	<b>S. 6</b>
<b>1.3 Messung von Lebensqualität</b>	<b>S. 7</b>
<b>1.4 Maligne Gliome</b>	
1.4.1 Einteilung von Gliomen	S. 8
1.4.2 Epidemiologie	S. 9
1.4.3 Pathologie	S. 10
1.4.3.1 Genetik	S. 10
1.4.3.2 Immunologie	S. 12
1.4.4 Diagnostik	S. 14
1.4.4.1 Allgemeines	S. 14
1.4.4.2 Neuroradiologische Diagnostik	S. 16
1.4.4.3 Liquordiagnostik	S. 18
1.4.4.4 Elektroenzephalogramm (EEG)	S. 18
1.4.4.5 Biopsie	S. 18
1.4.4.6 Histopathologie	S. 20
1.4.4.7 Immunhistochemie	S. 20
1.4.5 Ansätze zur Behandlung eines malignen Glioms	S. 21
1.4.5.1 Chirurgische Eingriffe	S. 21
1.4.5.2 Strahlentherapie	S. 24
1.4.5.3 Chemotherapie	S. 25
1.4.5.4 Weitere unterstützende Behandlungen	S. 27
<b>1.5 Leitlinien</b>	<b>S. 29</b>

<b>2. Methodik</b>	
2.1 Material	S. 32
2.2 Patientengut	S. 32
2.3 Eigene Vorgehensweise	S. 34
2.4 Fragebogen	S. 35
2.5 Art der Studiaauswertung	S. 36
2.6 Literaturrecherche	S. 36
<b>3. Ergebnisse</b>	S. 38
3.1 Zustand vor der Operation	S. 38
3.2 Zustand nach der Operation	S. 38
3.3 Weitere therapeutische Behandlungen	S. 40
3.4 Überlebenszeit	S. 41
3.5 Patientenberichte	S. 45
<b>4. Diskussion</b>	S. 50
4.1 Schwierigkeiten bei der Messung von Lebensqualität	S. 50
4.1.1 Selektion der Patienten	S. 50
4.1.2 Anzahl der Patienten	S. 51
4.1.3 Art der Ausgangssituation	S. 51
4.1.4 Art der angewandten Operation	S. 52
4.1.5 Zeitpunkt der Messung	S. 53
4.1.6 Art der Therapie	S. 54
4.2 Betrachtung der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien	
4.2.1 Symptome	S. 54
4.2.2 Überlebenszeit	S. 54
4.2.3 Auswirkung der Operation	S. 56
4.2.4 Postoperative Behandlung	S. 57

<b>5. Aussichten</b>	
<b>5.1 Diagnostik durch Hochfrequenz-Magnetresonanztomographie</b>	<b>S. 59</b>
<b>5.2 Lokale Behandlung der malignen Gliome</b>	<b>S. 60</b>
5.2.1 Interstitielle Chemotherapie	S. 60
5.2.2 Immunotoxine	S. 62
5.2.3 TP - 38 Studien	S. 63
5.2.4 Cintredekin Besudotox (IL13-PE38) Studien	S. 64
5.2.5 TransMID-107(Tf-CRM107)-Studie	S. 65
<b>5.3 EORTC-Studie</b>	<b>S. 66</b>
<b>6. Fazit der eigenen Studie</b>	<b>S. 67</b>
<b>7. Schlussbemerkung</b>	<b>S. 67</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>S. 69</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>S. 70</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>S. 93</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>S. 94</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Begriffsbeschreibungen

Den Begriff Lebensqualität zu beschreiben erweist sich als äußerst schwierig.

Lebensqualität ist ein abstrakter Begriff, den viele Hypothesen zu erklären versuchen.

Eine einheitliche Definition von Lebensqualität ist nicht möglich.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) z.B. beschreibt Lebensqualität als des Menschen Vorstellung von seiner Stellung im Leben, im Kontext des Kultur- und Wertesystems, in dem er lebt, und in Beziehung zu seinen Zielen, Erwartungen, Normen und Belangen [105].

Es liegt daher nahe, dass die Lebensqualität unter anderem abhängig von der gesundheitlichen Ausgangssituation ist, in der sich der Mensch befindet.

Man spricht hier im Englischen von der health related quality of life, also von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mit einem Erlebnis, wie z.B. einer erheblichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder mit der Feststellung einer infausten Prognose, ändert sich meist auch die Einstellung von Patienten zu ihrem Leben und den zugehörigen Dimensionen.

Ein Blick auf mediane Überlebenszeiten von malignen Gliomen verrät, dass die Diagnose dieses Hirntumors zu einem dieser Ereignisse zählt, die das Leben und damit auch dessen Qualität verändern.

## 1.2. Ziel der Arbeit

Die Arbeit soll deskriptive und retrograd die Behandlung und Verläufe von Patienten mit malignen Gliomen beschreiben.

Sowohl die niedrige Fallzahl als auch die Verschiedenheit der Fälle erlauben nur einen Einblick in das Patientengut der Gliompatienten vom Jahre 2001 bis 2005.

Es soll hier nicht eine Anleitung zur Therapie der malignen Gliome entstehen, sondern im Vergleich mit größeren Studien herausgefunden werden in welcher Korrelation die Arbeit im Klinikum rechts der Isar mit anderen Häusern steht.

Weiterhin soll anhand von einzelnen Fällen auf die Frage der Veränderung der Lebensqualität von Patienten mit dieser Erkrankung eingegangen werden. Um ein möglichst umfassendes Bild über die Schwierigkeiten dieser Erkrankung zu erhalten und mögliche Zukunftsoptionen aufzuzeigen, sollen auch Erfahrungen aus Studien anderer Therapieansätze in die Diskussion mit eingehen.

### **1.3 Messung von Lebensqualität**

Die Komplexität, die dieses Thema mit sich bringt, ist Grund dafür, dass es nicht nur einen gültigen Test zur Bestimmung der Lebensqualität gibt. Vielmehr versucht man in verschiedenen Ansätzen neuropsychologische Tests zu entwickeln, die auf das Patientenkollektiv abgestimmt sind.

Dabei werden Fragebögen (Questionnaires) entwickelt, die an die Situation und die Tumorart der beteiligten Patienten angepasst werden.

Anliegen dieser Methoden ist es, körperliche, psychische und sozioökonomische Dimensionen zu vereinen. Hilfreich für die Objektivität sind dabei verschiedene Skalen oder Indizes, wie z.B. der Karnofsky-Index, Barthel-Index oder die Glasgow-Koma Skala (Anhang 4, 5, 6).

Problem dieser Skalen ist, dass sie nur in einer Ebene messen und somit nur als Hilfestellung dienen können.

Eine Organisation, die sich mit der Erstellung von Fragebögen beschäftigt ist die EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer) [44].

Die Fragebögen werden speziell nach verschiedenen Erkrankungen erstellt [43].

Durch die Ermittlung eines Score soll eine objektive Messung der Lebensqualität erfolgen. Jedoch zeigt sich leider, dass die Fragebögen, die eigentlich objektiv den gleichen Bereich messen sollen, unterschiedliche Resultate für die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität liefern [64].

Kernbereiche der Fragebögen konzentrieren sich sowohl auf das körperliche und psychisch-seelische Befinden, als auch auf die sozialen Belastungen.

Der von der EORTC entworfene QLQ-C 30 (Quality of life Questionnaire Core module) [44] Fragebogen umfasst u.a. Skalen für die globale Lebensqualität, für das emotionale Befinden, die soziale Belastung, für Schmerzen, sowie eine Skala für Übelkeit.

Im Gegensatz zu dem Fragebogen, mit dessen Hilfe der Functional Living Index of Cancer (FLIC)[92] erarbeitet wird und der mit dem Bogen der EORTC vergleichbar ist, schließt der QLQ-C30 noch Bereiche der physischen und der kognitiven Funktionalität, als auch den Bereich der Ermüdbarkeit mit ein (Anhang 2).

Studien zeigen auf, dass beide Bögen unterschiedliche Ergebnisse in Bereichen ergeben, die objektiv die gleiche Fragestellung betrachten sollen, z.B. die sozialen Belastung der Patienten [64].

Daraus geht hervor, dass es keinen Standardtest gibt, um Lebensqualität zu messen, sondern verschiedene Instrumente, die je nach der zu messenden Dimension angewandt werden müssen.

## **1.4 Maligne Gliome**

Um über Patienten mit malignen Gliomen zu sprechen und über deren Lebensqualität, ist es nötig, erst ein paar grundlegende Worte über das maligne Gliom zu verlieren.

### **1.4.1 Einteilung von Gliomen**

Um die Verständigung zwischen Pathologen, Neurochirurgen und Onkologen zu erleichtern wird die biologische Wertigkeit von Tumoren des Nervensystems durch histologisches Grading standardisiert [16].

Die World Health Organisation (WHO) klassifiziert primäre Hirntumore nach ihrer Ursprungszelle. Daher unterteilt man Gliome in infiltrierende und nicht infiltrierende Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischtumore [65].

Wichtiger aber ist die Einteilung nach der Malignität durch das Grading der WHO in die Tumorgrade WHO Grad I-IV. Hiermit wird die biologische Wertigkeit des Tumors festgelegt [66].

Miteinbezogen werden hierbei das unterschiedliche biologische und klinische Verhalten. Entscheidend sind Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten von pathologischen Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen als Zeichen zunehmender Anaplasie [66].



Die Differenzierung von niedrig- und hoch-malignen Gliomen ist entscheidend für die Therapie. Zu den niedrig malignen Gliomen zählen Tumore des WHO Grad I und II, zu den hoch malignen die der Klasse III und IV.

Das pilozytische Astrozytom nimmt unter den Astrozytomen eine Sonderstellung ein (WHO Grad I).

Dies liegt vor allem daran, dass es sich durch ein langsames Wachstum auszeichnet und sein Vorkommen den Zenit im Kindesalter erreicht [40].

Die Einteilung der restlichen Astrozytome ist in der folgenden Tabelle zu ersehen.

<b>WHO Grad</b>	<b>WHO Bezeichnung</b>	<b>St. Anne / Mayo Bezeichnung</b>	<b>Histopathologie</b>
I	Pilozytisches Astrozytom	Pilozytisches Astrozytom	Geringe Zelldichte, bipolare „pilozytische“ Zellen, Rosenthal Fasern
II	Niedrig malignes Astrozytom	Astrozytom Grad 1 bis 2	Geringe bis mäßige Zelldichte, fibrilläre oder gemistozytische Astrozyten, einige Mitosen, nukleäre Atypie
III	Anaplastisches Astrozytom	Astrozytom Grad 3	Große Zelldichte, mäßige bis starke Zellpolymorphien, zahlreiche Mitosen
IV	Glioblastoma multiforme	Astrozytom Grad 4	Hohe Zelldichte, zahlreiche atypische Mitosen, ausgedehnte Nekrosen, erhebliche Gefäßproliferation

Tab. 1 modifiziert nach Kleihues 1995 [66]

Oligodendrogliome werden je nach ihrer histopathologischen Wertigkeit den WHO-Graden II und III zugeteilt.

### 1.4.2 Epidemiologie

Die Inzidenz primärer Hirntumore liegt laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) bei 7-14/10<sup>6</sup>/Jahr [37]. Andere Literatur berichtet von einer örtlichen Variation der jährlichen Inzidenz von 2 / 100 000 (Japan) bis 10 / 100 000 (Israel) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) spricht in Ihren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Krebsgesellschaft (DGK) über eine Inzidenz von 6/100 000 / Jahr [4].

Bei Erwachsenen tragen Gliome einen Anteil an primären Hirntumoren von 50% [37].  
Im höheren Alter steigt die Beteiligung bis auf 90%.

Die nächste Abbildung zeigt die relative Inzidenz primärer Hirntumoren auf.

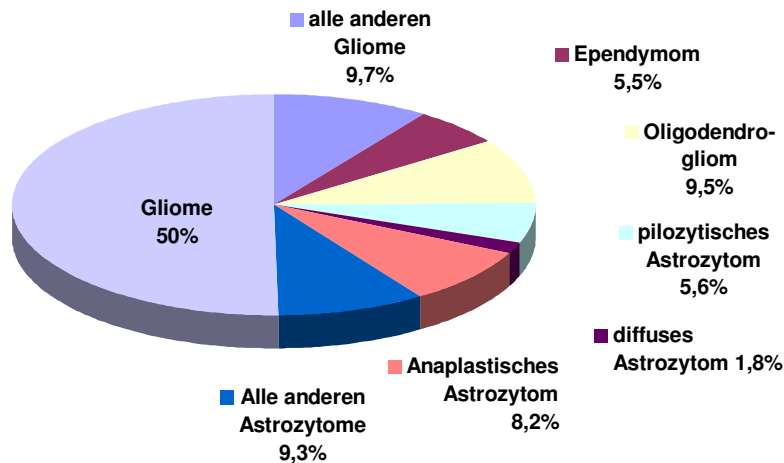


Abb. 1 - Relative Inzidenz von primären Hirntumoren [29]

Der Alterspeak liegt bei 55 und 73 Jahren. Den Hauptanteil tragen dabei maligne Gliome mit 80-85% [100].

### 1.4.3 Pathologie

Die Behandlung maligner Gliome beschäftigt Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen.

Es wird versucht durch Grundlagenforschung Angriffspunkte neuartiger Therapien zu erkennen. Daher soll hier nun kurz auf die wichtigsten Aspekte der Pathologie maligner Gliome eingegangen werden.

#### 1.4.3.1 Genetik

Es gibt sicher keine generelle Vererbbarkeit von Hirntumoren. Im Rahmen einiger erblicher Erkrankungen treten jedoch im Verlauf gehäuft Hirntumore auf.

Dazu zählen u.a. die Tuberöse Sklerose, die Neurofibromatose Typ 1 und Typ2, das Gorlin-Syndrom, die Polyposis coli, sowie das Gardner- und das Turcot Syndrom [123].

Immer mehr Gendefekte, die sich bei verschiedenen histologischen Arten finden, sind relativ spezifisch für die Tumoren[10]. Wie bei vielen anderen Tumoren gilt auch bei den malignen Gliomen die Theorie der klonalen Evolution.

Damit ist die Entwicklung durch eine Reihe von Defekten in verschiedenen Genen aus Vorstufen gemeint, die zunächst molekulargenetisch und später (histo-) morphologisch nachgewiesen werden können. Ausgangspunkt dieses Prozesses ist, der Theorie nach, die Transformation einer einzigen Zelle (monoklonale Entwicklungstheorie) [14].

Durch eine Veränderung von physiologischerweise vorkommenden Protoonkogenen, in Folge von Mutationen, Vermehrung oder Deregulation entstehen Onkogene. Diese können Onkoproteine produzieren, die wiederum signaltransduzierend wirken können. Wenn nun die strengen Kontrollmechanismen, denen die Protoonkogene unterliegen umgangen werden können, so besteht ein erhöhtes Risiko zur malignen Transformation der Zelle[108].

Tumorsuppressorgene hingegen, gehören einer Gruppe rezessiver Gene an, die unter physiologischen Bedingungen die Zellvermehrung unterbrechen [108].

Bei einem Ausfall dieses Genes kommt es somit zum unkontrollierten Wachstum der Zelle.

Wie es zu den Defekten im genetischen Code kommt, ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt.

Diskussionen um mögliche exogene Erkrankungsrisiken verlaufen in verschiedene Richtungen. Zu denkbaren Faktoren gehören sowohl niedrig [111], wie auch hoch dosierte [116] ionisierende Bestrahlung.

Unter anderem wurden auch Herpesviren bisher verdächtigt, an der Entstehung von Gliomen beteiligt zu sein. Laut einer Veröffentlichung des Deutschen Ärzteblattes gilt diese These aber nun als unwahrscheinlich [35].

Zu Beispielen für Störungen auf Zellebene, die im Rahmen von malignen Gliomen vorkommen können, gehören sowohl aktivierende Mutationen bei dem Protoonkogen c-myc, wie auch inaktivierende Mutationen bei dem Tumorsuppressor-Gen p53 [9]. So wird eine Mutation des Genes p53 in 30 – 50% von astrozytären Tumoren beobachtet [15].

Es fallen vermehrt Veränderungen in Genen auf, die zur Regulation des Zellzyklus notwendig sind. So findet man z.B. vermehrt Mutationen in Genen des G1/S-Zellzyklus-Checkpoint p15, p16 [87] und Amplifikationen in CDC4, MNM2 und SAS. Durch diese Modifikationen kommt es zu schweren Störungen des Zellzyklus [33].

Weiterhin sind gehäuft Deletionen sowohl auf den Chromosomen 10 und 19q [9], wie auch auf den Chromosomen 9p, 11p, 17p, 17q, und 22q [33], anzutreffen.

Der Verlust von genetischem Material auf den Chromosomen 1 und 19 scheint für prognostische Kriterien wertvoll zu sein.

Man spricht hier von einer Loss of heterozygosity (LOH) auf 1p und 19 q [78].

#### **1.4.3.2 Immunologie**

Das Immunsystem des ZNS nimmt eine Sonderstellung ein. Es gehört zu den wenigen Organsystemen, dass kein lymphatisches System aufweist [114].

Immer wieder wird diskutiert, ob die Interaktion des Immunsystems mit malignen Gliomen eine entscheidende Rolle in der Progression von ZNS-Tumoren spielt.

Mononukleäre Mikrogliazellen exprimieren die für die Antigenpräsentation notwendige HLA-Klasse-I und HLA-Klasse -II-Antigene und sezernieren, nach ihrer Aktivierung eine Reihe von Zytokinen (IL-1  $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , GM-CSF).

Dies führt weiterhin zu einer Aktivierung und Invasion von weiteren immunkompetenten Zellen [114].

Verschiedene Antigene werden dahingehend untersucht, für die Diagnostik und zur therapeutischen Behandlung von Bedeutung zu sein. Besonders interessante tumor-assoziierte Antigene (TAA) sind Tenascin, GP-240, EGFR, 3',6'-iso LD1 [73].

So wird beschrieben, dass die Expression des EGFR bei Zellen eines malignen Glioms um bis zu dreihundertfach höher ist, als bei gewöhnlichen ZNS-Zellen [89].

Hoffnung liegt in Therapien, die versuchen, in Kombination mit toxischen Substanzen, befallenes Gewebe zu zerstören [98].

Der Infiltration der malignen Gliome, durch immunkompetente Zellen (z.B. CD 8+ und Makrophagen), steht eine erhöhte Produktion und Sekretion von immunsupprimierenden Mediatorstoffen gegenüber. Beispiele dafür sind TGF  $\beta$  2, PGE 2 und IL 10 [73].

Einige Therapieansätze versuchen mit der gezielten Aktivierung des Immunsystems (u.a. durch stimulatorische Zytokine, Immunmodulatoren und aktivierte Effektorpopulationen) Erfolge zu verzeichnen [61].

Mehrere Kennzeichen sind für maligne Gliome typisch. Zum einen sind die oben genannten histopathologischen Eigenschaften für die Einteilung wichtig. Zum anderen sind bei malignen Gliomen vor allem Neovaskularisationen und eine hohe Proliferationsrate zu finden.

Die Tumor induzierten Kapillaren weisen einen partiellen Verlust der Funktion der Blut-Hirn-Schranke auf „blood barrier breakdown“ [31].

Durch diese Störung kann Kontrastmittel aus dem Gefäßbett in das Hirnparenchym gelangen. Dadurch wird es der Bildgebung ermöglicht, Aussagen über Tumorneovaskularisation zu geben.

Das Wachstum der Gliome entsteht zum einen durch mitotische Teilung von Tumorzellen und zum anderen durch Migration dieser Zellen vom initialen Tumor in das umgebende Gewebe [52].

Mittlerweile ist allgemein akzeptiert, dass die Infiltration durch Tumorzellen eine sehr frühe Eigenschaft von malignen Gliomen ist [91].

Das ist auch der Grund, dass zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation der Erkrankung eine alleinige Resektion keine Lösung für eine kurative Behandlung des malignen Glioms ist.

Die Kombination aus hoher Proliferation, infiltrierendem Wachstum und den verschiedenen genetischen Alterationen lassen die malignen Gliome extrem resistent gegenüber antiproliferativen Therapien werden [63].

Metastasierung spielt bei der Beurteilung der Malignität keine entscheidende Rolle. Eine Streuung nach außerhalb des Zentralnervensystems ist bei allen Arten der malignen Gliome extrem selten [34].

#### **1.4.4 Diagnostik**

##### **1.4.4.1 Allgemeines**

Zu Beginn jeder Diagnostik steht die Anamneseerhebung. Je nach pathologischem Status wird der Fremdanamnese ein besonderer Wert zugesprochen.

Ein Gegenstand der Anamnese ist die Abklärung von Differentialdiagnosen.

Risikofaktoren diverser nicht tumoröser Raumforderungen, wie z.B. ein vorausgegangenes Trauma oder das Alter des Patienten können bei der Suche hilfreich sein.

Jedoch ist, trotz Hinweise auf eine nicht Tumor bedingte Raumforderung, eine apparative Diagnostik unumgänglich.

Ebenfalls ist es wichtig, die allgemeinen Risikofaktoren des Patienten zu eruieren, die die Operabilität einschränken könnten, bzw. das Risiko einer Operation erhöhen.

Die Kenntnis über patientenbezogene Risikofaktoren ist hilfreich zur Patientenselektion und zur Therapieplanung. Außerdem beeinflussen die Risikofaktoren die Verfahrenswahl und die postoperative Therapie (z.B. Nachbeatmung, Gerinnungssubstitution)[7].

Die Risikoerfassung erfolgt sowohl allgemein, also bezogen auf Allgemeinzustand und Art der Begleiterkrankungen des Patienten, wie auch organbezogen.

Die Leitlinien der American Society of Anaesthesiology (ASA) ermöglichen es, Patienten in fünf Risikogruppen zu unterteilen [125]. Es handelt sich bei der Einteilung ASA I – ASA V) um eine Klassifikation, die sich aus der Betrachtung der objektiven Befunde, dem subjektiven Eindruck und dem abschließenden klinischen Urteil zusammensetzt [7]. Andere Einteilungen und Werte die zur allgemeinen präoperativen Diagnostik eingesetzt werden, beschäftigen sich direkt mit Organsystemen, deren Einschränkung sich direkt auf den Operationsverlauf auswirken kann.

Dabei sind vor allem die pulmonale Funktion, das kardiovaskuläre System (NYHA-Einteilung, Gefäßstatus, bestehende KHK, Rhythmusstörungen) und die hepatorenale Funktion (Niereninsuffizienz, Einschränkungen der Leberfunktion) betroffen [124].

Die für das maligne Gliom typischen Symptome hängen sehr von der Lokalisation des Tumors ab. Es handelt sich dabei meist um neu aufgetretene epileptische Anfälle, neurologische Herdsymptome und Persönlichkeitsveränderungen [101].

In besonders fortgeschrittenen Stadien können Hirndruckzeichen auftreten [146].

Das Erkennen der ersten Symptome ist sehr wichtig aber auch nicht immer einfach. Vor allem wenn es sich um fokale Anfälle oder Absenzen handelt, kann es für das soziale Umfeld schwierig sein, neurologische Ausfälle zu erkennen und einer malignen Erkrankung zu zuordnen[101].

Zur diagnostischen Sicherung oder zur Früherkennung stehen keine einfach zu bestimmende Parameter zur Verfügung.

Daher sind bildgebende Verfahren zum Nachweis eines Glioms unentbehrlich. Wie im Fall des Patienten 1( siehe 3.5. Patientenberichte S.40) ersichtlich wird, sind die bildgebenden Verfahren nur ein Teil der Diagnostik, die mit anderen Verfahren, soweit möglich, ergänzt werden müssen.

#### 1.4.4.2 Neuroradiologische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor wird, je nach Verfügbarkeit und nach Klärung der jeweiligen Kontraindikationen, eine CT- und eine MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt. Dabei ergänzen sich beide Untersuchungen.

Das cerebrale CT (CCT) stellt bei der Mehrzahl der Fälle die initiale Bildgebung dar [102]. Die Vorteile dabei sind das Erkennen der Beteiligung von Knochen und Kalzifizierungen. Außerdem bietet die Computertomographie eine kurze Dauer der Untersuchung und damit eine bessere Überwachungsmöglichkeit schwer kranker Patienten. Ein weiteres Argument das für das CT spricht ist der geringere Kostenfaktor [58; 62].

Dem MRT kommt eine wichtige Rolle in der Therapieplanung und in der Verlaufskontrolle nach Tumorresektionen und nach Bestrahlung zu [85].

Vorteile der Magnetresonanztomographie sind der höhere Weichteilkontrast und die Möglichkeit mit der entsprechenden Untersuchungstechnik anatomische, funktionelle und metabolische Informationen zu erhalten [121].

Die T1-Wichtung erlaubt eine gute Interpretation der anatomischen Strukturen, die T2-Wichtung hingegen ist besonders geeignet, um pathologische Strukturen oder Ödeme zu erkennen [85].

Die radiologische Artdiagnose stützt sich auf Grunddaten, wie anatomische Tumoragehäufigkeit des in Erwägung gezogenen Tumors und Alter des Patienten.

Wichtige Zusatzinformationen stellen Größe, der Tumorbegrenzung, die Umgebungsreaktion, und der Raumforderungseffekt des Tumors dar [74;5]. Außerdem zieht man die Binnenstruktur mit der Frage nach Nekrosen, Zysten, Verkalkungen und Vaskularisation in die Beurteilung mit ein [8].

Die Anreicherung von Kontrastmittel (Enhancement) ermöglicht eine höhere Empfindlichkeit des Tumornachweises. Dabei werden im Besonderen kleine und basisnah gelegene Läsionen erkannt und zusätzlich ergeben sich durch die Verwendung von Kontrastmittel Informationen über die Funktion der Blut-Hirn-Schranke[117].

Die Messung der Perfusion ermöglicht die Feststellung erhöhter Mikrovaskularisation.



Dabei erzeugt ein Kontrastmittelbolus während der Passage der Hirngefäße eine Signalabschwächung in der T2-Wichtung. Dadurch kann das zerebrale Blutvolumen, der regionale zerebrale Blutfluss und die mittlere Transitzeit ermittelt werden.

Diese Methode ist sowohl in der Einteilung der Tumore hilfreich, als auch in der Beschreibung von Läsionen wie Strahlennekrosen, zerebralen Abszessen und Entmarkungsherden [85].

Eine Studie des DKFZ (Deutsche Krebsforschungszentrum) belegt, dass bei der Diagnose von Hirntumoren die Messung der Durchblutung dem Nachweis tumorspezifischer Stoffwechselprodukte (Protonen-Spektroskopie) in der Aussagekraft überlegen ist [39].

Die Protonen-Spektroskopie erhält in der Routinediagnostik keinen festen Platz.

Sie stellt jedoch eine leistungsfähige Ergänzung in gewissen Fragestellungen dar.

Sie dient als sehr nützliches Werkzeug zur Diagnostik und Verlaufskontrolle intrakranieller Tumoren. Mit der Protonen-Spektroskopie gelingt in der Regel eine Differenzierung zwischen hirneigenen Tumoren und Metastasen. Zudem ist eine relativ zuverlässige Graduierung von Gliomen möglich. Vor allem andere Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, wie akute Entzündungen können von Tumoren unterschieden werden.

Die Differenzierung von verschiedenen Gliomen, wie auch das genaue Erfassen von kleinen Läsionen (h 1,5ml) erweist sich als schwierig [62].

Die Entscheidung über den Einsatz der angewandten Methoden wird interdisziplinär und individuell entschieden.

Obwohl sich die bildgebenden Verfahren sehr verbessert haben, ist es ihnen dennoch nur möglich betroffene Areale zu visualisieren, die eine hohe Dichte an Tumorzellen verzeichnen und eine starke Neoangiogenese aufweisen. Gebiete mit einer niedrigen Densität sind schwierig zu erkennen[85].

#### **1.4.4.3 Liquordiagnostik**

Die Liquordiagnostik dient nicht zum Nachweis der Tumorerkrankung. Vielmehr ergeben sich dadurch Hinweise auf Differentialdiagnosen. Mit ihrer Hilfe lassen sich zerebrale Abszesse, Tuberkulome, Toxoplasmoseherde, andere Parasitosen und andere nicht erregerbedingte entzündliche Raumforderungen abgrenzen[122].

Primär zerebrale Lymphome, zerebral metastasierende Tumore oder Keimzelltumore sind unter Umständen mit einer Liquordiagnostik zu erfassen.

Kontraindikationen der Lumbalpunktion, wie intrakranielle Drucksteigerung oder infratentorielle Raumforderungen sind selbstverständlich zu berücksichtigen [78].

#### **1.4.4.4 Elektroenzephalogramm (EEG)**

Auch das EEG ist in der Diagnostik des malignen Glioms untergeordnet.

Es bleibt ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Erstabklärung einer symptomatischen Epilepsie und zu ihrer Therapieüberwachung [78].

Pathologische Befunde von malignen Gliomen sind z.B. herdförmige, seltener diffuse EEG-Abnormalitäten, meist in Form einer Verlangsamung der normalen Hirnstromaktivität (Delta- oder Theta-Wellen). Aber auch Krampfpotentiale (Spikes and Waves) können Hinweise auf ein malignes Gliom ergeben. Die Häufigkeit von EEG-Veränderungen ist abhängig von der Tumorlokalisation.

Da ein normales EEG einen Hirntumor nicht ausschließt, sollte in jedem Fall eine weiterführende bildgebende Diagnostik veranlasst werden.

#### **1.4.4.5 Biopsie**

Die Entnahme einer Gewebeprobe im Bereich des Gehirns kann sowohl offen, als auch geschlossen erfolgen. Der Unterschied der Anwendung liegt in dem Ausmaß der Gewebeentfernung und in der Art der Eröffnung des Schädeldaches. Während bei einer Biopsie eine minimalinvasive Technik zum Zuge kommt, muss bei einer offenen Resektion ein Teil des Schädeldaches zeitweise entfernt werden.

Die Biopsie an sich dient zur diagnostischen Sicherung des Tumors. Nur durch die gezielte Gewebeentnahme und durch den erfahrenen Blick eines Neuropathologen ist es möglich, verlässliche Gewebsdiagnosen zu stellen [138].

Bei einer offenen Resektion wird zusätzlich versucht die Tumormasse zu reduzieren, bzw. den Tumor makroskopisch im Ganzen zu reseziieren. Eine totale Resektion ist aufgrund der Infiltration nicht möglich [91].

Im Klinikum rechts der Isar nimmt der Pathologe Teile des resezierten Materials unmittelbar entgegen, um anhand eines Schnellschnittes, eine vorläufige Diagnose zu stellen.

Dadurch wird gewährleistet, dass das entnommene Material zur diagnostischen Sicherung des Tumors geeignet ist. Somit ergibt sich eine höhere Trefferquote bei Biopsien.

Ein weiteres Hilfsmittel das zu einer sicheren Biopsie führt ist die Neuronavigation. Die Instrumente werden hier während der Operation mit einer Infrarotkamera verfolgt und in Schnittbilder oder dreidimensionale Darstellungen eingeblendet, die vor der Operation mit Röntgentechnik (CT, MRT) aufgenommen worden sind [106].

Bei der Stereotaxie handelt es sich um eine Methode, bei der zusätzlich am Schädel des Patienten ein Lokalisationsrahmen fixiert wird und mit deren Hilfe ein punktgenaues Anzielen einer Raumforderung, unter Einbezug des vorhandenen Bildmaterials möglich wird [2; 110].

Dieser Eingriff ist sowohl in Lokalanästhesie, als auch im Rahmen einer erweiterten Operation möglich. Bei 90% der Patienten führt die stereotaktische Biopsie zu einer sicheren Diagnose [30, 55].

Die geringen Morbiditätsraten (3 - 4%) und Mortalitätsraten (< 1%) [115] erklären warum diese Intervention Mittel der Wahl ist.

Grundsätzlich sollte bei allen Eingriffen auf die Indikation individuell eingegangen werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, ob der Patient direkt von der Operation profitiert, ob Differentialdiagnosen, die das weitere Vorgehen beeinflussen vorhanden sind und ob sich aus der Diagnose weitere Optionen oder Konsequenzen ergeben.[51]

Die morphologische Sicherung der Diagnose ist wichtig um therapeutische Entscheidungen treffen zu können und sie dient weiterhin als Grundlage der Beratung der Patienten und ihrer Angehörigen, gerade wegen der infausten Prognose.

Die Anwendung der Fluoreszenzdetektion ist zur Entnahme von Biopsien hilfreich, da unter einer bestimmten Belichtung befallenes Gewebe erkannt werden kann.

#### **1.4.4.6 Histopathologie**

Der erste Schritt erfolgt durch eine HE-Färbung im Paraffinschnitt.

Danach folgt die Diagnosestellung nach den Richtlinien der WHO-Klassifikation[67].

Neurohistologische Spezialfärbungen, wie spezielle Bindegewebsfärbungen (Elastica-van Gieson, Trichrom - Färbung nach Masson) ermöglichen eine Differentialdiagnose zwischen mesodermalen und glialen Tumoren [78].

Die histologischen Methoden gehen so verschiedenen Fragestellungen auf den Grund. Es wird u.a. erörtert ob und in welchem Maße Bindegewebe bei hochgradig malignen Gliomen beteiligt ist. Die Silberfaserimprägnation hilft z.B. bei dieser Differenzierung und bei der Unterscheidung zu zerebralen Lymphomen. Die Kresylviolett-Färbung wird angewandt, um tumorumgebendes Nervengewebe zu beurteilen [78].

#### **1.4.4.7 Immunhistochemie**

Die Immunhistochemie leistet ebenfalls einen Beitrag auf dem Weg zur Diagnosefindung. Supratentorielle Gliome kennzeichnen sich vor allem durch das Vorhandensein des sauren Gliafaserprotein (GFAP) und des Protein S 100 [73].

Die Unterscheidung zu nicht tumorös veränderten Zellen ist jedoch schwierig. So können Astrozyten in der Umgebung von pathologischen Prozessen ebenfalls reaktive Veränderungen aufweisen, so dass eine Artdiagnose durch den immunhistochemischen Nachweis von GFAP nicht möglich ist.

Durch das Fehlen von epithelialen (Zytokeratine) und lymphozytären (CD20 und CD45) Marker können Karzinometasten und Lymphome abgegrenzt werden.

Weiterhin unterscheiden sie sich dadurch von malignen Melanomen, Meningeomen, sarkomatöse Tumoren und Keimzelltumoren [78].

Das nukleäre Antigen Ki-67 ist ein Zeichen für Proliferation. Mit Hilfe des MIB1-Antikörpers kann dieses Antigen erkannt werden. Dadurch wiederum ist eine Differenzierung zwischen WHO Graden II und III möglich [73].

### **1.4.5. Ansätze zur Behandlung eines malignen Glioms**

Die Behandlung von malignen Gliomen steht im Blickpunkt vieler wissenschaftlicher Arbeiten.

Leitlinien (siehe 1.4.6), die in Zusammenarbeit mehrerer Zentren und Abteilungen erstellt werden, versuchen fortwährend die Behandlung der Erkrankung zu verbessern. Am meisten bewährt haben sich derzeit vor allem chirurgische Maßnahmen, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Um ein optimales Ergebnis zu erzielen sollten die Entscheidungen interdisziplinär getroffen werden [131].

Dabei sind Neuroonkologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen, Neuropathologen, wie auch Spezialisten aus anderen Fachgebieten beteiligt.

In verschiedenen Studien [3; 12; 19; 28] wird versucht Vor- und Nachteile einzelner Therapieansätze zu eruieren, wie auch verschiedener Varianten von Kombinationen.

Die Art des Tumors legt im Wesentlichen die Richtung der Behandlung fest. Deshalb ist die Diagnostik ein wichtiger Aspekt zur Planung des weiteren Vorgehens.

#### **1.4.5.1 Chirurgische Eingriffe**

Die Neurochirurgie besitzt für die Behandlung des malignen Glioms einen hohen Stellenwert.

Die Lokalisation des Glioms hängt von der Art des Tumors und von dem Alter des Patienten ab. Während bei Erwachsenen vor allem die Großhirnhemisphären und die Temporallappen betroffen sind, befällt das Gliom des Kindes vor allem den Hirnstamm und das Kleinhirn [32].

Die Lokalisation ist ein bedeutender Faktor für das chirurgische Vorgehen. Es wird versucht, den Tumor maximal zu reseziieren und dies mit einer minimalen Störung des umgebenden Hirngewebes zu kombinieren [50].

Falls das operative Vorgehen von der Histologie abhängt und der Tumor jedoch ungünstig lokalisiert ist, so ist es möglich mit einer stereotaktischen Biopsie die Histologie zu sichern und danach weitere Optionen abzuwägen.

Ziel der Operation ist die Diagnosesicherung, eine Reduktion der Tumormasse, die Entlastung eines eventuell bestehenden Hirndrucks und die Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion [78].

Grundsätzlich stehen bei der Indikation zur chirurgischen Therapie die Lebensqualität im Vordergrund, d.h. die bestehende und die zu erwartende [145].

Die chirurgische Mortalität für Gliome beträgt heute weniger als 3%. Die Länge der Überlebenszeit des Patienten steht in direkter Korrelation zum Ausmaß der Tumorresektion [50].

Die Neurochirurgie bedient sich mehrerer Werkzeuge um das Risiko der, durch die Operation ausgelösten Funktionseinschränkung so gering wie möglich zu halten. Zum einen wird seit ein paar Jahren zusätzlich die Neuronavigation, die Stereotaxie und in einzelnen Zentren zusätzlich die Fluoreszenzdetektion eingesetzt. Weitere Hilfsmittel sind Sonographie und die intraoperative Anwendung des MRT [97].

Die Methode, fluoreszierende Stoffe diagnostisch einzusetzen, hat ihren Ursprung bereits um 1900. Der damalige Direktor des pharmakologischen Instituts der Universität München Prof. Dr. med. Hermann von Tappeiner führte 1904 den Begriff „photodynamisch“ ein [133]. Dabei wurde, unter Mitarbeit des Studenten Oscar Raab, die photodynamische Wirkung an Pantoffeltierchen, die nach Farbstoffexposition unter Lichteinwirkung nur wenige Sekunden überlebten, untersucht. Kurz darauf wurden in einem ersten Fallbericht über die photodynamische Therapie eines Basalzellkarzinoms unter topischer Applikation von Eosin berichtet [1].

Mehrere Jahre Forschung und die Entdeckung, dass sich körpereigene Stoffe, z.B. Porphyrine, vermehrt in maligne entartetem Geweben speichern [6;99], waren weitere wichtige Ergebnisse, die zu der heute angewandten Methode führten. Es wurde in Experimenten mit Ratten, bei der Betrachtung eines Sarkoms, unter UV-Licht eine charakteristische Rotfluoreszenz des Hämatoporphyrins [104], einem Abbauprodukt des Hämoglobins [118], festgestellt.

Einen weiteren Ansatz zur Markierung von malignen Gewebe fand man mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)[128, 129]. Es zeigte sich, dass diese Vorstufe des Häm in der Hämbiosynthese, in malignem Gliomgewebe spezifisch zur Synthese und Akkumulation von Protoporphyrin IX führt [116,35].

Bei der Anwendung der Fluoreszenzdetektion bekommt der Patient vor der geplanten Hirntumoroperation die natürliche, körpereigene Substanz 5-ALA verabreicht. Da Tumorzellen anscheinend über einen Enzymdefekt bei der Hämsynthese verfügen, kommt es nun zu einer vermehrten Aufnahme von 5-ALA in die Stoffwechsel aktive, entartete Zelle [90] und zum Umbau in Protoporphyrin IX.

Zu Beginn wird unter normalem weißem Licht der leicht zu identifizierende Anteil des Tumors, sowie nekrotische Areale reseziert.

Wann immer es nötig ist, wird Protoporphyrin IX und damit das bösartige Gewebe sichtbar gemacht, indem das Operationsgebiet mit einem besonderen Licht (gefiltertes Xenonlicht) betrachtet wird.

Dabei benützt man einen Filter, der in die Lichtquelle eingebracht wird, wodurch es möglich ist, ein blau-violettes Licht zu erzeugen. Der Filter ermöglicht es im Bereich des Absorptionsmaximums von Protoporphyrin (bei 420-460 nm), den Tumor sichtbar zu machen [49]. Das Hirntumorgewebe erscheint nun rot (Fluoreszenz), während sich gesundes Hirngewebe dunkelblau zeigt.

Ein speziell umgerüstetes Operationsmikroskop wird für dieses Verfahren eingesetzt. In der Regel kombiniert das Team am Klinikum rechts der Isar die intraoperative Fluoreszenzdetektion mit einem der modernsten Neuronavigationssysteme (VectorVision2), welches ebenfalls zur Verfügung steht [69]

Da sich bei hirneigenen Tumoren häufig keine klaren Grenzen zwischen bösartigem und gesundem Gewebe finden lassen, bietet diese intraoperative Sichtbarmachung von Tumorgewebe den Vorteil, dass möglichst ein Maximum an bösartigem Hirngewebe entfernt werden kann. Davon hängt die Überlebenszeit der Patienten ab [136]. Die

Anwendung der Fluoreszenzdetektion soll die Radikalität der Tumorentfernung verbessern und zusätzlich erhofft man sich den Vorteil der wirkungsvollen Schonung von gesundem Hirngewebe, um operationsbedingte neurologische Funktionsausfälle zu vermeiden [127].

#### **1.4.5.2 Strahlentherapie**

Die Strahlensensibilität maligner Gliome hängt von der Tumorart ab. Studien belegen, dass sich, vor allem bei Patienten mit einer geringen Resttumormasse und guter Lebensqualität die Überlebenszeit verlängern lässt [80].

Die histologische Gradierung und mehrere Prognosefaktoren (Karnofsky-Index, Alter, Radikalität der Operation) bestimmen somit die Therapie der Gliome [84].

Die EORTC hat Optionen für Therapieansätze nach neuesten Studien zusammengestellt (siehe 1.4.5. Leitlinien S.24).

Der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung ist obsolet. Obwohl die Tumorzellen das umliegende Gewebe weit infiltrieren, zeigt die Gesamthirnbestrahlung keine Vorteile gegenüber der fokussierten Methode [47,77]. Es zeigt sich sogar, dass mit einer ausgeweiteten Strahlentherapie der Benefit der Therapie nicht wächst, sondern die Auswirkungen der Nebenwirkungen im Fokus stehen [18].

Die Folgen der Strahlentherapie sind von der Lokalisation des Tumors, von dem zu bestrahlenden Volumen und von der Strahlendosis abhängig.

Bei der Anwendung der Radiotherapie muss individuell auf die Toleranzdosis des normalen Gehirns und auf die Toleranzdosen der umgebenden Strukturen eingegangen werden [80].

Folgen der Bestrahlung können u.a. Veränderungen an Kapillaren und Endstrombahngefäßen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke, die meist reversibel sind. Zum anderen sind je nach Lokalisation Beeinträchtigungen im endokrinen, neuropsychischen und intellektuellen Bereich möglich [53].

Die einzelnen Ausfälle sind jedoch sehr schwer allein der Strahlentherapie zuzuordnen, da ihre Ursache auch multifaktorieller Natur sein kann.

Dabei können sowohl das Tumorwachstum, die chirurgische Resektion, die Chemotherapie, sowie die Bildung eines Ödems oder erhöhten Hirndrucks mit verantwortlich sein [45].



Die Gesamtdosis richtet sich nach der Tumorart. Sie sollte zwischen 50 und 60 Gy beinhalten [42]. Die Dosispezifität erfolgt entsprechend der International Commission on Radiological Units (ICRU) [60; 95].

Die Einzeldosis beträgt bei der konventionell-fraktionierten Bestrahlung 1,8-2,0 Gy.

Durch die Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen kann man das umgebende Gewebe schonen und insgesamt eine höhere Behandlungsdosis erzielen [119].

Die Gesamtbestrahlung dauert in der Norm sechs Wochen. Die Therapie wird an fünf Tagen pro Woche durchgeführt.

Es bestehen neben der externen, konventionellen Bestrahlung auch alternativ andere Arten der Strahlentherapie. Eine davon ist die stereotaktische Radiotherapie. Ziel der Behandlung ist es, mit Hilfe stereotaktischer Koordinaten eine extrem hochdosierte Dosisapplikation auf ein genau definiertes Gewebsvolumen zu ermöglichen[42].

Bei der externen Radiochirurgie (Beschleuniger-Bestrahlung) wird durch extreme Fokussierung multipler engkollimierter Strahlenquellen eine präzise strahlenchirurgische Behandlung sehr kleiner Zielvolumina mit äußerst steilem Dosisrandabfall ermöglicht. Im Gegensatz dazu wird bei der interstitiellen Radiochirurgie radioaktives Material in das Gewebe implantiert [38].

Während die konventionelle Strahlentherapie eine Verbesserung der Prognose im Sinne der Verlängerung des Überlebens und der Lebensqualität[90] zeigt, lässt sich ein Überlebensvorteil der radiochirurgischen Methoden bisher noch nicht belegen [80].

#### **1.4.5.3 Chemotherapie**

Die Chemotherapie besitzt in der Behandlung von Gliomen einen geringen Stellenwert [20].

Es wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt, die die Effektivität von Zytostatika allein und in Kombination mit der Strahlentherapie untersuchten.

Bei der Behandlung eines hochmalignen Glioblastoma multiforme zeigten mehrere Studien mit der Gabe von CCNU, Bleomycin und mit ACNU keine Verbesserung der Überlebenszeit. [132, 70, 109]

Eine weitere Untersuchung, an der Patienten mit einem Glioblastom teilnahmen, bei denen eine zusätzliche Chemotherapie durchgeführt wurde, beschreibt nur eine geringe Zunahme des medianen Überleben um 2 Monate. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhte sich jedoch von 40 auf 46 % [48].

Eine Untersuchung mit den Substanzen Vincristin, Procarbazin und CCNU ohne und mit Kombination von Strahlentherapie zeigte eine Verbesserung der Therapieergebnisse. Davon waren vor allem Patienten betroffen, die jung und in einem gutem Allgemeinzustand waren und deren malignes Gliom unter den WHO Grad III fällt [17].

Mit dem Zytostatikum BCNU konnte die mediane Lebenszeit nur um einige Wochen erhöht werden. Mit ACNU konnte die 3-Jahres-Überlebensrate von 0% auf 16% erhöht werden [132]

Ein normales Blutbild, eine normale Leber- und Nierenfunktion sowie das Fehlen von schwerwiegenden kardialen und pulmonalen Erkrankungen sind die Voraussetzung für die Durchführung einer Chemotherapie[101]. Regelmäßige (wöchentliche) Blutbildkontrollen sind dabei obligat.

Nebenwirkungen können z.B. protrahierte Leuko- und Thrombopenien sein. Vor allem bei der Anwendung von BCNU sollte auf das Risiko von Lungenfibrosen geachtet werden [103].

Derzeit werden Studien durchgeführt, die sich mit der Anwendung neuer und lokaler Chemotherapien befassen, wie z.B. die Behandlung mit sogenannten Gliadel Wafer (siehe 5.2.1 Interstitielle Chemotherapie).

Die AWMF weist in den Leitlinien zur Therapie der Gliome darauf hin, dass die Chemotherapie maligner Gliome vor allem jüngeren Patienten und Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 70 angeboten werden [80].

#### 1.4.5.4 Weitere unterstützende Behandlungen

Jeder Hirntumor, und damit auch das maligne Gliom, entwickelt ab einer gewissen kritischen Größe einen erhöhten Hirndruck. Zusätzlich kann dieser Effekt durch ein begleitendes Hirnödem verstärkt werden [32].

Eine entsprechende Verlagerung des Gehirns kann zu einer Einklemmung führen, die den Patienten in eine akut lebensgefährliche Situation bringt [78].

Zur Therapie und zur Prophylaxe der Hirnschwellung ist eine medikamentöse Behandlung vor und während der Therapie erstes Mittel der Wahl.

Die Ödembildung bei Hirntumoren ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Man hat aber herausgefunden, dass eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke die Kapillarpermeabilität konsekutiv erhöht und es so zu einem Anstieg des Flüssigkeitsvolumens im extrazellulären Raum in der Nähe des Tumors kommt.

Dieses als vasogen bezeichnete Hirnödem ist gegenüber dem interstitiellen und dem zytotoxischen Hirnödem abzugrenzen[5]. Bei dem zytotoxischen Hirnödem entsteht durch Zellschädigung eine Flüssigkeitsverschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum.

Dieser Unterschied in der Entstehung der Ödeme erklärt, warum Glucocorticoide, wie Dexamethason in der Akuttherapie der Hirntumore bevorzugt wird [81], jedoch bei zytotoxischen Hirnödemen keine entscheidende Wirkung erzielt.

Glucocorticoide erzielen eine Abdichtung der Kapillaren und reduzieren die Liquorproduktion durch Hemmung der Na/K ATPase des Plexus choroideus [146].

Bei ausgeprägten Hirnödemen können zusätzlich osmotisch wirksame Substanzen (Mannitol/ Glycerol) verabreicht werden. Bei Verdacht auf ein primär zerebrales Lymphom, sollte auf die Gabe von Kortikosteroiden verzichtet werden. Die antiödematöse Therapie beschränkt sich in diesem Fall auf die Gabe von osmotisch wirkenden Substanzen [41].

Eine antiödematöse Wirkung des boswellienhaltigen Präparat H15 (Weihrauch) gilt als belegt [120], jedoch ist der Gebrauch nicht Standard.

Bei Patienten mit malignen Gliomen besteht postoperativ eine höhere Thromboemboliegefahr, als bei anderen Erkrankungen [80; 88]. Die Häufigkeit der thromboembolischen Ereignisse liegt bei 15 - 40% [27, 112].

Neben den allgemeinen thromboembolischen Risikofaktoren bestehen bei Patienten mit malignen Gliomen weitere Aspekte, die das Risiko einer Thromboembolie erhöhen. Dazu zählt z.B. die Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen während der Operation, sowie im weiteren postoperativen Verlauf und während der anschließenden Therapie. Auch die Bettlägerigkeit des Patienten und die Immobilität können ihren Teil zur Erhöhung des Risikos beitragen. Bei Patienten mit einer paretischen Extremität ist die Muskelpumpe reduziert, wodurch ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer Thromboembolie steigt. Störungen zentraler Regulationsmechanismen des Kreislaufsystems und der Vasomotorik können ebenfalls die Blutgerinnung begünstigen [135].

Da die Gefahr intrazerebraler Blutungen bei antikoagulierten Gliompatienten sehr gering ist, kann eine Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose vorgenommen werden.

Eine Behandlung mit niedermolekularen Heparinen scheint als Alternative gegenüber der Antikoagulation mit Marcumar auf Grund der besseren Steuerbarkeit als sinnvoll [93].

Die Tatsache, dass Heparin keiner Therapieüberwachung bedarf und die Therapie rasch anschlägt spricht für die Anwendung.

Gegen eine orale Substitution von oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp spricht außerdem eine höhere Anzahl von Kontraindikationen [11].

Die Anwendung von Antikonvulsiva nach der Operation hängt davon ab, ob und wie häufig ein Anfallereignis vorgefallen ist. Dies wiederum steht in direktem Zusammenhang mit der Tumorlokalisation.

Ist kein Krampfanfall eingetreten, so sollte die antikonvulsive Therapie innerhalb von drei Monaten ausschleichend eingestellt werden [46].

#### **1.4.6 Leitlinien**

Leitlinien sind Handlungsanleitungen für die Diagnostik und Therapie einer Erkrankung oder eines Symptomkomplexes [83].

Die AWMF, hat es sich als deutscher Dachverband von 152 wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Aufgabe gemacht, die Entwicklung von medizinischen Leitlinien für Diagnostik und Therapie zu koordinieren [4].

Dabei durchlaufen die Leitlinien einzelner Fächer verschiedener Fachgebiete verschiedene Entwicklungsstufen, im Sinne der Evidenz-basierten Medizin, um anschließend veröffentlicht zu werden.

Die im Internet online gestellten Leitlinien werden regelmäßig und bei Bedarf überholt und sind außerdem für jeden frei einsehbar (<http://www.awmf.org>).

Trotz eines enormen Zuwachses an Wissen ist die Behandlung der Gliome derzeit immer noch sehr unbefriedigend. Deswegen bemühen sich einzelne Verbände, wie die EORTC und auch die deutsche interdisziplinäre Neuronkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) in ihren Leitlinien eine optimale Versorgung von Patienten mit malignen Gliomen zu gewährleisten.

Wie in den oberen Abschnitten bereits erwähnt, richtet sich die Behandlung nach mehreren Kriterien aus. In den folgenden Absätzen soll kurz auf die wichtigsten Hinweise der Leitlinien eingegangen werden.

Folgende Tabelle zeigt die Auswirkungen verschiedener Therapien auf die mediane Überlebenszeit und die 18-Monats-Überlebensrate:

Studie	Behandlung	Mediane Überlebenszeit (Wochen)	18-Monats-Überleben(%)
Walker et al	Operation(OP) + Steroide	14	0
	OP + BCNU	19	4
	OP + Bestrahlung (RT)	36	4
	OP + RT + BCNU	35	19

Tab. 2 - nach Müller et al 1995 [93]

Insgesamt sollte in fast allen Fällen, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten und die Lokalisation des Tumors zulassen, primär ein chirurgischer Eingriff oder eine Biopsie durchgeführt.

Die chirurgische Resektion sollte zum einen so radikal und ausführlich, zum anderen so schonend als möglich durchgeführt werden [80; 82]. Die Prävention neuer neurologischer Defizite hat bei den Gliomen, die nicht kurativ resezierbar sind, höhere Priorität, als die Radikalität der Operation [44].

Bei Kontraindikationen der offenen operativen Therapie sind, wie Inoperabilität, funktionell ungünstiger Lokalisation oder ethisch begründeter operativer Abstinenz, sollte zumindest eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.

Zur Bestimmung und Dokumentation des Ergebnisses, sollte innerhalb von 72 Stunden ein postoperatives MRT oder CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen [82].

Das weitere Vorgehen wird interdisziplinär individuell für den Patienten gestaltet. Dabei spielen vor allem das Alter des Patienten (optimal < 70 Jahre), der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70), Artdiagnose und die Lokalisation des Tumors eine Rolle.

Die folgende Tabelle zeigt Optionen der Therapie von malignen Gliomen an. Diese sind Empfehlungen der NOA und basieren auf jüngste Ergebnisse aus Studien der EORTC und der NOA (EORTC Studien 26951 / 26981 / 22981 und NOA-04-Studie)[130,56].

	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie	Resektion und Strahlentherapie oder Chemotherapie oder Zuwarten
Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Zuwarten
Anaplastische Astrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie und/oder Chemotherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Anaplastisches Oligodendrogliom u. Oligoastrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Kombination	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Glioblastom WHO Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie und Chemotherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie

Tab.3 Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome [79]

Ausgenommen sind dabei die Patienten, die nach Therapieprotokollen behandelt werden und die zu experimentellen klinischen Studien gehören.

## 2. Methodik

### 2.1 Material

Als Grundlage zur Eruiierung der gesuchten Operationen dienten die Operationsbücher der Jahre 2001 bis Ende 2005. Aus den über 7000 Operationen wurden diejenigen herausgefiltert, die entweder auf eine Biopsie oder eine andere Art der Resektion eines malignen Glioms hinweisen.

Von 56 gefilterten Operationen wurden, mit Hilfe archivierter Akten, die 20 Operationen selektioniert, die mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion durchgeführt wurden.

Die Akten beinhalten Arztbriefe, wie auch Berichte über bisherige Klinikaufenthalte, neurologische Befundungen, als auch Berichte anderer Abteilungen (Onkologie / Strahlentherapie) und externer Kliniken.

Restliches Material, das Auskunft über den postoperativen Verlauf der Patienten gibt, wurde von dem Autor selbst mit Hilfe von weiterbehandelnden Ärzten gesammelt. Unter den Ärzten finden sich vor allem Fachärzte für Allgemeinmedizin und Fachärzte für Neurologie.

### 2.2 Patientengut

Die untersuchte Patientenpopulation beinhaltet n=20 erwachsene Patienten, die an einem malignen Gliom erkrankten.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen 37 und 82 Jahren.

< 18 Jahren:	--
18-55 Jahre:	6
> 55 Jahre:	14

Tab. 4 - Altersverteilung

Der Altersmedian liegt somit bei 60,4 Jahren.



Der Karnofsky-Index konnte bis auf zwei Ausnahmen erhoben werden. Bei sieben der Patienten war der Karnofsky-Index kleiner 70 ansonsten betrug er 80-100.

Die Arten der Gliome variierten durch das gesamte Beet der malignen Gliome. Unterschiede in der Lokalisation und Größe erschweren eine objektive Beurteilung.

Ein-, bzw. Ausschlusskriterium waren die Tatsache, dass die Patienten an einem malignen Gliom, also einem Gliom der WHO-Klassifikation III oder IV erkrankten und dies postoperativ auch durch die Pathologie bestätigt wurde.

Im Klinikum Rechts der Isar wurden diese Gliome mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion behandelt.

Zu den Operationen zählten sowohl Biopsien (BIO), Teilresektionen (TER), als auch makroskopisch totale Resektionen (TOR).

Da es sich um infiltrierende Tumoren [66;91] handelt, ist der Begriff Totalresektion als relativ zu betrachten, da es sich nur makroskopisch um eine vollständige Entfernung handeln kann.

Vielmehr werden hier die Resultate beschrieben, die zum Ende der chirurgischen Behandlung weder mikroskopisch, noch mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion, restliches Tumorgewebe im Operationsgebiet erkennen ließen.

Die Behandelten gliedern sich weiter nach Patienten auf, deren Erkrankung zum Operationszeitpunkt primär (Erst-OP/ EOP) erkannt wurde und Patienten bei denen eine Rezidivbehandlung (ROP) vorgenommen wurde.

Mit der Abkürzung AOP werden diejenigen versehen, die zuvor nicht an einem Gliom erkrankten aber die sich dennoch schon einer größeren Operation unterziehen mussten.

Das Patientenkollektiv unterscheidet sich auch in der Stärke der Morbidität. So leiden die betroffenen Patienten, wie das unterschiedliche Alter erwarten lässt, zum einen nur an dieser Erkrankung, andere sind multimorbide.

Abb. 2 gibt einen Überblick über das Patientengut.

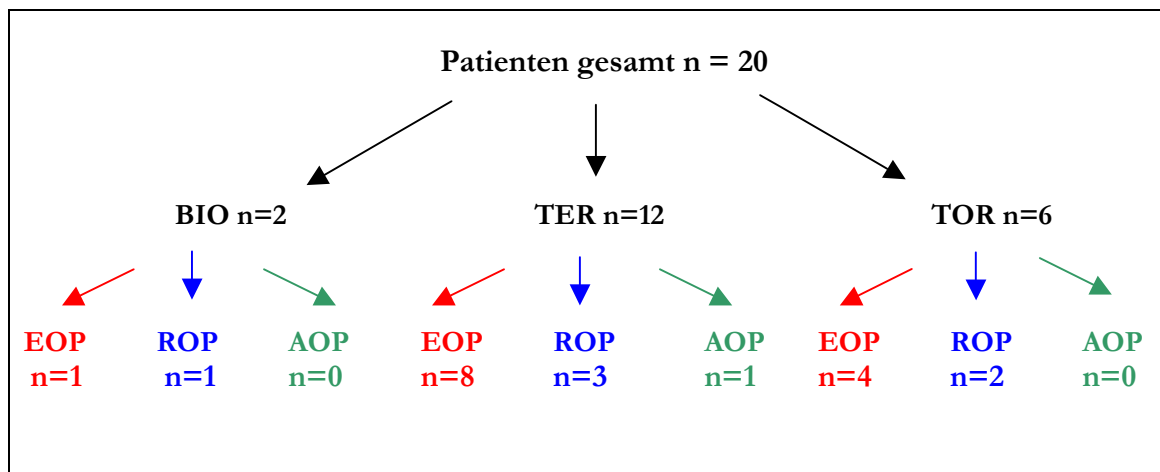


Abb. 2 Überblick Patientengut

### 2.3 Eigene Vorgehensweise

Nach ausführlicher Betrachtung der Patientenakten wurde eine Art Fragebogen entwickelt, der als Ausgangspunkt für jeden Patienten die Symptome beinhaltet, die vor der Operation auftraten.

Der Fragebogen lehnt an die Art des Fragebogens EORTC QLQ-C30 [134] an (siehe Anhang 2).

Als erste Informationsquelle dienten die Akten der Patienten aus dem Archiv des Klinikums Rechts der Isar.

Hieraus ergaben sich neurologische Befundungen unmittelbar vor und nach den Operationen. Diese Befundungen und weitere Beurteilungen, die zum Zeitpunkt der Entlassung in den Arztbriefen ersichtlich sind, geben Hinweise auf den prä- und postoperativen Zustand der Patienten.

Weiterhin finden sich hier Anhaltspunkte über den nachfolgenden Krankheitsverlauf der Patienten und Dokumentationen über zusätzliche Behandlungen.

Zuerst war angedacht, anhand des Fragebogens mit dem Patienten die Situation nach der Operation zu evaluieren und eventuelle Verbesserungen oder Verschlechterungen des Zustandes der Patienten herauszufiltern.

Die infauste Prognose und die sich daraus ergebende niedrige Zahl an Überlebenden veranlassten den Autor aber dazu, Informationen über den Hausarzt der beteiligten Patienten einzuholen.

Der Fragebogen wurde bei den Telefonaten entweder als Hilfsmittel für ein Interview verwendet oder von den Ärzten, je nach belieben via Telefax oder Schreiben, ausgefüllt an den Autor zurückgesendet.

Da die Kooperation der beteiligten Ärzte sehr effizient war, ergab sich ein Bearbeitungserfolg von 100%.

#### **2.4 Fragebogen (Anhang Nr.3)**

Der erstellte Fragebogen ist in zwei Teile unterteilt.

Der erste Teil beinhaltet Eckdaten die dem Untersucher und teilnehmenden Ärzten die Möglichkeit geben sollen sich zu orientieren. Dazu gehören in erster Linie die Angaben des Patienten. Hier werden allgemeine Informationen wie Name und Geburtsdaten und somit auch Alter des Patienten aufgeführt. Zusätzlich befinden sich in diesem Teil Name, Anschrift und Angaben über den weiterbehandelnden Arzt.

Als nächstes folgt die Diagnose, mit der histologisch gesicherten Befundung des Tumors.

Zuletzt wird im ersten Teil die durchgeführte Behandlung beschrieben. Dazu gehören sowohl die erfolgte Art und das Datum der Operation, wie auch sämtliche dokumentierte Arten an Weiterbehandlungen.

Der zweite Teil soll es ermöglichen prä- und postoperativen Zustand des Patienten zu erfassen. Dazu gehört die Beschreibung des körperlichen und geistigen Zustandes, wie auch die deskriptive Erörterung der Selbstständigkeit.

So wurde mit aufgenommen, inwiefern der Patient weiterhin selbstständig war oder ist oder ob für ihn eine Pflegschaft übernommen wurde.

Als wichtig erschien mir auch aufzugliedern in wieweit sich die Selbstständigkeit veränderte.

Dabei sollte erfasst werden, ob sich der Erkrankte selbst verständigen konnte oder inwieweit er mobil ist oder war, ob er sich weiterhin mit Alltagsproblemen auseinandersetzen kann oder ob er durch die Erkrankung in seinem Leben eingeschränkt ist.

Dabei soll festgehalten werden, ab wann es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen ist, ob und ab welchen Zeitraum der Patient pflegebedürftig war und wann er verstorben ist.

## **2.5 Art der Studiaauswertung**

Es handelt sich hier um eine retrospektive deskriptive Studie.

Auf der einen Seite wird der Zustand der Patienten vor und unmittelbar nach den Operationen miteinander verglichen. Des weiteren wird versucht ein umfassendes Bild des Verlaufes nach dem Krankenhausaufenthalt zu erstellen.

Dabei spielen folgende Faktoren eine Rolle:

- Überlebenszeit
- Dauer bis zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ) / progressionsfreier Intervall
- Art der Operation (BIO / TER / TOR)
- Postoperative Behandlung (STT / CHE / WBE)
- Karnofsky-Index
- Zeitraum zwischen Erst- und Rezedivoperation

Dokumentationen von Einzelfällen sollen die Schwierigkeiten aufzeigen, die sich bei der Bestimmung und den Versuchen der Verbesserung der Lebensqualität gehören.

## **2.6 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte sowohl mit Hilfe von Internetdatenbanken (<http://www.pubmed.org>) über den Zugang der bayrischen Staatsbibliothek, als auch mit allgemeinen Suchhilfen (z.B. <http://www.google.de>).

Weiterhin stand Fachliteratur der medizinischen Bibliothek der Technischen Universität München und Literatur der medizinischen Lesehalle der LMU München zur Verfügung.

Die verwendete Literatur findet sich im Anhang am Schluss der Arbeit. Die Literatursuche erfolgte sowohl vor der Erstellung des Fragebogens im Juni 2005, wie auch beim Schreiben der Arbeit im Zeitraum von April 2006 bis Juni 2007.

Als Suchbegriffe wurden vorwiegend verwendet:

- Quality of Life / Lebensqualität
- Health related quality of life
- Glioma / glioblastoma
- malignant glioma
- 5-Aminolaevulinacid (5-ALA)
- Neurosurgery
- Survival / Überleben
- WHO-Defenitions
- Fluoreszenz
- Pathology
- Treatment
- Imaging
- EORTC
- AWMF
- Leitlinien
- Irradiation
- Chemotherapy
- BCNU, ACNU
- Thelozomid
- Gliadel Wafer
- Lokale Therapie
- Alternative Therapien

### 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind zum Teil durch intensive Recherche der Akten, als auch durch Mithilfe von weiterbehandelnden Ärzten entstanden.

#### 3.1 Zustand vor der Operation

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung vor der Operation klagten die Patienten über folgende Symptome:

Symptome	Anzahl der betroffenen Patienten
Hemiparesen / Paresen	11
Koordinationsprobleme	7
Epilepsien	6
Kopfschmerzen	6
Sprachstörungen (Aphasien)	6
Hemianopsie	4
Beeinträchtigung der Hirnnerven	3
Psychische Beeinträchtigungen	<u>Gesamt 14</u>
Veränderung der Bewusstseinslage	7
Psychomotorische Verlangsamung	6
Persönlichkeitsveränderungen	6

Tab.5 – Aufgetretene Symptome

#### 3.2 Zustand nach der Operation

Zum Entlassungszeitpunkt erfolgte eine weitere Untersuchung. Diese ergab, dass sich bei zwölf der Patienten die Anzahl und Qualität der Symptome vom Zustand vor der Operation nicht unterschied.

Bei sieben Untersuchten konnte eine Verbesserung der Symptomatik, bei einem Patienten eine Verschlechterung festgestellt werden, die aber bis zum Zeitpunkt der Entlassung nachließ.

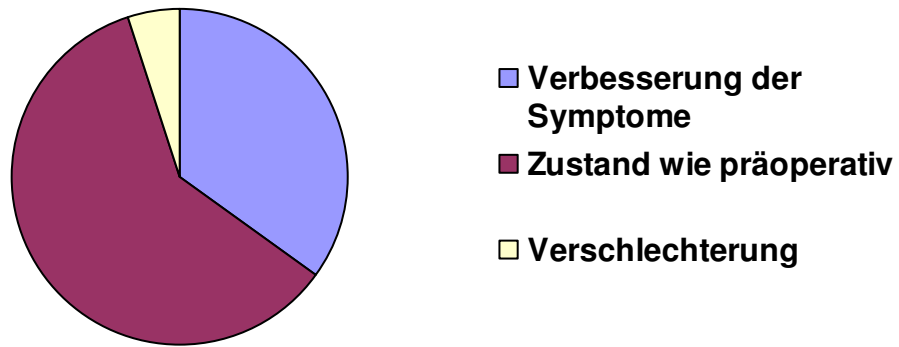


Abb. 3 - Zustand der Patienten postoperativ

Zu den objektiv durch den Untersucher feststellbaren positiven Verläufen der Symptome zählen:

- Rückläufigkeit der Hemiparese (3 Patienten)
- Verbesserung der Sprache / Sprachmotorik (2 Patienten)
- Besserung der Koordination (2 Patient)

Bei fünf der Patienten wurde eine TER, bei zwei eine TOR durchgeführt. Der Karnofsky-Index aller Patienten betrug über 70.

Bei fünf Patienten ließ sich ein Index von 100 feststellen.

Von den weiterbehandelnden Ärzten wurde bei fünf dieser Patienten eine allgemein positive Resonanz festgestellt.

Beschrieben wurde dies mit einem besseren Allgemeinzustand oder einer erhöhten Vigilanz nach der Operation („Herr XY macht einen wesentlich frischeren Eindruck“).

Bei einem Patienten wurde zwar über eine motorische Verbesserung (rückläufige Hemiparese), jedoch auch über ein psychisches Durchgangssyndrom berichtet, das seit der Operation anhält.

Bei den Patienten, deren Zustand sich durch die Operation nicht änderte war ein Großteil (acht von zwölf Patienten) zum Zeitpunkt der Operation so schwer von der Erkrankung beeinträchtigt, dass eine selbstständige Führung des Lebens nicht mehr möglich war.

Für diese Patienten wurde unmittelbar vor oder nach der Operation eine Pflegschaft, meist durch einen nahen Angehörigen (Ehefrau / Ehemann / Geschwister) eingerichtet.

Bei dem betroffenen Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung der Symptome handelte es sich um eine passagere neu aufgetretene rechtsseitige Halbseitenschwäche, die bis zum Entlassungszeitpunkt jedoch vollständig regredient war.

Die Aufteilung nach den verschiedenen Operationen und Resektionsarten wird in folgender Tabelle verdeutlicht.

Zustand nach OP:	Gesamt	BIO	TER	TOR
+	7	---	5	2
=	12	2	6	2
-	1	---	1	-

Tab. 6 – Zustand nach der OP aufgegliedert nach Art der Resektion  
(+ Verbesserung / = Zustand nach entspricht dem vor der OP / - Verschlechterung)

### 3.3 Weitere therapeutische Behandlungen

Bei vierzehn der gesamt beteiligten Patienten wurden weitere Behandlungen durchgeführt. Dabei erhielten fünf Patienten eine Strahlentherapie, vier Patienten eine Chemotherapie und sechs Patienten behandelte man mit einer Kombination beider Therapien.

Bei einem Patienten musste die Strahlentherapie auf Grund von Komplikationen eingestellt werden.

Fünf Patienten hielten sich nach Ihrer Behandlung in einer rehabilitativen Einrichtung auf.

Bei zwei Patienten waren zusätzliche alternative Behandlungen bekannt.

Zum einen handelt es sich dabei um die medikamentöse Einnahme von Boswellia-Präperaten (Weihrauch).

Bei dem zweiten Patienten wurde die Option einer Radioimmuntherapie erwogen.

Aufgrund des progredienten Fortschreitens der Erkrankung wurde jedoch auf den Therapieansatz verzichtet.



### 3.4. Überlebenszeit

Folgendes Diagramm zeigt die Überlebenszeit der einzelnen Patienten und den dazu gehörigen Zeitabstand bis es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen ist.

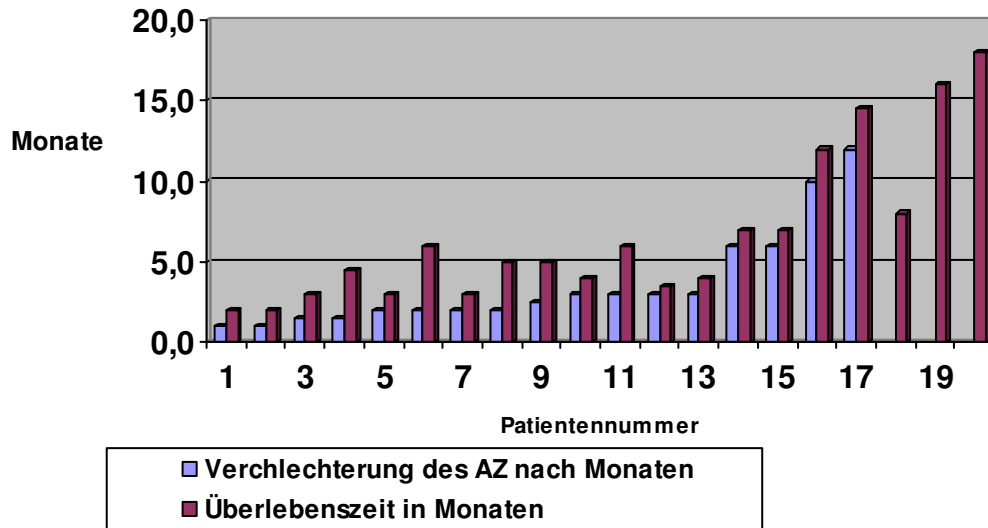


Abb. 4 – Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Überlebenszeit nach Monaten

Die Anzahl der Patienten mit den jeweiligen progressionsfreien Intervallen werden mit dem nächsten Diagramm nochmals verdeutlicht:

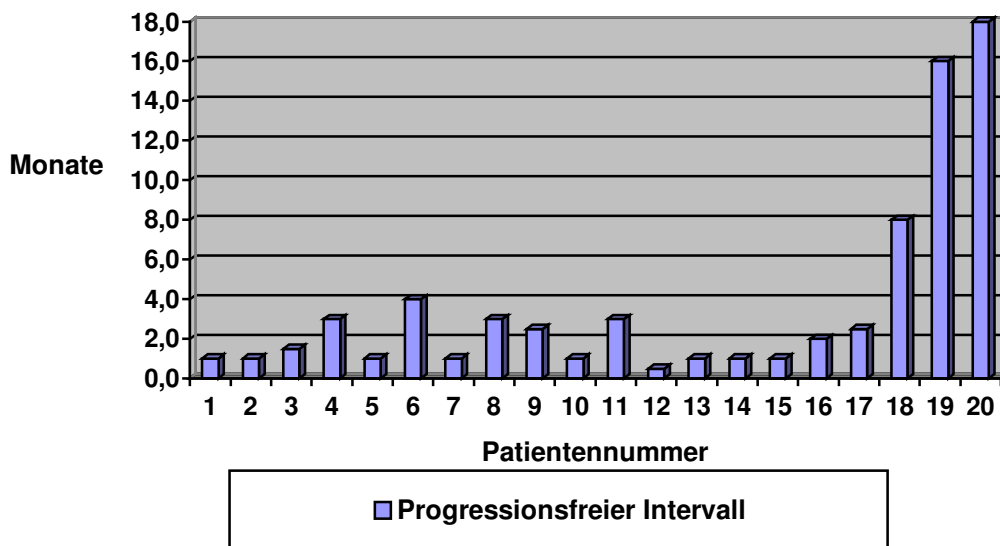


Abb. 5 – Progressionsfreies Intervall

Im Mittel ergibt sich daraus ein progressionsfreies Intervall von 4,1 Monaten.

Zum Zeitpunkt der Recherche überlebten drei von anfangs  $n = 20$  Patienten. Ihre Überlebenszeit beträgt bis zum Dezember 2005:

Patient 1 = 8 Monate
Patient 2 = 16 Monate
Patient 3 = 18 Monate

Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung sind alle überlebenden Patienten progressionsfrei.

Abb. 6 gibt Auskunft über die Lebensdauer der restlichen Patienten:

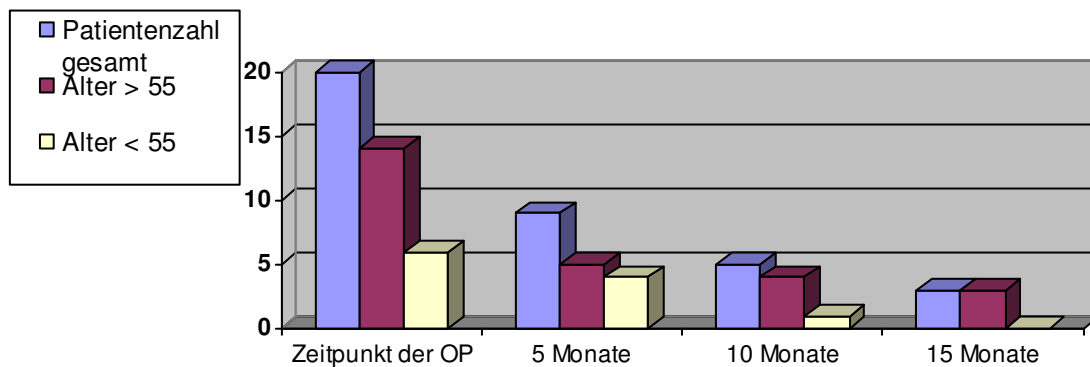


Abb. 6 - Überlebende nach Monaten

Zusätzlich sei erwähnt, dass sich im Kollektiv zwei Patienten befinden, die bereits an einem niedrig malignen Gliom erkrankt waren, welches bereits operativ behandelt wurde.

Es handelte sich dabei um Astrozytome des WHO Grades I und II.

Die Graduierung der einzelnen Gliome war den pathologischen Berichten der Patientenakten zu entnehmen.

Die Rezidive waren nach einem Jahr aufgetreten und waren dem WHO-Grad IV zuteilen. Sie wurden nun mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion behandelt [13].

Die Patienten mit den Rezidiven litten u.a. an hochgradigen Paresen und an einer motorischer Aphasie. Durch die Operation zeigte sich bei den Patienten mit Rezidiven leider keine Verbesserung, jedoch auch keine Verschlechterung der Symptomatik.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die Überlebenszeit zu betrachten. Wenn die Patienten nicht die identischen Beobachtungszeiträume haben, so ist vor allem die Methode nach Kaplan Meier dienlich. Mit ihr kann man spezifische Überlebensraten und Überlebenszeiten ablesen [148].

Dabei ist es zunächst wichtig die Überlebenszeiten der einzelnen Patienten zu errechnen. Nach Betrachten der einzelnen Überlebenszeiten des Patientengutes ergibt sich folgende Tabelle:

Zeitraum	Patientenzahl
1. Monat	---
2. Monat	2
3. Monat	3
4. Monat	2
5. Monat	3
6. Monat	2
7. Monat	2
8. Monat	1 l.n*
9. Monat	---
10. Monat	---
11. Monat	---
12. Monat	1
13. Monat	---
14. Monat	---
15. Monat	1
16. Monat	1 l.n*
17. Monat	---
18. Monat	1 l.n*

\*l.n. = Patient lebt noch

Tab. 7: Zeitraum bis zum Versterben der Patienten

Anhand dieser Tabelle lässt sich nun die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Kaplan-Meier-Kurve darstellen [148].

◆ Überlebenswahrscheinlichkeit  
in Prozent

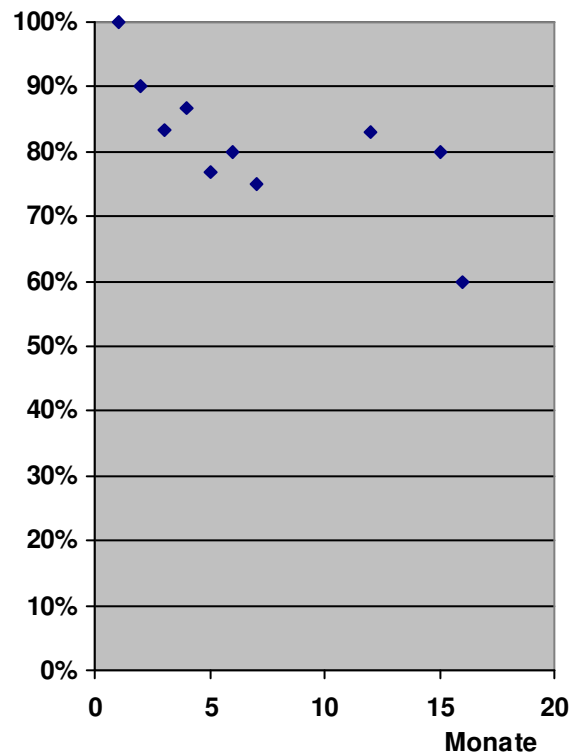


Abb.7 Nach Kaplan-Meier [148]

Im Teil Diskussion finden sich ebenfalls ähnliche Kurven aus größeren Studien, die dem Vergleich dienen.

Ein entscheidendes Kriterium, für die Beurteilung der Lebensqualität ist, wie lange der Patient aus seiner gewohnten Umgebung entfernt wird.

Deshalb soll an dieser Stelle eine Erörterung des Krankenhausaufenthaltes während der Operation erfolgen.

Dabei soll folgende Tabelle aufzeigen, welchen Zeitraum die Liegedauer der einzelnen Patienten betrug.

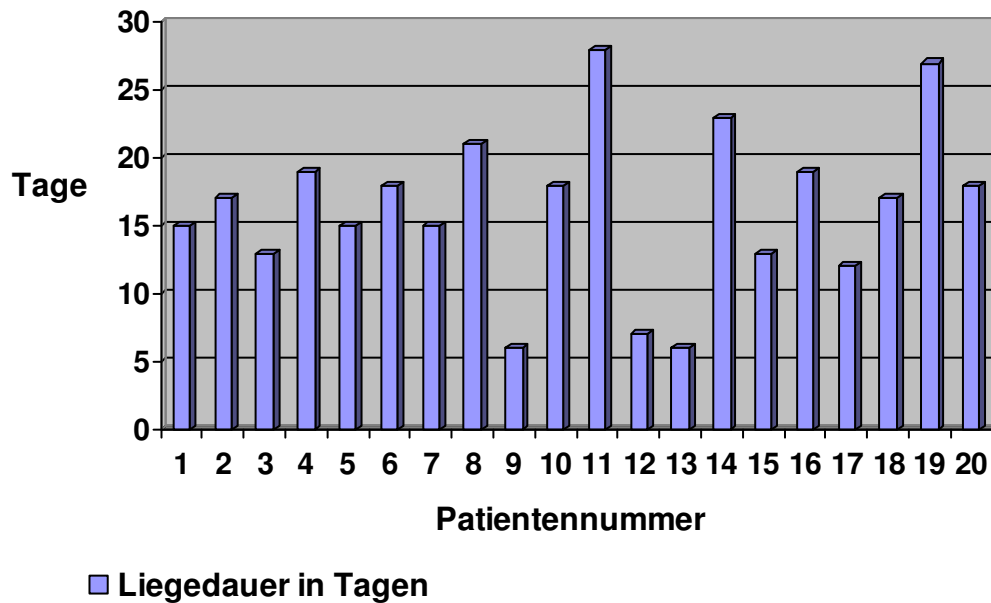


Abb.8 - Liegedauer in Tagen

Der Aufenthalt der Patienten liegt zwischen 6 und 28 Tagen.

Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 16,35 Tagen.

### 3.5 Patientenberichte

Vier Patienten werden an dieser Stelle gesondert vorgestellt, um die Problematik der Eruiierung der Lebensqualität zu verdeutlichen.

#### **Patient Nr. 1 (generalisierten Krampfanfall in der Notaufnahme)**

Der Patient wird nach einem generalisierten Krampfanfall mit Glasgow-Coma-Scale 14 in die Notaufnahme eingeliefert. Fremdanamnestic wird über migräneartige Kopfschmerzen berichtet, die zwei Wochen bis zu dem akuten Ereignis bestanden. In dem zur weiteren Diagnostik angefertigten MRT zeigt sich eine intrazerebrale Massenblutung. Bei stetig sinkender Vigilanz und kompletter Halbseitensymptomatik auf der linken Seite, besteht die Indikation zur notfallmäßigen Hämatomausräumung. Histologisch wird die Diagnose eines malignen Tumors bestätigt, vereinbar mit einem Glioblastom.

Die weitere Therapie beginnt mit einer mikrochirurgischen fluoreszenz- und navigationsgestützten Subtotalresektion. Postoperativ besteht weiterhin eine Hemiplegie. Zusätzlich erleidet der Patient eine tiefe Beinvenenthrombose.

Nach Behandlung der Thrombose wird der Patient in die Strahlentherapie zur Nachbestrahlung verlegt.

Die radioonkologische Behandlung wird unterbrochen, da es zu einer Einblutung in das Tumorbett kommt. Dies hat eine weitere operative Hämatomausräumung zur Folge. Ein toxisches Megakolon erschwert die weitere Behandlung und zieht eine subtotale Kolektomie mit endständigem Anus praeter (Hartmann-Situation) nach sich.

Ein Vermehrtes Auftreten von symptomatischen Anfällen wird mit einer medikamentösen Anpassung therapiert. Nach einem Kontroll-CCT wird die Anlegung eines VP-Shunt beschlossen, nach dem der Patient wacher, aktiver und besser kommunikationsfähig wirkt. Die Hemiparese ist mittlerweile rückläufig.

Nach intensiven Diskussionen und in Anbetracht der Gesamtprognose und der Verifizierung eines weiteren Tumorwachstums wird Entlassung des Patienten aus dem Bezirkskrankenhaus nach Hause entlassen. Dort wird der Patient unter Sicherung der Pflege palliativ medikamentös behandelt.

### **Patient Nr. 2 (Gesichtsfeldausfall nach Sturz auf Hinterkopf)**

Dieser Patient stellt sich am 19. Februar 2004 in der neurologischen Ambulanz vor. Anfang Februar stürzte er auf den Hinterkopf. Das durchgeführte CCT zeigt eine unfallunabhängige Raumforderung mit Kontrastmittelaufnahme. Dies weist auf einen hirneigenen Prozess hin, der an ein malignes Gliom denken lässt.

Die augenärztliche Untersuchung zeigt, dass der Patient an einer Quadrantenanopsie leidet.

Im Laufe der Anamnese zeigt sich, dass der Patient bereits einen Myokardinfarkt erlitten hat und vor ca. 16 Jahren an einem Rektumkarzinom operiert wurde.

Die darauffolgende fluoreszenzgestützte Resektion (makroskopisch in toto) zieht keine weiteren postoperative neurologische Auffälligkeiten nach sich.

Im April 2004 wird eine Radiatio mit 12 Gy durchgeführt.

Veranschlagt waren eigentlich 60 Gy in 3-D-konformaler Technik.

In der postoperativen Nachsorgeambulanz im Januar 2005 zeigte sich der Patient jedoch mit einem progredienten Gesichtsfeldausfall und einer Gangataxie.

Bei der weiteren Diagnostik wurde mit Hilfe des MRT ein Lokalrezidiv erkannt.

Da die Indikation zu einer nochmaligen neurochirurgischen Intervention bestand, wurde am 12.01.2005 eine Rekraniotomie mit Tumordebulking durchgeführt.

Postoperativ fanden sich keine weiteren fokalneurologischen Ausfälle.

Um das Operationsergebnis optimal zu sichern wurde eine Anschlussheilbehandlung eingeleitet. Der Patient kann dabei von seiner Lebensgefährtin begleitet werden.

An dieser Stelle folgt eine Zusammenfassung des Berichtes über den Reha-Aufenthalt:

Der Patient spricht keine besonderen psychischen und sozialen Belastungen an, jedoch ist angesichts der Grunderkrankung davon auszugehen.

Die Behandlungsziele des Aufenthaltes sollten eine Verbesserung der Gangsicherheit und allgemeine Kräftigung des Patienten sein.

Das Behandlungsziel wurde subjektiv erreicht und das Gangbild wurde weniger ataktisch.

Eine zusätzliche Betreuung durch Ergotherapie wurde vom Patienten abgelehnt, da er für sich für die Therapie keinen Anhalt sah. Auch weitere Therapieangebote werden von dem Patienten trotz deutlicher Einschränkung nicht wahrgenommen.

Zu den Einschränkungen zählen sowohl Probleme in der Orientierung und Feinmotorik, als auch eine Anosognosie und Aufmerksamkeitsstörungen.

Der Patient wirkt mit steigender Dauer des Aufenthalts gereizter.

Angesichts der infausten Prognose wird der Patient auf eigenen Wunsch vorzeitig nach Hause entlassen. Abschließend äußerte sich der Patient unzufrieden über die für ihn doch sehr lang erscheinende Dauer des Reha-Aufenthalts.

In der Beurteilung des Leistungsbildes wird bescheinigt, dass der Patient erheblich in seiner psychischen und motorischen Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist.

Mit Unterstützung der Ehefrau ist der Patient bei der damaligen Entlassung in der Lage, sich selbst zu versorgen. Eine Pflegebedürftigkeit besteht bis zu diesem Zeitpunkt nicht.

Der Barthel-Index beträgt 90 Punkte.

Anfang März 2005 kommt es zu einer enormen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Der Patient erhält noch im selben Monat die Pflegestufe III.

Zum Schluss litt der Patient nach Aussage des behandelnden Hausarztes vor allem unter „Hilflosigkeit, Desorientierung und Inkontinenz“

Am 05.05.2005 verstirbt der Patient.

### **Patient Nr. 3 (Patient mit tiefer Beinvenenthrombose)**

Bei dieser Patientin wird im Februar 2003 die Erstdiagnose eines malignen Glioms gestellt. Zu diesem Zeitpunkt leidet sie an einer linksseitigen Halbseitensymptomatik.

Anamnestisch ergab sich, dass die Patientin bereits im Jahre 1999 einen Niereninfarkt erlitt, der eine Nierenteilresektion nach sich zog.

Im März 2003 wurde extern eine neoadjuvante Radiotherapie durchgeführt.

Im selben Monat wurde sie zur weiteren chirurgischen Therapie in das Klinikum Rechts der Isar verlegt. Dort stellte man die Diagnose einer 4-Etagen-Thrombose mit konsekutiver Lungenembolie und zusätzlichem Verdacht einer Postinfarktpneumonie.

Im heimatnahen Klinikum bestätigte sich der Verdacht und eine Therapie mit unfraktionierten Heparin und entsprechender Antibiose wurde eingeleitet.

Im Laufe der Behandlung entwickelte sich ein Arzneimittelexanthem, welches stationär Mitte April in der Dermatologie behandelt werden musste. Dort wiederum ergab sich der Befund einer oralen Candidose, die antimykotisch therapiert wurde.

Bei der Aufnahme der Patientin im Klinikum rechts der Isar am 11.Mai 2003 zeigt sich im MRT des Schädels eine durch die Radiotherapie bedingte leichte Regression des malignen Glioms, so dass die Indikation für eine chirurgische Therapie besteht.

Anamnestisch zeigt sich in der Untersuchung weiterhin die linksseitige Halbseitenschwäche. Die Patientin ist in operationsfähigem Zustand. Postoperativ sind keine weiteren neurologischen Ausfälle erkennbar. Der weitere Klinikaufenthalt gestaltet sich komplikationslos, so dass die Patientin nach zehn Tagen nach Hause entlassen werden kann.

Im Juli des Jahres wird die Patientin mit Zeichen einer cholestatischen Hepatitis in der medizinischen Abteilung des heimatnahen Krankenhauses vorgestellt. Als Auslöser findet sich dort die medikamentöse antimykotische Behandlung. Zusätzlich wird hier eine Refluxösophagitis festgestellt, bedingt durch eine große axiale Hernie, die medikamentös behandelt wird.



Es wird außerdem ein Kontroll-MRT des Schädels aufgenommen, der eine leichte Progression des malignen Glioms erkennen lässt.

Ende August kommt es bei der Patientin zu einer enormen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Pflege wird von den Angehörigen übernommen.

Im November des Jahres verstirbt die Patientin.

#### **Patient Nr. 4 (Musiker)**

Bei diesem Patienten zeigten sich bei der Aufnahmeuntersuchung eine Wesensveränderung, eine deutliche Verlangsamung, sowie eine linksseitige Hemisymptomatik. Weiterhin fiel ein allgemeiner Erschöpfungszustand und ein leichter Gewichtsverlust auf. Das Schlafbedürfnis nahm zu, die allgemeine Leistungsfähigkeit hingegen ab.

Das kraniale MRT zeigte einen großen, polizyklischen, girlandenförmigen, kontrastmittel aufnehmenden Tumor im rechten Temporalpol, der bis in die Gegend des Sulcus centralis reichte.

Insgesamt führte dies zu einer erheblich Raumfordernden Wirkung und einem erheblichem Umgebungsödem.

Im März fand deshalb ein Tumordebulking unter Zuhilfenahme der Fluoreszenzdetektion statt.

Makroskopisch waren schon deutliche Zeichen eines Glioblastoms zu erkennen (gelblich, zum Teil nekrotisch von vielen Venenthrombosen durchsetzter Tumor, sehr gefäßreich).

Die Histologie bestätigte eine Glioblastom mit WHO Grad IV.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich erfreulich gut, so dass der Patient nach kurzem stationärem Aufenthalt nach Hause entlassen werden konnte.

Eine weitere berufliche Tätigkeit ist nicht möglich. Der Patient ist Organist und somit besitzt die Musik einen hohen Stellenwert in seinem Leben (Aussage des weiterbehandelnden Arztes). So ist er sehr froh, dass die Halbseitensymptomatik sich nach der Operation so sehr besserte, dass er Instrumente wieder spielen kann, die er vor der Operation wegen seiner Einschränkung nicht mehr betätigen konnte.

„Der Patient wirkt fremdanamnestisch außerordentlich frischer“ (Hausarzt).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Schwierigkeiten bei der Messung von Lebensqualität**

Wie unter den Punkten 1.1 Begriffsbeschreibung und 1.3 Messung von Lebensqualität beschrieben, handelt es sich hier um einen Begriff, der objektiv schwer zu fassen und mit Einheiten nicht zu beschreiben ist.

Gerade bei Patienten mit Gliomen erschweren mehrere Punkte eine objektive Studie, die zu einem validen Ergebnis führen soll.

Folgende Punkte sollen erörtern welche Schwierigkeiten sich bei der Erhebung der Daten und im anschließenden Vergleich ergeben haben.

#### **4.1.1 Selektion der Patienten**

Die Patienten, bei denen eine fluoreszenzgestützte Navigation eingesetzt wird, sind zum Zeitpunkt der Operation bereits selektiert. Viele Patienten, die sich in einem sehr schlechten Zustand befinden und somit auch eine geringere Lebensqualität besitzen, werden meist aus Studien ausgeschlossen. Sie werden häufig nicht mehr mit der Fluoreszenzdetektion behandelt, wenn überhaupt eine Indikation zur Operation noch gegeben ist.

So kann man schlecht eruieren inwiefern sich die Situation von Patienten mit einer schlechten Lebensqualität verändert.

Eine neuere Studie, die sich mit dem Outcome von bildgestützter Resektion beschäftigt [96], sieht ebenfalls die Probleme, die durch die Selektionierung entstehen.

In dieser Arbeit wird aufgeführt, dass viele Patienten, bei denen eine bildgestützte Operation vorgenommen wird, eine bessere Ausgangssituation haben.

Meist handelt es sich dabei um jüngere Patienten (< 50Jahre), mit wenig bis gar keinen Nebenerkrankungen, die ein niedrig malignes Gliom besitzen, das meist von geringer Größe ist (Durchmesser < 4cm). Hier entsteht der Konsens, dass erst weitere breitere Studien den Effekt und die Vorteile der Behandlung von malignen Gliomen bringen werden.

#### 4.1.2 Anzahl der Patienten

Da die Inzidenz der malignen Gliome sehr gering ist und auch die mediane Überlebenszeit sehr gering ist, ist es schwierig eine große Studie durchzuführen, die ausreichend viele Patienten beinhaltet, um aussagekräftige Ergebnisse zur Lebensqualität zu erfassen. So sind hier die 20 Patienten nicht ausschlaggebend für eine wegweisende Erkenntnis, vielmehr sollen sie Einblick in ein Kollektiv von Patienten geben.

Es ist nicht nur schwierig ausreichend viele Patienten mit malignen Gliomen zu erfassen, sondern auch Patienten deren maligne Gliome sich in der Art der Lokalisation und der Art der Differenzierung vergleichen lassen.

#### 4.1.3 Art der Ausgangssituation

Nachdem zu dem betroffenen Patientengut vorwiegend ältere Patienten gehören, ist dem entsprechend auch die Ausgangssituation sehr unterschiedlich. Ältere Patienten sind vermehrt durch andere Erkrankungen beeinträchtigt und können somit eine primär eingeschränkte Lebensqualität besitzen. Entscheidend ist auch die Art der Therapien und Vorbehandlungen, denen der Patient bereits ausgesetzt war. Dabei wirft sich auch die Frage nach anderen schwereren Erkrankungen auf, oder eventuellen Vorbehandlungen, wie z.B. einer neoadjuvante Chemo- oder Bestrahlungstherapie.

So sehen wir unter dem Punkt „Patientenberichte“ eine Patientin (**Patient Nr. 3**), die vor der Operation bereits an folgenden zusätzlichen Erkrankungen leidet:

- 4 Etagen-Thrombose mit Lungenembolie
- Postinfarktpneumonie
- Niereninfarkt mit Teilresektion
- Lungenembolie
- makulopapulösem Arzneimittelexanthem

Es ist eindeutig, dass solch ein Patient schwer mit einem Patienten zu vergleichen ist, dessen grundsätzlicher Gesundheitszustand ähnlich dem eines normal Gesunden ist.

Ein weiterer Punkt ist die unterschiedliche Symptomatik an der Patienten mit malignen Gliomen leiden.

Wie unter dem Punkt 1.4.4.1 beschrieben können Patienten mit einem Gliom der Größe vier auf vier Zentimeter schon unter erheblichen Symptomen leiden, andere, mit einem Tumor gleicher Größe, verspüren hingegen nur eine gewisse Verlangsamung oder Müdigkeit. Das heißt, dass diese Patienten alleine durch die Art der Ausgangssymptome weiter selektioniert sind, obwohl sie die gleiche Art der Erkrankung haben. Das bedeutet, dass keine direkte Kongruenz im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Erkrankung und dem Krankheitsempfinden besteht.

Die Patienten, die an stärkeren Symptomen leiden, können nach der Operation eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebensqualität verspüren, andere hingegen eine kleinere oder gar keine.

Nicht nur die Ausgangssituation, sondern auch die damit verbundenen individuellen Verläufe der Erkrankungen erschweren eine objektive Betrachtung. So haben Patienten mit einer an sich schlechten Ausgangs-Lebensqualität meist einen so schnellen progredienten Verlauf mit einer sehr niedrigen Überlebenszeit, dass sie bei vielen Studien aus dem Pool der zu Untersuchenden heraus fallen [147].

#### **4.1.4 Art der angewandten Operation**

Zu den Unterschieden in den Ausgangssymptomen gesellen sich weitere Faktoren, die das Ergebnis der Operation und die Lebensqualität beeinflussen können.

Ein Faktor dabei ist sicherlich die Art der Intervention. Somit ist ein großer chirurgischer Eingriff mit einem erhöhten Risiko des Patienten verbunden. Das heißt, dass Patienten bei denen eine reine Biopsie angewendet wird ein niedrigeres Risiko haben, als Patienten bei denen eine Totalresektion durchgeführt wird.

Dies hängt zum einen von der Masse des Gewebes ab, das entnommen wird, aber auch von der Dauer und Art der Operation.

Bei den beiden betroffenen Patienten sind keine Unterschiede, sei es in der Lebensqualität oder in der Art der Symptome, festgestellt worden.

In mehreren Studien wird bestätigt, dass eine radikale Resektion des malignen Glioms einen positiven Effekt auf den Verlauf der Erkrankung bewirkt [86, 136].

Eine retrospektive Studie der Abteilung für Neurochirurgie im Otemae Hospital, Osaka und der Abteilung für Neurochirurgie der medizinischen Universität Kumamoto, die den Effekt der radikalen Resektion in Hinblick auf den progressionsfreien Intervall, auf die Gesamtüberlebenszeit und die Lebensqualität untersucht, berichtet über einen Benefit in Bezug auf die Lebensqualität, bei einer ausreichenden Resektion [147].

Nun steht gerade der Operateur, der sich des Hilfsmittels der fluoreszenzgestützten Neuronavigation bedient, vor einem Problem.

Zum einen darf er nicht zuviel Gewebe entnehmen, um iatrogene neurologische Schäden zu vermeiden, auf der anderen Seite sieht er infiltrierte Gewebe und versucht durch eine möglichst radikale Resektion das Ergebnis der Operation zu verbessern.

#### **4.1.5 Zeitpunkt der Messung**

Wenn man den Einfluss der Fluoreszenzdetektion auf die Lebensqualität oder die Überlebenszeit bestimmen will, muss man andere beeinflussende Faktoren ausschließen. Am günstigsten wäre hier ein vergleichbares Patientenkollektiv, deren Lebensqualität kurz vor und nach der Operation gemessen wird. Jedoch können Patienten auch nach der Operation an Symptomen leiden, die nach einigen Wochen rückläufig bis nicht mehr vorhanden sind. Als Beispiel seien hier das hirnorganische Psychosyndrom oder, wie oben beschrieben, zeitweise auftretende motorische Beeinträchtigungen genannt. Somit ist es wohl sinnvoll die Lebensqualität ebenfalls zu einem späteren Zeitpunkt, nach der Operation zu eruieren.

Hier wiederum ergibt sich das Problem, dass andere Faktoren auf den Patienten einwirken. So erwähnt ein weiterbehandelnder Arzt, dass der Unterschied vor und nach der Operation schwer einzuschätzen ist, da bei dem Patienten unmittelbar darauf gleich eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Zum anderen erscheint wiederum das Problem der geringen Überlebenszeit, so dass Patienten deswegen aus den Studien wiederum ausgeschlossen werden.

#### **4.1.6 Art der Therapie**

Da die Therapie der malignen Gliome individuell gestaltet wird, ist es nicht einfach zu sagen welcher Teil davon die Überlebenszeit oder die Lebensqualität verändert. Der Therapieplan sieht in erster Linie eine operative Entfernung des Glioms vor. Des weiteren unterscheidet man Varianten, die eine Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine Kombination aus beiden beinhalten (siehe oben).

Es wäre sinnvoll ein Patientenkollektiv mit einem Vergleichskollektiv zu schaffen dessen Therapie sich nur durch den Einsatz der Fluoreszenzdetektion, beziehungsweise dessen Fehlen unterscheidet.

Die Kombination der Schwierigkeiten macht klar, dass man für weitere Ergebnisse eine sehr große Anzahl von Patienten benötigt, die man nur durch Multicenter-Studien erreichen kann.

### **4.2 Betrachtung der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit Studien**

#### **4.2.1 Symptome**

Die aufgetretenen Symptome sind typisch für maligne Gliome und identisch mit denen die in der Literatur zu finden sind. Bei einem Patienten (Patient Nr. 1) unter dem Punkt Berichte), zeigt sich das Bild eines weit fortgeschrittenen Glioms. Die hier aufgetretene Massenblutung lässt auf dem ersten Blick auf eine hypertensive Krise schließen. Erst die weiterführende Diagnostik (Biopsie) bestätigte die Diagnose eines Glioblastoms.

#### **4.2.2 Überlebenszeit**

Die mediane Überlebenszeit beträgt 6 Monate und korreliert mit den doch sehr unterschiedlichen Überlebenszeiten, die in der Literatur zu finden sind. Mit einer der gravierendsten Gründe dieser Unterschiede sind in der Selektion der Patienten zu finden. In folgender Abbildung zeigen sich die medianen Überlebenszeiten nach verschiedenen Therapieoptionen.

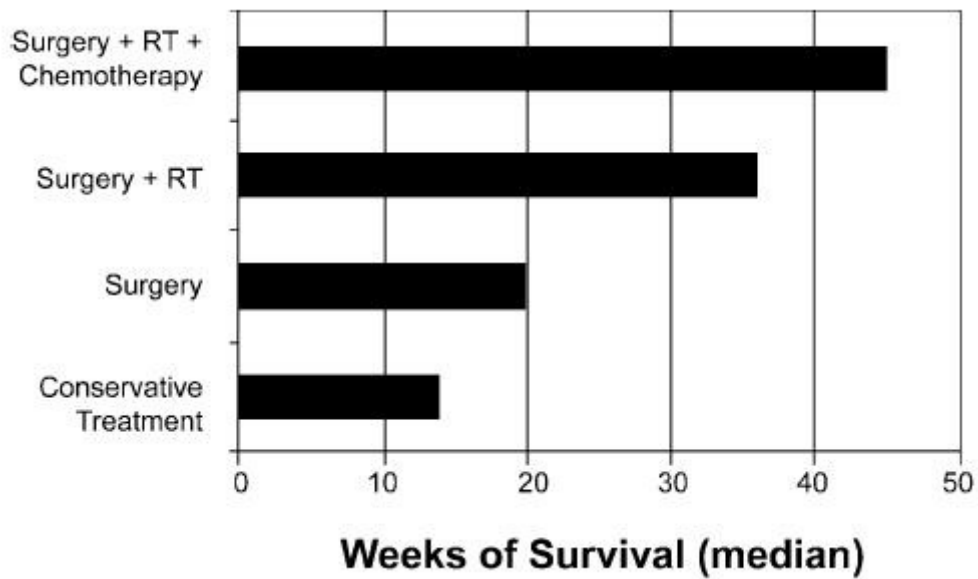


Abb. 9 - Management of malignant glioma [147]

Die mit der Kaplan-Meier eruierte Überlebenswahrscheinlichkeit ist aufgrund der niedrigen Patientenzahl schlecht mit anderen Studien zu vergleichen.

Zum Vergleich möchte ich an dieser Stelle Kurven einer Studie anbringen, die sich des Ergebnisses neurochirurgischer Intervention annimmt. Dabei vergleicht der Autor Operationen mit Totalresektion, Teilresektion und Biopsie [57].

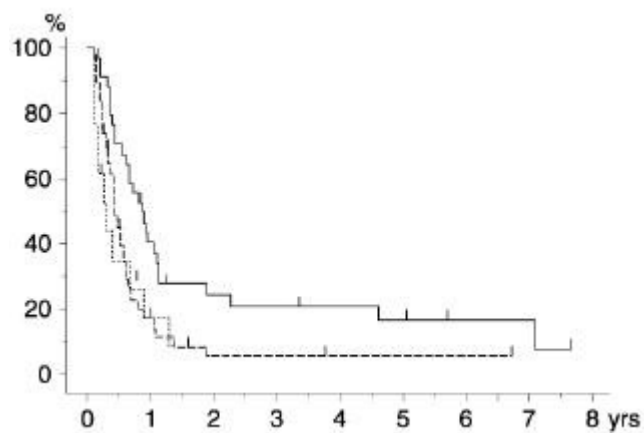


Abb 10. Kaplan-Meier Kurven (progressionsfreien Überleben) von Patienten mit malignen Gliom unter Behandlung mit TOR (durchgezogene Linie), TER (dashed line) oder nach Biopsie (gestrichelte Linie)

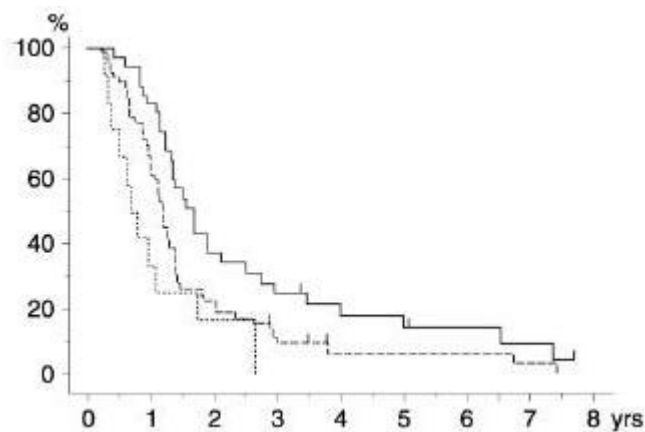


Abb. 11 Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens von Patienten mit malignen Gliomen unter Behandlung Total Resektion (durchgezogene Linie), Teil Resektion (dashed line), Biopsie (gestrichelte Linie)

Wie in diesen Abbildungen zu sehen ist, ist mit einem Patientenkollektiv von 105 Patienten eine bessere Auswertung mittels Kaplan-Meier möglich.

Im Gesamten korreliert der progressionsfreie Intervall der Patienten nicht mit der Überlebenszeit. Das heißt, dass es bei Auftreten einer erneuten Symptomatik meist zu einem recht raschen Versterben der Patienten kommt.

#### 4.2.3 Auswirkung der Operation

Der Großteil der Operationen (12) zeigte keinen Einfluss auf die Symptome. Jedoch wurde durch keine Operation der Zustand eines Patienten verschlechtert. Auch aus den ausgefüllten Fragebögen war nicht zu erkennen, dass die fluoreszenzgestützte Operation einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatte.

Bei sieben der Patienten konnte ein positiver Erfolg durch die Operationen beobachtet werden. Dieser Erfolg wurde zum größten Teil durch Fremdanamnese festgestellt.



Eine Befragung von Hirntumor Patienten der Deutschen Hirntumorhilfe e.V. [36] ergibt, dass Patienten, die subjektiv Ihre Lebensqualität als niedrig einschätzen, zwar angeben ausreichend über ihre Erkrankung informiert zu sein, jedoch weniger mit der Behandlung durch Ärzte und medizinisches Personal zufrieden sind, als Patienten mit mittlerer oder hoher Lebensqualität [134].

Sehr eindrucksvoll zeigte sich die Veränderung der Symptomatik bei Patienten Nr.4 (Patientenberichte).

Der Patient konnte auf Grund der Ausfälle seiner linken Körperhälfte in einem relativ kurzen Zeitraum nicht mehr seiner Arbeit nachgehen.

Da der Patient Musiker ist und als Organist arbeitet, ist er sehr auf die Koordination und Feinmotorik seiner Extremitäten angewiesen. Nach der Operation konnte der Patient zwar trotzdem nicht mehr als Organist arbeiten, es wurde aber ausreichend viel Motorik wiederhergestellt, dass er Instrumente (vor allem Gitarre) spielen konnte. Durch diesen Effekt wurde auch von den Angehörigen und durch den Arzt festgestellt, dass der Patient wieder vitaler und zufriedener wirkt. Er ist sich seiner Prognose bewusst, bedarf aber, durch seine familiäres Umfeld gefestigt, keiner weiteren psychologischen Unterstützung (Aussage des weiterbehandelnden Arztes).

#### **4.2.4 Postoperative Behandlung**

Die postoperative Behandlung der Patienten erfolgte gemäß den Leitlinien. Es wurde individuell interdisziplinär geprüft, ob eine weiterführende Behandlung indiziert war.

Bei einem Patienten wurde (wie oben berichtet) die Strahlentherapie auf Grund von Komplikationen abgebrochen (Einblutung in das Tumorbett).

In fünf Fällen erhielten die Patienten eine Rehabilitationsbehandlung in dafür vorgesehenen Einrichtungen. Ziel dieses Aufenthalts war dabei vorwiegend eine Verbesserung der neurologischen Situation.

Bei zwei der Patienten wurde die Behandlung abgebrochen. Bei einem Patienten (Patient Nr. 2 unter Patientenbericht) erfolgte dies auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten.

Die ISTO und die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. fordern in Ihren Leitlinien eine psychosoziale und gegebenenfalls neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik aller Patienten bei Diagnosestellung sowie deren Veränderung im Verlauf [69].

Die Betreuung sollte sich dabei nicht nur auf die Patienten konzentrieren, sondern auch nahe Angehörige mit einbeziehen.

Während des Reha-Aufenthalts wurde den Patienten eine psychologische Betreuung angeboten, die der Großteil aber ablehnte. Auch aus den Berichten der weiterbehandelnden Ärzte geht hervor, dass es sehr viele Patienten nicht so sehr um eine professionelle Betreuung geht. Vielmehr versuchen sie, soviel Zeit als möglich in ihrem Umfeld und in der gewohnten Umgebung zu verbringen.

Bei der Befragung durch die Hirntumorhilfe e.V. wurde festgestellt, dass die Mehrzahl der Personen mit einer hohen Lebensqualität in einer psychologischen Begleittherapie sind. Hingegen Patienten mit abnehmender Lebensqualität glauben weniger an die positive Wirkung von psychologischer Betreuung. Allen Patienten ist nicht nur eine vertrauensvolle Beziehung zu den Ärzten wichtig, sondern auch, dass sie eine vertraute Person bei der Behandlung begleitet.

Eine weitere Studie [140] befasst sich mit 490 Patienten, die an malignen Gliomen erkrankten und mit Radiotherapie und zusätzlich mit Themozolomid therapiert wurden. Dort kommt die These auf, dass sich vor allem ein Eingriff in die soziale Situation negativ auf die Lebensqualität auswirkt.

Durch den Eingriff in das soziale Umfeld kommt es häufig zu Depressionen, die Prädiktoren sind, für den Verlust von Lebensqualität. Das heißt, dass es wichtig ist, die Patienten so wenig wie möglich aus ihrer gewohnten Umgebung zu nehmen und sie so oft und lang wie möglich in ihrem familiären Umfeld, soweit vorhanden, zu belassen.

Bei den hier durchgeführten chirurgischen Eingriffen erholten sich die Patienten in der Regel relativ schnell, so dass dies für den Patienten von Vorteil ist.

Es wurde versucht die übrigen entsprechenden Therapien möglichst heimatnah durchzuführen.

So kann der Patient zusätzliche Aufenthalte in der Klinik und gleichzeitig lange Fahrten vermeiden, indem ambulante Behandlungen heimatnah durchgeführt werden.

## **5. Aussichten**

Die Behandlung des malignen Glioms mit Hilfe der Fluoreszenzdetektion hilft so viel betroffenes Gewebe, wie möglich zu entfernen. Dadurch kann eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. Leider vermag diese Therapieoption, genauso wie Ansätze neuerer Therapien den Patienten nur palliativ zu behandeln.

In letzter Zeit gibt es einen enormen Zuwachs an Wissen sowohl in der Diagnostik, als auch in der Behandlung des malignen Glioms.

Einige neuere Ergebnisse seien an dieser Stelle erwähnt.

### **5.1 Diagnostik durch Hochfrequenz-Magnetresonanztomographie**

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) berichtet von einer Verbesserung der Diagnostik von Hirntumoren mittels funktioneller Magnetresonanstechniken. Eine Studie in Kooperation mit der Universität Heidelberg ergab, dass die funktionelle Magnetresonanztomographie den gängigen Bildgebungen überlegen ist. Die Bestimmung von tumorspezifischen Stoffwechselprodukten ist für die Differentialdiagnostik wertvoll und kann somit auch für die Therapie entscheidend sein.

Die Unterscheidung zwischen Gliomen und andern Tumoren fällt, laut Studie, mit der funktionellen Magnetresonanz leichter. Jedoch ist der Unterschied zwischen hoch und niedrig malignen Gliomen mit Techniken, die die Perfusion messen, besser zu erkennen [39].

Eine Studie zeigt auf, dass die intraoperative Kernspintomographie zu einer Modifikation der operativen Strategie dienen kann. So wird beschrieben, dass in 30 Prozent der Fälle die MR-Bildgebung behilflich war [97].

Bei einer zusätzlichen Anwendung von Hochfeld-Magnetresonanz dient die Visualisierung von eloquenten Arealen einer Verringerung der perioperativen Morbidität.

Die Arbeitsgruppe untersucht weiterhin den Kosten-Nutzen-Faktor der Anwendung einer intraoperativen Kernspintomographie.

Dabei wird erwartet, dass die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzt wird, die Zahl postoperativer Verlaufsuntersuchungen, sowie die Anzahl eventuell erforderlicher Zweit- oder Drittoperationen verringert werden, sodass der MR-Einsatz damit auch wirtschaftlich sinnvoll wird [126].

Andere Therapieansätze versuchen am Kern des Geschehens einzugreifen. Diese örtlichen Therapien befinden sich aber zum Teil noch in der Phase der Erarbeitung.

## **5.2 Lokale Behandlung der malignen Gliome**

### **5.2.1 Interstitielle Chemotherapie**

Bei dem Einsatz von BCNU als Chemotherapeutikum entstehen enorme Nebenwirkungen. Das größte Problem dabei ist die hohe pulmonale Toxizität.

Um diese unerwünschten Wirkungen zu umgehen versucht man mittels Implantation eines so genannten Gliadel Wafers® das Chemotherapeutikum lokal zu applizieren [76].

Es handelt sich dabei um ein polymeres, biologisch abbaubares Produkt, das kontinuierlich BCNU abgibt.

Es wird sowohl bei neu aufgetretenen malignen Gliomen, als auch bei Rezidiven angewandt.

Es sind die einzigen interstitiellen Chemotherapeutika, die für diese Art der Behandlung der malignen Gliome zugelassen sind.

Sie werden in der Regel am Ende der Operation in das Operationsfeld platziert. Das BCNU wird über eine Dauer von 5 Tagen abgegeben. Die Gliadel Wafers werden über einen Zeitraum von 6-8 Wochen komplett abgebaut.

Die Abbauprodukte werden über das CO<sub>2</sub> und über den Urin ausgeschieden [21].

Eine klinische Phase-III Studie ergibt einen Anstieg der Überlebenszeit bei Patienten mit wieder aufgetretenen Glioblastoma multiforme. Die Sechs-Monatsüberlebensrate war gegenüber der Placebogruppe um 50% Prozent erhöht.

Es traten weder klinisch zu erkennende Nebenwirkungen, noch auffallende Wechselwirkungen mit der ebenfalls durchgeführten Radiotherapie auf [22]. Eine entsprechende Phase-I Studie wird derzeit mit Patienten durchgeführt, deren Glioblastom neu aufgetreten ist [23].

Die Patienten wurden neurochirurgisch behandelt und unterzogen sich alle danach einer Strahlentherapie.

Obwohl die Aussagekraft der teilnehmenden Patienten mit einer Anzahl von n=21 nicht als sehr hoch einzuschätzen ist, war festzustellen, dass bei keinem der Patienten nennenswerte neurotoxischen Nebenwirkungen auftraten, die sich von der Standardtherapie unterscheiden.

Eine retrospektive Studie [68] mit 45 Patienten ergibt eine mediane Überlebenszeit von 12,8 Monaten.

Dabei sollte nochmals auf die Patientenselektion hingewiesen werden, die bei den Patienten durchgeführt wird, die an den Studien vorgenommen wird.

Eine kontrollierte randomisierte Studie mit 100 Patienten [137] zeigt einen Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit der Patienten gegenüber einer Placebo-Gruppe.

Die Studie ist zur Zeit noch in Ausführung.

Die größte in diesem Rahmen durchgeführte Studie, ist eine Phase-III Studie, die sich mit Patienten beschäftigt, bei denen eine Therapie durchgeführt wird, die sich nur in dem Einsetzen eines Gliadel Wafers oder einem Placebo-Wafers unterscheidet.

Es wird berichtet, dass es einen Unterschied in der Überlebenszeit von 13,9 Monaten (bei den Gliadel-Wafer Patienten) im Gegensatz zu 11,6 Monaten (bei den Placebo-Wafer Patienten) gibt.

In dieser Studie zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von intrakranieller Hypertension bei der Anwendung der Gliadel-Therapie (1,7%Placebo / Gliadel 9,1%).

Da es sich hier um die größte durchgeführte Arbeit handelt sind die Unterschiede zwar nicht von der Hand zu weisen, doch eher auch moderat zu beurteilen.

Es handelt sich hier um eine Therapie, deren Anwendung einfach, aber derzeit auch äußerst kostenintensiv ist.

Diese Tatsache, dass der klinische Benefit der Patienten eher gering ist und die Therapie mit Nebenwirkungen behaftet ist, hat zur Folge, dass sich diese Therapie als Standard in der nächsten Zeit noch nicht etablieren wird.

Des Weiteren ist der Benefit nur bei Patienten der intention-to-treat-Gruppe festgestellt worden, jedoch nicht bei histologisch gesicherten Glioblastomen.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde hier nicht beeinflusst [144].

### **5.2.2 Immunotoxine**

Die Behandlung mit Immunotoxinen ist möglich, da Tumorzellen, wie oben beschrieben, spezielle Oberflächenproteine exprimieren. Man versucht mit passenden Proteinen, die mit Toxinen behaftet sind, speziell die Tumorzellen zu zerstören.

Man erhofft sich von dieser Art der Therapie eine Alternative, die wirksam gegen strahlenresistente Tumore ist und die eine höhere Effizienz besitzt, als Chemotherapeutika [54].

Außerdem ist sie unabhängig von genetischen Alterationen und Mutationen.

Derzeitige Studien befassen sich mit Rezeptoren, wie EGFR, TfR, IL-13, oder IL-4R.

Es handelt sich dabei um Phase I bis Phase III Studien.

Für das IL4-PE Protein bestehen derzeit nur Phase II Studien. Die NBI-3001 Studie zeigt eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 8,2 Monaten auf [142].

Die Patienten mit GBM überlebten im Mittel 5,8 Monate.

Teilgenommen haben 31 Patienten mit wieder aufgetretenen malignen Gliomen, 25 Glioblastomen und sechs anaplastische Gliome.

Das Studienkollektiv besteht aus vier Gruppen, die unterschiedliche Dosen der Toxine als Therapeutikum erhielten.

Die Tests haben ergeben, dass eine hohe Neurotoxizität bei 39% der Patienten, festgestellt wurde. Die gesamten aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf das ZNS beschränkt. Kein Patient ist an der Behandlung verstorben. Als Kontrolle für den Zelluntergang diente das MRT [26].

Zur Erörterung der Sicherheit und Toleranz der Toxine wurden weitere Studien durchgeführt. In einer Arbeit wurden 30 Patienten betrachtet, deren malignes Gliom sich als unilateraler, unifokaler Tumor darstellte, dessen Volumen kleiner als 100ml war und die einen Karnofsky-Index kleiner 60 aufwiesen.

Die Studie dauert bis heute an, so dass noch keine Ergebnisse bekannt sind [26].

### **5.2.3 TP-38 Studien**

Bei dem Protein TP38 handelt es sich um einen Liganden des Rezeptors EGFR.

Es liegt eine Phase-I-Studie vor, die die Effizienz, die maximal zu tolerierende Dosis und die Dosis bezogene Toxizität von TP-38 behandelt.

Auch hier besteht die Studie nur aus 20 Patienten. Von diesen überlebten vier mit 55, 56, 69 und 116 Wochen.

Die Therapie wurde gut toleriert und eine maximal tolerierte Dosis wurde nicht erreicht. Die Toxizität war auch in dieser Studie auf die Neurologie begrenzt. Es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen Tumorprogression, Infusionsvolumen, der stereotaktischen Platzierung des Katheters und dem Auftreten der Nebenwirkungen.

Die Gesamtüberlebenszeit betrug zwischen 23 und 31,9 Wochen [113]

Eine zweite Phase-II-Studie beschäftigt sich mit wiederaufgetretene GBM [171]

Die Fragestellung galt auch hier wieder der Bestimmung der optimalen Dosis.

Eine Phase-III-Studie zu diesem Thema ist in Planung.

Es liegen bis heute aber keine weiteren Informationen vor.

## 5.2.4 Cintredekin Besudotox (IL13-PE38) Studien

Die Studien beschränken sich bei diesen Therapieoptionen weiterhin auf die Phasen I und II, wobei auch hier wieder die Frage nach der maximal toxischen Dosis und der Toxizität des Therapeutikums gestellt werden.

Folgende Nebenwirkungen traten auf: 24% Kopfschmerzen, 24% Hemiparesen, 14% Hirnödem, 10% Aphasie, 10% Ataxie. [143]

Die Phase-I-Studie ergibt eine Gesamtüberlebenszeit von 147 Wochen.

Ergebnisse der Phase-II-Studie sind noch nicht publiziert [143].

Eine weitere Phase-I-Studie [72] beschreibt folgende Nebenwirkungen:

53% Kopfschmerzen, 27% Hemiparesen, 20% sensorische Störungen, 17% Erschöpfung, 13% Aphasie, Fazialisparese, 10% Krampfanfälle, Hypästhesie, Lymphopenie ab einer gewissen Dosis.

Die nächste zu erwähnende Studie beinhaltet Patienten mit einem Tumorrezidiv.

Die Phase-I-Studie sucht die optimale Zeit für die Infusion, bzw. die Geschwindigkeit mit der das Therapeutikum appliziert werden soll und die Medikamentendosis [71]

Es ergaben sich folgende unerwünschte Nebenwirkungen:

Kopfschmerzen 70%, epileptische Anfälle und Ödeme 40%, Aphasie 30%.

In einer Phase-II-Studie wurde u.a. die 6-Monatsüberlebensrate ermittelt. Es handelt sich wieder um eine äußerst kleine Studie mit 10 getesteten Patienten.

Dabei ergab sich ein progressionsfreies Intervall von 10-30 Wochen [59].

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass in allen Studien über Cintredekin Besudotox die Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem beschränkt waren.

Neurologische Nebenwirkungen waren vor allem während und nach der Infusion signifikant.

Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Hirnödem, Krampfanfälle, Symptome erhöhten Hirndrucks, Kopfschmerzen und Meningitis.

Seit 2004 ist eine Phase-III-Studie in Bearbeitung, die die Gesamtüberlebenszeit, die



Sicherheit, wie auch die Lebensqualität von Patienten untersucht, die mit IL13-PE38 behandelt wurden. An der Studie nehmen 200 Patienten teil, bei denen die Therapie mit IL13-PE38 und die Therapie mit Gliadel wafers verglichen werden sollen.

Die Behandlung wird nach dem ersten Wiederauftreten eines Glioblastoms gestartet, nachdem initial eine neurochirurgische Intervention mit anschließender Strahlentherapie durchgeführt wurde [59]. Ergebnisse der Studie sind bis heute noch nicht bekannt.

### **5.2.5 TransMID-107(Tf-CRM107)-Studie**

Der Thioether, der mit humanen Transferrin konjugiert ist, ist mit einer mutierten Form des Diphtherietoxins verknüpft [139]. Er zielt auf das transmembrane Glycoprotein TfR ab, das vermehrt auf hämatopoetischen und neoplastischen Zellen zu finden ist, wie z.B. auf GBM Zellen [107].

Leske et al [75] führte eine Phase-I-Studie mit 18 Patienten durch.

Daraus ergab sich, dass die Anwendung von TransMID die Größe von Tumoren verringern kann, die gegenüber konventionellen Therapien nicht gut ansprechen.

Systemische Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen hielten zwischen einer und vier Wochen nach der Behandlung an.

Eine weitere Phase-II-Studie richtet sich nach der Fragestellung der Dosierung. Dabei soll die Sicherheit und Effizienz von TansMID bestimmt werden. Bei dieser Studie war als Einschlusskriterium die Vorgabe verlangt, dass die Durchmesser des Tumors kleiner als 3,5 cm ist. Die Lokalisation war auf unifokale, unilaterale und supratentorielle Gliome beschränkt.

Von 44 teilnehmenden Patienten reagierten 5 komplett auf die Therapie und bei 7 Patienten wurde eine partielle Antwort festgestellt. Bei acht Patienten wurden Symptome eines Hirnödems festgestellt. Drei Patienten erlitten Krampfanfälle. Alle aufgetretenen Nebenwirkungen konnten medikamentös eingestellt werden [143].

Auch bei dieser Therapieoption wird derzeit eine Phase-III Studie durchgeführt, die sich mit der Sicherheit und der Effizienz, ausgehend von der Gesamtüberlebenszeit, beschäftigt. Als Vergleich dient hier die konventionelle Therapie mit zusätzlicher Chemotherapie.

Die Studie begann 2004 und sie wird voraussichtlich bis Juli 2007 laufen [94].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Therapie mit Immunotoxinen noch mehrerer Studien bedarf, um endgültige Aussagen zu erlangen.

Vor allem große Multicenter-Studien sind nötig, um ausreichende Patientenzahlen zu ergeben. Die Anzahl von 20 bis 40 Patienten lässt zwar einen ersten Eindruck zu, jedoch sind diese Fallzahlen, doch etwas zu niedrig, um die Validität zu gewährleisten.

Ein weiterer Schwachpunkt, der auch in mehreren Studien immer wieder erwähnt wird, besteht auch hier wieder in der Selektion der Patienten.

Um gültige Aussagen treffen zu können müssen ähnliche Patienten gefunden werden, was ausschließt, dass alle Patienten mit malignen Gliomen in einer Studie unterkommen können.

### **5.3 EORTC - Studie**

Dass die Erforschung der Biologie der malignen Gliome von Vorteil ist, wurde in jüngsten Studien belegt. So wird in der EORTC-Studie 26981 – 22981 / NCIC CE.3 berichtet, dass vor allem Patienten, die eine Methylierung des 06-Methylguanin-DANN-Methyltransferase (MGMT) – Gens aufweisen, von einer zusätzlichen Chemotherapie mit Temozolmid profitieren [56]

Eine andere Studie berichtet von einem prognostischen Vorteil bei Verlust genetischen Materials (loss of heterozygosity, LOH) auf den Chromosomen 1p und 19q bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen [24].

Es wurde in retrospektiven und prospektiven Analysen festgestellt, dass es durch diesen Verlust mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Ansprechen auf Chemo- und Strahlentherapie kommt.

Außerdem wird die LOH mit einer längeren Überlebenszeit verbunden [25].

Dies soll als prognostischer Marker verstanden werden, jedoch besitzt das Fehlen der molekularen Veränderungen keine hohe Aussagekraft für das Nichtansprechen auf die Chemo- und Strahlentherapie.

Deshalb sollte dieser Befund andere Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen von der Chemo- und Strahlentherapie nicht ausschließen [78].

## **6. Fazit der eigenen Studie**

Eine einheitliche Aussage über das Benefit der Patienten der eigenen Untersuchung ist schwierig, da die Einschlusskriterien des Patientenkollektivs sehr weit gefasst sind.

Es sind insgesamt bei keinem der Patienten Verschlechterungen der Symptome oder neu aufgetretene Symptome festgestellt worden. Die Überlebenszeit der Patienten korreliert mit denen anderer Studien. Sicherlich muss dabei beachtet werden, dass ein feineres Ergebnis nur durch eine Aufteilung des Kollektivs und durch höhere Fallzahlen möglich ist.

Inwiefern sich andere Faktoren der Lebensqualität, wie z.B. das seelische Erleben und psychische Veränderungen, durch die durchgeführten Maßnahmen verändert haben, lässt sich durch eine so kleine Gruppe in einer retrospektiven Studie schlecht eruieren.

Jedoch zeigen die aufgenommenen Aussagen über den postoperativen Verlauf ein durchweg positives Bild hinsichtlich der chirurgischen Behandlung.

Eine psychoonkologische Unterstützung wurde in allen Fällen angeboten, jedoch sollten hinsichtlich des eigentlichen Benefit, individuell mit dem Patienten weitere Maßnahmen entschieden werden.

Das betrifft sowohl Länge der Aufenthalte, wie auch Vor- und Nachteile der weiterführenden Maßnahmen.

## **7. Schlussbemerkung**

Auch die neueren Therapieansätze weisen nicht auf eine kurative Option hin.

Des Weiteren sind viele Studien noch in Bearbeitung und um eindeutige Aussagen treffen zu können, wird es nötig sein die ausstehenden Ergebnisse abzuwarten.

Derzeit ist es nötig, die Standardtherapie individuell einzustellen und optimal zu modifizieren.

Das ist nur durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit möglich.

Ziel weiterer Studien ist die optimale Einstellung der Therapie, so dass eine gute Toleranz, mit wenig unerwünschten Nebenwirkungen geschaffen wird.

Dabei sollte ebenfalls bedacht werden, dass nicht nur die Lebensverlängerung von oberster Priorität ist, sondern auch die Art und Weise, wie der betroffene Patient diese Zeit erlebt. Um diese gesundheitsbezogene Lebensqualität mit ausreichender Validität überprüfen zu können, ist es nötig einheitliche Voraussetzungen zu schaffen. Hier entsteht aber auch wiederum das Problem der Selektion der Patienten.

Um dem Patienten optimale Voraussetzungen für die postoperative Zeit zu geben, ist es wichtig, ihn so wenig wie möglich aus der sozial gewohnten Umgebung zu nehmen.

Hilfreich dabei sind eine heimatnahe Weiterbehandlung und eine kurze Aufenthaltszeit im Krankenhaus. Wenn möglich sollten die Verwandten mit in die Behandlung einbezogen werden.

Die fluoreszenzgestützte Resektion von malignen Gliomen verlängert nicht die Aufenthaltsdauer und außerdem sind durch diese Therapie keine weiteren Einschränkungen der Lebensqualität aufgetreten.

Man kann davon ausgehen, dass diese Option eine Verbesserung der palliativen Behandlung darstellt.

Die verbesserte Bildgebung im prä- und perioperativen Zeitbereich, wie auch in der Tumornachsorge ist ebenfalls als Verbesserung der Diagnostik und auch der Behandlung zu sehen.

Da die neuen Therapiemöglichkeiten, z.B. die Anwendung der Gliadel wafers, noch sehr kostspielig sind und der handfeste Benefit für die Patienten erst noch belegt werden muss, wird es noch eine Weile dauern, bis diese Optionen Einzug in die Leitlinien gewährt wird.

## 8. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist eine deskriptive und retrograde Beschreibung der Behandlung und Verläufe von Patienten mit malignen Gliomen.

20 Patienten wurden in die Arbeit mit einbezogen.

Die Therapie wurde individuell auf die Patienten eingestellt. Der Beobachtungszeitpunkt beschränkt sich zum einen auf den Zeitpunkt kurz vor und nach der Operation.

Zum anderen wurde mit Hilfe von weiterbehandelnden Ärzten und durch intensives Studium der Akten, versucht den weitere Verlauf der Erkrankung und deren Behandlung zu rekonstruieren.

Dabei wurde ein Fragebogen entwickelt der dem Fragebogen der EORTC ähnlich ist.

Es wurden dabei vor allem die durch den Tumor hervorgerufenen Symptome der betroffenen Patienten und der allgemeine Zustand der Patienten berücksichtigt.

Die Operation selbst zeigte bei dem Großteil der Patienten (12) keine wesentliche Verbesserung der Symptomatik, es wurde aber auch keine Verschlechterung hervorgerufen.

Sieben Berichten zufolge wurden positive Auswirkungen durch Operation hervorgerufen.

Um die Schwierigkeit der Erfassung der Lebensqualität aufzuzeigen wurden vier Patientenberichte einzeln vorgestellt.

Die niedrige Fallzahl, die unterschiedliche Symptomatik, wie auch die verschiedenen Arten der malignen Gliome erschwerten die objektive Betrachtung der Patienten.

Weitere Ergebnisse von Studien, mit einer größeren Fallzahl zeigen, dass die Behandlung und der Verlauf der Erkrankung am Klinikum rechts der Isar mit denen an anderen Zentren korreliert.

Die Anwendung der Fluoreszenzdetektion scheint ebenso, wie andere neue Ansätze der Behandlung des malignen Glioms kein kurativer Ansatz zu sein.

Jedoch zeigen die einzelnen positiven Berichte der Behandlungen deutlich auf, dass die Therapie einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben kann.

Zu dem heutigen Zeitpunkt sollte somit versucht werden die Therapie individuell auf den Patienten einzustellen.

Dabei ist es auch wichtig die Angehörigen mit ein zu beziehen und den Patienten so wenig, wie möglich aus seiner gewohnten Umgebung und sozialen Situation zu entfernen.

## 9. Anhang

- 1 Literaturliste
- 2 Fragebogen der EORTC (wird noch eingebaut, wenn erforderlich)
- 3 Eigener Fragebogen
- 4 Karnofsky-Index
- 5 Barthel-Index
6. Glasgow-Koma Skala
7. Tabellarische Übersichten der Patientenverläufe
8. Abkürzungsverzeichnis

## 1. Literaturliste

- [1] Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M.  
The history of photodetection and photodynamic therapy.  
Photochem. Photobiol. 74, Nr. 5 (2001) 656-669
- [2] Albert FK, Wirtz CR, Forsting M, Jansen O, Polarz H, Mittermaier G, Kunze S.  
Image Guided Excision of a Ruptured Feeding Artery "Pedicule" Aneurysm Associated with an Arteriovenous Malformation in a Child  
Case Report. Comput Aided Surg 1997; 2: 5-10
- [3] Anonymous: Glioblastoma treatment with temozolomide plus radiotherapy.  
Nat Clin Pract Oncol 2:228–229, 2005
- [4] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF);  
<http://www.awmf-online.de>;  
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart
- [5] Atlas S.W. (ed): Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine 2.Auflage, Lippincott – Raven, New York, (1996)
- [6] Auler, H., Banzer, G.:  
Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei Geschwulstkrankheiten von Menschen und Tieren. Z. Krebsforsch. 53: 65-68 (1942)
- [7] H. Bartels, A. Encke, M. Heberer, L. Lehr, J.R. Siewert  
Pathophysiologische Folgen, Vorbehandlung und Nachbehandlung bei operativen Eingriffen und Traumen  
In Siewert Chirurgie, 7.Auflage 2001, Springer Verlag, S 82-84
- [8] Barkovich A.J.: Pediatric Neuroimaging 2:Auflage,Raven, New York
- [9] Batra S.K. ; Rasheed BKA ; Bigner D.D. ;  
Biology of Disease ; Oncogenes and Anti-oncogenes in Human Central Nervous System Tumors;  
Lab Invest 1994; 71; S. 621-634
- [10] Barker F.G., M.A. Israel,  
The molecular biology of brain tumors,  
Neurol. Clin. 13, 1995, S.701-721
- [11] Bartels H., A. Encke, M. Heberer, L. Lehr, J.R. Siewert;  
Thromboembolie-Prophylaxe; Pathophysiologische Folgen, Vorbehandlung und Nachbehandlung bei operativen Eingriffen und Traumen  
In Siewert Chirurgie, 7.Auflage 2001, Springer Verlag, S. 110
- [12] Batchelor T:  
Temozolomide for malignant brain tumors.  
Lancet 355:1115–1116, 2000
- [13] Bericht aus den Patientenakten; Arztbriefe der Neurochirurgie;  
Telefonat mit behandelndem Hausarzt
- [14] Böcker, Denk Heitz; Pathologie,  
Allgemeine Tumorpathologie, Molekulare Mechanismen der Zelltransformation und Tumorentstehung,  
Urban und Fischer 1. Auflage 2004; S.54

- [15] Bögler O, Huang HJS, Kleihues P; Cavenee WK. The p53 Gene and its Role in Human Brain Tumors, *Glia* 1995; 15; S. 308-327
- [16] Böcker, Denk, Hütz; Tumor des Nervensystems Pathologie - 3.Auflage; S. 317
- [17] Boiardi A.; Advantage of treating anaplastic gliomas with aggressive protocol combining chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 34; S. 179-185
- [18] Brada, M., G. Sharpe, B. Rajan, J. Britton, P. R. Wilkins, J. Guerrero, F. Hines, D. Traish, S. Ashley (1999): Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43, 287-292
- [19] Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, Gardiman M, Scienza R, Monfardini S, Ermani M. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97: S. 657–662, 2003
- [20] Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, Nicolardi L, Grosso D, Berti F, Ermani M. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. 2004; *Neurology* 63:1281–1284,
- [21] Brem H, Gabikian P: Biodegradable polymer implants to treat brain tumors. *J Control Release* 74:63–67, 2001
- [22] Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G; Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345: S. 1008–1012, 1995
- [23] Brem H, Ewend MG, Piantadosi S, Greenhoot J, Burger PC, Sisti M. The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. *J Neurooncol* 26: S.111–123, 1995
- [24] Cairncross, G., W. Seiferheld, E. Shaw, R. Jenkins, B. Scheithauer, D. Brachman, J. Buckner, K. Fink, L. Souhami, W. Curran (2004): An intergroup randomized controlled clinical trial (RCT) of chemotherapy plus radiation (RT) versus RT alone for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: Initial report of RTOG 94-02. *ASCO* 1500
- [25] Cairncross, J. G., K. Ueki, M. C. Zlatescu, D. K. Lisle, D. M. Finkelstein, R. R. Hammond, J. S. Silver, P. C. Stark, D. R. Macdonald, Y. Ino, D. A. Ramsay, D. N. Louis (1998): Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1473-1479
- [26] Parney IF, Kunwar S, McDermott M, Berger M, Prados M, Cha S, Croteau D, Puri RK, Chang SM. Neuroradiographic changes following convection-enhanced delivery (CED) of the conjugated toxin IL13-pE38QQR following resection of recurrent malignant glioma. Abstracts from the Society for Neuro-Oncology Eighth Annual Meeting,



November 13–16, 2003.

- [27] Chin HW, Hazel JJ, Kim TH, Webster JH.  
Oligodendrogliomas. A clinical study of cerebral oligodendrogliomas  
Cancer 45: 1458-1414
- [28] Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, Braguer D, Martin PM, Grisoli F.  
Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy.  
J Clin Oncol 19:2449–2455, 2001
- [29] CBTRUS: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997-2001; Hinsdale; IL:  
Central Brain Tumor Registry of the United States 2004;  
<http://www.aans.org/education/journal/neurosurgical/apr06/20-4-3f1.html>
- [30] Colombo F., Casentini L., Zanusso M, Danieli D, Benedetti A  
Validity of Stereotactic Biopsy as a Diagnostic Tool  
Acta Neurochirurgica 42; 1988; Seite 152-156;
- [31] Dickmann CA, Rekte HL, Bird CR, Dreier BP, Medina M,  
Unenhanced and Gadolinium – DTPA – enhanced MR – Imaging in postoperative evaluation pediatric brain tumors.  
J Neurosurg 1989; 71: S. 49-53
- [32] M. Deckert, G.Reifenberger, U.-N. Riede, W. Schlote, D.R. Thal, O.D. Wiestler  
Nervensystem; Neoplastische Läsionen; Formale Pathogenese  
In: Allgemeine und spezielle Pathologie, U.N. Riede, Martin Werner, Hans-Eckart Schaefer, 5  
komplett überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag ,  
Stuttgart 2004; S.1062-1091
- [33] von Deimling A. ;Louis D.N., Wiestler OD,  
Molecular Pathways in the Formation of Gliomas;  
Glia 1995; 15; S. 328-338
- [34] Denier C, Carpentier AF, Mokhtari K, Delattre JY.  
Cerebral glioblastomas and systemic metastases  
Rev Neurol (Paris). 2001 Dec;157(12):1531-4. French
- [35] Deutsches Ärzteblatt Jg. 103; Heft 31–327. August 2006
- [36] Deutsche Hirntumorhilfe e.V.;  
Studie – August 2004; Ehrensberger  
Neuropsychologie bei Hirntumoren; Brainstorm 3;  
url: <http://www.hirntumorhilfe.de/>
- [37] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); [www.dgho.de](http://www.dgho.de)
- [38] Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)  
In: Consensus der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie zur Qualitätssicherung bei der stereotaktischen Radiochirurgie; Juni 2007  
url: <http://www.dgnc.de/htm/02/nav/index02.html>
- [39] DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum;  
Pressemitteilung Nr.70, 30. August 2006;  
abrufbar im Internet: [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

- [40] Dumas-Duport, C.; Scheithauer, B.; O'Fallon, J. und Kelly, P. (1988):  
Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method,  
Cancer 62 (10), Seite 2152-2165. URL: PM:3179928
- [41] Dwarkanath BS, Zolzer F, Chandana S, Bauch T, Adhikari JS, Muller WU,  
Streffler C, Jain V.  
Heterogeneity in 2-deoxy-D-glucose-induced modifications in energetics and  
radiation responses of human tumor cell lines.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 15;50(4):1051-61.
- [42] Engenhart-Cabillic R., M. Wannenmacher  
Strahlentherapie; Diagnostik, Klinik und allgemeine Therapie  
Tabelle 1.27 Empfohlene Tumordosen für primäre Hirntumoren unterschiedlicher Histologie  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie, Diagnostischer und therapeutischer Leitfad. Thieme Stuttgart 1998, S. 150-153
- [43] European Organisation for Research on Treatment of Cancer  
url: <http://www.eortc.be>
- [44] Fayers, P; Aaronson, N; Bjordal, K; Sullivan, M  
(EORTC Quality of Life Study Group) (1995)  
EORTC QLQ-C30 Scoring Manual . EORTC QoL Study Group, Brüssel.
- [45] Fossa S.D., S. Aamdal;  
Toxicity of combined chemotherapy and radiotherapy; clinical aspects  
In Horwich A. (ed); Combined radiotherapy and chemotherapy in clinical oncology  
E. Arnold, London; 1992; S. 34-39
- [46] Fransen P, De Tribolet N.  
Surgery of supratentorial tumors  
Curr Opin Oncol 1993 ; 5 ; S. 450-457
- [47] Glinski, B. (1993): Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated  
radiotherapy in malignant gliomas.  
A preliminary report on a randomized trial,  
J.Neurooncol. 16 [2], Seite 167-172
- [48] Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) group:  
Chemotherapy in adult high-grade glioma:  
a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12  
randomised trials.  
Lancet 2002; 359: 1011-1018
- [49] Gouterman, M.:  
Optical spectra and electronic structure of porphyrins and related rings.  
In: The porphyrins. Edited by Dolphin, D. Academic Press,  
New York: 1-165 (1978)
- [50] Gratzl O., J. A. Rem, M. Wasner;  
Chirurgische und adjuvante Therapie der Gliome; Hirntumore, Nervensystem,  
In Siewert Chirurgie, 7. Auflage 2001, Springer Verlag, S 250-251
- [51] Grisold W., P. Krauseneck, B. Müller Spezielle Neuroonkologie; Tumorentitäten des  
Nervensystems;  
In: Praktische Neuroonkologie;  
Springer-Verlag; Wien; 2000; S.287

- [52] Guha A, Mukherjee J.  
Advances in the biology of astrocytomas.  
Curr Opin Neurol. 2004 Dec;17(6): S.655-62.
- [53] Gutin P.H., Leibel S.A., Sheline G.E.;  
Radiation Injury to the Nervous System
- [54] Hall WA, Fodstad O:  
Immunotoxins and central nervous systemneoplasia.  
J Neurosurg 76:1–12, 1992
- [55] Hall, W. A. (1998)  
The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions  
Cancer 82, 1749–1755
- [56] Hegi, M. E., A. C. Diserens, T. Gorlia, M. F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller,  
J. M. Kros, J. A. Hainfellner, W. P. Mason, L. Mariani, J. E. C. Bromberg, P.  
Hau, R. O. Mirimanoff, G. Cairncross, R. Janzer, R. Stupp  
2005, 352, S. 997-1003.:  
MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma.  
N. Engl. J. Med.
- [57] Hütter BO (1998) Krankheitsverarbeitung, Bewältigung neuroonkologischer Erkrankungen.  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfaden.  
Thieme Stuttgart,  
S. 408–420
- [58] Huk HW, Gadermann G, Friedmann G,  
MRI of Central Nervous System Diseases;  
Springer Verlag, Berlin 1990; S. 115-116
- [59] Husain SR, Puri RK:  
Interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy:  
from bench to bedside.  
J Neurooncol 65:37–48, 2003
- [60] International Commission on Radiological Units; Juni 2007  
url: <http://www.icru.org/>
- [61] Jachimczak P, Bogdahn U, Schneider J, Behl C, Meixensberger J, Apfel R,  
Dörries R, Schlingensiepen K-H, Brysch W (1993):  
The effect of transforming growth factor- $\beta$ 2-specific phosphorothioate-anti-sense  
oligodeoxynucleotides in reversing cellular immunosuppression in malignant glioma. Journal  
Neurosurgery 78: S. 944-951
- [62] Jansen O., K. Sartor; Computertomographie; Methoden und Normalbefunde  
In: Neuroradiologie Klaus Sartor Referenzreihe Radiologische  
Diagnostik, S. 8
- [63] Janus TJ, Kyritsis AP, Forman AD, Levin VA.  
Biology and treatment of gliomas  
Ann Oncol 3 - 1992: S. 423-433
- [64] King, M.T., Dobson, A.J., Harnett, P.R.: A comparison of two quality-of-life questionnaires for  
cancer clinical trials: the functional living index-cancer (FLIC) and the quality of life questionnaire  
core module (QLQ C-30).  
Journal of Clinical Epidemiology 49 (1996) 21-9.

- [65] Kleihues P., Schreithauer B.W., Burger P.C.,  
The new WHO-Classification of Brain tumors. *Brain Pathol* 1993; 3; 255-268
- [66] Kleihues P., Soylemezoglu F., Schäuble B., Schreithauer B.W., Burger P.C.,  
Histopathology, Classification and Grading of Gliomas, *Glia* 1995; 15; 211-221
- [67] Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK.  
The WHO classification of tumors of the nervous system.  
*Journal of Neuropathology ; Exp Neurol.* 2002 Mar;61(3):215-25; Discussion 226-9
- [68] Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, Carson K, Grossman SA, Li K, Olivi A, Wharam MD, Brem H.  
Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly  
diagnosed malignant glioma: implications for patient management.  
*Cancer Invest* 22: S. 1–9, 2004
- [69] Klinikum rechts der Isar; Abteilung für Neurochirurgie  
[http://www.nchir.med.tu-muenchen.de/op\\_fluoreszenz.htm](http://www.nchir.med.tu-muenchen.de/op_fluoreszenz.htm)
- [70] Kristiansen K  
Combined modality therapy of operated astrocytomas grade 3 and 4:  
confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of  
bleomycin on survival time.  
*Cancer* 1981; 47: 549-552
- [71] Kunwar S:  
Convection enhanced delivery of IL13-pE38QQR for treatment of recurrent malignant glioma:  
presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies.  
*Acta Neurochir Suppl* 88:105–111, 2003
- [72] Kunwar S, Prados M, Chang S, Asher AL, Lang FF;  
Peritumoral convectionenhanced delivery of IL13-pE38QQR in patients with recurrent malignant  
glioma—phase I interim results.  
Abstracts from the Society for Neuro-Oncology Eighth Annual Meeting, November 13–16, 2003.
- [73] Kurpad SN, Zhao X-G, Wikstrand CJ, Batra SK, McLendon RE, Bigner DD;  
*Tumor Antigens in Astrocytic Gliomas* 1995; 15; S. 244-256
- [74] Lanfermann Heinrich, Sebastian Herminghaus, Ulrich Pilatus, Peter Raab, Sabine Wagner,  
Friedhelm E. Zanella  
*Grundlagen der 1H-MR-Spektroskopie intrakranieller Tumoren*  
*Clinical Neuroradiology, Urban & Vogel- Verlag, Volume 12, Number 1 / März 2002,*  
S. 1-17
- [75] Laske DW, Youle RJ, Oldfield EH:  
Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with  
malignant brain tumors.  
*Nat Med* 3:1362–1368, 1997
- [76] Lawson HC, Sampath P, Bohan E, Park MC, Hussain N, Olivi A, Weingart J,  
Kleinberg L, Brem H.  
Interstitial chemotherapy for malignant gliomas: the Johns Hopkins experience    *Clinical Trials and*  
*Noteworthy Treatments for Brain Tumors*  
*J Neurooncol.* 2006 Dec;
- [77] Lei, Y. H. (1990): Combined surgery and radiotherapy of glioblastoma multiforme-report of 73  
cases,  
*Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 12 [6], Seite 469-471.

- [78] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
Gliome; Präoperative Behandlung  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
S.664-666
- [79] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
S.667 – Tabelle 2: Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome
- [80] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
Strahlentherapie;  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
S.666-671
- [81] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
Kapitel: Gliome / Unterkapitel: Supportive Therapie  
S.671
- [82] Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
Tabelle in Anlehnung an Tabelle 2:  
Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
Kapitel: Gliome / Unterkapitel: Supportive Therapie  
S.667
- [83] Vorwort  
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;  
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart  
S.664 – EEG
- [84] Leitlinien - Maligne Gliome - der Deutschen Gesellschaft für Neurologie  
Fassung vom 04.06.2003; abzurufen unter:  
url: <http://www.dgn.org/fileadmin/leitl/2003/TumorenGliome.pdf>
- [85] Lemke Arne-Jörg, Thomas Liebig Thieme 05/2005;  
CME Radiologie – MRT von Hirntumoren;  
S. 5-7
- [86] Litofsky N. Scott, M.D., Andrew M. Bauer, B.S., Rachel S. Kasper, M.P.H.,  
Cynthia M. Sullivan, M.S., Omar H. Dabbues, M.D., M.P.H.,  
Image-guided resection of high-grade glioma: patient selection factors and outcome  
And the glioma outcomes project investigators  
Neurosurg Focus 20 (3):E16, April 2006
- [87] Louis D.N. ;  
The p53 Gene and Protein in Human Brain Tumors,  
Journal Exp Neurol 1994; S.11-21
- [88] Marras, L. C., W. H. Geerts, J. R. Perry (2000):  
The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma.  
Cancer 89, 640-646.
- [89] McCarthy BJ, Kruchko C, Central Brain Tumor Registry of the United States:  
Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors.  
Neuro-oncol 7; 2005; S.196–201
- [90] Miller J.D., Hassanain R.S., Shankar P.G.;

- Univariate und multivariate statistical analysis of high grade gliomas ;  
The relationship of radiation dose and other prognostic factors;  
Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19 ; 1990  
S. 275-280
- [91] Mitchell P, Ellison DW, Mendelow AD:  
Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics.  
Lancet Neurol 4 / 2005: S. 413-402;
- [92] Morrow GR, Lindke J, Black P. Measurement of quality of life in patients: psychometric analyses of the Functional Living Index -- Cancer (FLIC). Qual Life Res 1992; 1:287-96  
Morrow GR, Lindke J, Black P. Measurement of quality of life in patients: psychometric analyses of the Functional Living Index -- Cancer (FLIC). Qual Life Res 1992; 1:287-96
- [93] Müller B, Bamberg M, Krauseneck P. Maligne Gehirntumoren.  
In: Seeber S, Schütte J, (Herausgeber)  
Therapiekonzepte Onkologie et al 1995  
Springer Verlag Berlin 1995; S.345-373
- [94] National Cancer Institute (NCI):  
Phase III Randomized Study of Intratumoral Transferrin-CRM107 Versus Best Standard  
Chemotherapy in Patients With Progressive and/or Recurrent  
Unresectable Glioblastoma Multiforme. Study IDs:  
NCT00083447, NCT00088400, NCT00087230
- [95] Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA);  
In: Krebsarten A-Z; Hirntumor; Strahlentherapie  
In: Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt am Main, Juni 2007;  
[http://www.krebsgesellschaft.de/hirntumor\\_therapie\\_strahlentherapie,18615.html](http://www.krebsgesellschaft.de/hirntumor_therapie_strahlentherapie,18615.html)
- [96] Nicholas G. Avgeropoulos, Tracy T. Batchelor  
Abbildung 9 in Anlehnung an Daten aus:  
New treatment strategies for malignant gliomas  
Brain Tumor Center, Massachusetts General Hospital Boston, Massachusetts, USA  
The Oncologist 1999; 4; S.209-224
- [97] Nimsy C.; Ganslandt O, von Keller, Fahlbusch R.  
Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging  
Department of Neurosurgery, University Erlangen-Nürnberg, Erlangen,  
Acta Neurochir Suppl. 2006; 98; S. 87-95
- [98] Old J.; Scientific American, 1996 Sep; 275(3);  
Immunotherapy for cancer.  
S.136-43
- [99] Olzowy, B.; Hundt, C. S.; Stocker, S.; Bise, K.; Reulen, H. J. und Stummer, W. (2002):  
Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5 - aminolevulinic acid,  
J.Neurosurg. 97 [4] , Seite 970-976.
- [100] Osoba D, Brada M, Prados MD, Yung WK.  
Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas.  
Neuro-oncology 2000, 2, 221–228
- [101] Poeck, Hacke - Neurologie ; Hirntumoren;  
Springer, Berlin; Auflage: 12., aktualis. u. erw. Aufl. (Mai 2006)  
S. 294-295 Hirnödeme und intrakranielle Drucksteigerung
- [102] Poeck, Hacke – Neurologie; Hirntumoren

- Springer, Berlin; Auflage: 12., aktualis. u. erw. Aufl. (Mai 2006)  
S. 298
- [103] Poeck/Hacke - Neurologie  
Springer, Berlin; Auflage: 12., aktualis. u. erw. Aufl. (Mai 2006)  
Hirndrucktherapie; S. 306
- [104] Policard A (1924)  
Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinées à  
la lumière de Wood.  
C R Soc Biol 91:1423-1428
- [105] Porzsolt, F.  
Messung von Lebensqualität;  
Der Allgemeinarzt (1996); 610-24
- [106] Raabe A., R. Krishnan, M. Zimmermann, V. Seifert  
Frame-less and Frame-based Stereotaxy? How to Choose the Appropriate Procedure  
Zentralbl Neurochir 2003; 64: 1-5
- [107] Recht L, Torres CO, Smith TW, Raso V, Griffin TW.  
Transferrin receptor in normal and neoplastic brain tissue:  
implications for brain tumor immunotherapy.  
J Neurosurg 72:941–945, 1990
- [108] U.N. Riede, A. Walch, O.D. Wiestler; Störung des Zellwachstums,  
In: Allgemeine und spezielle Pathologie, U.N. Riede, Martin Werner, Hans-Eckart Schaefer, 5  
komplett überarbeitete Auflage,  
Georg Thieme Verlag , Stuttgart 2004; S.345-350
- [109] Reagan TJ, Bisel HF, Childs DS et al.: Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant  
astrocytoma.  
J Neurosurg 1976; 44: 186-190
- [110] Reinhardt HF, Horstmann GA, Gratzl O:  
Sonic stereometry in microsurgical procedures for deep-seated brain tumors and vascular  
malformations.  
Neurosurgery 1993; 32: 51-57.
- [111] Ron E, Modan B, Boice JD,  
Tumours of the brain and central nervous system after radiotherapy in childhood;  
New England Journal 1988; 319; S. 1033-1039
- [112] Ruff R.L.; J. Posner;  
The incidence of systematic venous thrombosis and risk of anticoagulation in patients with malignant  
gliomas;  
Ann Neurol. 10, (1981) 92
- [113] Sampson JH, Akabani G, Archer GE, Bigner DD, Berger MS, Friedman AH, Friedman HS,  
Herndon JE 2nd, Kunwar S, Marcus S, McLendon RE, Paolino A, Penne K, Provenzale J, Quinn J,  
Reardon DA, Rich J, Stenzel T, Tourt-Uhlig S, Wikstrand C, Wong T, Williams R, Yuan F, Zalutsky  
MR, Pastan I  
Progress report of a Phase I study of the intracerebral microinfusion of a  
Recombinant chimeric protein composed of transforming growth factor (TGF)-  
alpha and a mutated form of the Pseudomonas exotoxin termed PE-38 (TP-  
38) for the treatment of malignant brain tumors.  
J Neurooncol 65:27–35, 2003

- [114] Sawamura Y, De Tribolet N; Immunobiology of brain tumors and implications for immunotherapy. In: Kaye AH, Laws ER (eds) Brain tumors. Churchill Livingstone, Edinburgh, Hong Kong, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo 1995; S. 113-124
- [115] Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Related Articles, Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. Surg Neurol. 1998 Jun;49(6): S. 640-9.
- [116] Salvati M., Artico M., Caruso R., Rocchi G., Orlando E.R., Trucci F.; A report on radiation induced gliomas; Cancer 1990; 67; S. 392 – 397
- [117] Sartor K; Allgemeines zu diagnostischen Vorgehen; Kraniozerebrale Krankheiten  
In: Neuroradiologie Klaus Sartor Referenzreihe Radiologische Diagnostik, S. 66
- [118] Scherer H (1841)  
Chemisch-physiologische Untersuchungen.  
Ann Chem Pharm 40:1
- [119] Schmieder A., C.-H. Koehne, W. Dornoff, E.-M. Freitag, M. Hauptert  
Fraktionierung; Strahlentherapie; Krebstherapieformen  
in Prof. Dr. J. Preiß, Dr. W. Dornoff, Dr. F.G.Hagmann, Dr. A. Schmieder  
<http://www.onkologie2007.de/>
- [120] Schmidt, F., C. Faul, J. Dichgans, M. Weller (2002):  
Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients.  
J. Neurol. 249, 1409-1412.
- [121] Schlegel U Diagnostik, Klinik und allgemeine Therapie M. Westphal,  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie, Diagnostischer und therapeutischer Leitfadens;  
Thieme Stuttgart 1998, S. 4
- [122] U.Schlegel, M. Westphal,  
Diagnostik, Klinik und allgemeine Therapie; Andere diagnostische Verfahren  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfadens.  
Thieme Stuttgart 1998, S. 85
- [123] U. Schlegel;  
Primäre Tumoren, des Gehirns und seiner Häute, Gehirntumoren im Rahmen dysgenetischer Syndrome  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfadens.  
Thieme Stuttgart 1998, S. 286; Tabelle 2.8
- [124] Schulte am Esch J., Kochs E., Bause H.;  
Vorbereitung des Patienten zur Anästhesie; Anamnese und klinische Untersuchung;  
In: Duale Reihe – Anästhesie und Intensivmedizin  
2. korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2002)  
S.23-24
- [125] Schulte am Esch J., Kochs E., Bause H.;  
Vorbereitung des Patienten zur Anästhesie; Anästhesierisiko und Risikoeinschätzung;  
In: Duale Reihe – Anästhesie und Intensivmedizin  
2. korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2002)  
S.40-41



- [126] Seifert Volker,  
Intraoperative Kernspintomographie – Technischer Overkill oder die Zukunft  
der Neurochirurgie?  
Deutsches Ärzteblatt Band 103  
Heft 27; 7 Juli 2006; S. A1897 –A1898
- [127] Stummer W., Meinel T, Reulen H. J.; Fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome  
Phase-III-Studie mit 5-Aminolävulinsäure;  
Deutsches Ärzteblatt; Februar 2001; Jg 98: A 407 [Heft 7]
- [128] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Gotz AE, Kiefmann  
R, und Reulen HJ:  
Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin  
fluorescence.  
Neurosurgery 1998; 42: 518–526.
- [129] Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O. Plesnila N,  
Wietzorrek J, Reulen HJ:  
In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to  
5-aminolevulinic acid.  
Journal of Photochemistry and Photobiology; B 1998; 45: S 160–169.
- [130] Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. B. Taphoorn, K. Belanger,  
A. A. Brandes, J. G. Cairncross, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. Ludwin, T.  
Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff;  
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and  
Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group  
NCIC CTG; 2005, 352, S. 987-996.:  
Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed  
glioblastoma. N. Engl. J. Med.
- [131] Susan M. Chang M.D., Nicholas A. Butowski M.D., Patricia K. Sneed M.D., Ilona V., Garner B.S.;  
Standard treatment and experimental targeted drug therapy for recurrent glioblastoma multiforme  
Dep. of Neurol. Surg. and Rad. Oncology, Uni. of California,  
Neurosurg Focus 20 (4):E4, 2006
- [132] Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N,  
Handa H, Mogami H, et al.  
Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma.  
J Neurosurg 1986; 64: 53-57
- [133] von Tappeiner H (1900)  
Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen  
von O.Raab.  
Münchener Medizinische Wochenschrift 1: S. 5-7  
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)  
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.  
Hautarzt 47:644-649
- [134] Taphoorn MJ, Stupp R, Coens C, Osoba D, Kortmann R, van den Bent MJ,  
Mason W, Mirimanoff RO, Baumert BG, Eisenhauer E, Forsyth P, Bottomley A;  
European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group; EORTC  
Radiotherapy Group;  
National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.  
Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial.  
Lancet Oncol. 2005 Dec;6(12): S. 937 – 944

- [135] Thoron L.; Arbit E.;  
Hemostatic changes in patients with brain tumors  
J. Neuro-Oncol. 22; (1994); S. 87-100
- [136] Ushio Y, Kochi M, Hamada J, Kai Y, Nakamura H.  
Effect of Surgical Removal on Survival and Quality of Life in Patients with Supratentorial Glioblastoma  
Neurol Med Chir (Tokyo). 2005 Sep;45(9):454-60;
- [137] Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, Unsgaard G, Kuurne T.  
Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study.  
Neurosurgery 41: S. 44–48, 1997
- [138] Warnke P.C., Ch. Ostertag  
Stereotaktische Biopsie, Diagnostik, Klinik und allgemeine Therapie,  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfadens.  
Thieme Stuttgart 1998, S. 75
- [139] Weaver M, Laske DW:  
Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy  
of malignant gliomas.  
J Neurooncol 65:3–13, 2003
- [140] Weber M. A., S. Zoubaa, M. Schlieter, E. Jüttler, H.B. Huttner, K. Geletneky, C. Ittrich, M. P. Lichy, A. Kroll, J. Debus, F. L. Giesel, M. Hartmann und M. Essig:  
Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors.  
Neurology, Band 66, Seite 1899, 2006  
abzurufen unter: [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)
- [141] Weber F:  
Preliminary results of a phase II study of TP-38 immunotoxin delivered via  
convection-enhanced delivery to patients with recurrent glioblastoma multiforme: report of the TP-38 study group.  
Presented at the Annual Meeting of the German Society Neurosurgery, November 2005  
<http://www.egms.de/en/meetings/dgnc2005/05dgnc0094.shtml>
- [142] Weber F, Asher A, Bucholz R, Berger M, Prados M, Chang S, Bruce J, Hall W, Rainov NG, Westphal M, Warnick RE, Rand RW, Floeth F, Rommel F, Pan H, Hingorani VN, Puri RK.  
Safety, tolerability, and tumor response of IL4-pseudomonas exotoxin (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma. J Neurooncol 64: 125–137, 2003
- [143] Weingart J, Strauss LC, Grossman SA, Lesniak MS, Klem JM,  
Phase I/II study: intratumoral infusion of IL13-pE38QQR cytotoxin for recurrent supratentorial malignant glioma.  
Abstracts from the Society for Neuro-Oncology Eighth Annual Meeting, November 13–16, 2003.
- [144] Westphal, M., D. C. Hilt, E. Bortey, P. Delavault, R. Olivares, P. Warnke, I. R. Whittle, J. Jääskeläinen, Z. Ram (2003):  
A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.  
Neuro-Oncology 5, S. 79-88.
- [145] Westphal M.;  
Operative Therapie; Diagnostik, Klinik und allgemeine Therapie;  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfadens.

- Thieme Stuttgart 1998, S. 123
- [146] Westphal M.;  
Therapie der Hirndrucksteigerung; Intracranielle Druckerhöhung;  
In: Schlegel U, Westphal M (eds) Neuroonkologie Diagnostischer und therapeutischer Leitfaden.  
Thieme Stuttgart, S. 93
- [147] Yuditaka Ushio, Masato Kochi, Jun-ichiro Hamada, Yutaka Kai and Hideo  
Nakamura  
Effect of Surgical Removal and Quality of life in Patients with  
Supratentorial Glioblastoma  
Neurolo Med Chir (Tokyo) 45 - 2005,  
S. 454-461
- [148] Ziegler A., S. Lange, R. Bender  
Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode;  
Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW ;  
Deutsche Medizinische Wochenschrift; 2007; 132: e36-e38

## **2. Fragebogen der EORTC (EORTC-Q-30) [44]**

### **A Angaben zur Person (Alter)**

### **B Allgemeine Angaben**

(zu beantworten mit: Ja – Nein )

1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?
7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?

### **C Angaben zu der letzten Woche:**

(zu beantworten mit: nicht – wenig – mäßig – sehr)

8. Waren Sie kurzatmig
9. Hatten Sie Schmerzen?
10. Mußten Sie sich ausruhen?
11. Hatten Sie Schlafstörungen?
12. Fühlten Sie sich schwach?
13. Hatten Sie Appetitmangel?
14. War Ihnen übel?
15. Haben Sie erbrochen?
16. Hatten Sie Verstopfung?
17. Hatten Sie Durchfall?
18. Waren Sie müde?
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?

21. Fühlten Sie sich angespannt?
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?
23. Waren Sie reizbar?
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
26. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

**D (Mit einer Zahl zwischen 1 und 7 zu beantworten)**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren körperlichen Zustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6
sehr schlecht					ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6
sehr schlecht					ausgezeichnet

### 3. Eigener Fragebogen

#### Fragebogen Doktorarbeit: **Lebensqualität und Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gliomen nach fluoreszenzgestützter Resektion**

Doktorand: Florian Buchauer  
Tel.: 089 / 72 48 09 30  
[fbuchauer@web.de](mailto:fbuchauer@web.de)

#### **Eckdaten:**

##### Angaben zur Person

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

##### Weiterbehandelnder Arzt

Hausarzt / behandelnder Arzt: (Dr. med) \_\_\_\_\_

Name der Praxis \_\_\_\_\_ Fachrichtung \_\_\_\_\_

Befund: histologisch gesicherter Befund

##### Angaben zur Operation

OP-Datum \_\_\_\_\_

Art der Operation:  Resektion  Teilresektion  Biopsie

##### **Weiterführende Behandlung**

Weitere Behandlung:  **Strahlentherapie**  **Chemotherapie**

Alternative Behandlung: \_\_\_\_\_

Rehaaufenthalt:  **ja**  **nein**

## Fortsetzung des Fragebogens

Symptome	Zeitpunkt vor der Operation		Zeitpunkt nach der Operation		
	zutreffend	nicht zutreffend	Verschlechterung	gleichbleibend	Verbesserung
<b>Körperlicher Zustand:</b>					
Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paresen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehen/Gangunsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Psyche:</b>					
Wesensveränderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstseinslage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orientierung (Zeit, Ort, Person)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Merkfähigkeit/Konzentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antrieb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Sonstiges:</b>					
Selbstständigkeit (allgemein)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toilettengang eigenständig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Essen selbstständig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommunikation möglich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Enorme Verschlechterung des Allgemeinzustandes:</b>					
<b>Pflegebedürftigkeit seit:</b>					
<b>Versterben des Pntienten – Datum:</b>					

#### 4. Karnofsky – Index – Skala zur Beurteilung des Allgemeinzustandes

100%	normal, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90%	geringfügige Symptome, normale Lebensführung möglich
80%	Symptome, die eine normale Lebensführung mit Anstrengung zulassen
70%	Selbstversorgung noch möglich
60%	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe noch möglich
50%	auf häufige Hilfe angewiesen
40%	behindert und pflegebedürftig, noch nicht hospitalisiert
30%	schwer behindert, hospitalisiert
20%	schwer krank, stationäre Behandlung
10%	moribund

Tab. 8 nach Karnofsky-Index in Classen, Diehl, Kochsiek: Innere Medizin 5. Auflage, S. 583

#### 5. Glasgow-Coma Skala zur Beurteilung des Funktionszustandes des Gehirns

Mit Hilfe der Tabelle kann eine Gesamtpunktzahl ermittelt werden. Ein Wert unter acht wird definitionsgemäß als Koma bezeichnet, sofern die Augen geschlossen sind, Schmerzabwehrreaktionen bestehen oder wenige und nur unverständlich verbale Antworten gegeben werden können.

Funktion	Punkte
<b>Augen öffnen</b>	
Spontan	4
Aufforderung	3
Schmerzreiz	2
Nicht	1
<b>Motorische Antwort</b>	
Gezielt (Aufforderung)	6
Gezielt (Schmerzreiz)	5
Ungezielt	4
Beugesynergien	3
Strecksynergien	2
Keine	1
<b>Verbale Antwort</b>	
Orientiert, prompt	5
Desorientiert	4
Inadäquat (Wortsalat)	3
Unverständlich	2
Keine	1

Tab. 9 nach Karnofsky-Index in Classen, Diehl, Kochsiek: Innere Medizin 5. Auflage, S. 1824



## 6. Barthel – Index zur Eruerung der Basalen Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Barthel-Index ist ein Assessment zur Beurteilung grundlegender Alltagsfunktionen der vor allem in der Geriatrie angewandt wird. Dabei werden vom Arzt oder vom Pflegepersonal 10 unterschiedliche Tätigkeitsbereiche mit Punkten bewertet: Der maximal erreichbare Scorewert beträgt 100 Punkte.

Funktion	Punkte
<b>Essen</b> Unfähig, allein zu essen Braucht etwas Hilfe, z.B. beim Fleisch schneiden oder Butter auftragen Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5 10
<b>Baden</b> von fremder Hilfe Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5
<b>Körperpflege</b> (Rasieren, Kämmen, Zähneputzen) Abhängig von fremder Hilfe Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5
<b>An- und Auskleiden</b> Unfähig, sich allein an- und auszuziehen Braucht etwas Hilfe, kann aber ca. 50% allein durchführen Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5 10
<b>Stuhlkontrolle</b> Inkontinent Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Woche) Ständig kontinent	0 5 10
<b>Urinkontrolle</b> Inkontinent Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Tag) Ständig kontinent	0 5 10
<b>Toilettenbenutzung</b> Abhängig von fremder Hilfe Benötigt Hilfe wg. fehlenden Gleichgewichts oder beim Ausziehen Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5 10
<b>Bett- bzw. Stuhltransfer</b> Abhängig von fremder Hilfe, fehlende Sitzbalance Erhebliche physische Hilfe beim Transfer erforderlich, Sitzen selbständig Geringe physische bzw. verbale Hilfe oder Beaufsichtigung erforderlich Selbständig, benötigt keine Hilfe	0 5 10 15
<b>Mobilität</b> Immobil bzw. Strecke < 50 m Unabhängig mit Rollstuhl, incl. Ecken, Strecke > 50 m Unterstütztes Gehen möglich, Strecke > 50 m Selbständiges Gehen möglich (Hilfsmittel erlaubt), Strecke > 50 m	0 5 10 15
<b>Treppensteigen</b> Unfähig, allein zu Treppen zu steigen Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen Selbständiges Treppensteigen möglich	0 5 10

Tab. 10 nach Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index.  
in: Maryland State Med Journal 1965;14: S.56-61

## 7. Tabellarische Übersichten der Patientenverläufe

### Patient Nr 1:

Fremdanamnestische Vorgeschichte: Zwei Wochen migräneartige Kopfschmerzen	
<b>14.11.2003:</b>	<u>Akutes Ereignis:</u> Patient kommt mit generalisiertem Krampfanfall in Notaufnahme (GCS = 14), In Notaufnahme weiterer Krampfanfall
	<u>Diagnostik:</u> intrazerebrale Massenblutung rechts frontal
	Vigilanz ↓ + kompletter Halbseitensymptomatik links
	<u>Notfallmäßige Hämatomausräumung:</u> Verdacht auf hypertensive Massenblutung
<b>20.11.2003:</b>	hist. Bericht: Verdacht auf hoch malignen Tumor (vereinbar mit Glioblastom) Übernahme zur weiteren neurochirurgischen Therapie (weiterhin Hemiplegie links / wach vollständig orientiert)
<b>27.11.2003:</b>	<b>mikrochirurgische fluoreszenz- und navigationsgestützte Subtotalresektion</b> post OP: keine Rückbildung der kompletten Hemiplegie
<b>09.12.2003:</b>	Tiefe Beinvenenthrombose
<b>23.12.2003:</b>	Verlegung in die Strahlentherapie: Nachbestrahlung 5 Zyklen
<b>23.12.2003:</b>	Unterbrechung der radioonk. Behandlung wegen Einblutung in das Tumorbett mit operativer Hämatomentlastung
<b>Anfang Januar:</b> Einleitung einer Rehabilitation	
<b>07.01.2004:</b>	Anlage einer PEG
<b>16.01.2004:</b>	toxisches Megakolon – subtotale Kolektomie mit endständigen Anus praeter (OP nach Hartmann)
<b>27.01.2004:</b>	Vermehrte Leuko- und Erythrozytenzahl in Punktionsflüssigkeit -> Antibakterielle Therapie
<b>05.02.2004:</b>	Vermehrtes Auftreten von symptomatischen Anfällen -> medikamentöse Anpassung (Phenhydan)
<b>12.03.2004:</b>	CCT zur Standortbestimmung; u.a. Erweiterung des Ventrikelsystems
<b>24.03.2004:</b>	Elektive Anlegung eines VP-Shunts: -> Patient wirkt wacher, aktiver und besser kommunikationsfähig Hemiparese links geringfügig rückläufig
<b>31.03.2004:</b>	Nach intensiven Diskussionen und in Anbetracht der Gesamtprognose und des im Kontroll CCT zu vermutenden weiteren Tumorwachstums: Entlassung des Patienten aus dem Bezirkskrankenhaus Haar nach Hause unter Sicherung der Pflege

Tab. 11 Übersicht des Verlaufs Patient Nr.1

## Patient Nr. 2

<b>Anfang Februar:</b>	2004 Sturz auf Hinterkopf
<b>19.02.2004:</b>	Vorstellung wegen Gesichtsfeldausfälle und Gangataxie CCT: Hinweis auf hirneigenen Prozess Augenärztliche Untersuchung: Quadrantenanopsie Nebendiagnosen: Z.n. Myocardinfarkt, Z.n. Rectumcarcinom vor 16 Jahren
<b>26.02.04:</b>	<b>fluoreszenzgestützte Resektion (makroskopisch in toto)</b> -> keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten
<b>April 2004:</b>	Radiatio mit 12 Gy
<b>Januar 2005:</b>	postoperative Nachschauambulanz: progredienter Gesichtsfeld, Gangataxie -> weitere Diagnostik: Lokalrezidiv
<b>12.01.2005:</b>	Rekraniotomie mit komplikationslosem postoperativen Verlauf
<b>25.01.2005 –</b>	Aufenthalt in Rehabilitationseinrichtung mit Lebensgefährtin
<b>12.02.2005</b>	
<b>Anfang März 2005:</b>	enorme Verschlechterung des Allgemeinzustandes -> Pflegestufe III
<b>05.05.2005:</b>	Versterben des Patienten

Tab. 12 Übersicht des Verlaufs Patient Nr. 2

## Patient Nr. 3

<b>Februar 2003:</b>	Auftreten der Halbseitenschwäche und morgendliche Kopfschmerzen Externe Diagnostik: malignes Gliom Nebendiagnosen: Z.n. Nierninfarkt mit Teilresektion; Z.n. Hysterektomie
<b>März 2003:</b>	Neoadjuvante Radiotherapie
<b>15.03.2003:</b>	4-Etagen BeinvenenThrombose mit Lungenembolie Postinfarktpneumonie Therapie im heimatnahen Klinikum
<b>12.04.2003-</b>	Stationäre Behandlung des Arzneimittelexanthems
<b>28.04.2003</b>	
<b>11.05.2003</b>	<b>fluoreszenzgestützte neuronavigationsgesteuerte erweiterte Biopsie</b> postoperativ komplikationsloser Verlauf
<b>09.07.2003-</b>	Stationäre Behandlung einer cholestatischen Hepatitis medikamenten-
<b>21.07.2003</b>	toxischer Genese
<b>Oktober 2003</b>	deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes
<b>November 2003</b>	Versterben der Patientin

Tab. 13 Übersicht des Verlaufs Patient Nr. 3

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ACNU	Nimustin
AOP	andere Operation
ASA	American Society of Anaesthesiology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftl. Medizinischen Fachgesellschaft
BCNU	Carmustin
BIO	Biopsie
bzw	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CCNU	Lomustin
CCT	Craniale Computertomographie
CHE	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
EEG	Elektroenzephalogramm
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EOP	Erst-Operation
EORTC	European Organisation for Research on Treatment of Cancer
FLIC	Functional Living Index of Cancer
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICRU	International Commission on Radiological Units and Measurements
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
KHK	Koronare Herz Krankheit
LOH	Loss of Heterozygosity
MRT	Magnetresonanztomographie
NOA	Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft
NYHA	New York Heart Association
ROP	Rezidiv-Operation
RT und STT	Strahlentherapie
TGF	Transforming growth factor
TAA	Tumor-assoziiertes Antigen
TER	Teilresektion
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
VP-Shunt	Ventrikulo-peritonealer Shunt
WBE	weiterführende Behandlung
WHO	World Health Organisation
QLQ	Quality of life Questionnaire Core
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **10. Danksagung**

Ich danke Frau Prof. Dr. Anna-Elisabeth Trappe, sowie Herrn Dr. Ruprecht Jaeger für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines Medizinstudiums mit voller Kraft unterstützten.

## **11. Lebenslauf**

### **Persönliche Information :**

**Geburtsdatum:** 22.06.1979

**Geburtsort:** München

**Familienstand:** ledig

### **Schullaufbahn :**

<b>1985 – 1989</b>	Volksschule Titting
<b>1989 – 1996</b>	Willibalds-Gymnasium Eichstätt
<b>1996 – 2000</b>	Jugenddorf - Christophorusschule Schönau am Königssee
<b>Juli 2000</b>	Abitur

### **Hochschulstudium :**

<b>2001 – 2003</b>	Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Ludwig- Maximilians-Universität München (LMU) Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
<b>März 2003</b>	Wechsel zur Medizinischen Fakultät der Technischen
<b>2003 - 2007</b>	Universität München
<b>Juni 2007</b>	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Note: 2,5

### **Famulaturen ( je 30 Tage ) :**

<b>2003</b>	Allgemeinmedizin	Praxis Buchauer Titting
<b>2004</b>	Chirurgie	Städtisches Krankenhaus München - Harlaching
<b>2005</b>	HNO	Städtisches Krankenhaus München - Schwabing
<b>2005</b>	Allgemeinmedizin	Praxis Buchauer Titting

### Praktisches Jahr:

02/2006 – 06/2006	Innere Medizin am Regionalkrankenhaus Bozen / Italien Südtirol
06/2006 - 09/2006	Anästhesie am Klinikum rechts der Isar
09/2006 – 01/2007	Chirurgie am städtischen Klinikum München - Bogenhausen

### Sonstige Tätigkeiten :

2000 –2 001	Mitarbeiter einer Werbeagentur
02/2004-04/2004	Mitarbeiter im Kurs der makroskopischen Anatomie (LMU)
08/2003 und 08/2004	Ehrenamtliche Tätigkeit als Betreuer in Kinder-Feriengruppen (Kreisjugendring München-Land)
10/2005 – 12/2005	Telefonberatung von Patienten bei der Firma Arztpartner Almeda

### Derzeitige Beschäftigung (seit 15. Sept. 2007)

Assistenzarzt in der Kreisklinik Burghausen  
(Medizinische Klinik II)