

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Steiger

**Evaluation therapieassoziierter Lebensqualität
von Patienten mit primärem und rezidivierendem Glioblastom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Julia Steinmann
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Sabel

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Pollok

I Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste bösartige Tumor des zentralen Nervensystems und ist bis heute mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung verbunden. Für die betroffenen Patienten steht neben der reinen Verlängerung der Überlebenszeit die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Diese wird im klinischen Alltag und in Studien anhand unterschiedlicher Parameter beurteilt, deren systematische Erfassung im Krankheitsverlauf bis heute unbefriedigend ist. Zudem gibt es verschiedene Faktoren, die die Lebensqualität potentiell beeinflussen können. Von besonderem Interesse ist angesichts des demographischen Wandels mit Zunahme der älteren Bevölkerung der Einfluss des Alters. Zu den anderen Faktoren gehören der Resektionsstatus, die Tumorumlage und die Operationsart.

In dieser Arbeit wurden nun zu insgesamt sechs verschiedenen Zeitpunkten der *Karnofsky performance status* (KPS) und *National Institutes of Health stroke scale* (NIHSS) als „objektive“ Kriterien durch den Arzt sowie die Daten aus den *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) Lebensqualitätsfragebögen als „subjektive“ Einschätzung durch den Patienten erfasst. Die Zeitpunkte waren jeweils für die Primärdiagnose und das erste Rezidiv präoperativ, postoperativ und drei Monate postoperativ. Die Ergebnisse wurden sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für die anhand der möglichen Einflussfaktoren jeweils dichotom aufgeteilten Substichproben berechnet.

Es konnte insgesamt 150 Patienten eingeschlossen werden. Sowohl für den NIHSS als auch für den KPS zeigen sich Ergebnisse auf relativ gutem Niveau mit einer geringen Zunahme des medianen NIHSS und einer Abnahme des KPS im Verlauf. Für die Gesamtstichprobe ist die hirntumorspezifische Symptomlast nach der Operation nicht signifikant erhöht. Nach kombinierter Radiochemotherapie kommt es zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer Zunahme von Müdigkeit. Herkömmliche Probleme mit Chemotherapie wie z.B. Übelkeit sind nur gering vorhanden. Tendenziell kommt es zu einer Abnahme der Lebensqualität beim Rezidiv mit Zunahme der Symptome und Abnahme der Funktionen. Die Ergebnisse der Kategorien zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität, des allgemeinen Gesundheitszustandes und der emotionalen Funktion zeigen eine deutliche Einschränkung ohne große Schwankungen im Verlauf. Eine mäßige Anzahl von Kategorien aus den EORTC Fragebögen korrelieren mit NIHSS und KPS signifikant und dabei in Abhängigkeit vom Zeitpunkt im Therapieverlauf. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen der älteren und der jüngeren Stichprobe. Insbesondere auch die Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes ist tendenziell gleich. Total resezierte Patienten geben ein höheres Ausmaß an Sprach- und Sehstörungen an, jedoch insgesamt keine schlechtere allgemeine Lebensqualität. Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren und wach operierte Patienten geben auch subjektiv mehr hirntumorspezifische Symptome an. Es gibt keinen Hinweis auf eine schlechtere Lebensqualität durch eine aggressive Resektion. Die kombinierte Radiochemotherapie ist mit einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden und die Patienten sollten hierauf gezielt hingewiesen werden. Bei von Beginn an deutlich eingeschränkter emotionaler Funktion sowie herabgesetzter allgemeiner Lebensqualität ist zumindest das Angebot einer psychoonkologischen Betreuung unerlässlich. Der KPS und der NIHSS sind nicht ausreichend, um das multidimensionale Konzept der Lebensqualität zu erfassen. Ältere Patienten > 65 Jahre in einem guten klinischen Zustand können gemessen anhand der Lebensqualität in der Primärsituation genauso wie die Jüngeren mit der Standardtherapie mit Operation und adjuvanter Therapie nach Stupp behandelt werden. Von der Tumorumlage und damit auch Operationsart können nicht per se Rückschlüsse auf die Lebensqualität gezogen werden. Therapieentscheidungen müssen individuell und in enger Absprache mit den Patienten getroffen werden.

Summary

Glioblastoma multiforme is the most common malignant brain tumor. It still has a very poor prognosis. Except for purely prolonging overall survival for patients with GBM, preservation of quality of life is essential. In clinical practice and studies quality of life is evaluated with various parameters. Their systematic assessment remains unsatisfying. There are different potential influencing factors on quality of life. Due to demographic changes with a raising proportion of older people the influence of patient's age is of special interest. Other potential factors are the extent of resection, the location of the tumor and the operation technique. In this study we evaluated the *Karnofsky performance status* (KPS) and *National Institutes of Health stroke scale* (NIHSS) as „objective“ criteria determined by doctors and the data of the *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) quality of life questionnaires as „subjective“ assessment of patients. For each the primary diagnosis and the first recurrence they were evaluated preoperatively, postoperatively and 3 months postoperatively. The results were analysed for the whole sample and for sub-samples, which were dichotomic divided by means of the different influencing factors.

150 patients were included in this study. Results for the NIHSS and the KPS are on a relatively high level with small increase of the median NIHSS and decrease of the median KPS over time. There is no significant increase in brain tumor specific symptoms after operation for the whole sample. After combined radiochemotherapy there is a deterioration of physical function and increase of fatigue. Common problems associated with chemotherapy like nausea are rather rare. There is a trend of decrease in QoL at first recurrence as well as increase in symptoms and deterioration of functions. Results of overall Quality of life, common health status and emotional functions show clear reduction without relevant deviation over time. Depending on the point in time a moderate number of categories of the EORTC questionnaires correlate significantly with NIHSS. There are no significant differences between the older and the younger sample. Especially evaluation of overall quality of life and global health status is by trend the same. Patients with complete resection of their tumor have more communication deficits and visual disorders, but overall quality of life is not worse. Patients with eloquent located tumors and patients who underwent awake surgery declared more brain tumor specific symptoms in the questionnaires.

There are no signs of reduced quality of life after aggressive tumor resection. Combined radiochemotherapy is connected with limitations in physical functioning. This needs to be pointed out at patients specifically before they start therapy. As there is a clear reduction in emotional functioning and overall quality of life from the very first beginning it is obligate to at least offer psychooncological support. Evaluation of KPS and NIHSS is not enough to cover the multidimensional concept of quality of life. Assessed by quality of life older patients > 65 years in a good clinical condition can be treated the same as the younger sample at primary diagnosis. Conclusions on quality of life of patients can't be drawn per se from tumor location and operation technique. Therapy options and decisions have to be made individually and together with the patient.

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALA	Aminolävulinsäure
ATRX	<i>Adenosintriphosphat-dependent-Helicase</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GBM	Glioblastoma multiforme
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
IDH	Isocitratdehydrogenase
KM	Kontrastmittel
KPS	<i>Karnofsky performance status</i>
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	<i>National Institutes of Health stroke scale</i>
OAS	<i>overall survival</i>
PFS	<i>progression free survival</i>
PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
QoL	<i>Quality of Life</i>
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TP53	Tumor Protein p53
WHO	<i>World Health Organisation</i>
3M	drei Monate

III Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das Glioblastoma multiforme	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Klinik	2
1.1.3. Diagnostik	3
1.1.4. Therapie	3
1.2. Lebensqualität	6
1.2.1. Definition und Bedeutung	6
1.2.2. Messen von gesundheitsbezogener Lebensqualität	7
1.2.3. Erhebung und Interpretation von Daten zur HRQoL bei Patienten mit Hirntumoren	8
1.2.4. HRQoL von Patienten mit Glioblastom	9
2. Ziele der Arbeit	12
3. Material und Methoden	13
3.1. Allgemeines und Einschlusskriterien	13
3.2. Stichprobe	13
3.3. NIHSS und KPS	14
3.4. EORTC QLQ-C30 und EORT QLQ-BN20 Fragebögen	16
3.4.1. Aufbau des Fragebogens	16
3.4.2. Anzahl der ausgewerteten Fragebögen	18
3.5. Statistik	20
4. Ergebnisse	21
4.1. NIHSS und KPS	21
4.1.1. NIHSS und KPS der gesamten Stichprobe	21
4.1.2. NIHSS und KPS unterteilt für die Substichproben	23
4.2. EORT QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebögen	26
4.2.1. Ergebnisse EORT QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebögen für die gesamte Stichprobe	26
4.2.1.1. EORTC QLQ-C30 – Funktionen	26
4.2.1.2. EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand und allgemeine Lebensqualität	29
4.2.1.3. EORTC QLQ-C30 – Symptome	30
4.2.1.4. EORTC QLQ-BN20	32
4.2.2. Ergebnisse EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Frageböge unterteilt für die Substichproben	34
4.3. Korrelation zwischen NIHSS und KPS und den Ergebnissen aus den QoL Fragebögen	39
4.4. Patientenbeispiele	43

5. Diskussion	44
5.1. Einschränkungen	44
5.2. NIHSS, KPS, EORTC QLQ-C30 und QLQ-BN20	44
5.3. KPS und NIHSS als objektives Maß zur Einschätzung der Lebensqualität	48
5.4. Alter und HRQoL	50
5.5. Resektionsstatus, Tumorlage, Operationsart und HRQoL	52
6. Schlussfolgerungen	54
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	55
8. Anhang	61
8.1. NIHSS	61
8.2. QOL Fragebögen	62
8.3. Ergebnisse QoL Kategorien	65

1. Einleitung

„*Glioblastoma multiforme: a devastating diagnosis*“, so lautet der Titel eines im Oktober 2016 veröffentlichten Fallberichts zweier Ärzte, welcher die Geschichte ihres eigenen Vaters von der Diagnose bis zum Tod beschreibt (Evans and Evans 2016). Mit einer immer noch sehr stark eingeschränkten medianen Lebenserwartung unter der für die Primärdiagnose seit 2005 bestehenden Standardtherapie bleibt das Glioblastoma multiforme (GBM) eine „Schreckensdiagnose“ (Stupp, Mason et al. 2005). Gerade in so einer Situation steht neben der tatsächlichen Verlängerung der Überlebenszeit die Erhaltung der Lebensqualität im Mittelpunkt. In der vorliegenden Arbeit soll genau diese, nämlich die Lebensqualität von Patienten mit primärem und rezidivierendem Glioblastom untersucht werden

1.1. Das Glioblastoma multiforme

1.1.1. Definition

Das GBM ist mit einer Inzidenz von 3,2/100.000 der häufigste bösartige Tumor des zentralen Nervensystems. Es gehört zu den Gliomen, einer Untergruppe der hirneigenen Tumore, die von den Stützzellen des Hirngewebes ausgehen (Ostrom, Gittleman et al. 2015). Mit 54% ist das GBM das häufigste Gliom (Thakkar, Dolecek et al. 2014). Es sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen und das mediane Alter bei Diagnose beträgt 64 Jahre (Wen and Kesari 2008). Bis vor kurzem galt die 2007 veröffentlichte 4. Ausgabe der WHO Klassifikation für die Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Einteilung erfolgte ausschließlich nach histologischen Aspekten (Louis, Ohgaki et al. 2007). In der neuen überarbeiteten Version der 4. Ausgabe (Abbildung 1) werden nun zusätzlich molekulare Befunde berücksichtigt (Louis, Perry et al. 2016).

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
Epithelioid glioblastoma	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Embryonal tumours	
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
		Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*

Abb. 1: Die neue WHO Klassifikation für Gliome im roten Kasten (modifiziert nach Louis, Perry et al. 2016)

Das GBM wird als WHO Grad IV eingestuft. Die Graduierung erfolgt anhand verschiedener histologischer Kriterien, nämlich dem Vorhandensein von Zell-/Kernatypen, erhöhten Mitoseraten, mikrovaskulären Gefäßproliferationen und Nekrosen. Für die Diagnose eines GBM müssen alle Kriterien erfüllt sein (Louis, Ohgaki et al. 2007). Histologisch gesehen ist das GBM ein diffus infiltrierender sowie zellreicher anaplastischer Tumor. Dieser besteht aus undifferenzierten und pleomorphen astrozytären Tumorzellen. Makroskopisch zeigt sich eine heterogene Schnittfläche mit soliden Tumoranteilen, Einblutungen und Nekrosen (Tolnay 2002). Bei den in der aktuellen Version der WHO Klassifikation für die Tumoren des zentralen Nervensystems berücksichtigten molekularen Biomarkern handelt es sich in erster Linie um Mutationen in den Genen für Isocitratdehydrogenase 1 oder 2 (IDH 1, IDH 2), die 1p/19q Kodeletion, Mutationen im TERT *Promoter* und Mutationen in den Genen ATRX und TP53. Bei histologischer Diagnose Glioblastom unterscheidet man zwischen IDH-mutierten versus IDH-Wildtyp Glioblastomen. Die anderen molekularen Marker sind für die weitere Differenzierung der übrigen Gliome von Bedeutung (Louis, Perry et al. 2016). Bezüglich der Entstehung von Glioblastomen unterscheidet man auf der Basis von biologischen und genetischen Unterschieden primäre Glioblastome von sekundären Glioblastomen. Das primäre Glioblastom entsteht über genetische Veränderungen direkt aus differenzierten Astrozyten oder neuro-epithelialen Vorläuferzellen. Das sekundäre Glioblastom entsteht über eine Malignisierung aus niedriggradigen Gliomen bzw. WHO Grad III Gliomen (Wen and Kesari 2008). Das primäre Glioblastom weist in den meisten Fällen einen IDH-Wildtyp und das sekundäre Glioblastom eine IDH-Mutation auf (Louis, Perry et al. 2016). Das primäre Glioblastom ist mit 90% deutlich häufiger und betrifft im Vergleich zum sekundären GBM bevorzugt die ältere Stichprobe. Zudem hat das primäre GBM auch unter maximaler Therapie eine schlechtere Prognose. Als histologische Sonderformen treten beim IDH-Wildtyp GBM das Riesenzellglioblastom, das epitheloide Glioblastom und das Gliosarkom auf (Louis, Perry et al. 2016).

1.1.2. Klinik

Das GBM ist in den allermeisten Fällen in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären lokalisiert. In seltenen Fällen treten Glioblastome aber auch infratentoriell oder spinal auf. Klinisch manifestiert sich das GBM in den meisten Fällen über fokale oder generalisierte Krampfanfälle und/oder fokale neurologische Defizite sowie Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks. Die Krampfanfälle sind meistens fokale, können aber auch sekundär generalisieren oder primär generalisiert auftreten. Typische fokale neurologische Manifestationen des Glioblastoms sind eine Hemiparese, Aphasie sowie Sehstörungen. Die Symptome treten klassischerweise subakut auf und weisen einen progredienten Verlauf auf. Je nach Tumorlage können sich Glioblastome auch durch psychische Veränderungen wie z.B. Persönlichkeitsveränderungen oder Konzentrationsschwächen klinisch bemerkbar machen. Zu den Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzminderung. Kopfschmerzen treten als unspezifisches Symptom bei 50% aller Patienten mit Glioblastom auf und können sowohl diffus als auch unilateral sein (Saul A. Frankel and William J. German 1958, DeAngelis 2001, Wen and Kesari 2008, Omuro and DeAngelis 2013).

1.1.3. Diagnostik

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung gibt die Computertomographie bereits erste Hinweise auf das Vorliegen eines Glioms. Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel stellt jedoch den Goldstandard zur Diagnostik von Glioblastomen dar. Die endgültige Diagnose GBM kann dennoch erst durch die neuropathologische Aufarbeitung von mittels Biopsie oder offener Resektion gewonnenem Material gestellt werden. Im MRT stellt sich das Glioblastom typischerweise als heterogene ringförmig oder girlandenartig kontrastmittelaufnehmende Läsion mit zentraler Nekrose und perifokalem Ödem dar (Abbildung 2). Daneben gibt es noch neuere bildgebende Verfahren, welche sowohl für die Therapieplanung und das *Monitoring* von Therapieerfolgen als auch für differenzialdiagnostische Überlegungen von Bedeutung sind. Das funktionelle MRT kann helfen, eloquente Hirnareale zu identifizieren, und somit zur Planung der operativen Therapie zum Einsatz kommen. Zusätzlich gibt es weitere spezielle MRT Verfahren zur Messung von Gefäßpermeabilität und cerebraler Perfusion, welche als *Monitoring* von Therapieerfolgen hilfreich sein können. Als Hilfe zur Differenzierung zwischen *high* und *low grade* Gliomen sowie zwischen Tumorrezidiv, Pseudoprogression und Strahlennekrose können die Protonen-MR-Spektroskopie und die Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt werden. Im ersten Monat nach abgeschlossener Radiochemotherapie zeigt sich in bis zu 40% der Fälle eine zunehmende Kontrastmittelanreicherung, welche aber nur in circa 50% der Fälle ein Tumorrezidiv bzw. eine Tumorprogression darstellt. (DeAngelis 2001, Cha 2006, Wen and Kesari 2008, Clarke and Chang 2012)

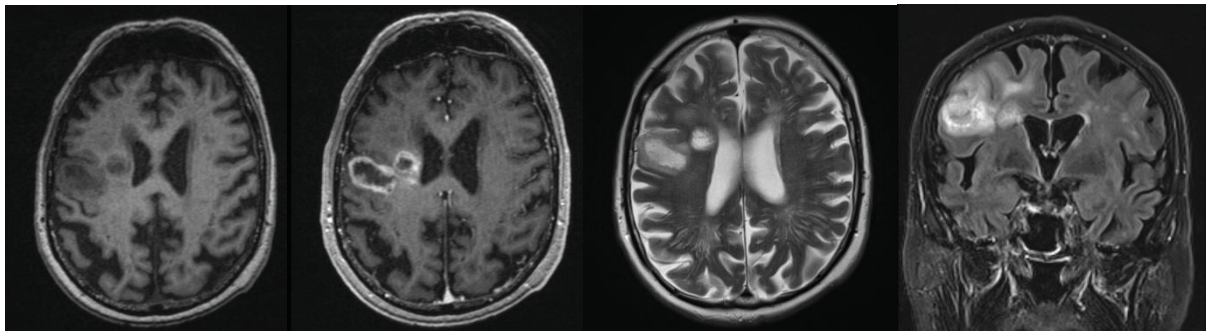


Abb. 2: MRT-Morphologie des GBM in den Sequenzen T1, T1+KM, T2 und FLAIR (von links)
(Universitätsklinikum Düsseldorf)

1.1.4. Therapie

Die Therapie von Glioblastomen umfasst im Wesentlichen die chirurgische Resektion, die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Zudem kommen zur Symptomkontrolle sowie als zielgerichtete molekulare Therapie weitere medikamentöse Therapien zum Einsatz.

Der Goldstandard bei **Primärdiagnose** GBM ist eine möglichst komplette fluoreszenzgestützte mikrochirurgische Resektion des Tumors gefolgt von einer kombinierten Radio-/Chemotherapie. (Wen and Kesari 2008). Die Schwierigkeit bei der Resektion von Glioblastomen ist es, gerade im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität, eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors zu erreichen, ohne dem Patienten bleibende neurologische Defizite zuzufügen bzw. vorbestehende Defizite zu verschlechtern. Wenige Stunden vor der Operation wird den Patienten gewichtsadaptiert 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) oral verabreicht. 5-ALA ist ein Zwischenprodukt in der Häm-Synthese, welches in fluoreszierende Porphyrine umgewandelt wird und in Glioblastomzellen akkumuliert. Auf diese Weise kann das Tumorgewebe intraoperativ unter Blaulicht dargestellt werden und damit eine höhere Rate an radiologischen Komplettresektionen erreicht werden. (Stummer, Pichlmeier et al.

2006). Es konnte gezeigt werden, dass dies wiederum mit einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben einhergeht (Stummer, Reulen et al. 2008). Für ein zielgenaues Auffinden des Tumors, zur Resektionskontrolle sowie zur Darstellung der Lagebeziehungen des Tumors können die Neuronavigation und die intraoperative Sonographie verwendet werden. Zudem können bei der Neuronavigation präoperativ erhobene Daten zur Funktionalität des umliegenden und infiltrierten Hirngewebes sowie die Stoffwechselaktivität des Tumors integriert werden. Bei eloquent gelegenen Tumoren kann die Sicherheit der Operation im Hinblick auf neurologische Defizite zudem sowohl durch das intraoperative Neuromonitoring, als auch insbesondere zur Überwachung der Sprache durch die Durchführung der Operation im Rahmen eines Wacheingriffs deutlich erhöht werden. Dies ist ein wesentlicher Faktor zur Erhaltung der postoperativen Lebensqualität. (De Witt Hamer, Robles et al. 2012).

An die chirurgische Resektion schließt sich bei erstdiagnostizierten Glioblastomen eine kombinierte Radiochemotherapie (Stupp Schema) an (Stupp, Mason et al. 2005). Diese setzt sich zusammen aus einer sechswöchigen fraktionierten Radiotherapie bis 60 Gray mit konkomittierender oraler Gabe des alkylierenden Chemotherapeutikums Temozolomid, gefolgt von einer sechsmonatigen adjuvanten Chemotherapie ebenfalls mit Temozolomid. (Abbildung 3). Mit diesem Schema konnte im Vergleich zur herkömmlichen alleinigen Radiotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden. (Stupp, Mason et al. 2005)

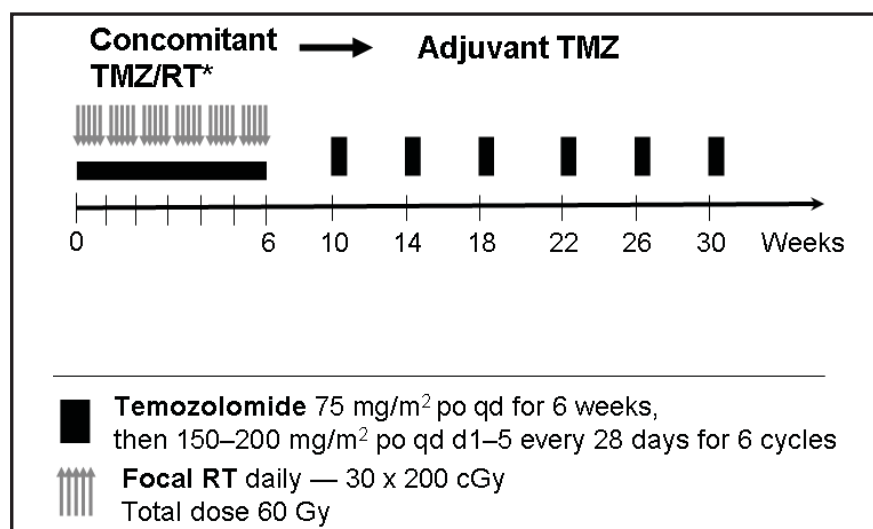


Abb. 3: Therapieschema bei Erstdiagnose GBM
(Gilbert and Armstrong 2007)

Für die ältere Stichprobe ≥ 65 Jahre galt lange die alleinige Radiotherapie als adjuvanter Therapiestandard nach erfolgter Operation oder Biopsie. Wick et al. konnten zeigen, dass die alleinige Chemotherapie nach dem „one week on, one week off“ Schema mit einer reduzierten Dosis von 100 mg/m² der alleinigen Radiotherapie nicht unterlegen ist. Zur Bestimmung, in welchem Ausmaß die Patienten auf die Chemotherapie ansprechen werden, dient der Methylierungsstatus des MGMT *Promoters* als prädiktiver, prognostischer Marker. (Wick, Platten et al. 2012). MGMT ist die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, ein DNA Reparaturenzym, welches Alkylgruppen an der O6 Position von Guanin entfernt. Durch die Methylierung des zugehörigen *Promoters* des MGMT Gens kommt es zu einer verminderten Genexpression und folglich reduzierten Reparaturprozessen. Hegi et al. konnten zeigen, dass die Chemotherapie mit dem Alkylanz Temozolomid bei Patienten mit methyliertem MGMT *Promoter* mit einem verbesserten *outcome* assoziiert ist. (Hegi, Diserens et al. 2005). Bei älteren Patienten mit methyliertem MGMT *Promoter* ist auch die Durchführung einer

kombinierten Radiochemotherapie zu diskutieren (Laperriere, Weller et al. 2013). Ein relativ neuer Therapieansatz sind die *tumor treating fields*. Dies sind elektrische Wechselfelder, welche zielgerichtet auf die Mitose der Glioblastomzellen einwirken. Bei zusätzlicher Anwendung während der intermittierenden Phase der medikamentösen Therapie mit Temozolomid konnte ein signifikant verlängertes *progression free and overall survival* erreicht werden (Stupp, Taillibert et al. 2015).

Für die Therapie des **Rezidivs** gibt es kein in diesem Ausmaß standardisiertes Vorgehen, das Regime wird weiterhin individuell abgestimmt und orientiert sich an der vorangehenden Therapie. In einer großen multizentrischen Studie konnten Ringel et al. zeigen, dass eine erneute operative Resektion bei Tumorrezdiv/-progression bei gleichzeitig akzeptabler Komplikationsrate zu einem erhöhten Gesamtüberleben beiträgt (Ringel, Pape et al. 2016). Als adjuvante Therapien kommen eine erneute bzw. Fortführung der Chemotherapie, zielgerichtete molekulare Therapien sowie eine Rebestrahlung in Frage. Als Chemotherapeutika werden Temozolomid in standardmäßiger oder intensivierter Dosis sowie Nitrosoharnstoffe wie Lomustin verwendet (Perry, Rizek et al. 2008, Weller, van den Bent et al. 2014). Bei der zielgerichteten molekularen Therapie handelt es sich in erster Linie um den monoklonalen Antikörper Bevacizumab, der den Wachstumsfaktor VEGF bindet und somit die Angiogenese hemmt. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bei hoher Rate an radiologischer Antwort sowie Reduktion der Symptomlast kommt eine Therapie mit dem Antikörper jedoch auch außerhalb von klinischen Studien als *rescue* Strategie zum Einsatz (Friedman, Prados et al. 2009, Taal, Oosterkamp et al. 2014). Die Rolle der Rebestrahlung ist aktuell nicht vollständig geklärt, wobei es Hinweise auf mit Reoperation und Chemotherapie vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der *Outcomeparameter* gibt (Amelio and Amichetti 2012). Auch beim Rezidiv kann die Therapie mit *tumor treating fields* nach Ausschöpfung der anderen Optionen angewendet werden (Kesari and Ram 2017).

Sowohl in der **Primärsituation als auch beim Rezidiv** kommen zur Symptomkontrolle Corticosteroide zur Behandlung des perifokalen Ödems sowie Antiepileptika bei bestehendem fokalem und generalisiertem Krampfleiden zum Einsatz (Weller, van den Bent et al. 2014). Als lokales Chemotherapeutikum können neben der systemischen Anwendung der alkylierenden Substanzen Carmustin-Implantate während der Operation in die Resektionshöhle eingebracht werden. Hierfür gibt es jedoch auf Grund einer bisher nicht nachgewiesenen signifikanten Verbesserung der *Outcomeparameter* kein standardisiertes Vorgehen (Xing, Shao et al. 2015).

1.2. Lebensqualität

„Add life to years, not years to life“ – Lebenszeit als temporärer Begriff im Sinne des reinen Erhalts der biologischen Lebensfunktionen ist nicht das alleinige Maß der Dinge bei der Bewertung von Therapieansätzen. Auch die erzielbare Lebensqualität der Patienten ist zu beachten. Die zu erwartende verbleibende Lebenszeit und die Lebensqualität werden allerdings individuell sehr unterschiedlich bewertet und sind einer einfachen mathematischen Abwägung daher grundsätzlich nicht zugänglich. Um dennoch eine wissenschaftlich begründete Basis für die Auswahl und Evaluierung von Therapieansätzen zu erhalten, ist es notwendig, die Lebensqualität der Betroffenen im Kontext ihres Krankheits- und Behandlungsverlaufs gezielt zu erheben und die Ergebnisse statistisch zu bewerten.

Hierzu ist im Folgenden zunächst der Begriff der Lebensqualität zu definieren und abzugrenzen. Anschließend wird aufgezeigt welche Messmethoden angewendet werden können und auf die Besonderheit von Patienten mit der Diagnose Glioblastom eingegangen. Zuletzt wird ein Überblick über die für die vorliegende Arbeit relevante Literatur gegeben.

1.2.1. Definition und Bedeutung

Die Lebensqualität hat in den letzten Jahren in der medizinischen Forschung neben üblichen Endpunkten wie *overall survival* oder *progression free survival* immer mehr an Bedeutung gewonnen. Ursächlich hierfür ist in erster Linie die Möglichkeit durch medizinische Fortschritte Überleben zu verlängern. Dabei stellt sich automatisch die Frage, welche Qualität der gewonnen Lebenszeit gegeben wird (Karimi and Brazier 2016). Gemäß WHO ist Lebensqualität „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“. Diese Definition macht deutlich: Lebensqualität per se ist kein auf den Bereich der Medizin beschränkter Begriff, sondern findet sich in seinen unterschiedlichen Facetten auch im Bereich der Philosophie, Soziologie, Ökonomie und Psychologie wieder (Radoschewski 2000). Zur Differenzierung wurde in der Medizin vor circa 35 Jahren im angloamerikanischen Raum das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) entwickelt (Kohlmann 2000). Im Kontext mit diesen beiden Begriffen, nämlich Lebensqualität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird in der Literatur auch der Begriff des Gesundheitszustandes genannt. Diese drei Begriffe werden häufig nicht richtig voneinander abgegrenzt bzw. synonym verwendet. Für alle drei Begriffe finden sich in der Literatur keine einheitlichen Definitionen. Für die Lebensqualität wurde bereits die Definition der WHO genannt. Eine mögliche Definition für gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die „vom Befragten ausgehende Beurteilung von Befinden und Funktionsfähigkeit in psychischen, physischen, sozialen und emotionalen Lebensbereichen“ (Bullinger 1996). Als weiteren Ansatz gibt es denjenigen, der als Abgrenzung zur Lebensqualität nur die Aspekte einschließt, welche direkt Teil von Gesundheit sind. Dabei werden zum Beispiel ökonomische oder politische Umstände ausgeschlossen (Torrance 1987). Ein anderer Ansatz schließt alle Faktoren von subjektivem Wohlbefinden ein, welche mit Krankheit und Therapie in Verbindung stehen bzw. von dieser beeinflusst werden (Ebrahim 1995). Bei den verschiedenen Definitionen des Gesundheitszustandes bzw. von Gesundheit spielt die der WHO eine entscheidende Rolle. Gesundheit ist demnach „ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ (WHO 1946). Die Differenzierung zwischen Lebensqualität und Gesundheitszustand ist eindeutig. Sicherlich stellt der Gesundheitszustand einen wichtigen Teilaspekt von Lebensqualität dar, ist jedoch nicht hinreichend um das multidimensionale Konzept dieser voll-

ständig zu erfassen (Radoschewski 2000). Gemäß der Volksweisheit „Gesundheit ist zwar nicht alles, aber ohne Gesundheit ist alles nichts“ wird der Gesundheitszustand in unterschiedlichem Maße als Bestandteil von Lebensqualität wahrgenommen. Vor allem bei Gesunden hat Gesundheit keine Priorität und keinen Selbstwert (Radoschewski 2000). Eine allgemein gültige und klar definierte Unterscheidung der HRQoL zum einen von der Lebensqualität und zum anderen vom Gesundheitszustand bleibt problematisch. Wenn man HRQoL zum Beispiel nach Ebrahim definiert, bleibt eine Abgrenzung zur Lebensqualität fraglich, denn welcher Teilaspekt von dieser bleibt von Krankheit und Therapie schon komplett unbeeinflusst. Nimmt man dahingegen die wesentlichen Aspekte der Definition von HRQoL nach Torrance und vergleicht diese mit der Definition von Gesundheit der WHO stellt sich die Frage, ob HRQoL nicht einfach eine Möglichkeit darstellt, den Gesundheitszustand zu messen. Eine genaue Abgrenzung bleibt folglich schwierig und die Begriffe werden in der Literatur uneinheitlich verwendet (Karimi and Brazier 2016).

1.2.2. Messen von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Bis heute gibt es keinen Goldstandard zur Messung von HRQoL (Dirven, Reijneveld et al. 2014). Dies wird, solange es keine einheitliche Definition für HRQoL gibt, auch nicht möglich sein. „Die verwendete Messmethode definiert, was jeweils unter Lebensqualität zu verstehen ist“ (Radoschewski 2000, S.171) Für die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit Krebserkrankungen und speziell für Patienten mit Hirntumoren finden auch die in dieser Arbeit verwendeten Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) große Anwendung (Dirven, Reijneveld et al. 2014). Der NIHSS und KPS gelten zwar nicht in dem Sinne als Messinstrumente für die HRQoL, aber in der Praxis wird vor allem der KPS häufig genutzt, um den Patienten klinisch zu evaluieren sowie Therapieansätze zu bewerten und dabei indirekt auch als Maß zur Lebensqualität genutzt. Grundsätzlich werden generische Maße von krankheitsspezifischen Maßen unterschieden (Radoschewski 2000). Für deren praktische Anwendung ist das Modell zu den unterschiedlichen Levels, auf denen Entscheidungen in der Medizin getroffen werden, hilfreich. Dabei handelt es sich um das Micro-, Meso- und Macrolevel. Auf dem Micro Level geht es um das einzelne Individuum, auf dem Meso Level um eine definierte Gruppe von Patienten mit einer bestimmten Gemeinsamkeit wie z.B. der Diagnose Glioblastom und auf dem Macro Level um ganze Stichproben über demographische und kulturelle Subgruppen sowie krankheitsspezifische Gemeinsamkeiten hinaus (Osoba 2002). Die generischen Maße werden auf dem Macro Level angewendet und stellen summarisch eine Auswahl von Konzepten zur Lebensqualität dar. Die krankheitsspezifischen Maße werden auf dem Micro und Meso Level angewendet und richten sich spezifisch auf einzelne Konzepte und Zustände aus. Die beiden Formen schließen sich natürlich nicht gegenseitig aus und können/sollen gemeinsam angewendet werden. Ein Grundproblem bei der Messung von Lebensqualität bleibt ihr multidimensionales Konzept. Dies macht es erforderlich, Lebensqualität in verschiedenen Kategorien zu bewerten, um damit allen Dimensionen in ihrer individuellen Gewichtung gerecht zu werden. Fast alle Instrumente zur Messung von HRQoL beruhen auf einem Grundmuster von Dimensionen, die dann unterschiedliche Subdimensionen und Schwerpunkte enthalten. Diese Dimensionen sind die physische, psychische, soziale sowie die allgemeine Gesundheitsperzeption. Einige Instrumente enthalten eine eigenständige Rollendimension oder auch die Lebensdauer als eine gesonderte Konzeptkategorie (Radoschewski 2000). Eine wesentliche Möglichkeit, die Messung von Lebensqualität in das Gesamtkonzept der Beurteilung von Funktionalität und Gesundheit einzuordnen beruht auf der *World Health Organisation International Classification of Functioning, Disability and Health*. Dabei gibt es für die Be-

schreibung der Schwere der Behinderung drei Abstufungen. *Impairment*, *activity limitations* und *participation restrictions*. Beispielhaft für einen Glioblastompatienten würde dies bedeuten, dass der Betroffene durch den Tumor an einer Hemiparese leidet (*impairment*), welche ihn daran hindert die Treppen zur Wohnung zu bewältigen (*activity limitations*) und deshalb keine selbständigen Erledigungen oder Verabredungen außerhalb des Hauses möglich sind (*participation restrictions*). Die letzte Ebene, nämlich die der *participation restrictions* findet sich typischerweise in Messinstrumenten zur Lebensqualität wieder (Dirven, Reijneveld et al. 2014). Zusammenfassend gibt es folglich noch kein komplett einheitliches Konzept HRQoL zu messen. Bereits vorhandene Messinstrumente müssen kritisch hinterfragt und die bereits diskutierten Aspekte bei der Interpretation berücksichtigt werden.

1.2.3. Erhebung und Interpretation von Daten zur HRQoL bei Patienten mit Hirntumoren

Bei der Erhebung und Interpretation von Daten zur HRQoL gilt es, einige Punkte kritisch im Auge zu behalten. Wesentliche Qualitätskriterien für die Aussagekraft der Ergebnisse statistischer Auswertungen zur HRQoL sind der Umfang und die Vollständigkeit der Daten. Neben administrativen Schwierigkeiten sind weitere Ursachen für Datenlücken ein schlechter Gesundheitszustand der Patienten sowie nicht vorhandene *compliance* beim Ausfüllen von Fragebögen. Letzteres betrifft häufiger gerade die Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand. Daraus resultiert eine Selektion der Patienten und damit eine möglicherweise nicht mehr gegebene Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtstichprobe (Walker, Brown et al. 2003). In einer hierzu durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie mit HRQoL Daten wird genau dies, nämlich eine relativ hohe Anzahl an fehlenden Daten, welche tendenziell die Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand betrifft, deutlich (Taphoorn, Stupp et al. 2005). Bezüglich des Ausfüllens von Fragebögen ist zudem zu beachten, inwieweit dies zuverlässig von den Patienten selbst durchgeführt wird. Ein weiteres Problem bei der Interpretation von Daten aus Studien zur HRQoL bei Hirntumorpatienten ist der kaum auseinander zu haltende Einfluss von der Erkrankung selbst bzw. Fortschreiten von dieser versus Therapie bzw. Nebenwirkungen von Therapien auf die Lebensqualität (Taphoorn, Sizoo et al. 2010). Viele der Patienten mit Hirntumoren leiden an einer zunehmenden kognitiven Dysfunktion. Dies wiederum kann die eigene Wahrnehmung der Lebensqualität beeinflussen und führt tendenziell zu ihrer Überschätzung (Brown, Decker et al. 2008). Für die Einschätzung der Lebensqualität als rein subjektives Konzept ist dies jedoch nicht von Bedeutung. Trotzdem wird es in der Literatur immer wieder erwähnt. Für die Interpretation der *Quality of Life* Daten im zeitlichen Verlauf ist die Frage, welche Veränderung in den Ergebnissen des Messinstrumentes für den Patienten auch klinisch relevant ist. Dazu gibt es zu den EORTC Fragebögen im Wesentlichen eine große Studie von Osoba et al., welche durch den Vergleich mit einem parallel ausgefüllten Fragebogen zur subjektiven Signifikanz folgende Ergebnisse lieferte. Eine Veränderung in den Ergebnissen der Lebensqualitätsfragebögen von 5-10 Punkten wurde als kleine, von 10-20 Punkten als moderate und von über 20 Punkten als große Veränderung bewertet. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass diese Studie nicht mit Hirntumorpatienten durchgeführt wurde und in dem Test zur subjektiven Signifikanz nur eine Auswahl von Kategorien enthalten ist (Osoba 1999).

1.2.4. HRQoL von Patienten mit Glioblastom

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die für diese Arbeit relevante Literatur gegeben. Abbildung 4 zeigt Einflussfaktoren auf die HRQoL, wobei auf eine Auswahl von diesen näher eingegangen wird.

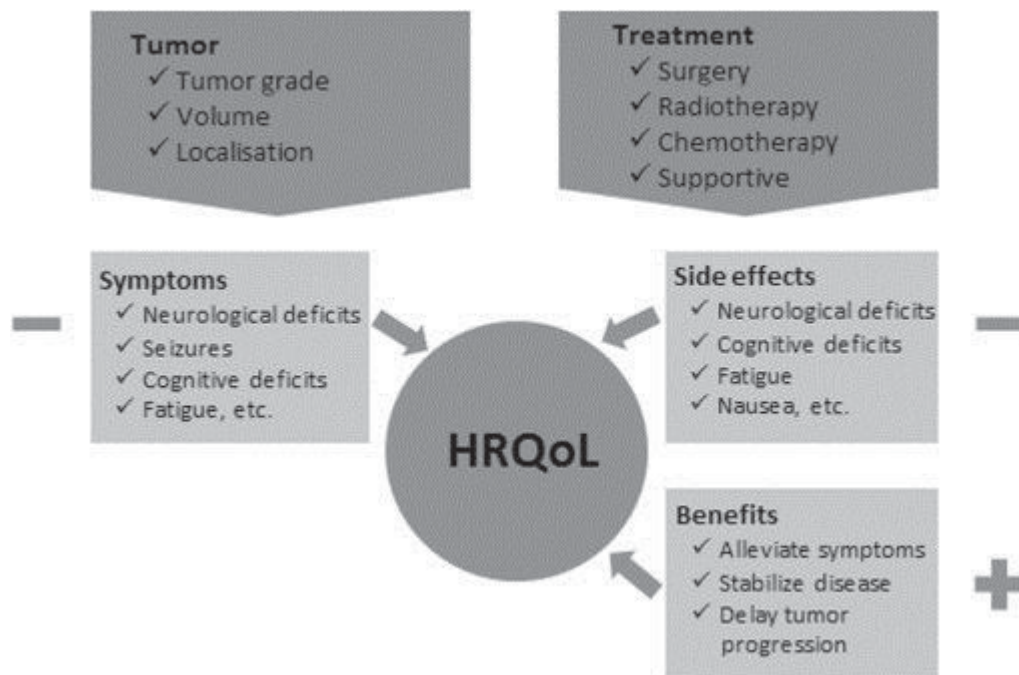


Abb. 4: Überblick über die Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Glioblastompatienten (Dirven, Reijneveld et al. 2014)

Randomisierte kontrollierte Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität als *patient reported outcome* von Patienten mit Glioblastom als primären Endpunkt haben und deren Ergebnisse wesentlich die klinische Entscheidungsfindung beeinflussen sind nicht bekannt. Wie Studien gezeigt haben, sind erwartungsgemäß bereits die Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebögen von Glioblastompatienten nach Diagnosestellung und vor Therapiebeginn signifikant schlechter als die von gesunden Kontrollgruppen (Taphoorn, Stupp et al. 2005). Zunächst wird nun der Einfluss der drei großen Therapieansätze auf die HRQoL erläutert.

Als grundsätzlicher Gedankengang kann die **Operation** kurzfristig gesehen durch Reduktion der Tumormasse und damit einhergehender Linderung der durch den raumfordernden Effekt verursachten Symptome die HRQoL günstig beeinflussen. Langfristig gesehen kann durch die Operation mit möglichst totaler Tumoresektion das Gesamtüberleben verlängert werden und hierdurch zum Teil die HRQoL verbessert werden. Auf der anderen Seite können durch die Operation neue neurologische Defizite verursacht werden oder vorbestehende Defizite verstärkt werden. In einer nicht randomisierten prospektiven Studie von Brown et al. konnte ein signifikant höheres Maß an HRQoL in der Gruppe der total resezierten Patienten mit *high grade* Gliomen versus biopsierten Patienten festgestellt werden. Einschränkend muss man hier jedoch betonen, dass in der Studie keine Randomisierung stattgefunden hat und die Biopsie in Abhängigkeit von Faktoren wie Tumorgöße, Tumorage, Multifokalität und KPS durchgeführt wurde. In der Gruppe der total resezierten Patienten zeigte sich eine Verbesserung der HRQoL über die Zeit trotz möglicher initialer Verschlechterung nach der Operation wie z.B. durch transiente neurologische Defizite (2005). Auch zwei weitere Studien, eine mit

19 und eine mit 30 Glioblastompatienten, bei denen jeweils präoperativ und drei Monate postoperativ bzw. ein Monat postoperativ die Lebensqualität gemessen wurde, wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Erhalt der Lebensqualität auf (Daigle, Fortin et al. 2013, Sagberg, Solheim et al. 2015). Nickel et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität zwischen subtotal versus total resezierten Patienten zeigen, wohl aber zwischen subtotal resezierten und biopsierten Patienten. Hier zeigten sich in einigen Kategorien der EORTC Fragebögen signifikant bessere Ergebnisse in der Gruppe der subtotal resezierten Patienten, auch unter Berücksichtigung von Alter und KPS. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass der Zeitpunkt der Datenerhebung eine Zeitspanne von 4 Monaten bis 1 Jahr postoperativ umfasste und bis dahin teilweise unterschiedlich Therapien erfolgt sind (Nickel, Renovanz et al. 2017). In einer prospektive Studie, welche die HRQoL von Patienten mit Glioblastom präoperativ und 6 Wochen postoperativ anhand des Euro QoL D5 evaluierte, zeigte sich auf Gruppenebene eine leichte Verschlechterung der medianen Werte der Ergebnisse der HRQoL im Verlauf. Fast die Hälfte (49,2%) der Patienten empfand eine subjektive Verschlechterung von präoperativ zu 6 Wochen postoperativ. Diese Verschlechterung war unabhängig mit einem kürzeren *overall survival* assoziiert (Jakola, Gulati et al. 2011). Bezüglich einer Reoperation beim Rezidiv konnten Giovagnoli et al. in einer retrospektiven Studie keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität zwischen Patienten mit und ohne Reoperation zeigen (2005). Auch Stöckelmaier et al. haben in Ihrer Studie als Teilergebnis der Registerstudie ERASMUS zur Lebensqualität bei Gliomen keinen signifikanten negativen Effekt einer Reoperation auf die Lebensqualität von Patienten mit *high grade* Gliomen festgestellt (2017).

Grundsätzlich gesehen kann die **Radiotherapie** die Lebensqualität von Glioblastompatienten durch ein verlängertes *progression free survival* sowie *overall survival* positiv beeinflussen. Auf der anderen Seite kann die Radiotherapie auch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder kognitiven Schäden führen, welche die Lebensqualität reduzieren können. Zum Einfluss der Radiotherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Glioblastompatienten gibt es eine randomisierte kontrollierte Studie von Taphoorn et al., welche bei Primärdiagnose nach erfolgtem chirurgischen Vorgehen Radiotherapie allein versus Radiotherapie mit Chemotherapie (STUPP Schema) vergleicht und QoL als sekundären Endpunkt hat. Hier zeigte sich kein anhaltender negativer Effekt der Radiotherapie auf die QoL, insbesondere kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Abfall der QoL (Verschlechterung der Mittelwerte <10 Punkte). In einigen Kategorien der EORTC Fragebögen zeigte sich sogar eine Verbesserung über die Zeit wie z.B. für allgemeine Lebensqualität oder Schlaflosigkeit (2005). Auch für die Radiotherapie speziell in der Gruppe der Patienten ≥ 70 Jahre sowie als Rebestrahlung in der Rezidivsituation zeigte sich ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ernst-Stecken, Ganslandt et al. 2007, Keime-Guibert, Chi-not et al. 2007).

Durch zusätzliche **Chemotherapie** zur Radiotherapie konnte bei Glioblastompatienten in der Primärsituation ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Stupp, Mason et al. 2005). Grundsätzlich gesehen hat die Chemotherapie aber auch Nebenwirkungen, welche die QoL negativ beeinflussen können. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Taphoorn et al. wurde kein anhaltender negativer Effekt innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose auf die Lebensqualität bei zusätzlicher Gabe von Temozolomid zur Radiotherapie festgestellt. Transiente statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen (Radiotherapie alleine versus Radiotherapie und Chemotherapie) zugunsten der alleinigen Radiotherapie wurden für die Kategorien soziale Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Verstopfungen gefunden (2005).

In der Rezidivsituation hat sich gezeigt, dass PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin) eine höhere Toxizität als Temozolomid aufwies, was sich auch in der HRQoL widerspiegelte. Bei den Patienten, welche mit Temozolomid behandelt wurden, konnte in den meisten der vorher festgelegten Kategorien aus den EORTC Fragebögen sogar eine Verbesserung der Ergebnisse über die Zeit festgestellt werden (Osoba, Brada et al. 2000). Für die ältere Stichprobe bleibt der Einfluss der Chemotherapie auf die Lebensqualität noch nicht gänzlich geklärt. In einer Studie von Wick et al. zeigten sich für Patienten mit malignem Astrozytom, welche Chemotherapie allein erhalten haben zwar erhöhte Raten an unerwünschten Nebenwirkungen jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit alleiniger Radiotherapie (2012).

Für das Rezidiv gibt es zudem weitere Aspekte bezüglich des Einflusses auf die Lebensqualität zur berücksichtigen.

Vergleicht man QoL Daten beim **Rezidiv** mit denen bei Primärdiagnose bleibt immer die Schwierigkeit, den reinen Effekt des Fortschreitens der Erkrankung von Effekten der Therapie sowie des Primärtumors an sich auseinander zu halten. In einer Studie von Osoba et al. mit 525 Patienten, davon 363 mit GBM und 162 mit anaplastischem Astrozytom wurden die Daten von drei unterschiedlichen klinischen Studien evaluiert. Die Lebensqualität der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs nach erfolgter Operation und adjuvanter Radiochemotherapie und vor Beginn einer Rezidivtherapie untersucht. Einige Kategorien der EORTC Fragebögen wie Müdigkeit, Zukunftsangst, motorische Defizite, Schwindel, Sprachstörungen, Sehstörungen, Schmerzen und Kopfschmerzen wurden zum untersuchten Zeitpunkt mit einer Häufigkeit von > 50% angegeben. Verglichen mit Patienten bei Primärdiagnose zeigte sich ein höheres Maß an neurologischen Defiziten beim Rezidiv, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass es sich nicht um die gleichen Patienten handelte (2000). In einer anderen Studie mit 118 Glioblastompatienten aus der Türkei wurde beim *Follow up* 12 Monate nach *Baseline* Datenerhebung (vor adjuvanter Radiochemotherapie bei Primärdiagnose) die Differenz der Ergebnisse in den EORTC Fragebögen zu den vorherigen Ergebnissen zwischen Patienten mit Rezidiv versus Patienten ohne Rezidiv verglichen. Von den 118 primär eingeschlossenen Patienten konnten zum *Follow Up* Zeitpunkt 12 Monate nach *Baseline* noch QoL Daten von 40 Patienten erhoben werden. In den Kategorien körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, motorische Defizite, Sprachstörungen, Sehstörungen, Schwindel, Schwäche in den Beinen, Inkontinenz und Zukunftsangst zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse für die Patienten mit Rezidiv (Yavas, Zorlu et al. 2012).

2. Ziele der Arbeit

Zusammenfassend ist keine Studie bekannt, welche die Lebensqualität von Patienten mit Glioblastom longitudinal im gesamten Krankheitsverlauf erfasst. Bei der Auswahl und Bewertung von Therapieansätzen sind herkömmliche *Outcomeparameter* wie *overall survival* und *progression free survival* nicht ausreichend. Zusätzlich zu den genannten Parametern werden in den meisten Studien vor allem der KPS und weniger auch der NIHSS erhoben. In den letzten Jahren wurde der Fokus jedoch vermehrt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten gelenkt. Hierfür gibt es unter anderem spezielle Fragebögen, welche im Gegensatz zu den zuvor genannten Parametern jedoch noch nicht routinemäßig in Studien verwendet werden. Es stellt sich die Frage, ob die Erhebung von KPS und NIHSS ausreichend ist, um die Lebensqualität zu erfassen bzw. inwieweit sie mit den Daten aus den Fragebögen zur HRQoL korrelieren.

Wie in der Einleitung erwähnt gibt es mehrere mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität, die zum Teil noch nicht in ausreichendem Maße untersucht wurden. Das mediane Alter bei Diagnosestellung eines Glioblastoms liegt bei 64 Jahren. Der prozentuale Anteil der älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung nimmt im Rahmen des demographischen Wandels weiter zu. Daraus ergeben sich zum einen ein vermehrtes Aufgebot von Patienten mit Glioblastomen und zum anderen ein erhöhter Anteil von älteren Patienten an der Gesamtheit von Patienten mit Glioblastomen. Dabei kommen zwangsläufig diverse Fragen unter anderem bezüglich der Therapiemöglichkeiten und Entscheidungskriterien für deren Auswahl auf. Dies ist bereits Bestandteil einer andauernden Diskussion in der Literatur. Dabei geht es unter anderem um die Frage, ob die älteren Patienten bei Primärdiagnose ebenfalls nach dem Stupp Schema behandelt werden sollten. Daten zur Lebensqualität der älteren Stichprobe mit Glioblastom im Vergleich zur den Jüngeren sind jedoch rar. Das Resektionsausmaß hat bekannterweise einen Einfluss auf die klassischen in Studien erhobenen Parameter *overall survival* und *progression free survival*. Das Resektionsausmaß wiederum ist abhängig von der Tumorage und der Operationsart. Bewertet man den Nutzen einer Therapie nicht nur anhand des reinen Erhalts von biologischen Funktionen oder Verlängerung der Lebenszeit stellt sich automatisch die Frage inwieweit die Lebensqualität von diesen Faktoren beeinflusst wird.

In dieser Arbeit wurden nun folgende Punkte untersucht:

- Die therapieassoziierte gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit primärem und rezidivierendem Glioblastom im Verlauf mit besonderem Fokus auf das Alter sowie auch auf das Resektionsausmaß, die Tumorage und die Operationsart.
- Die „objektive“ Evaluation der Patienten mittels NIHSS und KPS versus die „subjektive“ Evaluation mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20.

Dabei waren die zwei wesentlichen Hypothesen, dass

- das Alter per se im Hinblick auf einen Erhalt der Lebensqualität bei Primärdiagnose kein Ausschlusskriterium für eine maximale Therapie mit operativer Resektion und adjuvanter Therapie nach Stupp darstellt.
- der KPS und der NIHSS nicht ausreichen, um den Patienten klinisch zu evaluieren, und nicht als hinreichendes Maß für die Erfassung der Lebensqualität dienen.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines und Einschlusskriterien

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine unizentrische, gemischt retrospektive und prospektive Studie, in welche Patienten in einem Zeitraum von 06/2005 bis 08/2014 eingeschlossen wurden. Anschließend erfolgte bis 02/2015 das *Follow Up*.

Die Einschlusskriterien waren:

- neuropathologisch bestätigte Primärdiagnose Glioblastoma multiforme und offene Resektion
- weitere Therapie nach dem Stupp Schema
- zu mindestens einem Zeitpunkt ausgefüllte *Quality of life* Fragebögen vorhanden
- Einverständniserklärung vorhanden (Aktenzeichen Ethikantrag: 4243)

Es wurden sechs Zeitpunkte ausgewählt, zu denen einerseits der NIHSS und der KPS und andererseits die Daten aus den *Quality of Life* Fragebögen der EORTC erhoben wurden. Bei den Zeitpunkten handelte es sich jeweils für die Primärdiagnose und das erste Rezidiv um präoperativ, postoperativ und drei Monate postoperativ. Präoperativ erfolgte die Datenerhebung in der Regel am Tag vor der Operation, postoperativ erfolgte sie frühpostoperativ, also am 1.-3. Tag postoperativ und drei Monate postoperativ (3M postoperativ) zwischen 2,5 – 3,5 Monaten, aber bei der Primärdiagnose stets nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie und vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie.

3.2. Stichprobe

Es wurden insgesamt 150 Patienten eingeschlossen, von denen 103 (68,7%) männlich und 47 (31,3%) weiblich waren. Das mittlere Alter bei Diagnose betrug 59,15 Jahre. 12 Patienten wurden auswärts voroperiert, ansonsten wurden alle Patienten an der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf operiert. Im beobachteten Zeitraum bis 02/2015 haben 126 (84%) ein Rezidiv entwickelt, wovon wiederum 97 (76%) einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden. Bei der Primärdiagnose wurden alle Patienten nach dem Stupp Schema behandelt. Beim Rezidiv wurden verschiedene adjuvante Therapien angewandt, wobei in nachfolgender Tabelle nur die Patienten enthalten sind, welche beim Rezidiv operiert wurden und von denen ausgefüllte *Quality of Life* Fragebögen vorhanden waren (Abbildung 5).

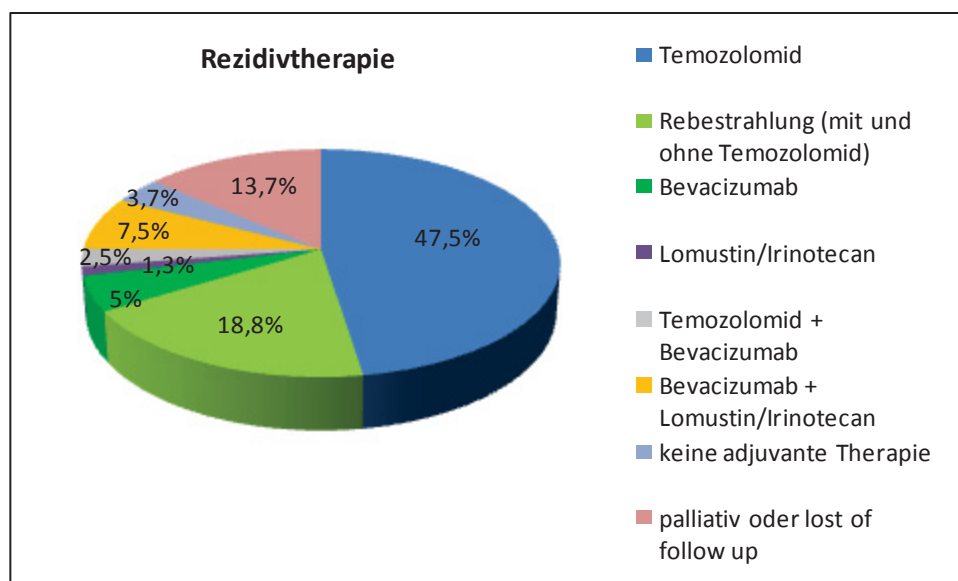


Abb. 5: Rezidivtherapie

Die Stichprobe wurde hinsichtlich verschiedener Kriterien untersucht und jeweils dichotom in Substichproben unterteilt. Die vier Kriterien waren das Alter (<65 versus ≥65 Jahre), der Resektionsstatus (total versus subtotal), die Tumoralage (eloquent versus nicht eloquent) und die Operationsart (wach versus nicht wach). Als total reseziert wurden Tumore definiert, bei denen in der <72h MRT Resektionskontrolle in der T1 gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel verglichen mit der präoperativen MRT Bildgebung kein Kontrastmittel anreichernder Teil mehr vorhanden war. Als eloquent gelegene Tumore wurden alle Tumore bezeichnet, bei denen man intraoperativ bei Stimulation mittels bipolarer oder monopolarer Elektrode eine positive Antwort erwarten würde. Bei der Operationsart wurde zwischen wach versus nicht wach operierten Patienten unterschieden. Wach operiert bedeutet, dass die Patienten zum neurologischen *Monitoring* für eine bestimmte Phase der Operation wach sind. Dadurch können sowohl vor Beginn der Tumorsektion als auch während der Resektion unmittelbar die Motorik, verschiedene Aspekte der Sprache (im wesentlichen Verständnis und Sprachproduktion) die Sensorik und auch das Sehen bzw. komplexere Zusammenhänge zwischen den einzelnen Qualitäten überprüft werden.

3.3. NIHSS und KPS

Der *National Institutes of Health stroke scale (NIHSS)* ist ein Instrument, das ursprünglich entwickelt wurde, um in der Akutsituation eines Schlaganfalles damit verbundene neurologische Defizite zu erheben und somit den Schweregrad des Schlaganfalls zu bestimmen. Er besteht aus elf Unterpunkten, wobei der erste Unterpunkt in 1a, 1b und 1c aufgeteilt ist und die beiden Unterpunkte 5 und 6 jeweils für die linke und rechte Körperhälfte getrennt abgefragt werden müssen, sodass letztendlich 15 Parameter bewertet werden. Dabei handelt es sich um die Bewusstseinslage, die Okulomotorik, das Gesichtsfeld, den Nervus facialis, Motorik für Arme und Beine, die Extremitätenataxie, die Sensibilität, die Sprache bezüglich Aphasie und Dysarthrie sowie Beurteilung eines Neglects. (vgl. Anhang S.61). Jeder einzelne Parameter wird variierend mit 0-2, 0-3 oder 0-4 Punkten bewertet. Die Summe aller Werte beträgt maximal 42, minimal 0. Bei fehlender Beurteilbarkeit z.B. bei intubierten Patienten wird der entsprechende Parameter mit 0 Punkten bewertet (Brott, Adams et al. 1989, Lyden, Brott et al. 1994, Berger, Weltermann et al. 1999).

Der *Karnofsky performance status (KPS)* ist ein Instrument, welches in allen Bereichen der Onkologie verwendet wird. Mit Hilfe der Skala wird das Ausmaß der durch die Erkrankung bzw. assoziierten Symptome eingeschränkten Aktivität, Selbstbestimmung und Selbstversorgung der Patienten beurteilt. Er wurde 1949 von David Karnofsky eingeführt und im Laufe der Zeit mehrfach überarbeitet. Er dient der Einschätzung der Prognose sowie Festlegung von Therapiezielen und Schemata. Die Skala reicht von 0-100 wobei 0 Tod bedeutet und 100 keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit (Abbildung 6) (MacLeod 1949, Péus, Newcomb et al. 2013)

Karnofsky Index	Beschreibung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung, Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	Tod

Abb. 6: Karnofsky performance status
(modifiziert nach <http://www.gbg.de/de/rechner/karnofsky.php>)

3.4. EORTC QLQ-C30 und EORT QLQ-BN20 Fragebögen

3.4.1. Aufbau des Fragebogens

Bei den verwendeten Fragebögen handelt es sich zum einen um den allgemein onkologischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen und zum anderen um den hirntumorspezifischen EORTC QLQ-BN20 Fragebogen. Die vollständigen Fragebögen können dem Anhang (S.62 ff) entnommen werden.

Der EORTC QLQ-C30 ist in fünf Funktionen, die allgemeine Lebensqualität, den allgemeinen Gesundheitszustand sowie neun Symptome unterteilt. Die einzelnen Kategorien wie z.B. körperliche Funktion oder Schmerzen wiederum setzen sich aus ein bis fünf einzelnen Fragen zusammen (Abbildung 7).

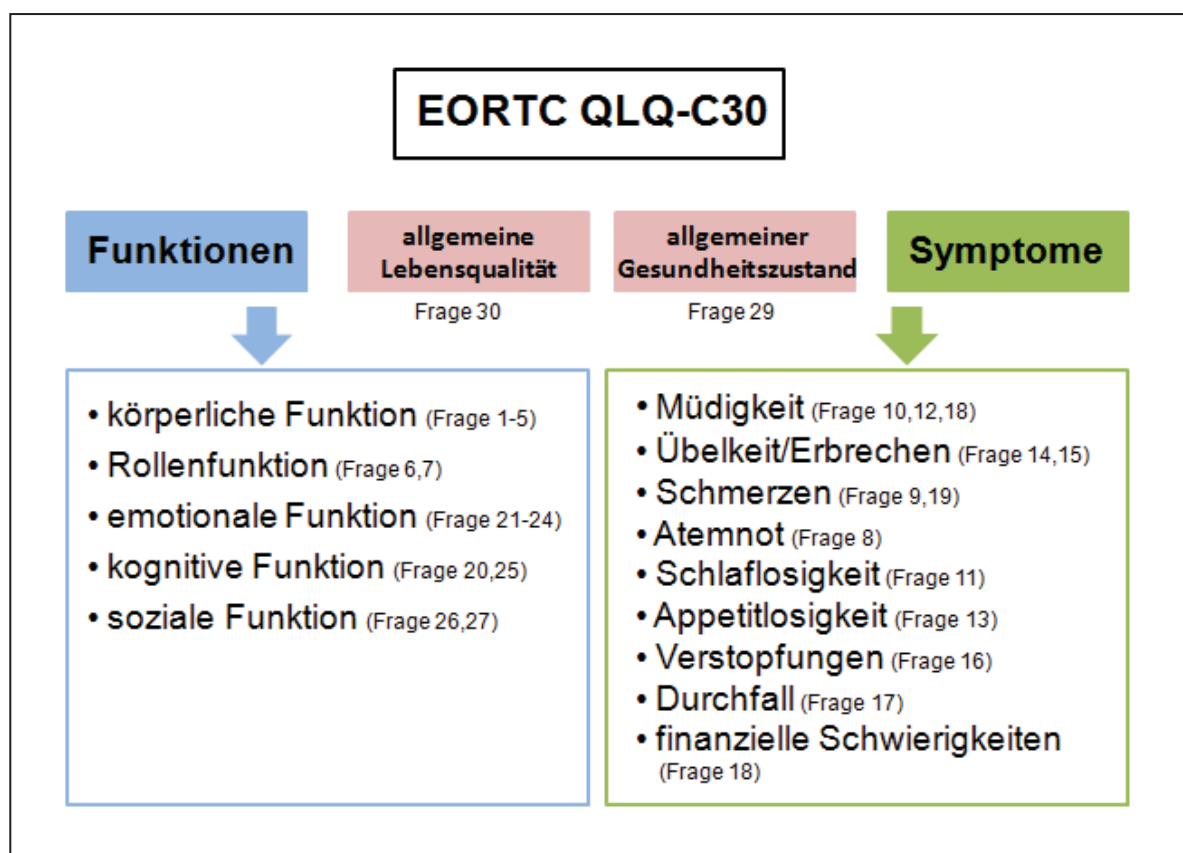


Abb. 7: Aufbau EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Der EORTC QLQ-BN20 unterteilt sich in die Zukunftsangst und zehn hirntumorspezifische Symptome. Auch hier setzen sich die einzelnen Kategorien teilweise aus einer, teilweise aus mehreren Fragen zusammen (Abbildung 8).

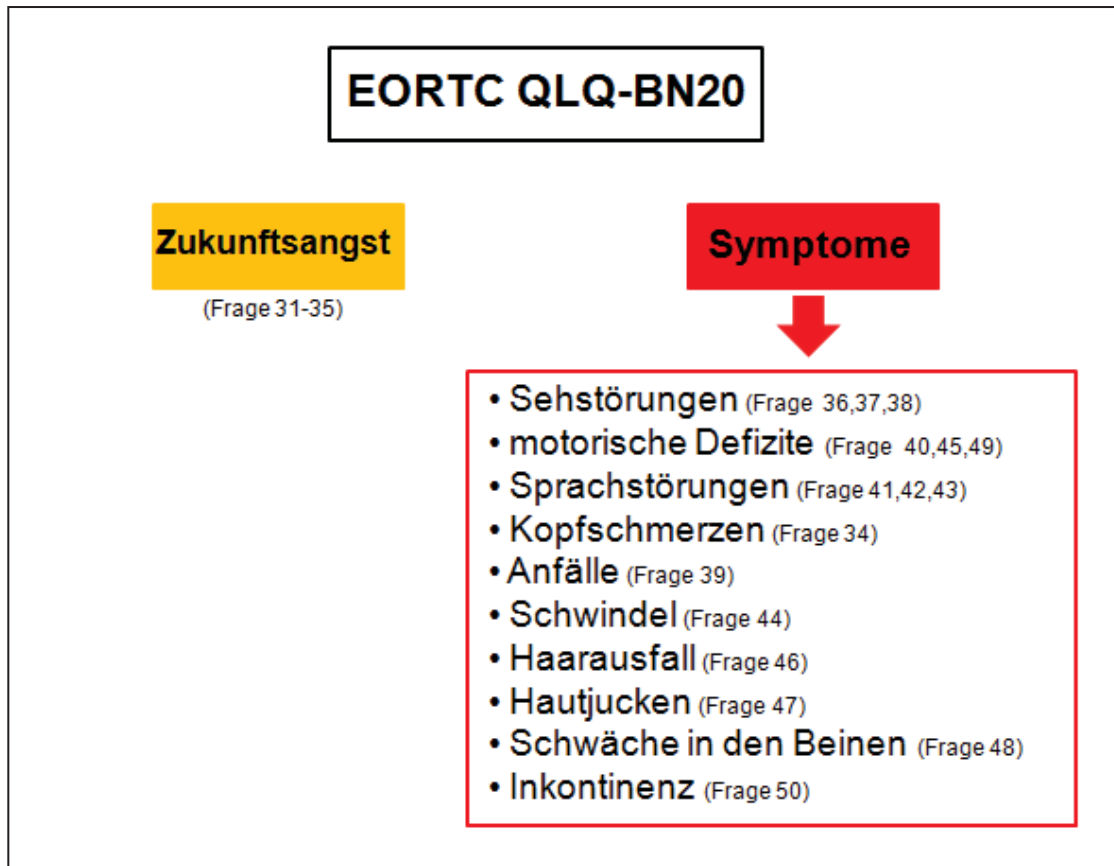


Abb. 8: Aufbau EORTC QLQ-BN20

Für alle Kategorien außer der allgemeinen Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand gibt es vier Antwortmöglichkeiten. Diese sind „nicht“(1), „wenig“(2), „mäßig“(3), „sehr“(4). Für die beiden anderen Kategorien kann man auf einer Skala von 1 bis 7 auswählen, wobei 1 sehr schlecht ist und 7 ausgezeichnet. Es wird dann für jede Kategorie zunächst ein *Raw Score* berechnet, der mit Hilfe der im Handbuch der EORTC Fragebögen vorgegebenen Formel in einen Wert von 0-100 umgerechnet wird. Bei den Funktionen, der allgemeinen Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand wird eine komplett erhaltene Funktion bzw. eine sehr gute allgemeine Lebensqualität und ein sehr guter allgemeiner Gesundheitszustand mit 100 bewertet und entsprechend das Gegenteil mit 0. Bei den Symptomen verhält es sich genau andersrum, 100 bedeutet volle Symptomlast und 0 das Fehlen eines Symptoms. Im offiziellen Handbuch der EORTC Fragebögen werden verschiedene Wege zum Umgang mit fehlenden Daten diskutiert. In dieser Arbeit wurde folgender Weg gewählt. Wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Kategorie beantwortet wurden, wurde diese als gültig definiert und der *Score* von 0-100 mit den vorhandenen Angaben berechnet (Aaronson et al. 1993, Fayers et al. 2001).

3.4.2. Anzahl der ausgewerteten Fragebögen

Im Folgenden wird die Anzahl der gesammelten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten dargestellt.

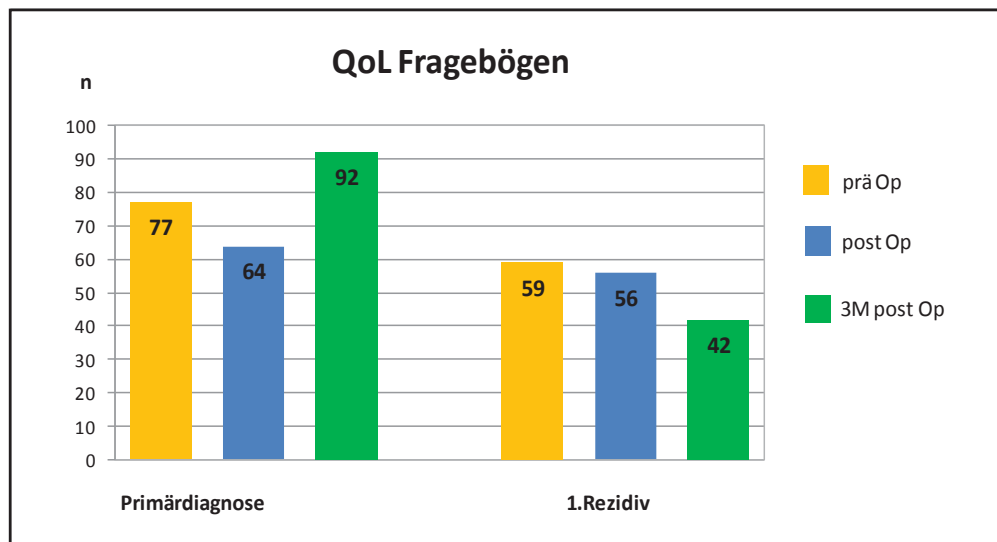


Abb. 9: Anzahl der gesammelten Fragebögen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten
x-Achse = Zeit, y-Achse = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Abbildung 9 zeigt, dass für die Primärdiagnose präoperativ 77 Fragebögen, postoperativ 64 Fragebögen und drei Monate postoperativ 92 Fragebögen zur Auswertung vorhanden waren. Für das erste Rezidiv waren es 59 Fragebögen präoperativ, 56 Fragebögen postoperativ und 42 Fragebögen drei Monate postoperativ.

Unterteilt man nun die Anzahl der gesammelten Fragebögen entsprechend der untersuchten Substichproben ergibt sich Folgendes (Abbildung 10). Für die Kategorie Alter konnten für jeden Zeitpunkt mehr Fragebögen für die jüngere Stichprobe (< 65) gesammelt werden, wobei die Differenz zwischen der Anzahl der vorhandenen Fragebögen zwischen den beiden Altersgruppen ab drei Monate postoperativ bei der Primärdiagnose deutlich zunimmt. Betrachtet man den Resektionsstatus sieht man, dass bei der Primärdiagnose mehr ausgefüllte Fragebögen von Patienten mit total resezierten Tumoren vorhanden waren. Beim ersten Rezidiv sind es prä- und postoperativ mehr Fragebögen von den Patienten mit subtotal resezierten Tumoren und drei Monate postoperativ von denen mit total resezierten Tumoren. Unterteilt man die Anzahl der ausgewerteten Bögen nach Patienten mit eloquent versus nicht eloquent gelegenen Tumoren fällt auf, dass zu jedem Zeitpunkt insbesondere bei der Primärdiagnose deutlich mehr Bögen zu Gunsten der Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren gesammelt wurden. Für die Kategorie wach versus nicht wach operierte Patienten ist die Anzahl der Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten relativ ausgeglichen mit tendenziell mehr Bögen von den nicht wach operierten Patienten außer präoperativ bei der Primärdiagnose.

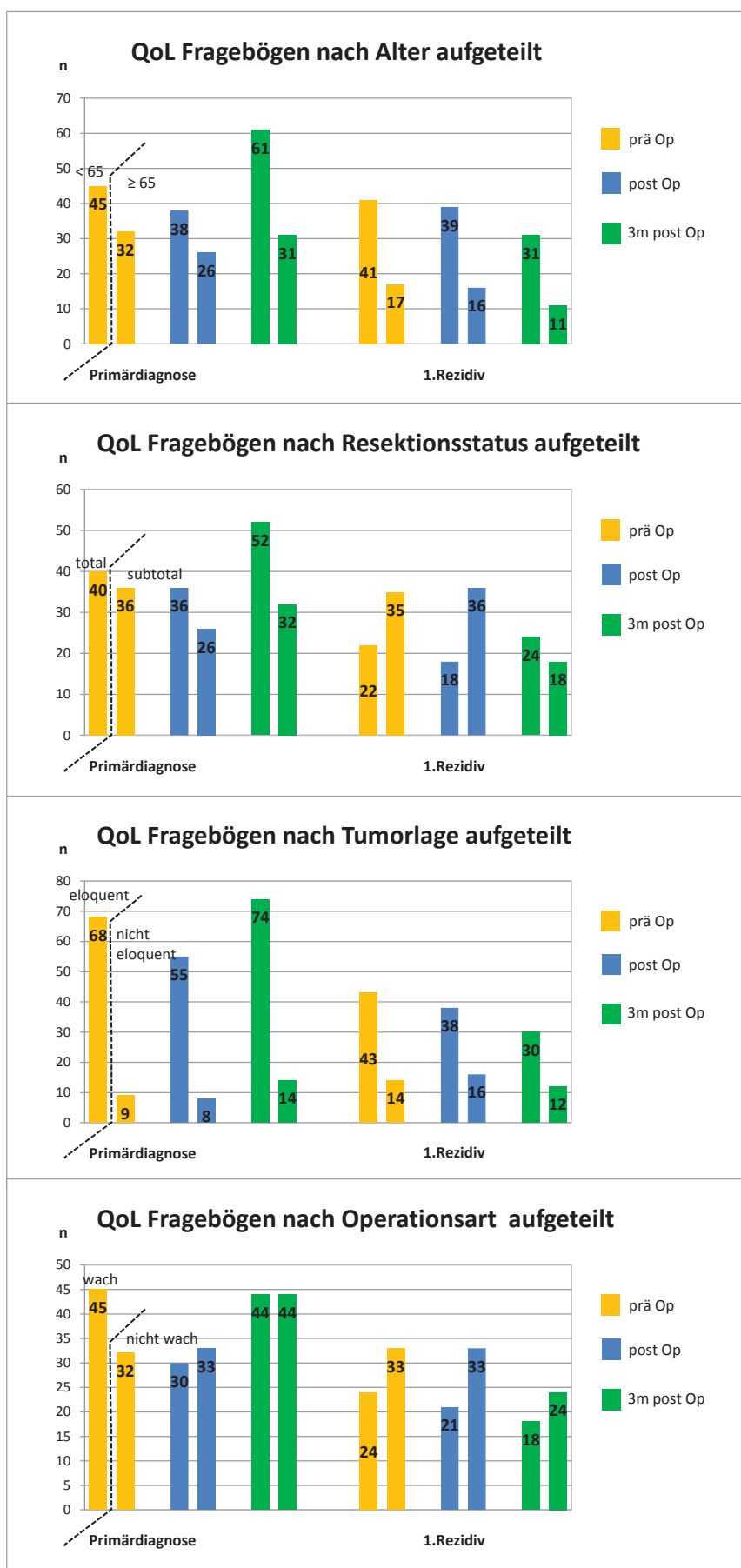


Abb. 10: Anzahl n der Fragebögen zu den einzelnen Zeitpunkten unterteilt nach den Substichproben
x-Achse = Zeit, y-Achse = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

3.5. Statistik

Die Daten wurden, soweit nicht anders vermerkt, als Median angegeben. Bei signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Tests ($p < 0,05$) und somit nicht vorhandener Normalverteilung, erfolgte die Berechnung zur statistischen Signifikanz mittels non-parametrischer Testverfahren. Hierbei handelte es sich im Bereich der Interferenzstatistik für die abhängigen Variablen um den Friedman Test und für die unabhängigen Variablen um den Mann-Whitney-U-Test. Für die post hoc Vergleiche wurde die Bonferroni Korrektur angewendet und der Wilcoxon Test berechnet. Für die Berechnung der Korrelationen wurde die Spearman Korrelation gewählt. Die statistische Signifikanz wurde mittels p Wert angegeben, wobei ein p Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wird. Für die statistischen Berechnungen und die graphische Darstellung der Daten wurde IBM SPSS Statistics 21, Microsoft Office Excel 2007 und Microsoft Office Power Point 2007 verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. NIHSS und KPS

4.1.1. NIHSS und KPS der gesamten Stichprobe

Der NIHSS und KPS zu den einzelnen Zeitpunkten sowie ein Überblick über den Verlauf werden in folgender Abbildung (11) dargestellt.

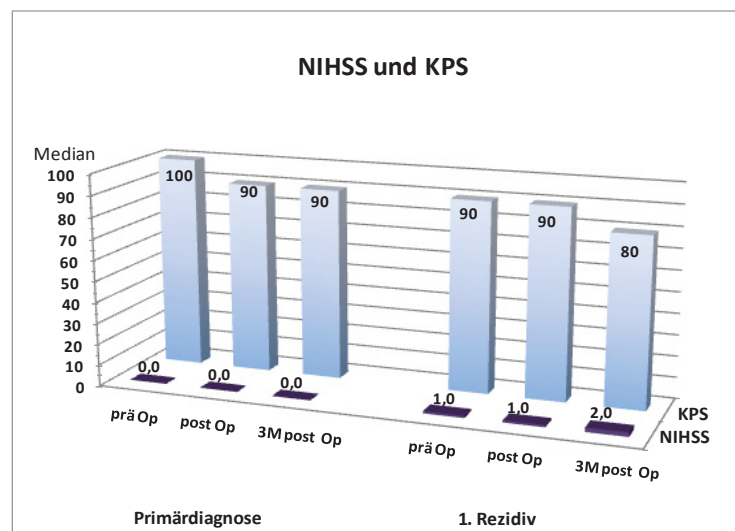


Abb. 11: NIHSS und KPS im Überblick
x-Achse = Zeit, y-Achse = medianer Wert für NIHSS und KPS

Zum besseren Verständnis erfolgt an dieser Stelle eine ausführliche Erklärung des Diagrammes. Diese gilt bei gleichem prinzipiellem Aufbau auch für die folgenden Diagramme. Auf der y-Achse ist der Median für KPS und NIHSS dargestellt. Die x-Achse gibt den zeitlichen Verlauf der Datenerhebung wieder. Hierbei handelt es sich sowohl für die Primärdiagnose als auch für das 1. Rezidiv um jeweils drei Zeitpunkte, nämlich präoperativ, postoperativ und drei Monate postoperativ. Die vorderen lilafarbenen Balken geben den NIHSS und die hinteren hellblaufarbenen Balken den KPS an.

Im Bereich der deskriptiven Statistik zeigt sich für den **NIHSS** bei Primärdiagnose ein konstanter Median von 0 für die unterschiedlichen Zeitpunkte. Für das 1. Rezidiv sieht man einen medianen Wert von 1 präoperativ, von ebenfalls 1 postoperativ und einen Anstieg auf 2 drei Monate postoperativ. Betrachtet man die Werte für die jeweils 34 Patienten mit zu allen drei Zeitpunkten vorhandenen Daten für die Primärdiagnose zeigen sich die gleichen medianen Ergebnisse. Dies gilt auch für die 22 Patienten mit komplett vorhandenen Daten beim 1. Rezidiv.

Interferenzstatistisch wurde für den NIHSS aufgrund der mangelnden Normalverteilung der Daten ein Friedman Test durchgeführt. Der Test erweist sich für das 1. Rezidiv als signifikant $\chi^2=7,3$, $p=0,026$. In den post hoc Vergleichen für die einzelnen Relationen von jeweils zwei der drei Zeitpunkte untereinander ergeben sich mittels Wilcoxon Test auf einem Bonferroni-korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,0167 keine signifikanten Unterschiede.

Für den **KPS** ergibt die deskriptive statistische Untersuchung (Abbildung 11) bei der Primärdiagnose einen medianen Wert von 100 präoperativ, 90 postoperativ und ebenfalls 90 drei Monate postoperativ. Für das 1. Rezidiv errechnet sich ein Median von 90 präoperativ, 90 postoperativ und 80 drei Monate postoperativ. Wie auch schon beim NIHSS ergibt die deskriptive Statistik für die Patienten mit jeweils bei Primärdiagnose und 1. Rezidiv für alle Zeitpunkte vorhandenen Daten gleiche mediane Werte.

Im Bereich der Interferenzstatistik wurde abermals ein Friedman Test durchgeführt, der sowohl bei der Primärdiagnose $\chi^2=26,3$, $p=0,00$, als auch beim 1.Rezidiv $\chi^2=22,4$, $p=0,00$ signifikant ist. In den post hoc Vergleichen mittels Wilcoxon Test ergeben sich auf einem Bonferroni korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,016 bei Primärdiagnose zwischen allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede prä Op zu post Op: $z=-3$, $p=0,003$, post Op zu 3M post Op: $z=-2,7$, $p=0,006$, prä Op zu 3M post Op: $z=-3,9$, $p=0,000$.

Beim 1.Rezidiv errechnen sich von präoperativ zu drei Monate postoperativ $z=-3,2$, $p=0,001$ und von postoperativ zu drei Monate postoperativ $z=-3,2$, $p=0,002$ signifikante Unterschiede.

4.1.2. NIHSS und KPS unterteilt für die Substichproben

Im Folgenden sind die Ergebnisse des medianen NIHSS und KPS im Hinblick auf die Kriterien Alter, Resektionsstatus, Tumorage und Operationsart dargestellt. Die bereits oben erläuterten Diagramme wurden insofern verändert als dass zu den einzelnen Zeitpunkten jeweils zwei Balken für NIHSS und KPS dargestellt sind (Abbildungen 12-15). Die Aufgliederung erfolgt dabei entsprechend der zweiseitigen Teilung der Kriterien Alter < 65 Jahre versus Alter ≥ 65 Jahre, subtotal versus nicht subtotal reseziert, eloquent versus nicht eloquent und wach versus nicht wach.

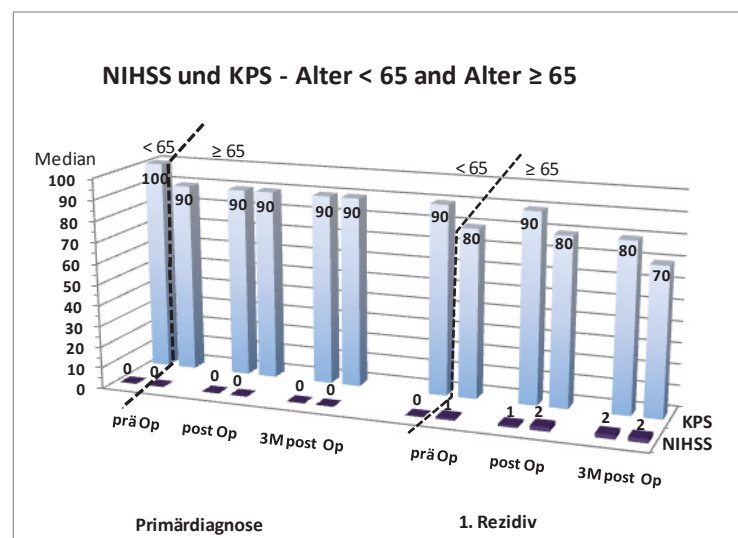


Abb. 12: NIHSS und KPS aufgeteilt nach Alter

In Abbildung 12 sieht man, dass sich bei der Primärdiagnose zwischen den beiden Altersgruppen lediglich der mediane Wert für den KPS präoperativ unterscheidet, nämlich 100 in der Altersgruppe < 65 Jahre und 90 in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre. Beim 1. Rezidiv zeigt sich mit Ausnahme des medianen Wertes für den NIHSS drei Monate postoperativ zu jedem Zeitpunkt für die ältere Stichprobe ein höherer NIHSS und niedrigerer KPS. Die Mittelwerte sowohl für den NIHSS, als auch den KPS zeigen zu allen Zeitpunkten tendenziell etwas schlechtere Werte für die ältere Stichprobe.

Interferenzstatistisch wurde, da die Daten nicht normalverteilt sind ein Mann-Whitney U-Test gerechnet. Er zeigt, dass der KPS in der Altersgruppe < 65 Jahre beim 1. Rezidiv sowohl präoperativ $U=228$, $z=-2,18$, $p=0,029$, als auch postoperativ $U=206$, $z=-1,98$, $p=0,048$ signifikant höher ist als in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre. Für den NIHSS ergeben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse für NIHSS und KPS jeweils aufgeteilt bezüglich des Kriteriums subtotal versus nicht subtotal resezierte Tumoren.

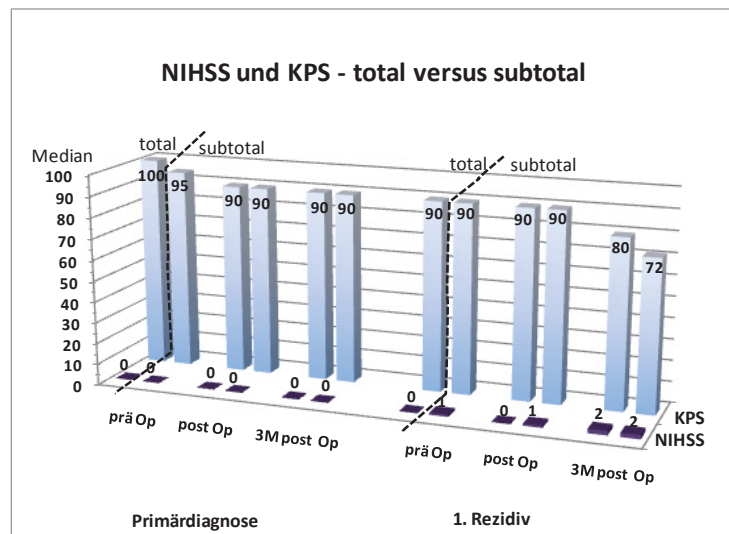


Abb. 13: NIHSS und KPS aufgeteilt nach Resektionsstatus

Für den medianen NIHSS Wert gibt es im Vergleich der beiden Gruppen bei der Primärdiagnose keinen Unterschied. Für das 1. Rezidiv zeigt sich postoperativ ein höherer medianer NIHSS bei den subtotal resezierten Patienten. Für den medianen KPS kann man in Abbildung 15 einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen drei Monate postoperativ mit 80 versus 72 erkennen. Betrachtet man zusätzlich zu den medianen Werten die jeweiligen Mittelwerte, so zeigen sich sowohl für den NIHSS als auch den KPS tendenziell schlechtere Werte in der Gruppe der subtotal resezierten, wobei der Unterschied beim Rezidiv ausgeprägter ist.

Interferenzstatistisch errechnet sich für den NIHSS ein signifikant schlechterer Wert bei den subtotal resezierten beim 1. Rezidiv präoperativ $U=282$, $z=-2,1$, $p=0,039$ und drei Monate postoperativ $U=138$, $z=-2,05$, $p=0,041$. Für den KPS zeigen die Untersuchungen für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

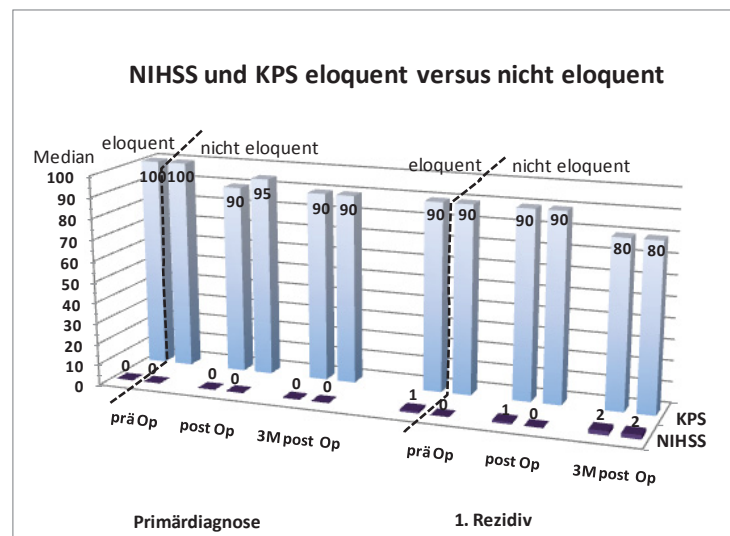


Abb. 14: NIHSS und KPS aufgeteilt nach Tumorlage

Für das Kriterium eloquent versus nicht eloquent gelegene Tumoren ergibt sich, wie in Abbildung 14 dargestellt ist, im Wesentlichen nur ein Unterschied für den medianen NIHSS präoperativ und postoperativ beim 1. Rezidiv. Hier zeigt sich in beiden Fällen ein schlechterer medianer NIHSS (1 versus 0) jeweils in der Gruppe mit den eloquent gelegenen Tumoren. Tendenziell sieht man bei den Mittelwerten schlechtere Werte in der Gruppe mit den eloquent gelegenen Tumoren, vor allem beim Rezidiv.

Die Ergebnisse der Interferenzstatistik ergeben zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

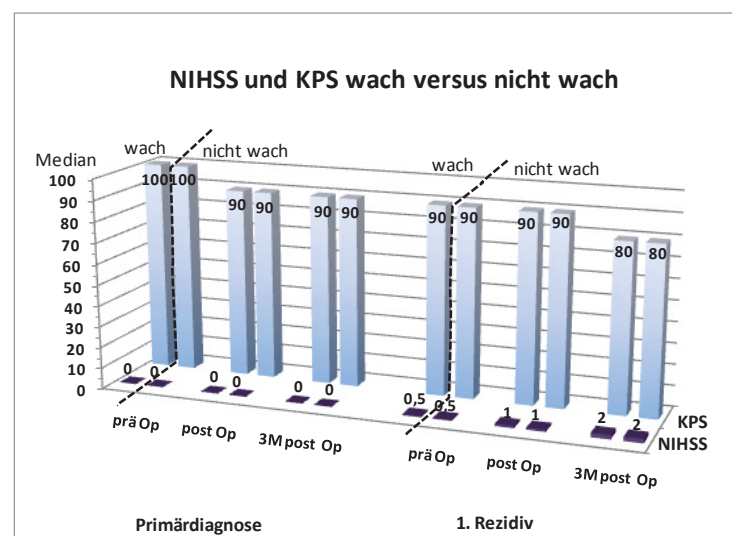


Abb. 15: NIHSS und KPS aufgeteilt nach Operationsart (wach versus nicht wach)

Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse zu den einzelnen Zeitpunkten für den medianen NIHSS und KPS, wenn man die Stichprobe nach der Operationsart wach versus nicht wach operiert unterteilt. Hier ergeben sich sowohl für den medianen NIHSS, als auch für den medianen KPS keine Unterschiede. Auch interferenzstatistisch errechnen sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2. EORT QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebögen

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der einzelnen Kategorien des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebogens dargestellt. Auch diese werden wie schon bereits der NIHSS und der KPS zunächst für die gesamte Stichprobe bzw. interferenzstatistisch für die Patienten mit jeweils für die Primärdiagnose und das 1. Rezidiv vollständig vorhandenen Daten zu den untersuchten Zeitpunkten dargestellt. Anschließend erfolgt die Präsentation der Ergebnisse für die einzelnen Substichproben (< 65 versus ≥ 65 , total versus subtotal resezierte, eloquent versus nicht eloquent, wach versus nicht wach).

4.2.1. Ergebnisse EORT QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebögen für die gesamte Stichprobe

Entsprechend der Unterteilung in den EORTC QLQ-C30 Fragebogen, der Fragen aus dem allgemein onkologischen Bereich enthält, und den hirntumorspezifischen EORT QLQ-BN20 Fragebogen mit jeweiliger Subkategorisierung, erfolgt die Präsentation der Ergebnisse (vgl. Material und Methoden: S.16, Abb:7 und S.17, Abb:8). Da keine Normalverteilung vorliegt, wurden bei der statistischen Auswertung non parametrische Tests angewendet.

4.2.1.1. EORTC QLQ-C30 – Funktionen

Wie bereits im Kapitel Material und Methoden erwähnt, enthält der Fragebogen fünf unterschiedliche Subkategorien im Bereich der Funktionen. Die körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Für alle Kategorien werden die Daten in der gleichen Art und Weise graphisch dargestellt (Abbildung 16). Dies wird im Folgenden anhand der körperlichen Funktion ausführlich erläutert.

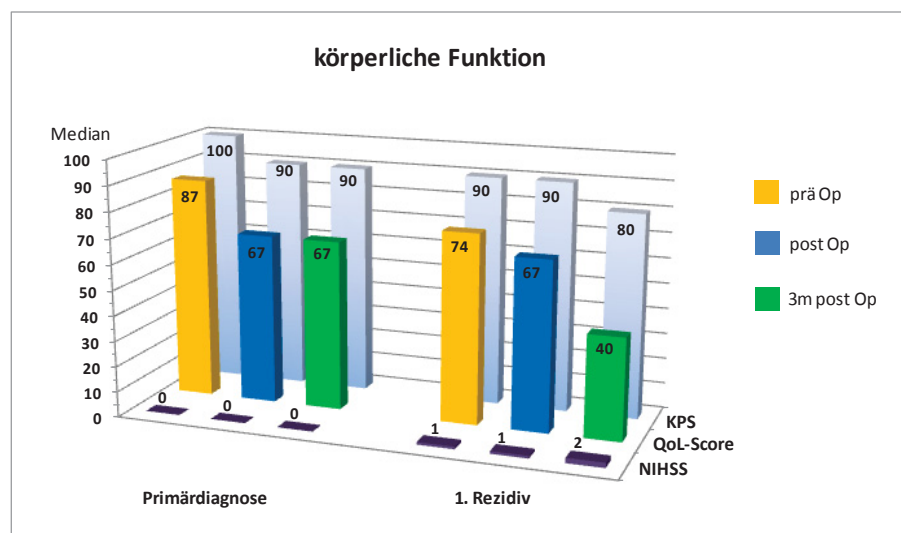


Abb. 16: körperliche Funktion der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Der grundsätzliche Aufbau des Diagramms ist bereits aus der Darstellung der Ergebnisse für den NIHSS und KPS bekannt. Neu hinzu kommt nun eine dritte Balkenreihe, die zwischen NIHSS und KPS angeordnet ist und die Ergebnisse der *Quality of Life* Fragebögen darstellt. Die beiden gelben Balken stehen für das Ergebnis präoperativ jeweils für die Primärdiagnose und das erste Rezidiv, die blauen Balken für postoperativ und die grünen Balken für drei Monate postoperativ.

Da mehr als die Hälfte der einzelnen Fragen der Kategorie körperliche Funktion auf Grund der Fragestellung nicht für den Zeitraum früh postoperativ geeignet ist, wird dieser sowohl in der Ergebnispräsentation als auch Interpretation nicht weiter berücksichtigt.

Für die **körperliche Funktion** zeigt sich (Abbildung 16) für die Gesamtstichprobe bei der Primärdiagnose ein deutlicher Abfall des medianen Scores von präoperativ zu drei Monate postoperativ. Interferenzstatistisch errechnet sich für die Patienten mit jeweils für Primärdiagnose $\chi^2=11,2$, $p<0,004$ und erstem Rezidiv $\chi^2=16,6$, $p<0,000$ zu den drei Zeitpunkten vorhandenen Fragebögen ein signifikanter Friedman Test. In den post hoc Vergleichen ergibt sich im Wilcoxon Test auf einem Bonferroni korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,016 ein signifikanter Unterschied von jeweils präoperativ zu drei Monate postoperativ Primärdiagnose: $z=-3,1$, $p=0,002$; Rezidiv: $z=-3,8$, $p=0,000$. Zudem kann man insgesamt beim ersten Rezidiv im Vergleich zur Primärdiagnose einen Abfall der medianen Scores, also der körperlichen Funktion erkennen.

Die **Rollenfunktion** zeigt sich insgesamt zu allen Zeitpunkten eingeschränkt (vgl. Anhang S. 65). Auch hier ist der Zeitpunkt früh postoperativ auf Grund der Fragestellungen nicht verwertbar. Bei der Primärdiagnose nimmt der mediane Wert von präoperativ zu drei Monate postoperativ nur leicht ab, wohingegen sich beim ersten Rezidiv ein deutlicher und für die Patienten mit durchgängigen Daten auch signifikanter Unterschied $\chi^2=12,3$, $p=0,02$ von präoperativ zu drei Monate postoperativ zeigt $z=-2,9$, $p=0,003$.

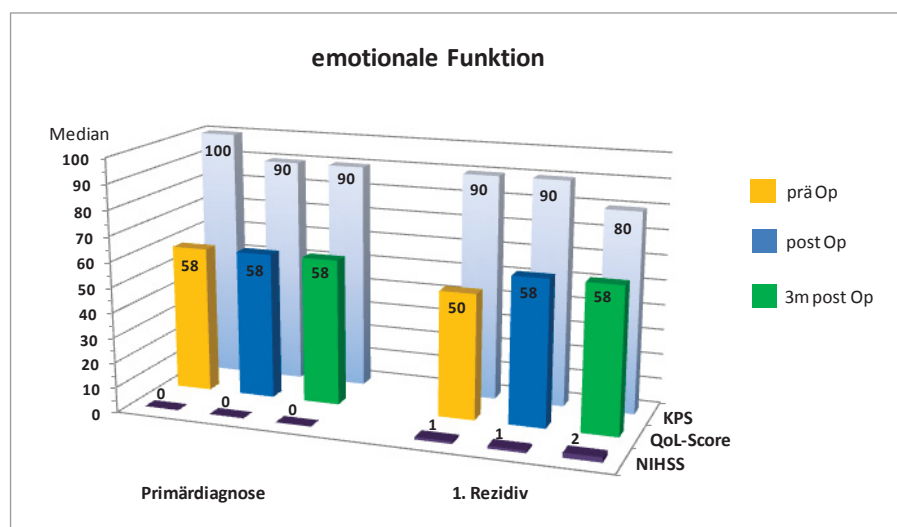


Abb. 17: emotionale Funktion der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Der mediane Score für **emotionale Funktion** der Gesamtstichprobe bleibt auf eingeschränktem Niveau relativ konstant für die unterschiedlichen Zeitpunkte (Abbildung 17). Interferenzstatistisch errechnen sich für die Patienten mit durchgängigen Daten keine signifikanten Unterschiede zu den einzelnen Zeitpunkten.

Der mediane **Score** der **kognitiven Funktion** der Gesamtstichprobe bleibt bis einschließlich postoperativ beim ersten Rezidiv relativ konstant auf einem Niveau von 70 und verschlechtert sich dann auf 50. Dies zeigt sich auch für die Patienten mit durchgängigen Daten (vgl. Anhang S.65). Interferenzstatistisch errechnet sich ein signifikanter Friedmann Test für das erste Rezidiv $\chi^2=7$, $p<0,031$. In den post hoc Vergleichen ergibt sich auf einem Bonferroni korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,016 ein signifikanter Unterschied von postoperativ zu drei Monate postoperativ $z=-2,6$, $p=0,007$.

Für die **soziale Funktion** errechnet sich für die Gesamtstichprobe präoperativ bei der Primärdiagnose ein medianer Wert von 67, der postoperativ auf 50 sinkt und dann relativ konstant auf diesem Niveau verbleibt (vgl. Anhang S.65). Interferenzstatistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten.

4.2.1.2. EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand und allgemeine Lebensqualität

Sowohl für den **allgemeinen Gesundheitszustand** als auch für die **allgemeine Lebensqualität** errechnen sich für die Gesamtstichprobe zu allen Zeitpunkten ein medianer Score von 50. Für die Patienten mit jeweils durchgängig vorhandenen Daten für die Primärdiagnose und das erste Rezidiv zeigt sich beim allgemeinen Gesundheitszustand tendenziell eine Verschlechterung von präoperativ zu postoperativ (Abbildungen 18 und 19). Für beide Kategorien errechnen sich keine signifikanten Unterschiede.

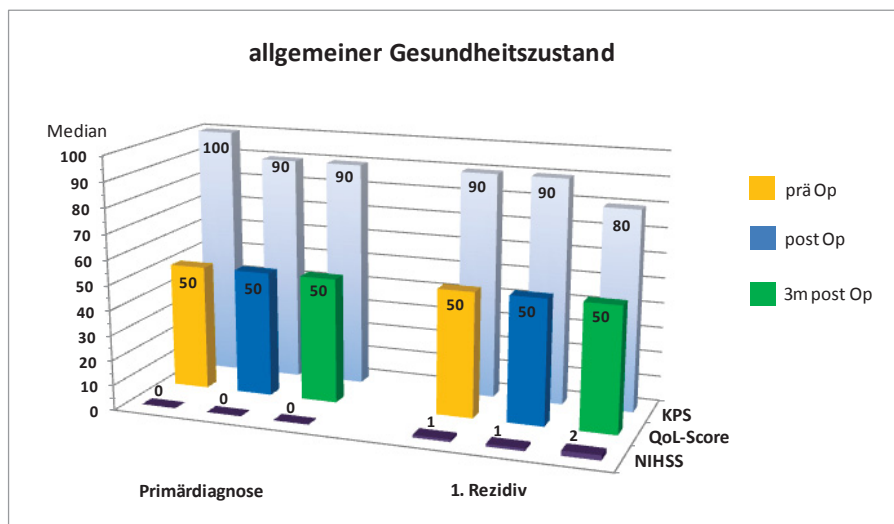


Abb. 18: allgemeiner Gesundheitszustand der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

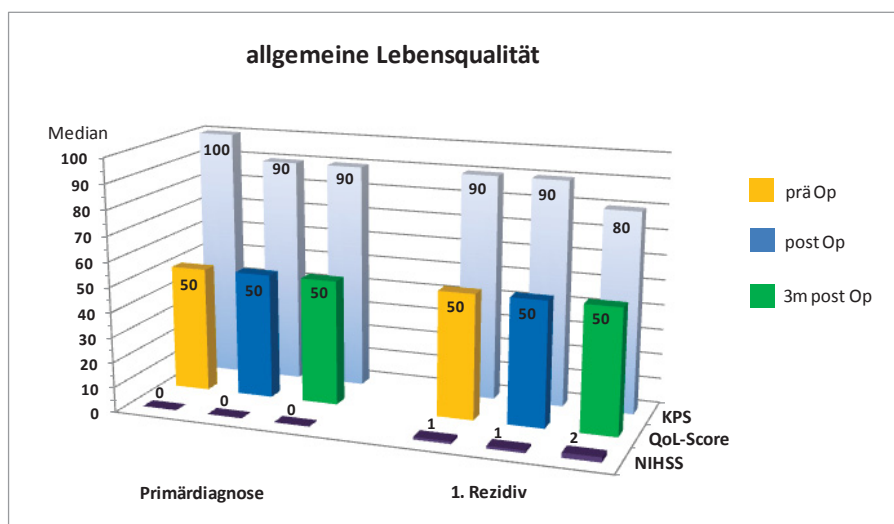


Abb. 19: allgemeine Lebensqualität der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

4.2.1.3. EORTC QLQ-C30 – Symptome

Wie bereits im Kapitel Material und Methoden erwähnt enthält der QLQ-C30 Fragebogen acht verschiedene Symptome, nämlich Müdigkeit, Schlaflosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Verstopfungen und Durchfall.

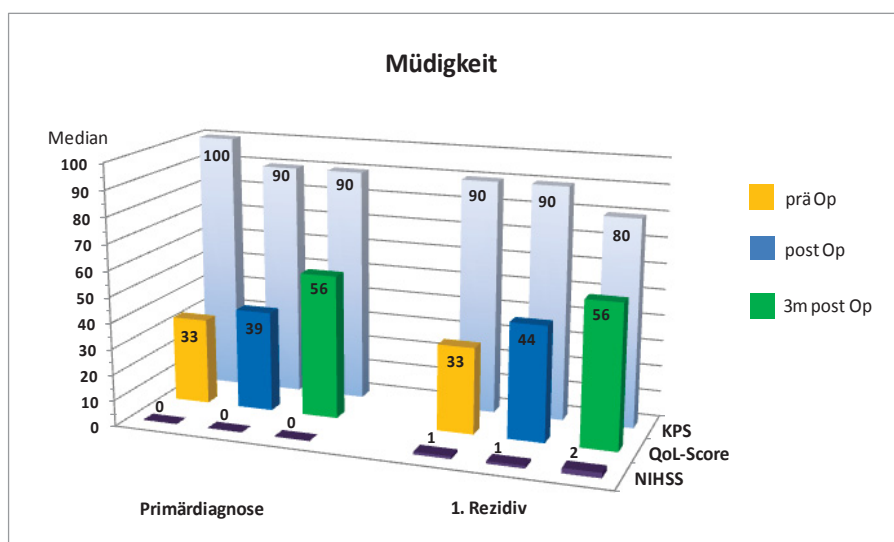


Abb.20: Müdigkeit der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

In Abbildung 20 sieht man für die Kategorie **Müdigkeit** sowohl bei der Primärdiagnose als auch beim ersten Rezidiv einen Anstieg des medianen Wertes von präoperativ über postoperativ zu drei Monate postoperativ. Für die Patienten, die in die interferenzstatistische Auswertung eingeschlossen wurden, errechnet sich beim Rezidiv ein signifikanter Friedmann Test $\chi^2=11,3$, $p=0,004$. In den post hoc Vergleichen ergibt sich auf einem Bonferroni korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,016 ein signifikanter Unterschied von präoperativ zu drei Monate postoperativ $z=-3,7$, $p=0,000$.

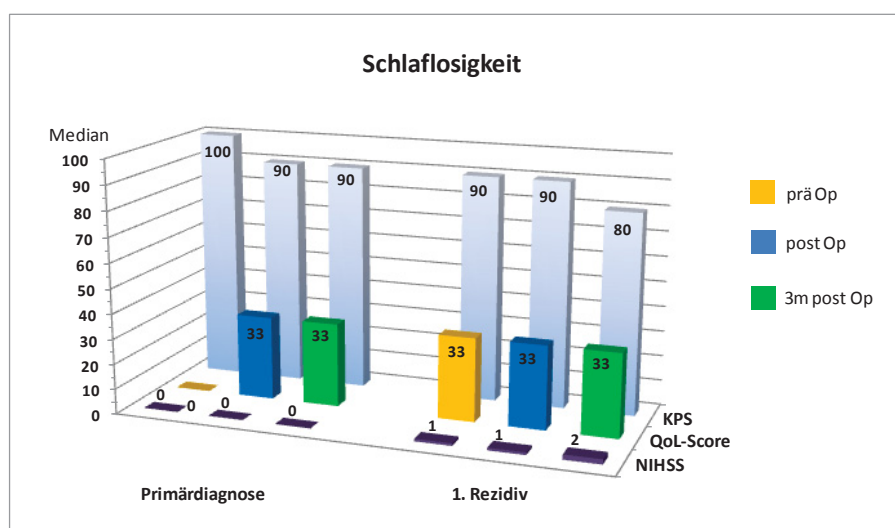


Abb. 21: Schlaflosigkeit der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

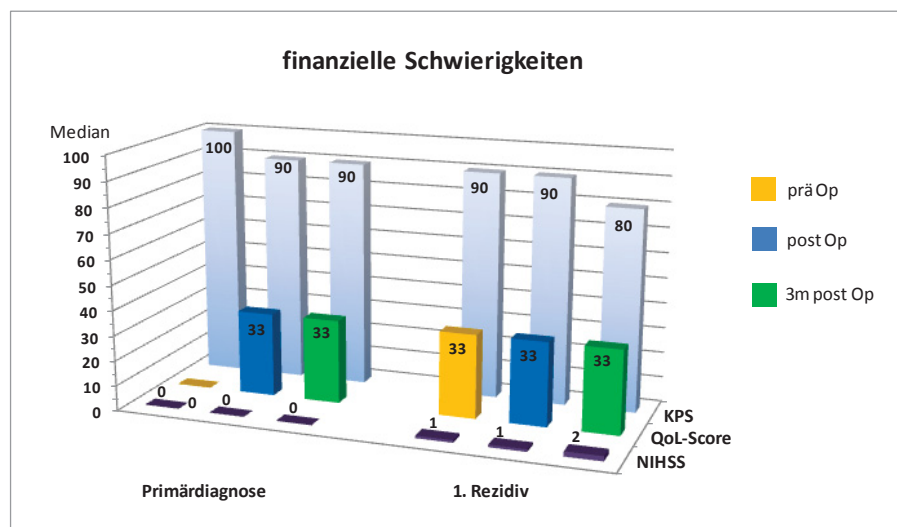


Abb. 22: finanzielle Schwierigkeiten der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Für die Kategorien **Schlaflosigkeit** und **finanzielle Schwierigkeiten** (Abbildungen 21 und 22) zeigt sich ab postoperativ bei der Primärdiagnose ein Anstieg des medianen Wertes von 0 auf 33. Die Werte verbleiben dann auf diesem Niveau. Berechnet man die Werte für die Patienten mit jeweils durchgängigen Daten für Primärdiagnose und erstes Rezidiv so zeigt sich eine tendenzielle Zunahme der Schlaflosigkeit jeweils postoperativ und eine Zunahme der finanziellen Schwierigkeiten beim Rezidiv. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den statistischen Berechnungen.

Schmerzen werden von der Gesamtstichprobe zunächst als praktisch nicht vorhanden angegeben. Postoperativ beim Rezidiv kommt es zu einem Anstieg auf einen Median von 17 und drei Monate postoperativ beim Rezidiv schließlich auf 25 (vgl. Anhang S.65).

Die anderen Symptome mit niedrigen medianen Werten sowie ohne wegweisende Schwankungen erwiesen sich von untergeordneter Bedeutung für die gesamte Stichprobe (vgl. Anhang S.65).

4.2.1.4. EORTC QLQ-BN20

Der hirntumorspezifische Teil setzt sich aus den Kategorien Zukunftsangst, Sehstörungen, Sprachstörungen, motorische Defizite, Kopfschmerzen, Schwindel, Anfälle, Hautjucken, Haarausfall, Schwäche in den Beinen und Inkontinenz zusammen.

Für das Symptom **Zukunftsangst** errechnet sich für die Gesamtstichprobe bei der Primärdiagnose ein relativ konstanter Median um die 50. Beim ersten Rezidiv zeigt sich tendenziell eine Zunahme der Symptomlast (Abbildung 23). Betrachtet man nur die Patienten mit durchgängigen Daten, so zeigen diese eine geringere Symptomlast prä- und postoperativ bei Primärdiagnose sowie postoperativ beim Rezidiv. In der interferenzstatistischen Auswertung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

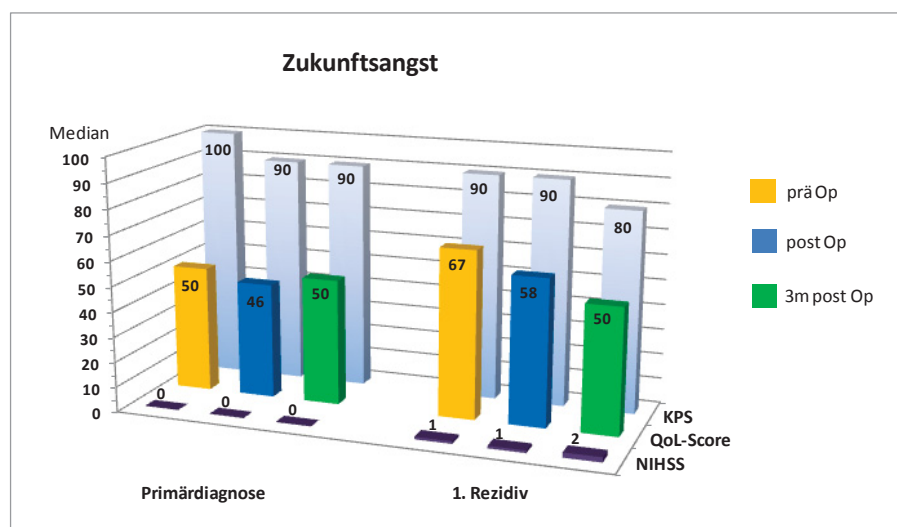


Abb. 23: Zukunftsangst der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Für das Symptom **motorische Defizite** errechnet sich für die gesamte Stichprobe keine Zunahme des medianen Wertes von jeweils prä Op zu post Op, aber eine Zunahme von postoperativ zu drei Monate postoperativ sowie insgesamt höhere Symptomlast beim Rezidiv (Abbildung 24). Auch für die in die interferenzstatistischen Auswertungen eingeschlossenen Patienten ergibt sich keine signifikante Zunahme des Medians von prä- nach postoperativ.

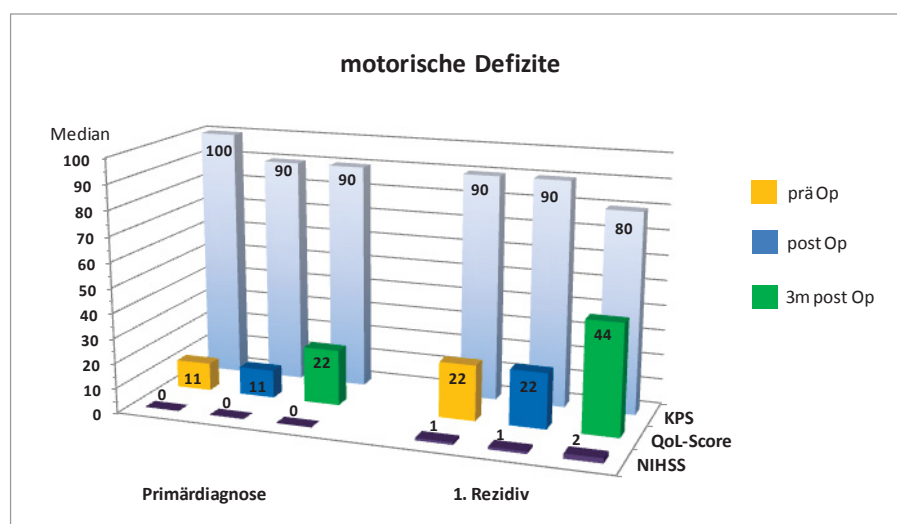


Abb. 24: motorische Defizite der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Beim Rezidiv errechnet sich ein signifikanter Friedmann Test $\chi^2=7,7$; $p=0,021$. In den post hoc Vergleichen ergibt sich auf einem Bonferroni korrigierten alpha-Fehler-Niveau von 0,016 ein signifikanter Unterschied von präoperativ zu drei Monate postoperativ $z=-2,8$, $p=0,005$.

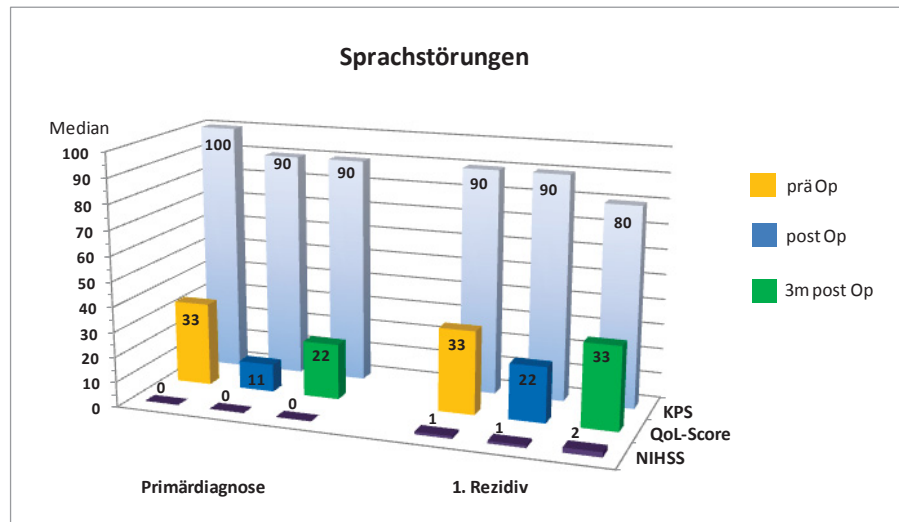


Abb.25: Sprachstörungen der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Auch für die Kategorie **Sprachstörungen** zeigt sich für die Gesamtstichprobe keine Zunahme des medianen Wertes von jeweils präoperativ zu postoperativ sowie eine tendenzielle Zunahme der Symptomlast beim Rezidiv (Abbildung 25). Für die Patienten mit jeweils durchgängigen Daten errechnen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten.

Das Gleiche zeigt sich auch für die Kategorie **Sehstörungen** (vgl. Anhang S.65).

Kopfschmerzen werden von der Gesamtstichprobe in relevantem Ausmaß erst ab postoperativ beim Rezidiv angegeben mit einem dann konstant bleibendem Median von 33 (vgl. Anhang S.65).

Für das Symptom **Schwindel** errechnet sich für die Gesamtstichprobe präoperativ ein medianer Wert von 33, der so konstant bis drei Monate postoperativ beim Rezidiv bleibt und dann auf 67 ansteigt (vgl. Anhang S.65).

Anfälle, Hautjucken, Haarausfall, Schwäche in den Beinen und Inkontinenz werden insgesamt mit sehr niedrigen medianen Werten als kaum vorhanden angegeben (vgl. Anhang S.65)

4.2.2. Ergebnisse EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 Fragebögen unterteilt für die Substichproben

Im Folgenden werden ausgewählte relevante Ergebnisse beziehungsweise eine Zusammenfassung der Quality of Life Fragebögen unterteilt nach den Kategorien Alter, Resektionsstatus, Tumorage und Operationsart vorgestellt.

Zunächst werden die Ergebnisse der *Quality of Life* Fragebögen bezüglich der Unterteilung in **Alter < 65 Jahre versus Alter ≥ 65 Jahre** präsentiert. Für die einzelnen Funktionen zeigen sich im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Betrachtet man die körperliche Funktion (Abbildung 26) so fallen zu allen Zeitpunkten niedrigerer mediane Werte in der älteren Stichprobe auf, insbesondere drei Monate postoperativ bei Primärdiagnose.

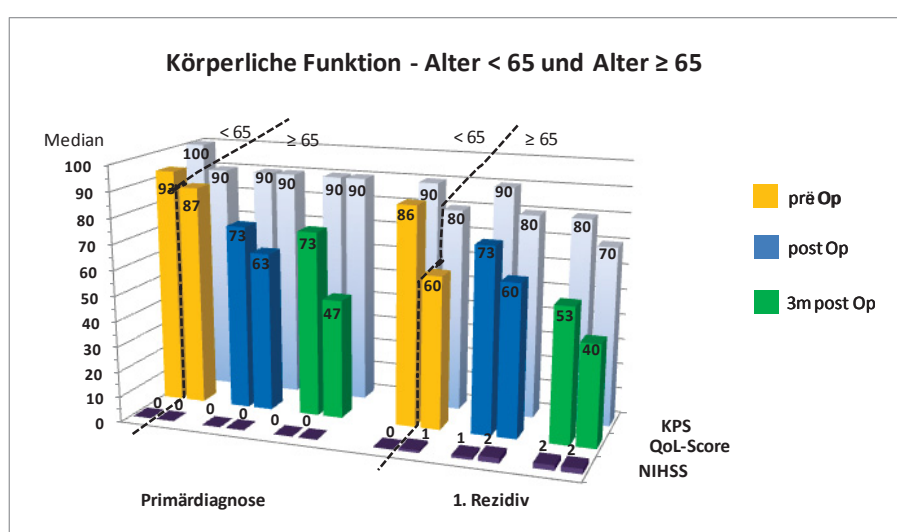


Abb. 26: körperliche Funktion aufgeteilt nach Alter

Für die Rollenfunktion und die soziale Funktion kann man keinen Trend über alle Zeitpunkte hinweg erkennen. Drei Monate postoperativ zeigt sich in der Gruppe der Älteren > 65 Jahre eine schlechtere Rollenfunktion (33 versus 50) bei in beiden Altersgruppen gleicher sozialer Funktion. Präoperativ beim Rezidiv geben die Älteren dann sogar eine bessere soziale Funktion als die Jüngeren an bei abermals schlechterer Rollenfunktion (vgl. Anhang S.66). Bei der kognitiven Funktion fällt insbesondere drei Monate postoperativ bei der Primärdiagnose (50 versus 67) und beim Rezidiv (33 versus 50) ein niedrigerer Median in der älteren Stichprobe auf (vgl. Anhang S.66). Die Angaben für die emotionale Funktion sind in den beiden Altersgruppen tendenziell gleich (vgl. Anhang S.66).

Für die beiden Kategorien allgemeiner Gesundheitszustand und allgemeine Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Angaben der beiden unterschiedlichen Altersgruppen. Ein tendenzieller Unterschied im Bereich der deskriptiven Statistik ist lediglich drei Monate postoperativ für die allgemeine Lebensqualität zugunsten der jüngeren Stichprobe erkennbar (vgl. Anhang S.66).

Bei den Symptomen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens kann man für die Kategorie finanzielle Schwierigkeiten ein höheres Ausmaß in der jüngeren Stichprobe erkennen (Abbildung 27). Im Mann-Whitney U-Test errechnet sich ein signifikant höherer Wert in der Altersgruppe < 65 Jahre drei Monate postoperativ bei Primärdiagnose, $U=562$, $z=-3$, $p=0,002$.

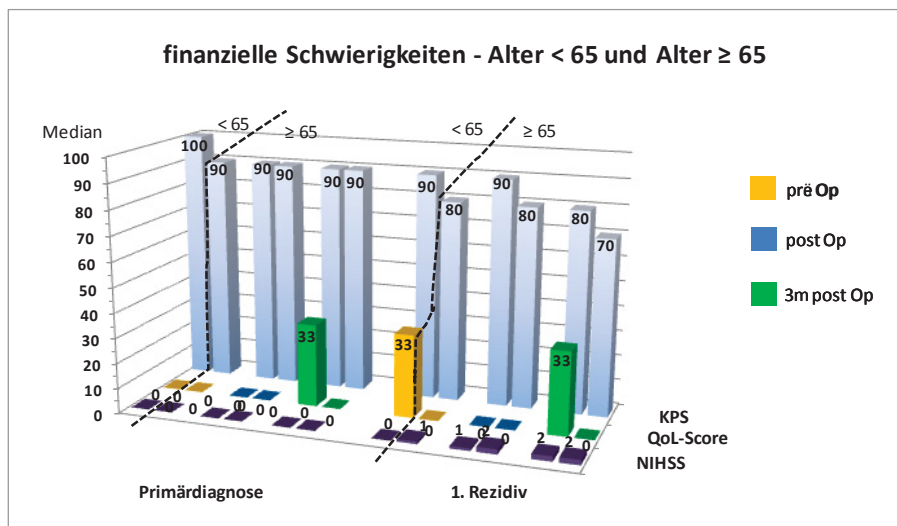


Abb. 27: finanzielle Schwierigkeiten aufgeteilt nach Alter

Auch für die beiden in relevantem Ausmaß angegebenen Symptome Müdigkeit und Schlaflosigkeit zeigt sich tendenziell zu den meisten Zeitpunkten eine höhere Symptomlast bei den Jüngeren. Für die übrigen Symptome kann man bei insgesamt nur sehr geringen medianen Werten keinen wegweisenden Unterschied zwischen den Altersgruppen erkennen (vgl. Anhang S.66).

Bei den hirntumorspezifischen Symptomen des EORTC QLQ-BN20 Fragebogens kann man für die ältere Stichprobe ab drei Monate postoperativ bei Primärdiagnose tendenziell ein höheres Ausmaß an motorischen Defiziten, sowie beim Rezidiv auch ein höheres Ausmaß an Schwäche in den Beinen erkennen. Für die Kategorie Sprachstörungen zeigen sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt höhere Mediane in den jeweiligen Altersgruppen. Für die übrigen Symptomen kann man keinen Trend erkennen (vgl Anhang S.67).

Für die Kategorie Zukunftsangst (Abbildung 28) zeigt sich je nach Zeitpunkt eine höhere Zukunftsangst in der älteren oder jüngeren Altersgruppe. Drei Monate postoperativ errechnet sich ein signifikant höheres Maß an Zukunftsangst im Mann-Whitney U-Test für die Altersgruppe < 65 Jahre, $U=562$, $z=-3$, $p=0,049$.

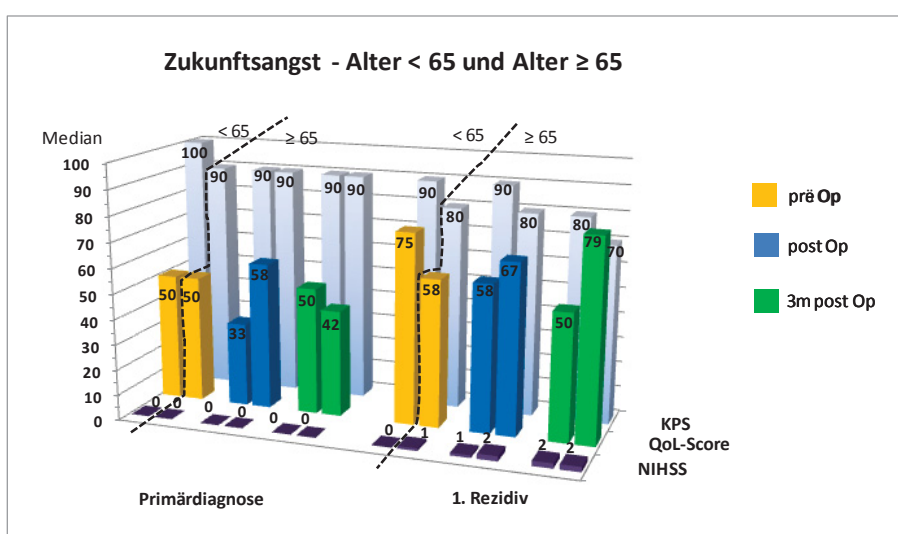


Abb.28: Zukunftsangst unterteilt nach Alter

Nun zu den Ergebnissen bezüglich der Unterteilung nach dem Resektionsstatus in Patienten mit total versus subtotal resezierten Tumoren, wobei hier nur ausgewählte präselektierte Kategorien (körperliche Funktion, allgemeine Lebensqualität, allgemeiner Gesundheitszustand, motorische Defizite, Sprachstörungen und Sehstörungen) sowie Zeitpunkte untersucht wurden (Abbildung 29). Bei diesen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es werden Tendenzen basierend auf der deskriptiven Statistik angegeben (vgl. Anhang S.67).

Funktionen • körperliche Funktion: 3M post Op P tendenziell tr = str 3M post Op R tendenziell tr  als str allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität • post Op und 3M post Op P tendenziell tr = str • post OP R tendenziell tr  als str • 3M post OP R tendenziell tr = str Symptome (QLQ-BN20) • Sehstörungen, Sprachstörungen: post OP und 3M post OP tr  als str • motorische Defizite: post Op P und 3M post Op tr  als str

Abb. 29: ausgewählte Kategorien der QoL Fragebögen unterteilt für Patienten mit total resezierte (tr) versus subtotal resezierte (str) Tumoren; P= Primärdiagnose, R= Rezidiv

Für die Unterteilung in Patienten mit **eloquent versus nicht eloquent** gelegenen Tumoren zeigen sich folgende Ergebnisse (Abbildung 30). Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Menge an vorliegenden Daten in den beiden Gruppen zugunsten der eloquent gelegenen Tumoren sehr unterschiedlich ist. Untersucht wurden hier die allgemeine Lebensqualität und der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Kategorien motorische Defizite, Sprachstörungen und Sehstörungen (vgl. Anhang S.68).

allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität • prä Op tendenziell eloquent  • post Op P tendenziell eloquent = nicht eloquent • post Op R tendenziell eloquent  • 3M post Op tendenziell eloquent = nicht eloquent Symptome (QLQ-BN20) • Sehstörungen, motorische Defizite: prä Op P eloquent signifikant  • motorische Defizite: prä Op R und post Op R eloquent signifikant  • Sprachstörungen: post Op R eloquent signifikant  • prä Op post Op P und 3M Op tendenziell eloquent 

Abb. 30: ausgewählte Kategorien der QoL Fragebögen unterteilt für Patienten mit eloquent versus nicht eloquent gelegenen Tumoren; P= Primärdiagnose, R= Rezidiv

Präoperativ bei der Primärdiagnose errechnen sich für die Kategorien motorische Defizite $U=217$, $z=-2,2$, $p=0,028$ und Sehstörungen $U=227$, $z=-2,1$, $p<0,036$ signifikant höhere Werte für die Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren im Mann-Whitney-U-Test. Zudem zeigen sich signifikant mehr Sprachstörungen postoperativ $U=154$, $z=-2,8$, $p=0,005$ beim Rezidiv und signifikant mehr motorische Defizite präoperativ $U=161$, $z=-2,6$, $p=0,009$ und postoperativ $U=202$, $z=-2$, $p=0,025$ beim Rezidiv bei den Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren.

Für die Unterteilung der Gesamtstichprobe in Patienten, welche **wach operiert wurden versus nicht wach**, wurden bei den hirntumorspezifischen Symptomen die Kategorien motorische Defizite, Sprachstörungen und Sehstörungen (Abbildung 31) untersucht (vgl. Anhang S.68).

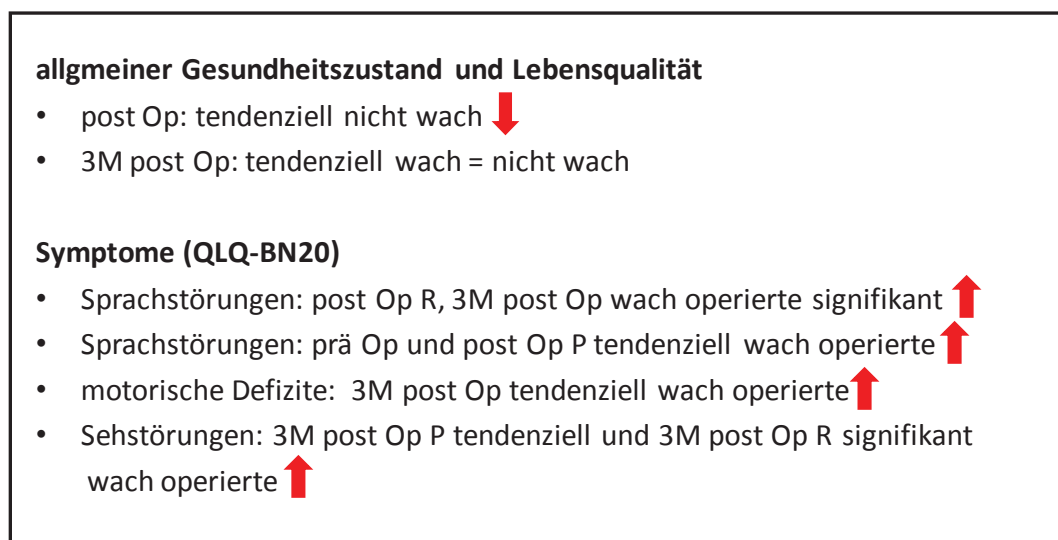


Abb. 31: ausgewählte Kategorien der QoL Fragebögen unterteilt in wach versus nicht wach operierte Patienten; P= Primärdiagnose, R= Rezidiv

Sprachstörungen werden sowohl postoperativ beim Rezidiv $U=225$, $z=-2,0$, $p=0,041$, als auch drei Monate postoperativ bei der Primärdiagnose $U=568$, $z=-2,4$, $p=0,015$ und beim Rezidiv $U=385$, $z=-2,6$, $p=0,010$ in der Gruppe der wach operierten Patienten in signifikant höherem Ausmaß angegeben. Zudem geben wach operierte Patienten drei Monate postoperativ beim Rezidiv signifikant mehr Sehstörungen an $U=125$, $z=-2,2$, $p=0,029$.

4.3. Korrelation zwischen NIHSS und KPS und den Ergebnissen aus den QoL Fragebögen

Im Folgenden wird nun der Zusammenhang zwischen NIHSS/KPS und den Daten aus den EORTC Fragebögen dargestellt. Hierfür wurde bei nicht normalverteilten Daten die Spearman-Korrelation gerechnet und zunächst jeweils die Mittelwerte von NIHSS/KPS und den *Quality of Life Scores* über alle Zeitpunkte miteinander korreliert. Die folgenden Abbildungen (32 und 33) geben einen Überblick hierüber.

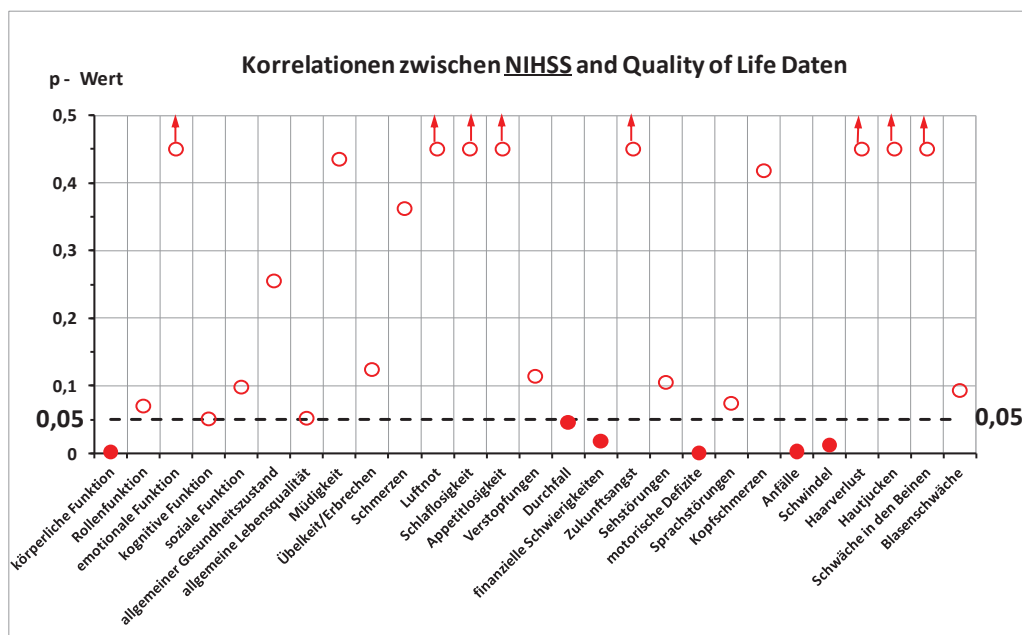


Abb. 32 : **NIHSS** und Quality of life Daten

x-Achse = Kategorien der EORTC Fragebögen, y-Achse = p-Wert; ausgemalte rote Kreise = signifikante Korrelationen

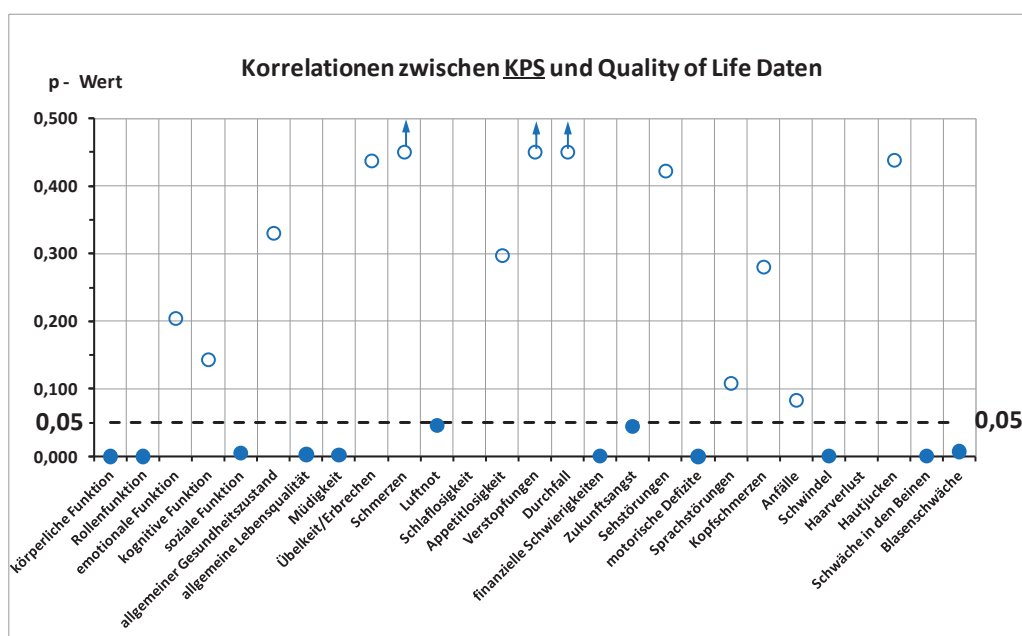


Abb. 33: **KPS** und Quality of life Daten

x-Achse = Kategorien der EORTC Fragebögen, y-Achse = p-Wert; ausgemalte blaue Kreise = signifikante Korrelationen

Auf der x-Achse sind die einzelnen Kategorien der EORTC Fragbögen aufgetragen. Auf der y-Achse der jeweilige p-Wert bei Korrelation dieser mit dem NIHSS (rot) und dem KPS (blau). Die ausgefüllten Punkte stehen für eine signifikante Korrelation. Die Pfeile bedeuten, dass die jeweiligen p Werte größer als 0,45 waren.

Für die **Funktionen** ergeben sich folgende statistisch signifikante Zusammenhänge.

Für den mittleren NIHSS zeigt sich eine signifikante Korrelation mit der körperlichen Funktion ($r=-.25$, $p=0,002$, zweiseitig getestet). Die Effektstärke ist klein.

Für den KPS errechnen sich signifikante Korrelationen mit mittlerer Effektstärke für drei Kategorien, nämlich mit der körperlichen Funktion ($r=.42$, $p=0,000$, zweiseitig getestet), mit der sozialen Funktion ($r=.23$, $p=0,005$, zweiseitig getestet) und mit der Rollenfunktion ($r=.34$, $p=0,000$, zweiseitig getestet).

Für die **restlichen Kategorien** ergeben sich folgende statistisch signifikante Zusammenhänge. Für den NIHSS zeigen sich signifikante Korrelationen mit jeweils kleiner Effektstärke mit der Kategorie motorische Defizite ($r=-.27$, $p=0,001$, zweiseitig getestet), mit der Kategorie Anfälle ($r=-.25$, $p=0,003$, zweiseitig getestet) und mit der Kategorie Schwindel ($r=-.21$, $p=0,012$, zweiseitig getestet). Zudem zeigen sich signifikante Korrelationen mit kleiner Effektstärke mit den Kategorien Diarrhoe ($r=.16$, $p=0,046$, zweiseitig getestet) und finanzielle Schwierigkeiten ($r=.19$, $p=0,018$, zweiseitig getestet).

Für den KPS errechnet sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der allgemeinen Lebensqualität ($r=-.24$, $p=0,003$, zweiseitig getestet) mit kleiner Effektstärke und im Bereich der Symptome des EORT QLQ-C30 Fragebogens mit dem Symptom Müdigkeit ($r=-.25$, $p=0,002$, zweiseitig getestet), Atemnot ($r=-.16$, $p=0,046$, zweiseitig getestet) und der Kategorie finanzielle Schwierigkeiten ($r=-.27$, $p=0,001$, zweiseitig getestet). Bei den Untersuchungen zwischen Mittelwert des KPS und Mittelwert der Symptome des EORTC QLQ-BN20 Fragebogens zeigen sich statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Zukunftsangst ($r=-.17$, $p=0,044$, zweiseitig getestet), motorischen Defiziten ($r=-.38$, $p=0,000$, zweiseitig getestet) mit mittlerer Effektstärke, Schwindel ($r=-.27$, $p=0,001$, zweiseitig getestet), Schwäche in den Beinen ($r=-.26$, $p=0,001$, zweiseitig getestet) und Inkontinenz ($r=-.22$, $p=0,007$, zweiseitig getestet).

In einem zweiten Schritt wurden noch die Mittelwerte von NIHSS/KPS mit den Mittelwerten der Ergebnisse der QoL Fragebögen zu ausgewählten Zeitpunkten miteinander korreliert. Hierbei wurde unter anderem der Zeitpunkt jeweils präoperativ für die Primärdiagnose und das Rezidiv ausgesucht. Vor allem der KPS dient zu diesen Zeitpunkten in vielen Studien als klinisches Kriterium zur Operationsfähigkeit. Zudem wurde auch der Zeitpunkt drei Monate postoperativ bei der Primärdiagnose genauer untersucht, da er mit abgeschlossenem ersten Teil der Standardtherapie nach Stupp vor Einleitung der adjuvanten Chemotherapie einen wichtigen Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung darstellt.

Präoperativ errechnen sich für in folgender Abbildung (34) dargestellte Kategorien statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen NIHSS/KPS und den Ergebnissen aus den EORTC Fragebögen.

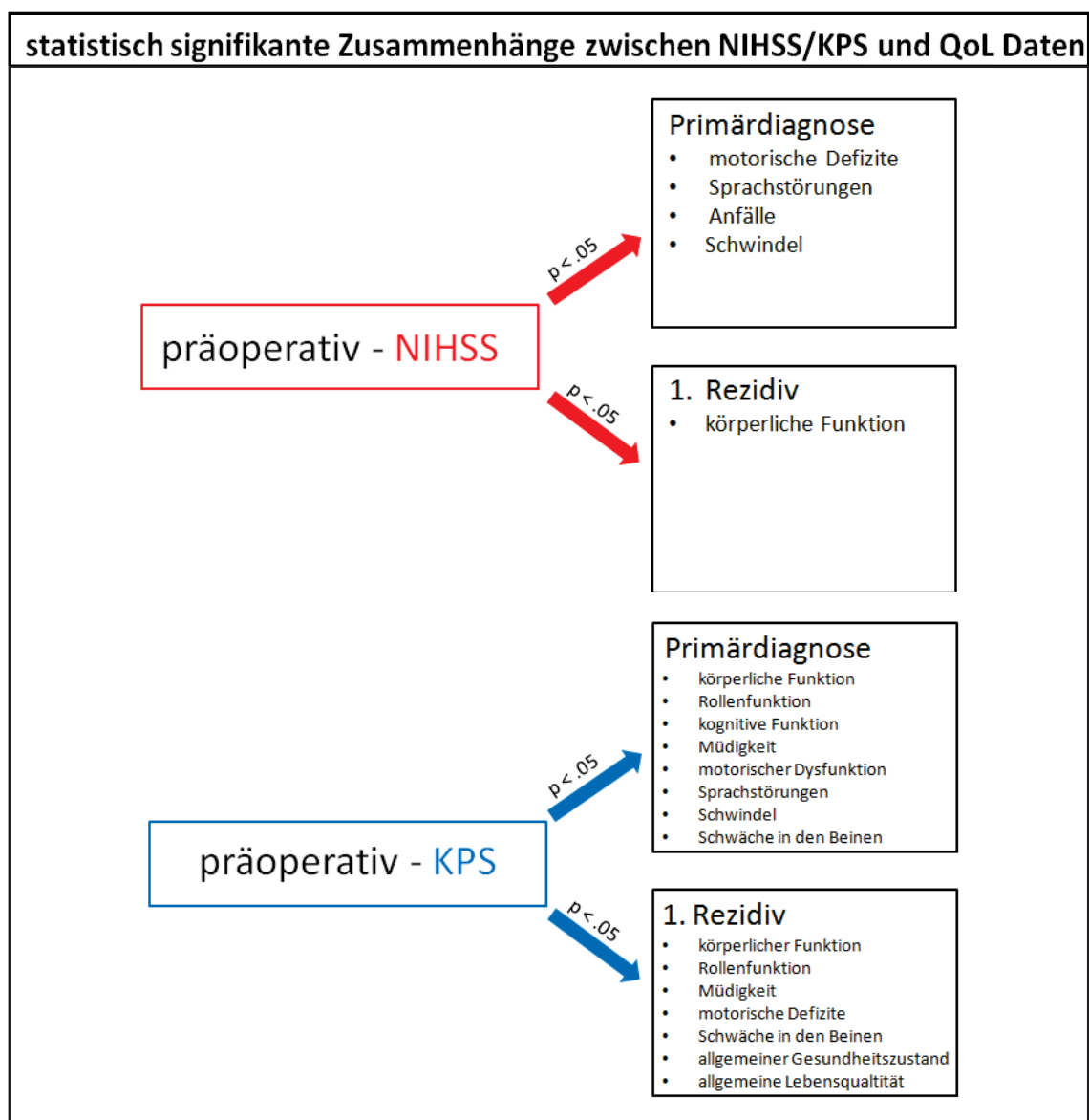


Abb. 34: statistisch signifikante Zusammenhänge zum Zeitpunkt präoperativ (Primärdiagnose und Rezidiv) jeweils zwischen NIHSS und KPS mit den Ergebnissen aus den EORTC Fragebögen

3 Monate postoperativ bei Primärdiagnose errechnen sich für in folgender Abbildung 35 dargestellte Kategorien statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen NIHSS/KPS und den Ergebnissen aus den EORTC Fragebögen.

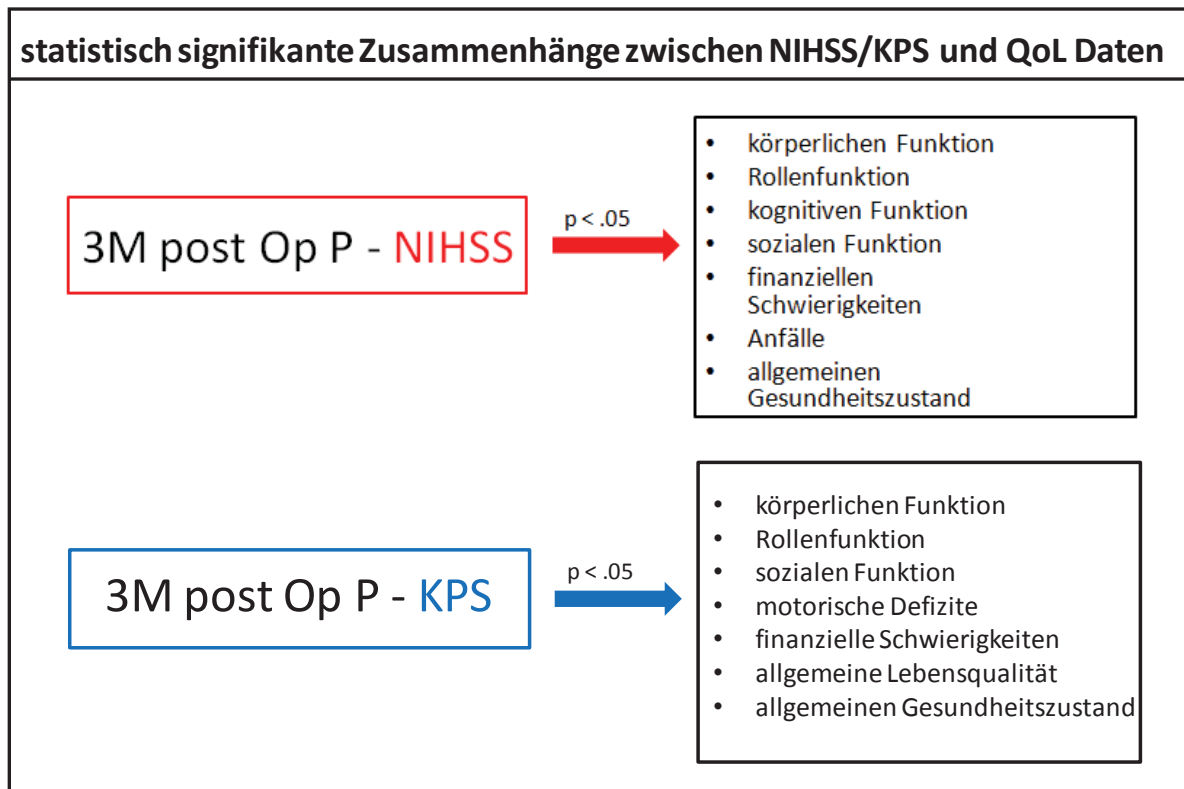


Abb. 35: statistisch signifikante Zusammenhänge zum Zeitpunkt 3M postoperativ bei Primärdiagnose (P) jeweils zwischen NIHSS und KPS mit den Ergebnissen aus den EORTC Fragebögen

4.4. Patientenbeispiele

Die folgenden zwei Patientenbeispiele (Abbildung 36 und 37) aus der untersuchten Stichprobe sollen verdeutlichen, wie individuell der Umgang mit der Belastung einer weitreichenden Diagnose wie einem Glioblastom ist. Die weitere Diskussion erfolgt im nächsten Kapitel.

Patient 1:

Geschlecht: männlich	
Alter bei Diagnose: 42	
PFS: 4 Monate	
Tumorage: eloquent	
neurologisches Defizit: Hemiparese rechts	
Wachoperation: ja	
persönliche Daten: ledig, keine Kinder	
NIHSS R: 1,7	EORTC Fragebögen R: körperliche Funktion 89
KPS R: 80	soziale Funktion 67
	emotionale Funktion 75
	allgemeiner Gesundheitszustand 56
	allgemeine Lebensqualität 50
	motorische Defizite 11

Abb. 36: Übersicht Patientenbeispiel 1

R=Rezidiv, PFS=Progression free survival

Werte als Mittelwerte von präoperativ, postoperativ und 3 Monate postoperativ

Patient 2

Geschlecht: männlich	
Alter bei Diagnose: 43	
PFS: 7 Monate	
Tumorage: eloquent	
neurologisches Defizit: bei Primärdiagnose nein	
Wachoperation: ja	
persönliche Daten: verheiratet, zwei Kinder	
NIHSS P: 0	EORTC Fragebögen P: körperliche Funktion 78
KPS P: 90	soziale Funktion 48
	emotionale Funktion 43
	allgemeiner Gesundheitszustand 61
	allgemeine Lebensqualität 61

Abb. 37: Übersicht Patientenbeispiel 1

P = Primärdiagnose; PFS=Progression free survival

Werte als Mittelwerte von präoperativ, postoperativ und 3 Monate postoperativ

5. Diskussion

5.1. Einschränkungen

Die vorliegenden Daten müssen unter Berücksichtigung der Einschränkungen dieser Studie interpretiert werden. Die Daten wurden kumulativ zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelt und sind nicht von allen Patienten zu den 6 Zeitpunkten vorhanden. Dies ist für die Aussagen zur Lebensqualität im zeitlichen Verlauf und im Vorher-Nachher-Vergleich von Therapieformen von Bedeutung. Für die interferenzstatistischen Berechnungen konnten die Patienten mit durchgängig vorhandenen Daten eingeschlossen werden. Mit Blick auf die Datenlage wurde diese getrennt für die Primärdiagnose und das 1. Rezidiv berechnet. Wenn nicht gesondert erwähnt, sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für alle Patienten tendenziell mit den Patienten mit durchgängigen Daten übereinstimmend. Für die Aussagen jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt und hierbei auch für die Unterschiede in den Substichproben ist die nicht vorhandene Durchgängigkeit der Daten zwar von geringerer Bedeutung, darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden. Zudem sind die Fallzahlen für statistische Auswertungen insgesamt relativ gering, insbesondere für die Vergleiche zwischen den Substichproben. Für eine relativ seltene Erkrankung wie das Glioblastom mit dem Schwerpunkt der Betrachtung auf die Thematik der Lebensqualität ist dies jedoch typisch. Bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich in der Studie um eine selektierte Patientengruppe in einem klinisch guten Zustand handelt. Der mediane KPS ist zu allen Zeitpunkten ≥ 70 und somit in einem Bereich der funktionellen Unabhängigkeit. Wie bereits in der Einleitung thematisiert wurde, ist dies zum Teil der Tatsache geschuldet, dass die Fragebögen zur Lebensqualität tendenziell von den Patienten in einem besseren klinischen Zustand ausgefüllt werden. In dieser Studie wurde zudem speziell die Lebensqualität von denjenigen Patienten beim Rezidiv untersucht, welche einer erneuten operativen Therapie unterzogen wurden. Dadurch erfolgt ebenfalls eine Selektion der Patienten, welche sich in einem besseren klinischen Zustand befinden.

Wie in der Einleitung bereits diskutiert gibt es diverse Gründe für die hohe Zahl an fehlenden Daten in Studien zur Lebensqualität von Patienten mit *high grade* Gliomen. Ein erster Schritt dem entgegenzuwirken, ist eine routinemäßig zu festgelegten Zeitpunkten und in die allgemeine Versorgung integrierte sowie durch speziell hierfür zuständiges Personal gesicherte Erhebung der Daten.

5.2. NIHSS, KPS, EORTC QLQ-C30 und QLQ-BN20

Neben den klassischen *Outcome*parametern wie *progression free survival* und *overall survival* sind für Patienten mit der Diagnose Glioblastom vor allem das funktionelle *Outcome* sowie die Erhaltung der Lebensqualität von zentraler Bedeutung. Deren systematische und vor allem lückenlose Erfassung in Studien verbleibt trotz deutlicher Zunahme in den letzten Jahren weiterhin verbesserungsbedürftig. In dieser Arbeit wurden der NIHSS, KPS und die EORTC Fragebögen als klinische *Outcome*parameter einerseits zur „objektiven“ Einschätzung durch den Arzt und andererseits als *patient reported outcome* zu 6 verschiedenen Zeitpunkten erhoben.

Für den medianen und mittleren **NIHSS** zeigen sich sowohl bei der Primärdiagnose als auch beim Rezidiv niedrige mediane Werte und keine statistisch signifikanten Veränderungen im Verlauf. Beim Rezidiv kommt es tendenziell zu einer nur leichten Zunahme des NIHSS. Dies spricht insgesamt für eine Stichprobe in einem guten klinischen Zustand. Durch den NIHSS werden neben der Vigilanz direkt fokale neurologische Defizite erhoben. Der präoperative mediane NIHSS von 0 kann Ausdruck der Tatsache sein, dass nur circa 20% der Patienten

initial durch ein fokal neurologisches Defizit wie z.B. Hemiparese klinisch symptomatisch werden (Saul A. Frankel and William J. German 1958). Diese Defizite zeigen sich unter medikamentöser Therapie mit Cortison häufig regredient (Drappatz, Schiff et al. 2007). Zum Zeitpunkt der Erhebung des *Scores* präoperativ können die Symptome, die zur radiologischen Diagnose geführt haben, dann folglich schon komplett verschwunden sein. Auch das rezidivierende Glioblastom führt in einigen Fällen nicht zum Auftreten neuer neurologischer Defizite oder zur Verschlechterung vorbestehender, welche durch den NIHSS direkt erfasst werden. Der mediane **KPS** der untersuchten Stichprobe ist präoperativ bei Primärdiagnose 100. Dies lässt sich gut mit dem medianen präoperativen NIHSS vereinbaren. Im Verlauf kommt es zu einer signifikanten Verschlechterung auf 90 und der niedrigste Wert zeigt sich drei Monate postoperativ beim Rezidiv mit einem medianen Wert von 80. Somit ist der mediane KPS der Stichprobe zu allen Zeitpunkten in einem Bereich der funktionellen Unabhängigkeit, insbesondere auch über das *progression free survival* hinaus. Dies ist mit den Ergebnissen von Sacko et al. kongruent (2015).

Es zeigen sich also in dieser selektierten Stichprobe sowohl für den NIHSS als auch für den KPS Ergebnisse auf relativ gutem Niveau ohne wesentliche Verschlechterungen von präoperativ zu postoperativ. Im gesamten Verlauf kommt es zu einer geringen Zunahme des medianen NIHSS und einer Abnahme des KPS. Der mediane Wert für den KPS verbleibt aber stets ≥ 70 . Ein positiver Zusammenhang zwischen KPS und OAS wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen und wurde hier nicht explizit untersucht (Stark, Stepper et al. 2010, Chambless, Kistka et al. 2015).

Der allgemein onkologische **EORTC QLQ-C30** Fragebogen lässt sich wie oben ausführlich erläutert in die Funktionen, den allgemeinen Gesundheitszustand, die allgemeine Lebensqualität und die Symptome unterteilen. Einige der Fragen zu den Funktionen sind für den Zeitraum früh postoperativ auf Grund der Fragestellung nur eingeschränkt bzw. teilweise gar nicht verwertbar. Dies muss bei der Interpretation berücksichtigt werden. Der hirntumorspezifische **EORTC QLQ-BN20** ist in die Zukunftsangst und die hirntumorspezifischen Symptome unterteilt.

Die körperliche Funktion verschlechtert sich von präoperativ zu drei Monate postoperativ in der kumulativen Betrachtung deutlich. Der Unterschied erweist sich für die Patienten mit durchgängig vorhandenen Daten als signifikant. Zudem kommt es für die Gesamtstichprobe zu einem Anstieg des Symptoms Müdigkeit von präoperativ zu drei Monate postoperativ. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Interferenzstatistik. Unter der die Aussage limitierenden Voraussetzung, dass keine Vergleichsgruppe vorliegt, kann hier dennoch als Schlussfolgerung gezogen werden, dass die adjuvante Therapie nach STUPP von einer subjektiv empfundenen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit begleitet wird. Ein negativer Einfluss der Strahlentherapie bei Patienten mit Gliomen auf das Symptom Müdigkeit wurde bereits in verschiedenen Studien gezeigt (Powell, Guerrero et al. 2011). Valko et al. haben in ihrer Studie schon postoperativ und vor Beginn der adjuvanten Therapie eine erhöhte Prävalenz von Müdigkeit mit 48% im Vergleich zu 11% in einer gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt (2015). Eine relevante Zunahme von Müdigkeit von präoperativ zu postoperativ zeigt sich in vorliegender Studie nicht. Das „*Fatigue* Syndrom“ mit Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit ist also ein Faktor, auf den Patienten vor Beginn der kombinierten Radiochemotherapie konkret hingewiesen werden sollten und der sich nicht unbedingt in adäquatem Ausmaß in der Evaluation des KPS oder gar NIHSS widerspiegelt. Die kognitive Funktion wird von den Patienten bei der Primärdiagnose zwar auf eingeschränktem Niveau, aber im Verlauf zunächst bis drei Monate postoperativ beim Rezidiv mit relativ konstanten Ergebnissen angegeben. Studien zur kognitiven Funktion mit Datenerhebung mittels

Tests und nicht als Selbsteinschätzung durch einen Fragebogen zeigen eine Verschlechterung der kognitiven Funktion im Krankheitsverlauf mit schlechteren Ergebnissen für die Patienten mit Rezidiv sowie unter antiepileptischer Therapie (Bosma, Vos et al. 2007). Durch zunehmende kognitive Dysfunktion kann es zu einer tendenziellen Überschätzung der Lebensqualität kommen (Brown, Decker et al. 2008). Dies wird in Studien immer wieder erwähnt, widerspricht jedoch eigentlich dem Konzept der Lebensqualität als subjektives Empfinden durch den Patienten. Demnach ist ein positiver Zusammenhang zwischen Zunahme der kognitiven Dysfunktion und besseren Ergebnissen in Fragebögen zur Lebensqualität keine Überschätzung sondern eben die Wahrnehmung durch den Patienten. Die Rollenfunktion ist bereits vor der Operation deutlich eingeschränkt und beim Rezidiv zunehmend schlechter. Auch die soziale Funktion zeigt sich von Beginn an eingeschränkt und verbleibt dann auf relativ konstantem Niveau mit insgesamt schlechteren Werten beim Rezidiv. Dies macht deutlich, in welchem Umfang die Patienten und ihre Angehörigen durch die Diagnose Glioblastom beeinflusst sind. Taphoorn et al. haben gezeigt, dass die Lebensqualität von Glioblastompatienten bereits vor Therapiebeginn im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich eingeschränkt ist (2005). In einer Studie von Gzell et al. waren von 71 Patienten mit Glioblastom zum *Follow Up* nach 6 Monaten nach erfolgter kombinierter Radiochemotherapie 20 Patienten in das Berufsleben zurückgekehrt (2014). Die meisten Patienten können mit Beginn der Diagnose ihrer Arbeit nicht mehr (in normalem Umfang) nachgehen. Falls eine Rückkehr in das Berufsleben erfolgen kann, stellt sich auch die Frage für welchen Zeitraum dies möglich ist. In diesem Zusammenhang zeigt sich für die vorliegende Stichprobe ab postoperativ bei Primärdiagnose auch ein relevantes Maß an finanziellen Schwierigkeiten. Inwieweit diese Schwierigkeiten wirklich erst mit Auftreten der Diagnose und damit verbundener Arbeitslosigkeit aufgetreten sind oder bereits vorher bestanden kann mittels dieser Evaluation jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Das Symptom Schlaflosigkeit wird ab postoperativ bei Primärdiagnose in relevantem Ausmaß in der Gesamtstichprobe angegeben. Schlaflosigkeit ist ein bekanntes Problem von Patienten mit Hirntumoren und hängt unter anderem mit emotionalem Stress aber auch mit der medikamentösen Therapie mit Steroiden zusammen (Armstrong and Gilbert 2012). Die weiteren Symptome, insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Verstopfungen werden in dieser durchgängig nach dem STUPP Schema behandelten Stichprobe in nur geringem Ausmaß angegeben. Taphoorn et al. haben bei zusätzlicher Chemotherapie zur Radiotherapie transiente signifikante Unterschiede in den Kategorien soziale Funktion, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfungen und Appetitlosigkeit aufgezeigt (2005). Die Daten aus der vorliegenden Stichprobe unterstützen die insgesamt gute Verträglichkeit von Temozolomid (Stupp, Mason et al. 2005).

Für die hirntumorspezifischen Symptome motorische Defizite, Sprachstörungen und Sehstörungen zeigt sich in der kumulativen Betrachtung der gesamten Stichprobe für keine der drei Kategorien, weder bei Primärdiagnose noch beim Rezidiv eine Zunahme von präoperativ zu postoperativ. Dies ist weitestgehend mit den Ergebnissen für die Patienten mit durchgängigen Daten übereinstimmend. Eine Ausnahme ist jedoch die leichte Zunahme motorischer Defizite von präoperativ zu postoperativ beim Rezidiv. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant und gemessen an den in der Einleitung bereits erwähnten Angaben von Osoba et al. nicht in einem klinisch relevanten Bereich (1999). Insgesamt zeigt sich eine tendenzielle Zunahme der Symptomatik beim Rezidiv. In der Literatur gibt es kaum aussagekräftige Daten zum Einfluss der Operation auf die HRQoL und speziell auf die hirntumorspezifischen Symptome aus Sicht der Patienten. Im überwiegenden Teil der Studien wird generell ein positiver Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Erhalt der Lebensqualität beschrieben. Der Zeitpunkt der postoperativen Erhebung muss jedoch bei der Interpretation

kritisch berücksichtigt werden (Brown, Maurer et al. 2005, Daigle, Fortin et al. 2013, Sagberg, Solheim et al. 2015). In dieser Studie wurde der Zeitpunkt früh postoperativ mit einem *Range* vom 1.-3. Tag postoperativ gewählt. Transiente motorische Schwächen oder diskrete Sprach- und Sprechstörungen können innerhalb dieses Zeitraumes bereits rückläufig sein. Zudem kann ein Gespräch mit dem Operateur über die Bedeutung eines neuen Defizits oder Verschlechterung eines vorbestehenden z.B. im Sinne eines zu erwartenden Defizits und/oder bei nicht für ein dauerhaftes Defizit sprechenden intraoperativen neurophysiologischen Messwerten, einen Einfluss auf die Einschätzung bezüglich der Antwortmöglichkeiten des Fragebogens haben. Von den anderen hirntumorspezifischen Symptomen wird zudem Schwindel in relevantem Ausmaß und drei Monate postoperativ deutlich vermehrt angegeben. Kopfschmerzen werden in der Gesamtstichprobe erst beim Rezidiv gehäuft angegeben, trotz der Tatsache, dass laut Literatur Kopfschmerzen eines der häufigsten initialen Symptome von Patienten mit Glioblastom sind (Saul A. Frankel and William J. German 1958, Sanli, Turkoglu et al. 2010).

Neben den bereits genannten Funktionen und Symptomen wurden noch die allgemeine Lebensqualität, der allgemeine Gesundheitszustand, die emotionale Funktion und die Zukunftsangst untersucht. Interessanterweise werden im Gegensatz zu einigen anderen Kategorien alle vier relativ konstant mit einem Median von 50-60 angegeben. Für die emotionale Funktion zeigt sich tendenziell präoperativ beim Rezidiv und für die Kategorie Zukunftsangst prä- und postoperativ beim Rezidiv eine Verschlechterung. Zudem lässt sich für die Zukunftsangst eine Diskrepanz zu den medianen Werten der Patienten mit durchgehenden Daten erkennen, wobei diese weniger Zukunftsangst angeben. Dies unterstreicht die Aussage, dass eher Patienten in einem besseren physischen und psychischen Zustand die Lebensqualitätsfragebögen regelmäßig im Krankheitsverlauf ausfüllen (Walker, Brown et al. 2003). Eine Erklärung für die relativ konstanten Angaben der vier Kategorien ist die Akzeptanz bzw. Anpassung an die Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen (Taphoorn, Stupp et al. 2005). Eine von Beginn an vorhandene Hemiparese kann durch Akzeptanz und Erlernen des Umgangs mit dieser im Alltag zu einer gleichbleibenden oder möglicherweise sogar besseren Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität im Verlauf führen. Zudem spielt wohl auch wieder eine Selektion der „Gesünderen“ eine Rolle. Zuletzt kann auch das Phänomen der zentralen Tendenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Dies bedeutet, dass Befragte gerade für allgemein gehaltene Fragestellungen mit ungerader Likert Skala dazu neigen mittlere Werte auszuwählen (Schnell et al 1999).

Insgesamt kann man bezüglich der therapiebezogenen Ergebnisse der EORTC Fragebögen für die Gesamtstichprobe Folgendes zusammenfassen. Nach kombinierter Radiochemotherapie kommt es zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Zunahme von Müdigkeit. Nach der Operation zeigt sich keine signifikante Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität und keine signifikante Zunahme der hirntumorspezifischen Symptomlast. Herkömmliche mit Chemotherapie assoziierte Probleme (Haarausfall, Übelkeit) sind nur gering vorhanden. Tendenziell kommt es zu einer Abnahme der QoL beim Rezidiv mit Zunahme der Symptome und Abnahme der Funktionen. Die Ergebnisse der Kategorien zur Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität, des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie der emotionalen Funktion und der Zukunftsangst sind von Beginn an deutlich eingeschränkt, aber ohne große Schwankungen im Verlauf.

5.3. KPS und NIHSS als objektives Maß zur Einschätzung der Lebensqualität

Vor allem der KPS wird in den meisten Studien zu Glioblastomen als klinischer *Outcomeparameter* erhoben und dient dabei wie bereits erwähnt mit einem *cut off* Wert von 70 als häufig verwendetes Einschlusskriterium für die Anwendung neuer Therapieregime und wird auch zu ihrer Bewertung herangezogen. Neben rein physischen Parametern und Überlebenszeiten sollte dabei jedoch auch die Lebensqualität der Patienten im Mittelpunkt stehen. Damit stellt sich die Frage inwieweit der KPS und NIHSS dafür geeignet sind, Lebensqualität zu messen bzw. wie weit sie mit den Ergebnissen von den Fragebögen zur Lebensqualität korrelieren.

Der mittlere NIHSS korreliert in vorliegender Studie mit den Mittelwerten von 6 Kategorien der EORTC Fragebögen signifikant. Dazu gehören aber weder Sprachstörungen noch der allgemeine Gesundheitszustand sowie die allgemeine Lebensqualität. Der mittlere KPS korreliert mit Mittelwerten von 12 Kategorien signifikant, dabei auch mit der allgemeinen Lebensqualität. Weder der mittlere NIHSS noch der mittlere KPS korrelieren signifikant mit der emotionalen Funktion. Zur Diskussion bzw. Interpretation dieser Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur ist die Tatsache entscheidend, dass es sich hierbei um Ergebnisse von selektierten Patienten mit $KPS \geq 70$ handelt. Die meisten Studien vergleichen zu einem bestimmten Zeitpunkt die Daten aus den Lebensqualitätsfragebögen dichotom aufgeteilt für Patienten mit einem *cut off* Wert für den KPS von 70 oder 80. Dabei gibt es unterschiedliche Aussagen. Osoba et al. haben in einer der ersten Studien zur Entwicklung und Validierung des hirntumorspezifischen EORTC Fragebogens lediglich für die Kategorie motorische Defizite einen signifikanten Unterschied in nach $KPS \leq 70$ und > 70 aufgeteilten Gruppen nach Primärdiagnose und Diagnose des 1.Rezidivs festgestellt (1996). Stockelmaier et al. und Nickel et al. haben sowohl postoperativ bei Primärdiagnose als auch beim Rezidiv als Teil des ERASMSUS *Trials* in mehreren Kategorien der EORTC Fragebögen signifikant bessere Ergebnisse in der Gruppe $KPS \geq 70$ gefunden unter anderem auch für die emotionale Funktion sowie Stockelmaier et al. für den allgemeinen Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität (2017). Betrachtet man nur Daten von Patienten mit $KPS \geq 70$ zeigen sich Hinweise auf schlechtere Korrelationen zwischen KPS und den Ergebnisse aus Lebensqualitätsfragebögen, insbesondere für Kategorien zur Messung des emotionalen Wohlbefindens (Mackworth, Fobair et al. 1992, Yavas, Zorlu et al. 2012).

In den zusätzlich zu ausgewählten Zeitpunkten durchgeführten Korrelationen zwischen jeweils KPS und NIH mit den Ergebnissen zu den Lebensqualitätsfragebögen zeigt sich präoperativ bei Primärdiagnose für keinen der beiden *Scores* eine signifikante Korrelation mit dem allgemeinen Gesundheitszustand, der allgemeinen Lebensqualität oder der emotionalen Funktion. Sowohl 3 Monate postoperativ bei Primärdiagnose als auch präoperativ beim Rezidiv konnte eine signifikante Korrelation zwischen KPS und dem allgemeinen Gesundheitszustand sowie der allgemeinen Lebensqualität festgestellt werden. Dies spiegelt möglicherweise die Auswertung der deskriptiven Statistik wider mit abfallendem KPS über die Zeit und relativ konstant - jedoch auf deutlich eingeschränktem Niveau - bleibenden Werten für die beiden Kategorien des EORTC Fragebogens wider. Erwartungsgemäß korreliert der KPS am häufigsten signifikant mit der körperlichen Funktion, Müdigkeit, motorischen Defiziten und Schwäche in den Beinen.

Bei den beiden im Ergebnisteil präsentierten Patientenbeispielen handelt es sich um zwei Patienten mit sehr unterschiedlichen Charakteren und in unterschiedlichen Situationen. Die Daten von Patient 1 wurden beim 1. Rezidiv erhoben. Der Patient leidet im Verlauf an einem progredienten neurologisches Defizit im Sinne einer Hemiparese rechts. Er ist ledig und hat keine Kinder, hat jedoch eine enge familiäre Bindung mit der Schwester und ihrer Familie. Die Daten von Patient 2 wurden bei der Primärdiagnose erhoben. Der Patient hat kein neuro-

logisches Defizit. Er ist verheiratet und hat zwei Kinder. Patient 1 ist ein durchweg positiv gestimmter Mensch, wohingegen Patient 2 große Schwierigkeiten im Umgang mit der Diagnose Glioblastom hat. Vergleicht man alleine die Fakten sowie NIHSS und KPS würde man vermutlich erwarten, dass Patient 1 schlechtere Werte im Lebensqualitätsfragebogen angibt. Betrachtet man nun ausgewählte Kategorien von diesem fällt auf, dass Patient 1 mit Rezidiv und Hemiparese für die körperliche Funktion, für die soziale Funktion und für die emotionale Funktion bessere Werte angibt. Motorische Defizite bewertet Patient 1 nur mit einem mittleren Wert von 11. Der allgemeine Gesundheitszustand wird ungefähr gleich von beiden Patienten bewertet, die allgemeine Lebensqualität wird jedoch tendenziell von Patient 2 besser bewertet. Die Beispiele sollen verdeutlichen wie individuell und multifaktoriell die Einschätzung der Lebensqualität von Patienten mit Glioblastom ist.

Zusammengefasst ergeben sich folgende Hinweise. Der KPS und der NIHSS sind gut geeignete Instrumente zur „objektiven“ Erfassung des körperlichen Zustandes sowie von neurologischen Defiziten durch den behandelnden Arzt. Zudem können sie erste Hinweise vor allem auf die physischen Aspekte von Lebensqualität geben. Gerade im Hinblick auf die Korrelation mit dem allgemeinen Gesundheitszustand und der allgemeinen Lebensqualität scheint auch der Zeitpunkt der Befragung im Krankheitsverlauf eine wichtige Rolle zu spielen. Außerdem ist es von Bedeutung um welchen numerischen Bereich des KPS es sich handelt. Für eine grobe Unterscheidung bezüglich der Lebensqualität zwischen Patienten mit einem KPS in einem Bereich der funktionellen Unabhängigkeit versus funktionelle Abhängigkeit können von diesem eher Rückschlüsse gezogen werden als zwischen den unterschiedlichen Abstufungen im Bereich der funktionellen Unabhängigkeit. Sicherlich sind der KPS und der NIHSS aber nicht ausreichend um das multidimensionale Konzept der Lebensqualität zu erfassen. Zu keinem Zeitpunkt zeigt sich ein Zusammenhang mit der emotionalen Funktion. Damit sollte der KPS auch nicht allein als Einschlusskriterium für Studien bzw. als Bewertung von Therapieansätzen herangezogen werden. Vielmehr ist ein Score notwendig, der alle Bestandteile integriert. Dazu gehören „objektive“ Parameter, welche durch den behandelnden Arzt erhoben werden, die Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten und idealerweise auch noch ein von den unmittelbaren Angehörigen ausgefüllter Fragebogen. Die psychische Einschränkung muss als Symptom verstanden werden. Das Maß an Lebensqualität kann letztlich nur durch die betroffene Person selbst bestimmt werden und sollte im Krankheitsverlauf einen hohen Stellenwert haben. Die unterschiedlichen Facetten der Persönlichkeit wie z.B. Selbstwahrnehmung oder Zuversicht sind unabhängig von Therapien oder Tumorprogression/-rezidiv. Jedes Individuum hat eigene Ressourcen und geht anders mit einer Ausnahmesituation wie der Diagnose eines Glioblastoms um (Giovagnoli, Meneses et al. 2014). Dementsprechend sollten Therapieziele individuell in enger Absprache mit den Patienten angepasst werden.

5.4. Alter und HRQoL

Unter dem Abschnitt Ziele der Arbeit wurde bereits erläutert, warum in vorliegender Studie die Lebensqualität sowie der KPS und NIHSS der älteren Stichprobe ≥ 65 Jahre im Vergleich zu der jüngeren Stichprobe untersucht worden ist und welche Fragen hierbei aufkommen. Sicherlich kann diese Studie nicht all diese Fragen beantworten, sondern dient als ein erster Ausblick für einen therapiebezogenen erleichterten Umgang mit den älteren Patienten. Für die folgende Diskussion ist entscheidend, dass es sich in dieser Studie um eine selektierte Patientengruppe in einem guten klinischen Zustand handelt, in der alle – unabhängig vom Alter – bei der Primärdiagnose nach dem STUPP Schema behandelt worden sind. Für die Älteren gibt es kein in dem Maße standardisiertes Vorgehen wie für die Jüngeren mit Diagnose Glioblastom. Die Älteren, wobei der *Cutt Off* Wert in der Literatur schwankend zwischen 60-70 Jahren liegt, werden derzeit in der Primärsituation in Abhängigkeit vom MGMT Methylierungsstatus entweder mit alleiniger (hypofraktionierter) Radiotherapie, alleiniger Chemotherapie oder bei gutem klinischen Zustand und methyliertem MGMT *Promoter* auch nach dem STUPP Schema behandelt (Stupp, Hegi et al. 2009, Malmstrom, Gronberg et al. 2012, Reifenberger, Hentschel et al. 2012, Wick, Platten et al. 2012). Bei den zugrundeliegenden Parametern zur Evaluation der unterschiedlichen Therapiearme handelt es sich schwerpunktmäßig um OAS, PFS und KPS. Daten von Lebensqualitätsfragebögen vor allem im direkten Vergleich zwischen Älteren und Jüngeren sind rar. Es gibt erste Hinweise auf einen Erhalt der Lebensqualität für die älteren Patienten bei Behandlung mit alleiniger Radiotherapie, alleiniger Chemotherapie sowie auch deren Kombination (Keime-Guibert, Chinot et al. 2007, Weller, Stupp et al. 2012, Perry, Laperriere et al. 2017). Die adjuvanten Therapien sind bei älteren Patienten mit höheren Nebenwirkungen vergesellschaftet (Laperriere, Weller et al. 2013, Zarnett, Sahgal et al. 2015). Daten direkt zum Einfluss der Operation auf die Lebensqualität der älteren Stichprobe sind nicht bekannt.

Bezüglich der Funktionen zeigen sich in vorliegender Arbeit zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den älteren Patienten ≥ 65 Jahre und den jüngeren Patienten < 65 Jahre. In der deskriptiven Statistik kann man für die Älteren allenfalls tendenziell etwas schlechtere Werte erkennen. Besonders ausgeprägt ist der Unterschied für die körperliche Funktion und dabei zeitlich gesehen drei Monate postoperativ bei Primärdiagnose und präoperativ beim Rezidiv. Eine schlechtere körperliche Funktion kann man generell für ältere Patienten mit verschiedensten Krebserkrankungen beobachten (Quinten, Coens et al. 2015). Zum Großteil kann man diesen Unterschied jedoch auch durch den normalen Alterungsprozess unabhängig von der Erkrankung erklären. Nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie geben die Älteren > 65 Jahre zudem auch eine etwas schlechtere kognitive Funktion sowie Rollenfunktion an. Trotz dieser subjektiv empfundenen Hinweise auf eine höhere körperliche Belastung durch die adjuvante Therapie für die ältere Stichprobe, werden die allgemeine Lebensqualität und der allgemeine Gesundheitszustand von den beiden Altersgruppen tendenziell gleich bewertet. Auch für die emotionale Funktion zeigt sich kein Trend zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen den beiden Stichproben. Emotionale Stabilität ist bei Patienten mit Hirntumoren wiederum mit einer besseren Lebensqualität assoziiert (Bunevicius, Tamasauskas et al. 2014).

Betrachtet man die Symptome des allgemein onkologischen EORTC QLQ-C30 so zeigen sich in der älteren Stichprobe drei Monate postoperativ bei Primärdiagnose signifikant weniger finanzielle Schwierigkeiten. Zudem leidet die jüngere Stichprobe tendenziell in höherem Ausmaß an Schlaflosigkeit. Dies wurde ebenfalls in einer großen Studie zum Einfluss des Alters auf die Lebensqualität von Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen beobachtet (Quinten, Coens et al. 2015). Die meisten der älteren Patienten sind bereits in Rente und haben keine finanziell abhängigen Kinder mehr. Dies ist auch ein Faktor, der zu weniger

emotionalem Stress führen kann. Für die anderen Symptome des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, die generell nur gering ausgeprägt sind, zeigen sich keine tendenziellen Unterschiede.

Für die hirntumorspezifischen Symptome zeigt sich für die Kategorien motorische Defizite und Schwäche in den Beinen ein Trend zu einer höheren Symptomlast bei den Älteren. Für den NIHSS als „objektiven“ Score zur Erfassung neurologischer Defizite zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stichproben. Zukunftsangst wird in Abhängigkeit vom Zeitpunkt von den älteren oder jüngeren Patienten in höherem Ausmaß angegeben. Nach erfolgter Radiotherapie mit konkomittierender Chemotherapie haben die jüngeren Patienten signifikant mehr Zukunftsangst. Der KPS ist beim Rezidiv präoperativ und postoperativ in der Gruppe der älteren Patienten signifikant schlechter, aber stets in einem Bereich der funktionellen Unabhängigkeit. Wie oben erwähnt zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen KPS und der körperlichen Funktion. Dies ist gut mit der Selbsteinschätzung der körperlichen Funktion der Älteren im Vergleich zu den Jüngeren vereinbar.

Insgesamt unterstützen die Daten aus dieser Studie für die ältere Stichprobe ≥ 65 Jahre in einem guten klinischen Zustand sowohl die Entscheidung für ein operatives Vorgehen bei Primärdiagnose und Rezidiv als auch eine kombinierte Radiochemotherapie nach dem STUPP Schema. Das tatsächliche Patientenalter rückt neben einer erhaltenen Lebensqualität und dem biologischen Alter in den Hintergrund. Sicherlich gibt es für einige Kategorien der Lebensqualitätsfragebögen Tendenzen zu schlechteren Ergebnissen in der älteren Stichprobe. Diese sind jedoch in den meisten Fällen nicht signifikant und betreffen auch Kategorien, welche durch das Alter per se unabhängig von Therapien und Krankheit beeinflusst sind, wie z.B. die körperliche oder kognitive Funktion. Die Älteren müssen hierauf und vor allem auch auf Nebenwirkungen durch die adjuvante Therapie konkret hingewiesen werden. Im Vergleich zwischen älteren und jüngeren Patienten nehmen entsprechend der unterschiedlichen Lebenslage auch die multidimensionalen Faktoren der Lebensqualität verschiedene Stellenwerte ein. Keine Unterschiede haben sich aber insgesamt bezüglich der Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität, des allgemeinen Gesundheitszustandes und der emotionalen Funktion gezeigt.

5.5. Resektionsstatus, Tumorlage, Operationsart und HRQoL

Bezüglich der Aufteilung der untersuchten Patienten in total versus subtotal resezierte Patienten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität. Tendenziell geben die total resezierten Patienten mehr Sprachstörungen postoperativ und drei Monate postoperativ an. Für die Kategorie motorische Defizite verhält es sich genau andersherum. In der Literatur wird mehrheitlich über einen positiven Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Erhalt der Lebensqualität gesprochen (Daigle, Fortin et al. 2013, Sagberg, Solheim et al. 2015). Nickel et al. haben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen subtotal und total resezierten Patienten, wohl aber zwischen subtotal und biopsierten Patienten gefunden (Nickel, Renovanz et al. 2017). Bei der Interpretation solcher Daten ist von entscheidender Bedeutung, nach welchen Kriterien eine Biopsie, eine subtotale oder eine totale Resektion durchgeführt worden ist. Befinden sich in der Gruppe der biopsierten oder subtotal resezierten Patienten nur die schlechteren Patienten im Bezug auf Faktoren wie KPS oder Tumorlage, ist die Aussage verfälscht. Auch in dieser Studie haben die subtotal resezierten Patienten tendenziell einen schlechteren KPS. Die Tumorlage spielt zudem eine wichtige Rolle für Interpretation der Daten. Eine Totalresektion rechts frontal hat sicherlich eine andere Bedeutung als links zentral und es muss beachtet werden, inwieweit sich dies in den Kategorien der EORTC Fragebögen widerspiegelt.

Vorliegende Daten geben Hinweise darauf, dass eine aggressive Resektion nicht zu einer schlechteren HRQoL führt bei nach Stummer et al. bekanntermaßen verlängertem *progression free* und *overall survival* (2008).

Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren geben im Vergleich zu Patienten mit nicht eloquent gelegenen Tumoren erwartungsgemäß in vorliegender Studie in den Lebensqualitätsfragebögen mehr motorische Defizite, Sprachstörungen und Sehstörungen an. Auch der NIHSS ist in der Gruppe der Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren tendenziell höher. Präoperativ werden zudem der allgemeine Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität bei diesen Patienten schlechter bewertet. 3 Monate postoperativ werden die beiden Kategorien dann aber wieder tendenziell gleich hoch von den beiden Patientengruppen eingeschätzt. Da die Fallzahlen in der Gruppe der nicht eloquent gelegenen Tumore sehr gering sind, können generalisierte Aussagen nur sehr eingeschränkt getroffen werden. Die meisten Studien zum Einfluss der Tumorlage auf die Lebensqualität differenzieren zwischen links und rechts gelegenen Tumoren. Zudem beziehen sich diese Studien vor allem auf Patienten mit Hirntumoren generell und nicht nur mit histologischer Diagnose Glioblastom. Dabei gibt es keine einheitliche Meinung, ob Patienten mit links oder rechts gelegenen Tumoren eine schlechtere Lebensqualität haben (Rogers, Orav et al. 2001, Salo, Niemela et al. 2002, Hahn, Dunn et al. 2003). Nickel et al. haben bei Differenzierung zwischen eloquent versus nicht eloquent gelegen Tumoren postoperativ (Zeitpunkt bis zu 1 Jahr postoperativ) bei Primärdiagnose ebenfalls signifikante Unterschiede in motorischen Defiziten, Sprachstörungen, der allgemeinen Lebensqualität und auch in hier nicht untersuchten Kategorien wie den Funktionen gefunden (2017).

Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren geben also auch subjektiv mehr Symptome an. Dies beeinflusst allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlichem Ausmaß die Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität. Dadurch werden erneut der subjektive Charakter und das multidimensionale Konzept der Lebensqualität unterstrichen. Ein Patient mit rechts frontalem Tumor und ohne fokale neurologisches Defizit kann trotzdem eine schlechtere Lebensqualität haben als ein Patient mit links temporalem Tumor und Aphasie. Dies muss in der Betreuung von Patienten inklusive Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

Bezüglich des Operationsverfahrens wach versus nicht wach geben die wach operierten Patienten in den Lebensqualitätsfragebögen drei Monate postoperativ bei der Primärdiagnose und dem Rezidiv erwartungsgemäß signifikant mehr Sprachstörungen an. Die Überwachung der Sprache ist praktisch die Hauptindikation für eine Wachoperation. Der NIHSS ist allerdings gleich in den beiden Gruppen. Tendenziell gleich ist zudem die Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes zwischen wach versus nicht wach operierten Patienten. Nickel et al. haben lediglich für die Kategorie emotionale Funktion signifikant schlechtere Ergebnisse in der Gruppe der wach operierten Patienten zeigen können (2017). Dies zeigt sich in vorliegender Arbeit nicht. Die Fallzahl in o.g. Studie ist jedoch sehr gering und der Zeitpunkt der Datenerhebung der Lebensqualität reicht 4 Monate bis 1 Jahr postoperativ mit bis dato unterschiedlich erfolgten Therapien und Krankheitsstadien. Es gibt weitere Studien über die Wachoperation aus Sicht der Patienten, welche aber nicht Lebensqualität als multidimensionales Konzept als Endpunkt haben, sondern Teilaspekte wie Schmerzen, Unwohlsein, Stress oder auch Zeichen einer posttraumatischen Belastungsstörung. Es zeigt sich insgesamt eine gute Verträglichkeit der Wachoperation für die Patientin mit Angabe von Unwohlsein in circa 25% der Fälle, Schmerzen in Abhängigkeit des Protokolls der Wachphase in 8-30% der Fälle und Angst in 10-14% der Fälle (Milian, Tatagiba et al. 2014). Diese Daten wurden nicht nur bei Glioblastompatienten, sondern vor allem bei Patienten mit *low grade* Gliomen erhoben. Man kann also feststellen, dass wach operierte Patienten trotz höherer hirntumorspezifischer Symptomlast keinen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und keine schlechtere allgemeine Lebensqualität angeben.

6. Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung der im Abschnitt 5 im Einzelnen diskutierten Ergebnisse sowie der erläuterten Randbedingungen hinsichtlich des zugrundeliegenden Datenumfangs ergeben sich folgende wesentliche Erkenntnisse:

- Eine aggressive Operation führt nicht zu einer signifikanten Einschränkung der allgemeinen Lebensqualität, insbesondere nicht zu einer signifikanten Zunahme der subjektiv empfundenen hirntumorspezifischen Symptomlast. Die kombinierte Radiochemotherapie ist mit einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden und Patienten sollten hierauf speziell hingewiesen werden. Herkömmliche mit einer Chemotherapie assoziierten Symptome sind bei adjuvanter Therapie mit Temozolomid aus Patientensicht gering ausgeprägt. Die subjektiv empfundene emotionale Funktion sowie die allgemeine Lebensqualität und der allgemeine Gesundheitszustand sind durch die Erkrankung Glioblastom bereits von Beginn an deutlich eingeschränkt und somit ist zumindest das Angebot einer psychoonkologischen Betreuung unerlässlich. Im Krankheitsverlauf kommt es bei stabilen Ergebnissen bei einigen Patienten unter anderem wohl zu einer Anpassung an die Situation. Das Rezidiv ist tendenziell mit einer Abnahme der Lebensqualität verbunden.
- Der KPS und der NIHSS sind nicht ausreichend um das multidimensionale Konzept der Lebensqualität zu erfassen.
- Ältere Patienten > 65 Jahre in einem guten klinischen Zustand können gemessen an der Hand Lebensqualität in der Primärsituation genauso wie die Jüngeren mit der Standardtherapie mit Operation und adjuvanter Therapie nach Stupp behandelt werden. Im Hinblick auf einen Erhalt der Lebensqualität sollte bezüglich der Therapieentscheidungen bei älteren Patienten mit Glioblastom das tatsächliche Alter in den Hintergrund rücken und das biologische Alter herangezogen werden.
- Von der Tumorage und damit auch der Operationsart können nicht per se Rückschlüsse auf die Lebensqualität gezogen werden.
- Therapieentscheidungen müssen individuell und in enger Absprache mit den Patienten getroffen werden.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

Amelio, D. and M. Amichetti (2012). "Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview." *Cancers (Basel)* 4(1): 257-280.

Armstrong, T. S. and M. R. Gilbert (2012). "Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors." *Neuro Oncol* 14 Suppl 4: iv65-72.

Berger, K., et al. (1999). "[The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 67(2): 81-93.

Bosma, I., et al. (2007). "The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients." *Neuro Oncol* 9(1): 53-62.

Brott, T., et al. (1989). "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale." *Stroke* 20(7): 864-870.

Brown, P. D., et al. (2008). "A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: comparison of patient and caregiver ratings of quality of life." *Am J Clin Oncol* 31(2): 163-168.

Brown, P. D., et al. (2005). "A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival." *Neurosurgery* 57(3): 495-504; discussion 495-504.

Bullinger, M. (1996). "[Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]." *Rehabilitation (Stuttg)* 35(3): XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.

Bunevicius, A., et al. (2014). "Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective." *Acta Neurochir (Wien)* 156(2): 367-374.

Cha, S. (2006). "Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology." *AJNR Am J Neuroradiol* 27(3): 475-487.

Chambless, L. B., et al. (2015). "The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme." *J Neurooncol* 121(2): 359-364.

Clarke, J. L. and S. M. Chang (2012). "Neuroimaging: diagnosis and response assessment in glioblastoma." *Cancer J* 18(1): 26-31.

Daigle, K., et al. (2013). "Effects of surgical resection on the evolution of quality of life in newly diagnosed patients with glioblastoma: a report on 19 patients surviving to follow-up." *Curr Med Res Opin* 29(10): 1307-1313.

De Witt Hamer, P. C., et al. (2012). "Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis." *J Clin Oncol* 30(20): 2559-2565.

DeAngelis, L. M. (2001). "Brain Tumors." *New England Journal of Medicine* 344(2): 114-123.

Dirven, L., et al. (2014). "Health-related quality of life or quantity of life: a difficult trade-off in primary brain tumors?" *Semin Oncol* 41(4): 541-552.

Drappatz, J., et al. (2007). "Medical management of brain tumor patients." *Neurol Clin* 25(4): 1035-1071, ix.

Ebrahim, S. (1995). "Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement." *Soc Sci Med* 41(10): 1383-1394.

Ernst-Stecken, A., et al. (2007). "Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma." *J Neurooncol* 81(3): 287-294.

Evans, M. R. and S. B. Evans (2016). "Glioblastoma multiforme: a devastating diagnosis." *Pract Neurol* 16(5): 416-418.

Friedman, H. S., et al. (2009). "Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma." *J Clin Oncol* 27(28): 4733-4740.

Gilbert, M. R. and T. S. Armstrong (2007). "Management of patients with newly diagnosed malignant primary brain tumors with a focus on the evolving role of temozolomide." *Ther Clin Risk Manag* 3(6): 1027-1033.

Giovagnoli, A. R., et al. (2014). "Quality of life and brain tumors: what beyond the clinical burden?" *J Neurol* 261(5): 894-904.

Giovagnoli, A. R., et al. (2005). "Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(4): 562-568.

Gzell, C., et al. (2014). "Employment following chemoradiotherapy in glioblastoma: a prospective case series." *J Cancer Surviv* 8(1): 108-113.

Hahn, C. A., et al. (2003). "Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(4): 992-999.

Hegi, M. E., et al. (2005). "MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma." *N Engl J Med* 352(10): 997-1003.

Jakola, A. S., et al. (2011). "Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor for survival in patients with glioblastoma: a prospective study." *PLoS One* 6(12): e28592.

Karimi, M. and J. Brazier (2016). "Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?" *Pharmacoeconomics* 34(7): 645-649.

Keime-Guibert, F., et al. (2007). "Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly." *New England Journal of Medicine* 356(15): 1527-1535.

Kesari, S. and Z. Ram (2017). "Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial." *CNS Oncol*.

Kohlmann, T. (2000). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Klinische Geriatrie*. T. Nikolaus, C. Becker, P. Oster et al. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 93-99.

Laperriere, N., et al. (2013). "Optimal management of elderly patients with glioblastoma." *Cancer Treat Rev* 39(4): 350-357.

Louis, D. N., et al. (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." *Acta Neuropathol* 114(2): 97-109.

Louis, D. N., et al. (2016). "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary." *Acta Neuropathol* 131(6): 803-820.

Lyden, P., et al. (1994). "Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group." *Stroke* 25(11): 2220-2226.

Mackworth, N., et al. (1992). "Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores." *J Neurooncol* 14(3): 243-253.

MacLeod, C. M. (1949). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York, Columbia Univ. Press.

Malmstrom, A., et al. (2012). "Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 13(9): 916-926.

Milian, M., et al. (2014). "Patient response to awake craniotomy – a summary overview." *Acta Neurochir (Wien)* 156(6): 1063-1070.

Nickel, K., et al. (2017). "The patients' view: impact of the extent of resection, intraoperative imaging, and awake surgery on health-related quality of life in high-grade glioma patients-results of a multicenter cross-sectional study." *Neurosurg Rev*.

Omuro, A. and L. M. DeAngelis (2013). "Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review." *Jama* 310(17): 1842-1850.

Osoba, D. (1999). "Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores: lessons from studies in adults." *Int J Cancer Suppl* 12: 132-137.

Osoba, D. (2002). "A taxonomy of the uses of health-related quality-of-life instruments in cancer care and the clinical meaningfulness of the results." *Med Care* 40(6 Suppl): lii31-38.

Osoba, D., et al. (1996). "The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires." *Qual Life Res* 5(1): 139-150.

Osoba, D., et al. (2000). "Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas." *Neuro Oncol* 2(4): 221-228.

Osoba, D., et al. (2000). "Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme." *J Clin Oncol* 18(7): 1481-1491.

Ostrom, Q. T., et al. (2015). "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012." *Neuro Oncol* 17 Suppl 4: iv1-iv62.

Perry, J. R., et al. (2017). "Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma." *N Engl J Med* 376(11): 1027-1037.

Perry, J. R., et al. (2008). "Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach." *Cancer* 113(8): 2152-2157.

Péus, D., et al. (2013). "Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation." *BMC Medical Informatics and Decision Making* 13(1): 72.

Powell, C., et al. (2011). "Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours: a prospective study." *Radiother Oncol* 100(1): 131-136.

Quinten, C., et al. (2015). "The effects of age on health-related quality of life in cancer Stichprobes: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients." *Eur J Cancer* 51(18): 2808-2819.

Reifenberger, G., et al. (2012). "Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly." *Int J Cancer* 131(6): 1342-1350.

Ringel, F., et al. (2016). "Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection." *Neuro Oncol* 18(1): 96-104.

Rogers, M. P., et al. (2001). "The Use of a Simple Likert Scale to Measure Quality Of Life In Brain Tumor Patients." *J Neurooncol* 55(2): 121-131.

Sacko, A., et al. (2015). "Evolution of the Karnofsky Performance Status throughout life in glioblastoma patients." *J Neurooncol* 122(3): 567-573.

Sagberg, L. M., et al. (2015). "Quality of survival the 1st year with glioblastoma: a longitudinal study of patient-reported quality of life." *J Neurosurg*: 1-9.

Salo, J., et al. (2002). "Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(3): 373-377.

Sanli, A. M., et al. (2010). "Unusual manifestations of primary Glioblastoma Multiforme: A report of three cases." *Surg Neurol Int* 1: 87.

Saul A. Frankel and William J. German (1958). "Glioblastoma Multiforme." *J Neurosurg* 15(5): 489-503.

Stockelmaier, L., et al. (2017). "Therapy for recurrent high-grade gliomas: Results of a prospective multicenter study on health-related quality of life." *World Neurosurg*.

Stummer, W., et al. (2006). "Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial." *Lancet Oncol* 7(5): 392-401.

Stummer, W., et al. (2008). "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." *Neurosurgery* 62(3): 564-576; discussion 564-576.

Stupp, R., et al. (2009). "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." *Lancet Oncol* 10(5): 459-466.

Stupp, R., et al. (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." *N Engl J Med* 352(10): 987-996.

Stupp, R., et al. (2015). "Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial." *Jama* 314(23): 2535-2543.

Taal, W., et al. (2014). "Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." *Lancet Oncol* 15(9): 943-953.

Taphoorn, M. J. and A. Bottomley (2005). "Health-related quality of life and symptom research in glioblastoma multiforme patients." *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5(6): 763-774.

Taphoorn, M. J., et al. (2010). "Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors." *Oncologist* 15(6): 618-626.

Taphoorn, M. J., et al. (2005). "Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 6(12): 937-944.

Thakkar, J. P., et al. (2014). "Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23(10): 1985-1996.

Torrance, G. W. (1987). "Utility approach to measuring health-related quality of life." *J Chronic Dis* 40(6): 593-603.

Valko, P. O., et al. (2015). "Prevalence and predictors of fatigue in glioblastoma: a prospective study." *Neuro Oncol* 17(2): 274-281.

Walker, M., et al. (2003). "Practical problems with the collection and interpretation of serial quality of life assessments in patients with malignant glioma." *J Neurooncol* 63(2): 179-186.

Weller, M., et al. (2012). "Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice." *Neuro Oncol* 14 Suppl 4: iv100-108.

Weller, M., et al. (2014). "EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma." *Lancet Oncol* 15(9): e395-403.

Wen, P. Y. and S. Kesari (2008). "Malignant gliomas in adults." *N Engl J Med* 359(5): 492-507.

Wick, W., et al. (2012). "Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 13(7): 707-715.

Xing, W. K., et al. (2015). "The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis." *Drug Des Devel Ther* 9: 3341-3348.

Yavas, C., et al. (2012). "Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study." *Support Care Cancer* 20(10): 2315-2325.

Zarnett, O. J., et al. (2015). "Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis." *JAMA Neurol* 72(5): 589-596.

Louis DN., et al. (2016) World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, France

Radoschwski M., Bundesgesundheitsbl -Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz
2000 · 43:165–189 © Springer-Verlag 2000

Fayers PM., et al. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Aaronson NK., et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376

WHO, Verfassung der Weltgesundheitsorganisation, 22.07.1946, New York

Schnell R., et al.: Methoden der empirischen Sozialforschung. München/Wien 1999, S. 330 f.

8. Anhang

8.1. NIHSS

NIH-Stroke Scale

Identifikation und Basisdaten Zentrum		Aufnahmedatum		Punktwert des Untersuchungszeitpunktes	
Geburtsdatum		Aufnahmedatum			
Geschlecht w ☐ m ☐ Initialen Vor- u. Nachname					
Skala / Item		Abstufungen / Punktwert		Aufnahme Entlassung	
1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe			
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet) (0) Beantwortet beide Fragen richtig (1) Beantwortet eine Frage richtig (2) Beantwortet keine Frage richtig			
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgabe richtig aus			
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal (1) „Partielle Blickparese“ Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann			
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (e. g. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikaler Blindheit)			
4	Fazialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (Fehlende Bewegungen ob. und unterer Teil des Gesichts)			
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10 Sek. in der 90° (oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sek. ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich; (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen od. halten, sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt (4) Keine Bewegung	Linker Arm Rechter Arm		
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position) (1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht) (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft; (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden) (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett (4) Keine Bewegung	Linkes Bein Rechtes Bein		
7	Extremitäten-ataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet! Welche Extremität? Re Arm ☐ Li Arm ☐ Re Bein ☐ Li Bein ☐			
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.			
9	Sprache	(0) Keine Aphasie; normal (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muß das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) Stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)			
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit Null Punkten bewertet!			
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	(0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums. (Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit = 0)			
Gesamtpunktwert		SUMME			

Abb. 38: NIHSS (http://www.gqhnet.de/leistungsbereiche/schlaganfall/sa_dokumentationsboegen/sa_reha_nihss)

8.2. QOL Fragebögen

Universitätsklinikum Düsseldorf

Neurochirurgische Klinik
Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Steiger

Bitte hier
Patientenetikett
mit Barcode
aufkleben!

Datum

**Fragebogen zur Lebensqualität
(EORTC QLQ-C30 -Version 3.0- und EORTC QLQ-BN20)**

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder „falschen“ Antworten.
Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.



	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
01. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
02. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
03. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
04. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
05. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
06. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
07. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
08. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
09. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlen Sie sich schwach?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammenleben oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft!

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

1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

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

1 2 3 4 5 6 7
sehr schlecht ausgezeichnet

Während der letzten Woche:		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31.	Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft?	1	2	3	4
32.	Hatten Sie das Gefühl, gesundheitliche Rückschläge erlitten zu haben?	1	2	3	4
33.	Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte?	1	2	3	4
34.	Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
35.	Hat sich Ihre Einstellung zur Zukunft verschlechtert?	1	2	3	4
36.	Haben Sie doppelt gesehen?	1	2	3	4
37.	Haben Sie verschwommen gesehen?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Lesen?	1	2	3	4
39.	Hatten Sie Anfälle?	1	2	3	4
40.	Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41.	Bereitete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43.	Bereitete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44.	Fühlen Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45.	Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46.	Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47.	Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48.	Hatten Sie ein Schwächegefühl in beiden Beinen?	1	2	3	4
49.	Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

Abb. 39: dreiseitiger Fragebogen zur Lebensqualität (Steiger, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf nach EORTC QLQ-C30, QLQ-BN20)

8.3. Ergebnisse QoL Kategorien

EORTC QLQ-C30

Kategorie	Primärdiagnose			1. Rezidiv		
	prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
Rollenfunktion	50/54	58/66	50/48	67/50	42/45	33/36
soziale Funktion	67/58	50/53	50/48	50/49	50/52	42/44
Schmerzen	0/25	8/24	0/18	0/20	17/30	25/28
Übelkeit/Erbrechen	0/9	0/10	0/10	0/7	0/10	0/6
Atemnot	0/12	0/13	0/29	0/16	0/18	16/26
Appetitlosigkeit	0/20	0/19	0/27	0/15	0/20	0/19
Verstopfungen	0/12	0/11	0/15	0/18	0/13	0/20
Durchfall	0/5	0/1	0/1	0/6	0/4	0/3

Abb. 42: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-BN20

Kategorie	Primärdiagnose			1. Rezidiv		
	prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
Sehstörungen	11/22	6/15	11/18	11/19	0/18	22/26
Kopfschmerzen	0/29	0/24	0/23	0/27	33/38	33/30
Schwindel	33/34	33/34	33/49	33/40	33/39	66/50
Anfälle	0/10	0/13	0/9	0/19	0/7	0/14
Hautjucken	0/7	0/6	0/21	0/20	0/14	0/18
Haarausfall	0/10	0/9	33/33	0/15	0/13	0/14
Schwäche in den Beinen	0/22	0/20	0/28	0/23	0/20	33/35
Inkontinenz	0/19	0/9	0/13	0/11	0/15	0/24

Abb. 43: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-BN20

EORTC QLQ-C30-Alter

Kategorie		Primärdiagnose			1. Rezidiv		
		prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
		M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
Rollenfunktion	<65	50/54	50/62	50/52	67/52	33/43	33/41
	≥65	58/54	67/73	33/41	50/44	58/50	33/24
emotionale Funktion	<65	58/53	58/61	58/56	50/50	57/58	58/61
	≥65	54/55	58/59	62/62	58/62	58/63	42/46
kognitive Funktion	<65	67/59	67/60	67/60	67/56	79/65	50/52
	≥65	58/59	67/67	50/56	67/67	67/64	33/36
soziale Funktion	<65	67/57	67/50	50/48	50/47	58/52	50/49
	≥65	58/59	50/60	50/48	67/55	50/53	17/32
Müdigkeit	<65	33/42	50/43	56/53	33/41	33/43	56/48
	≥65	28/35	33/40	44/51	44/46	44/42	44/54
Übelkeit/Erbrechen	<65	0/10	0/12	0/11	0/9	0/12	0/8
	≥65	0/8	0/7	0/7	0/2	0/4	0/11
Schmerzen	<65	0/27	17/28	0/19	0/22	17/32	17/28
	≥65	0/23	0/18	0/14	0/15	17/26	33/29
Atemnot	<65	0/10	0/13	0/29	0/13	0/17	0/26
	≥65	0/15	0/12	0/28	0/22	0/20	33/27
Schlaflosigkeit	<65	0/27	33/43	33/32	33/40	33/40	33/34
	≥65	17/29	33/29	0/30	0/24	33/33	33/45
Appetitlosigkeit	<65	0/20	0/24	0/23	0/18	0/19	0/16
	≥65	0/20	0/12	17/36	0/10	0/23	33/27
Verstopfungen	<65	0/15	0/16	0/14	0/15	0/19	0/19
	≥65	0/7	0/5	0/18	0/24	0/21	0/24
Durchfall	<65	0/5	0/2	0/2	0/8	0/4	0/3
	≥65	0/4	0/0	0/0	0/4	0/4	0/3
allgemeine QoL	<65	50/45	42/46	50/54	50/45	50/48	50/48
	≥65	50/55	50/51	50/46	50/42	42/46	33/41
allgemeiner	<65	50/47	50/50	50/54	50/44	50/46	50/48
Gesundheitszustand	≥65	50/53	50/53	50/46	50/52	50/42	50/40

Abb.44: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-BN20-Alter

Kategorie		Primärdiagnose			1. Rezidiv		
		prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
		M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
Sehstörungen	<65	11/23	0/15	11/17	11/22	0/20	11/24
	≥65	6/20	11/16	11/19	0/12	0/13	22/33
motorische Defizite	<65	22/28	22/23	22/27	22/32	17/29	44/36
	≥65	11/29	11/23	33/30	33/37	33/42	47/61
Sprachstörungen	<65	33/35	11/26	33/32	33/40	14/29	33/38
	≥65	33/42	11/24	17/31	11/23	33/37	56/54
Kopfschmerzen	<65	33/34	0/32	0/28	25/30	33/38	17/26
	≥65	0/21	0/13	0/13	0/22	33/38	50/40
Anfälle	<65	0/11	0/12	0/10	0/20	0/8	0/9
	≥65	0/8	0/13	0/8	0/17	0/7	17/30
Schwindel	<65	33/37	33/37	33/48	33/39	33/38	33/46
	≥65	33/30	33/30	33/51	33/43	33/42	67/60
Haarausfall	<65	0/11	0/9	33/37	0/17	0/13	0/12
	≥65	0/9	0/9	0/24	0/10	0/15	0/20
Hautjucken	<65	0/8	0/7	0/22	0/16	0/14	0/11
	≥65	0/5	0/4	0/20	17/29	0/15	33/37
Schwäche Beinen	<65	0/21	0/24	0/26	0/17	0/16	33/31
	≥65	0/23	0/13	0/31	33/35	17/29	33/48
Inkontinenz	<65	0/13	0/9	0/11	0/7	0/9	0/22
	≥65	0/27	0/9	0/19	0/22	0/29	33/30

Abb. 45: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-BN20

EORTC QLQ-C30/BN20-Resektionsstatus

Kategorie		Primärdiagnose			1. Rezidiv		
		prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
		M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
körperliche Funktion	tr	93/76	73/64	65/61	83/70	63/58	50/56
	str	87/77	60/63	63/60	73/66	63/60	37/46
allgemeine QoL	tr	50/52	41/45	50/52	50/47	33/47	46/43
	str	50/47	50/51	50/47	50/42	50/47	50/51
allgemeiner Gesundheitszustand	tr	50/50	50/50	50/51	50/49	33/43	50/43
	str	50/48	50/53	50/48	50/44	50/45	50/49
motorische Defizite	tr	11/25	11/24	22/27	17/30	28/32	39/36
	str	22/33	22/22	28/33	22/36	22/33	56/51
Sprachstörungen	tr	33/36	11/28	33/33	33/36	28/34	44/43
	str	33/39	11/21	11/25	11/36	11/30	33/41
Sehstörungen	tr	0/13	11/14	11/16	11/18	17/26	22/28
	str	22/32	0/17	11/24	11/18	0/15	11/23

Abb. 46: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-C30/BN20
tr=total reseziert, str=subtotal reseziert

EORTC QLQ-C30/BN20-Tumorlage

Kategorie		Primärdiagnose			1. Rezidiv		
		prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
		M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
allgemeine QoL	e	50/47	50/47	50/51	50/41	50/46	50/45
	ne	67/65	50/54	50/49	50/54	42/49	50/51
allgemeiner Gesundheitszustand	e	50/47	50/50	50/50	42/42	50/43	50/44
	ne	67/65	67/57	50/49	58/57	33/47	50/51
motorische Defizite	e	22/31	22/25	22/30	33/39	22/39	44/47
	ne	0/7	11/8	22/25	0/17	11/20	17/30
Sprachstörungen	e	33/40	11/28	22/32	33/41	33/40	44/48
	ne	0/22	0/15	16/28	11/20	11/10	22/26
Sehstörungen	e	11/24	11/17	11/20	11/21	11/22	22/28
	ne	0/9	6/8	0/11	11/11	0/10	22/19

Abb. 47: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-C30/BN20
e=eloquent, ne=nicht eloquent

EORTC QLQ-C30/BN20-Operationsart

Kategorie		Primärdiagnose			1. Rezidiv		
		prä Op	post Op	3M post Op	prä Op	post Op	3M post Op
		M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW	M/MW
allgemeine QoL	w	50/52	50/56	50/48	50/41	50/51	42/40
	nw	50/45	33/40	50/53	50/46	33/45	50/51
allgemeiner Gesundheitszustand	w	50/53	67/57	50/47	50/44	50/47	50/42
	nw	33/43	50/45	50/53	50/47	33/43	50/49
motorische Defizite	w	11/25	11/22	33/31	22/34	22/39	44/48
	nw	28/33	22/24	22/26	22/33	22/29	33/39
Sprachstörungen	w	33/42	22/33	33/40	39/42	33/43	67/60
	nw	11/32	0/19	11/24	33/32	11/23	22/28
Sehstörungen	w	11/22	6/16	11/19	11/17	11/18	28/36
	nw	6/21	11/15	11/18	11/19	0/19	11/18

Abb. 48: Ergebnisse (M=Median, MW=Mittelwert) ausgewählter Kategorien des EORTC QLQ-C30/BN20
w=wach, nw=nicht wach

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei allen Patienten und deren Angehörigen für ihren essentiellen Beitrag zu dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Steiger danke ich für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Sabel für seine wissenschaftliche und persönliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihm insbesondere auch für die Möglichkeit zur äußerst lehrreichen Mitarbeit im klinischen Alltag bedanken, die mir als Studentin den Weg in die Neurochirurgie geebnet hat und die nun im Rahmen meiner Tätigkeit als Assistenzärztin weiter fortgeführt wird.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine lieben Eltern und meinen Bruder, die mich auf meinem bisherigen Weg immer in jeglicher Hinsicht unterstützt haben. Vielen lieben Dank.

Zuletzt möchte ich mich insbesondere auch noch bei Hosai Sadat und Ursala Thoki für alle Unterstützung und die unvergessliche Zeit zusammen in der Neurochirurgie bedanken.