

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-  
Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Steiger

---

Liquorzirkulationsstörungen nach  
Resektion zerebraler Gliome

---

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
vorgelegt von

Sven Burgula

2019

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr.med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Sascha Weggen

*Ich widme diese Arbeit meiner geliebten Familie und Freunden sowie insbesondere meiner Frau Michaela. Ich bedanke mich außerordentlich für eure stetige Unterstützung, Motivation, Kritik und Geduld.*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Beez, T., et al., *Space-Occupying Tumor Bed Cysts as a Complication of Modern Treatment for High-Grade Glioma*. *World Neurosurg*, 2017. **104**: p. 509-515

## I Zusammenfassung

Die nachfolgende Dissertation mit dem Titel „Liquorzirkulationsstörungen nach Resektion zerebraler Gliome“ setzt sich das Ziel ein umfangreiches Risikoprofil zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung, insbesondere der Entstehung eines Hydrocephalus bei Gliompatienten, zu erstellen.

Diese retrospektive Datenanalyse stützt sich nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission auf die Verwendung und Verarbeitung entsprechender Patientendaten der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, welche für diese Arbeit entsprechend pseudonymisiert und nach Abschluss der Datenerhebung anonymisiert wurden. Dabei wurden zum einen patientengebundene Parameter und dessen Einfluss auf eine mögliche Entwicklung einer Liquorzirkulationsstörung untersucht, zum anderen wurden verschiedenste Therapieverfahren der Gliombehandlung analysiert und auf ihre Auswirkungen auf die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung überprüft. Die daraus gewonnen Erkenntnisse sollen genutzt werden, um, unter Berücksichtigung des individuell ermittelten Risikos eine Liquorzirkulationsstörung während der Gliombehandlung auszubilden, patientenangepasste Therapiepläne zu erstellen. Des Weiteren soll diese Arbeit das Management bei eingetretenen Liquorzirkulationsstörungen aufzeigen und beurteilen sowie Therapieempfehlungen aussprechen, um eine bestmögliche Patientenversorgung zu gewährleisten.

Nach Abschluss unserer Datenverarbeitung und -Analyse konnten wir folgende Risikofaktoren identifizieren, welche eine Liquorzirkulationsstörung bei Gliompatienten begünstigen. Hierzu zählen das männliche Geschlecht, Patientinnen und Patienten zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr sowie die Altersklassen über dem 50. Lebensjahr hinaus, eine Tumorlokalisierung im Frontallappen sowie im Temporallappen assoziiert bzw. isoliert, die intraoperative Ventrikeleröffnung sowie die intraoperative Implantation von Gliadel®-Wafers, die Durchführung einer Radiotherapie und eine Chemotherapie mit Temozolomid.

Insgesamt zeigt sich somit, dass Gliompatienten einer Vielzahl von potentiellen Risikofaktoren ausgesetzt sind, welche die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung begünstigen. Aufgabe ist es nun, eine individuelle Risikoreduktion zu erzielen, welche im Einklang mit einer bestmöglichen neurochirurgischen Versorgung steht.

## I Abstract

The following dissertation called “Cerebrospinal Fluid Disorders after Resection of cerebral Gliomas” intends to show an extensive risk profile in case of developing a cerebrospinal fluid disorder, especially the development of a hydrocephalus, with patients who suffer from a cerebral glioma.

This retrospective data analysis is based on the use of personalized data of patients which were received during their treatment in the neurosurgery department at the Universitätsklinikum Düsseldorf. The collated data were randomized and anonymized. By using and analyzing personalized parameters of the patients and the individual chosen treatment option, the influence and effects on developing a cerebrospinal fluid disorder by glioma patients could be defined. The obtained results intends to optimize the actual treatment of glioma patients by respecting the individual risk profile of developing a cerebrospinal fluid disorder by undergoing variable procedures during treatment. Furthermore, the aim of this dissertation is to point out the correct treatment of cerebrospinal fluid disorders as well as to ensure professional patient care.

After having finished the data processing we could identify several risk factors which promote the development of a cerebrospinal fluid disorder by glioma patients. To this counts the male sex, patients at the age between 40 and 49 years as well as patients over 50 years, the localization of the primal tumor in the frontal lobe and temporal lobe (isolated or combined), the intraoperative opening of the ventricular system as well as the intraoperative use of Gliadel-Wafers, the procedure of radiotherapy and the use of chemotherapy with Temozolomid.

Overall, this dissertation shows that glioma patients are exposed to several risk factors which potentially cause the development of a cerebrospinal fluid disorder. Our objectives are to provide the best medical care to those who already suffer from a cerebrospinal fluid disorder, but the prevention of developing a cerebrospinal fluid disorder is more important, especially when by knowing about the potential risk factors and the ways of the personalized treatment in order to reduce that particular risk.

## II Abkürzungsverzeichnis

5 – ALA	5-Aminolävulinsäure
Abb.	Abbildung
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
Bzw.	Beziehungsweise
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GFAB	Glial Fibrillary Acidic Protein
Gy	Grey (Maßeinheit)
ID	Identifikation
MAP	Microtubule-associated protein
MDM	Murine double minute
MGMT	O6-Methylguanin-Methyltransferase
ml	Milliliter (Maßeinheit)
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PCV	Procarbazin – Lomustin – Vincristin Chemotherapie
®	Registered Trademark

VPS	Ventrikuloperitonealer Shunt
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

### III Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Vorwort .....	1
1.2 Basis der WHO-Klassifikation hirneigener Tumore .....	1
1.3 Histologischer Ursprung hirneigener Tumore .....	2
1.4. Neuroepitheliale Tumore .....	2
1.4.1 Astrozytäre Gliome .....	3
1.4.1.1 Pilozytisches Astrozytom .....	3
1.4.1.2 Diffuses Astrozytom .....	5
1.4.1.3 Anaplastisches Astrozytom .....	7
1.4.1.4 Glioblastoma multiforme .....	8
1.4.2 Oligodendrogliale Tumore .....	10
1.4.2.1 Oligodendrogliom .....	10
1.4.2.2 Anaplastisches Oligodendrogliom .....	12
1.4.3 Mischgliome .....	12
1.4.3.1 Oligoastrozytom .....	13
1.4.3.2 Anaplastisches Oligoastrozytom .....	14
1.5 Symptome .....	14
1.6 Liquorzirkulationsstörungen .....	15
1.6.1 Das Liquorsystem .....	16
1.6.1.1 Anatomische Grundlagen .....	16
1.6.1.2 Produktion und Kreislauf des Liquors .....	16
1.6.1.3 Zusammensetzungen des Liquors .....	17
1.6.1.4 Funktionen des Liquors .....	17
1.6.2 Hydrocephalus .....	18
1.6.2.1 Hydrocephalus occlusus .....	18
1.6.2.2 Hydrocephalus malresorptivus .....	19
1.6.2.3 Hydrocephalus hypersecretorius .....	19
1.6.3 Radiologische Merkmale des Hydrocephalus .....	19
1.6.4 Therapieoptionen des Hydrocephalus .....	19
1.6.3 Subdurales Hygrom .....	21
1.6.4 Liquorfisteln und -zysten .....	21
2. Ziel der Arbeit .....	23
3. Material und Methoden .....	24
4. Ergebnisse .....	25

4.1 Datengrundlagen.....	25
4.2 Geschlechterverteilung .....	25
4.3 Tumorverteilung .....	26
4.4 Tumorlokalisationen .....	27
4.5 Rezidivoperationen .....	29
4.6 Arten der Liquorzirkulationsstörungen in der Patientengruppe B und deren assoziierten klinischen Symptome.....	29
4.7 Intraoperative Ventrikeleröffnung .....	32
4.8 Intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation .....	33
4.9 Strahlentherapie .....	34
4.10 Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) .....	35
4.11 Interventionsregime in Patientengruppe B .....	36
4.12 Klinische und radiologische Ergebnisse nach durchgeführter Intervention in Patientengruppe B .....	37
4.13 Berechnungen der Odds Ratio für ausgewählte Untersuchungs-parameter.....	39
5. Diskussion.....	41
5.1 Zusammenfassungen der Ergebnisse .....	41
5.2 Literaturvergleiche.....	43
5.3 Interpretation .....	48
6. Schlussfolgerungen .....	54
7. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	55

# 1. Einleitung

## 1.1 Vorwort

Der Anteil maligner Hirntumore an der Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen innerhalb eines Jahres liegt derzeit bei 1%. Dabei sind 2% der jährlichen Todesfälle auf maligne Veränderungen des zentralen Nervensystems zurückzuführen. Betrachtet man in erster Linie die Gliome zeigt sich eine Inzidenz von elf bis zwölf Neuerkrankungen pro Jahr [1]. Mit Hilfe neuer und innovativer Operationsmethoden, wie die intraoperative Gliadel®-Implantation oder resektionsunterstützende Maßnahmen, zu denen die Applikation des Fluoreszenzmittel 5-ALA gehört, welches ermöglicht tumorös verändertes Gewebe im zentralen Nervensystem darzustellen, konnte die Behandlung hirneigener Tumore verbessert und positivere intra- und postoperative Ergebnisse erzielt werden [2], [3], [4]. Nicht zuletzt durch die momentane Standardkombination von Strahlen- und Chemotherapie nach operativer Versorgung eines malignen Glioms, kann eine Erhöhung der durchschnittlichen Überlebenszeit verzeichnet werden [5]. Allerdings wird die moderne Neurochirurgie durch diesen Wandel mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Insbesondere die postoperative Versorgung und Nachsorge nehmen einen hochrangigen Stellenwert ein und angesichts aggressiver Therapieansätze vor allem das Komplikations-Management. Zu den Komplikationen, welche im Rahmen einer multimodalen Hirntumortherapie auftreten können, zählen Liquorzirkulationsstörungen wie Fisteln, Zysten, Hygrome und der Hydrocephalus. Sie stellen potentiell gefährdende Komplikationen dar, die einer rapiden Behandlung bedürfen [6], [7].

## 1.2 Basis der WHO-Klassifikation hirneigener Tumore

Die Einteilung hirneigener Tumore wird nach der WHO-Klassifikation vorgenommen. Diese berücksichtigt folgende drei Kriterien, zu denen der zelluläre Ursprung, deren Zusammensetzung und schließlich das Wachstumsverhalten zählen. Die histopathologische Gradierung weist sechs Kriterien auf, mit der morphologische Parameter beschrieben werden. Hierzu zählen die zelluläre Differenzierung, zelluläre und nukleäre Polymorphien, die Tumorzellichte, die mitotische Aktivität, Endothelproliferate und Tumorgewebsnekrosen [1].

### 1.3 Histologischer Ursprung hirneigener Tumore

Der zelluläre Ursprung hirneigener Tumore kann aus histologischer Sicht entweder aus neuroepithelialen, meningoethelialen, mesenchymalen oder embryonalen Zellen herrühren. Des Weiteren können auch Tumorursprünge aus der Sella- sowie der Pinealis-Region unterschieden werden. In seltensten Fällen bleibt die Histogenese unklar [1]. Augenmerk soll hier allerdings auf die neuroepitheliale Zelllinie gelegt werden. Embryonalgeschichtlich stammen diese Zellen von dem Neuroepithel ab. Aus ihnen entwickeln sich zum einen Vorläuferzellen der Neurone, so genannte Neuroblasten, zum anderen Zellen der Zentralglia die das Stützgewebe des Nervensystems repräsentieren, die Glioblasten. Die zentrale Glia selbst wird dabei in Makro- und Mikroglia unterteilt. Die wichtigsten Vertreter der Makroglia bilden dabei die Astrozyten, Oligodendrozyten und Ependymzellen [8], [9].

### 1.4. Neuroepitheliale Tumore

Zu dieser Gruppe der hirneigenen Tumore gehören folgende Entitäten der Subgruppe Gliome, wie in Tabelle 1 zu sehen.

Histologischer Ursprung	Tumorentitäten	WHO-Klassifizierung
Astrozytäre Tumore	Pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad-I
	Pleomorphes Xanthoastrozytom	WHO-Grad-II/III
	Subependymales Riesenzellastrozytom (Tuberöse Sklerose)	WHO-Grad-I
	Diffuses Astrozytom	WHO-Grad-II
	Anaplastisches Astrozytom	WHO-Grad-III
	Glioblastom	WHO-Grad-IV
Oligodendrogliale Tumore	Oligodendrogliom	WHO-Grad-II
	Anaplastisches Oligodendrogliom	WHO-Grad-III
Oligoastrozytäre Tumore	Oligoastrozytom	WHO-Grad-II
	Anaplastisches Oligoastrozytom	WHO-Grad-III

**Tabelle 1:** Auflistung der neuroepithelialen Tumore des zentralen Nervensystems. Ependymale und Plexus choroideus Tumore sind nicht aufgeführt.

### **1.4.1 Astrozytäre Gliome**

Den Ursprung astrozytärer Gliome bilden die Astrozyten im zentralen Nervensystem. Es handelt sich dabei um eine vielfältige Gruppe heterogener Tumore, welche sich in ihrer Morphologie und biologischer Wertigkeit unterscheiden. Sie stellen den größten Anteil an hirneigenen Tumoren dar, mit einer Häufigkeit von mehr als 60 % aller Gliome [10].

Anhand ihres Wachstumsverhaltens werden morphologisch im Allgemeinen zwei Gruppen unterschieden, die fokal-umschriebenen Astrozytome von seinen diffus-infiltrierenden Formen. Ein fokal-umschriebenes Wachstum lässt sich häufig bei Patienten im Kindes- und Jugendalter feststellen, wo hingegen ein invasives infiltrierendes Wachstumsverhalten vor allem im Erwachsenenalter auftritt [1]. Das Wachstumsverhalten hat demnach sowohl eine therapeutisch als auch prognostisch maßgebende Relevanz für den Patienten. Bei fokalen Wachstumsprozessen ist nach operativer Versorgung eine Heilung möglich und somit eine gute Prognose zu stellen, wohingegen bei infiltrierenden Astrozytomen ein kurativer Ansatz in der Regel nicht angestrebt werden kann aufgrund unvollständiger Tumorentfernung und frühzeitiger Malignisierung und damit verbundener erhöhter Rezidivneigung. Die Prognose ist demnach als ungünstig zu deklarieren [1].

#### **1.4.1.1 Pilozytisches Astrozytom**

Das pilozytische Astrozytom (früher: Spongioblastom) ist ein langsam wachsender Tumor ausgehend von astrozytärem Gewebe.

Prädilektionsstellen sind insbesondere das Kleinhirn mit nahezu 85 % der Fälle, ferner auch am Hirnstamm, dem Chiasma opticum oder dem Thalamus vorzufinden. Dabei zählt es zu den häufigsten Hirntumoren im Kindesalter neben dem Medulloblastom. Die Dignität wird nach der Klassifikation der WHO als benigne eingestuft und fällt somit unter die Gruppe der Grad I Tumore. Eine Progression zum malignen Tumor ist äußerst selten [10].

Eine Vergesellschaftung mit anderen Erkrankungen wird z.T. angenommen. Vermutlich spielt hier das Chromosom 17 (Tumorsuppresorgen) eine tragende Rolle bei der Neurofibromatose-Typ 1, bei denen in einigen Fällen ein pilozytisches Astrozytom des Tractus opticus bzw. Nervus opticus entsteht [11].

Makroskopisch handelt es sich um einen in der Regel gut abgrenzbaren raumfordernden Tumor [1].

Histologisch besteht das pilozytische Astrozytom aus einem gering verdichteten Zellkonglomerat aus tumorveränderten Astrozyten mit bipolaren Fortsätzen und vereinzelt mikrozystischen multipolaren Zellen. Zusätzlich findet sich ein verhältnismäßig hoher faserreicher Anteil.

Ein typisches Bild in der Histologie des Astrozytoms sind die sogenannten Rosenthal-Fasern, welche als eosinophile Fortsatzschwellungen imponieren und so eine leichtere mikroskopische Diagnostizierung ermöglichen [10]. Gefäßproliferationen lassen sich stellenweise erfassen. Verkalkungen sind möglich [1].

Immunhistochemisch reagieren pilozytische Astrozytome positiv auf GFAP. Allerdings ist die immunhistochemische Antwort variabel. Die Expression des Alpha-B-Crystallin, ein sogenanntes stressassoziiertes Protein, kann in den Rosenthal-Fasern sowie in den Tumorzellfortsätzen registriert werden. Zusätzlich scheinen sie auch auf Apolipoprotein D zu reagieren. Dies kann als differenzialdiagnostisches Mittel genutzt werden, um diese Tumordignität von einem anaplastischen Astrozytom abzugrenzen [12].

Im klassischen Bildgebungsverfahren mittels CT und/oder MRT zeigt sich typischerweise eine gut abgrenzbare Läsion im zentralen Nervensystem, welche Kontrastmittel anreichert. Dabei kann ein homogenes oder inhomogenes Aufnahmeverhalten verzeichnet werden [1]. Häufig lassen sich große glattwandige zystische Veränderungen im radiologischen Bild erkennen sowie ein kontrastmittelanreichernder Randsaum [1]. Ein perifokales Ödem ist selten anzutreffen, allerdings nicht ausgeschlossen [7].

In der Mehrzahl der Fälle wird die komplette Resektion bevorzugt, insbesondere bei Kleinhirntumoren [7]. Wohingegen bei pilozytischen Astrozytomen am Chiasma opticum selbst und in der hypothalamischen Region eine Chemotherapie bevorzugt wird [7]. Alternativ kann auch eine Chemotherapie bei jungen Patienten mit einem Rezidiv oder Malignisierung eingeleitet werden [13]. Stetige Nachsorgen mittels radiologischen Bildgebungsverfahren sollten in jenem Fall durchgeführt werden. Eine Strahlentherapie ist nach erfolgreicher Resektion sowie bei Teilresektionen nicht durchzuführen, stattdessen werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Als Sonderform kann die Radiochirurgie, im Sinne des *Gamma-Knife* oder der *Seed-*

*Implantation* angewandt werden. Bevorzugt wird diese Technik bei kleinen umschriebenen Läsionen im Bereich des Hypothalamus oder den Stammganglien [1].

Die Prognose bei Vorliegen eines pilozytischen Astrozytoms Grad I sind in Abhängigkeit der gewählten Therapie gut bis sehr gut einzustufen. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 94 %. Bei Patienten mit Malignisierungsanzeichen hingegen liegt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei nur 29 % [7].

#### **1.4.1.2 Diffuses Astrozytom**

Das diffus infiltrierende Astrozytom leitet sich vom astrozytären Gewebe ab. Auch hier ist ein langsames Tumorwachstum zu verzeichnen. Allerdings wird die Dignität des diffusen Astrozytoms nach der WHO-Klassifikation als niedermaligne eingestuft und gehört somit den Grad II Tumoren an [10]. Prädilektionsstellen sind die Großhirnhemisphären insbesondere der Frontal- und Parietallappen. Allerdings kann dieser Tumor in jedem Abschnitt des ZNS auftreten. Betroffen sind vor allem Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren. Der Anteil liegt bei 10 bis 15 % aller astrozytären Gliome [10].

Makroskopisch ist eine Abgrenzung zum gesunden Hirngewebe nicht möglich. Häufig lassen sich zystische Areale eruieren. Im Schnittmuster zeigt sich eine grau-weißliche Tumorphäche mit diffusen Gewebeaufreibungen [1]. Im Allgemeinen unterscheidet man drei verschiedene Subtypen des diffus infiltrierenden Astrozytoms, nämlich das fibrilläre, das gemistozytische und das protoplasmatische Astrozytom. Am Häufigsten tritt dabei das fibrilläre Astrozytom auf. Gemeinsames histologisches Merkmal ist dabei die mäßige Zelldichte und deren guter Differenzierungsstatus. Spezifisch für das fibrilläre Astrozytom sind die Zytoplasmaarmut der Tumorzellen und deren sternförmige Zellfortsätze. Beim gemistozytären Typ lassen sich hingegen abgerundete, kurze Zellfortsätze vorfinden und ein eosinophiles Zytoplasma. Die protoplasmatische Form ist charakterisiert durch multipolare Fortsätze, welche in einer mukoid, mikrozytisch veränderten Matrix vorliegen [1].

Die Transformation zu höhergradigen Tumoren ist möglich, insbesondere der gemistozytische Subtyp geht mit einem erhöhten Entartungsrisiko einher. Trotzdem liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40 bis 50 %.

Diffuse Astrozytome sollten eine umfassende Bildgebung mit cCT, cMRT und wenn möglich eine MR-Spektroskopie erhalten [1]. In der kranialen CT weisen sie eine geringe Dichte auf und verursachen einen sichtbaren Masseneffekt. In der MRT lassen sie sich entweder als glatt begrenzter signalarmer Tumor detektieren oder als diffuse Auftreibung eines Hirnareals bzw. einer Hirnhälfte [1]. Zudem reichern sie in der Regel kein Kontrastmittel an [7]. In 40 % der Fälle lässt sich allerdings eine Kontrastmittelanreicherung erkennen, welche mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist [7].

Die therapeutischen Möglichkeiten bei einem diffusen Astrozytom sind zahlreich. Von konservativen Therapieansätzen, welche mit klinischen Reevaluierungen und der Durchführung von bildgebenden Verfahren zur Verlaufskontrolle arbeitet, bis hin zu Radio- und/oder Chemotherapie oder die Durchführung eines chirurgischen Eingriffs, sind dies alles individuell vertretbare Optionen [7]. Die Entscheidung, welche therapeutische Maßnahme durchgeführt wird, unterliegt der individuellen Krankheitsgeschichte und dem Verlauf. Nach histologischer Sicherung stehen Operationen sowie adjuvante Optionen, teils auch abwartende Vorgehensweisen, zur Verfügung [14]. Bei aggressiveren Formen des diffusen Astrozytoms, jungen Patienten, Patienten über dem 50. Lebensjahr, Nachweis einer Progression in einer durchgeführten Bildgebung und Nachweis eines großen raumfordernden Tumors mit Kontrastmittelaufnahme sollte schnellstmöglich eine Therapieentscheidung getroffen werden [7]. Die Durchführung einer Radiotherapie kann unter Umständen bei Inoperabilität sowie inkompletten Resektionen und Progressionen sinnvoll sein [7]. Radiochirurgische Verfahren können eine Therapieoption bei kleinen chirurgisch schwer zugänglichen Arealen sein, die gegebenenfalls mit einem erhöhten Komplikationsrisiko vergesellschaftet sind. Dabei kommen auch hier das *Gamma-Knife* oder die *Seed-Implantation* in Frage [1]. Der Einsatz von Chemotherapeutika wird ausschließlich bei Tumorprogressionen in Betracht gezogen. Hier wird auf eine Kombinationstherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin zurückgegriffen [7]. Im *Off-Label-Use* wird Temozolomid bei sehr aggressiven Tumoren verwendet [15].

Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, die unter einem diffusen Astrozytom leiden, liegt bei sieben bis acht Jahren [7].

### 1.4.1.3 Anaplastisches Astrozytom

Das anaplastische Astrozytom entsteht in der Regel sekundär aus niedriggradigeren Astrozytomen durch einen malignen Transformationsprozess. Eine primäre Ausbildung eines anaplastischen Astrozytoms ist selten [16].

Nach der WHO-Klassifikation wird es als maligne deklariert und gehört den WHO-Grad III Tumoren an. Der Altersgipfel der betroffenen Personen liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Des Weiteren zeigt sich eine erhöhte Inzidenzrate im Kindesalter. Hier präsentiert es sich häufig als Pongliom [10].

Prädilektionsstellen sind die Großhirnhemisphären, insbesondere Frontal- und Parietallappen sowie die Stammganglien. Bei Kindern treten sie vornehmlich im Hirnstamm auf [10].

Histologisch lässt sich eine starke Hyperzellularität mit deutlichen Zellatypien und gesteigerter Mitoserate nachweisen. Zudem liegen zahlreiche nukleäre und zelluläre Polymorphien vor sowie eine starke proliferative Aktivität. Des Weiteren lassen sich Riesenzellen nachweisen [1]. Mit Hilfe dieser Merkmale lässt sich das anaplastische Astrozytom gut von niedriggradigen Astrozytomen des Grades II unterscheiden. Nekrosen werden nicht beobachtet. Höchstens minimale Gefäßproliferationen lassen sich erkennen. Dadurch ist auch die Abgrenzung zum Glioblastoma multiforme gewährleistet.

Mittels kranialer Bildgebungen kann ein anaplastisches Astrozytom detektiert werden. Allerdings zeigt sich eine sehr variable Kontrastmittelauffassung, welche von einer aussagekräftigen Anreicherung bis hin zu einem völligen Fehlen reicht. Dafür lässt sich in 10 bis 20% der Fälle Verkalkungen und Zystenbildungen nachweisen [7]. Ein perifokales Ödem sowie Masseneffekt treten häufiger auf als bei Hirntumoren des Tumorgades II nach WHO [1].

Das anaplastische Astrozytom zählt zu den malignen Hirntumoren. Seine Behandlung ähnelt stark dem des hochmalignen Glioblastoma multiforme. Zunächst wird eine chirurgische Resektion mit anschließender Radiotherapie und einer Zieldosis von 50-60 Gy durchgeführt [7]. Dabei sollte eine fokale Bestrahlung des Schädels aufgrund der niedrigeren Komplikationsrate präferiert werden [17].

Insgesamt liegt die mittlere Überlebenszeit nach abgeschlossener chirurgischer und adjuvanter Therapie bei 3 Jahren. Die Progression zum Glioblastom erfolgt im Mittel nach 2 Jahren [18].

#### 1.4.1.4 Glioblastoma multiforme

Das Glioblastoma multiforme stellt einen hochmalignen Tumor des ZNS dar, welcher ebenfalls seinen Ursprung im astrozytären Gewebe findet. Dabei zeichnet sich das Glioblastoma multiforme durch seine rasante Wachstumsgeschwindigkeit und seinem aggressiven sowie progressiven Verlauf aus. Nach der WHO-Klassifikation wird er deshalb als hochmaligne eingestuft und entspricht dem WHO-Grad IV. Es handelt sich hierbei um den häufigsten astrozytären Tumor mit einem prozentualen Anteil um die 50% [10]. Betroffen sind vor allem die Altersgruppen zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr. Allerdings kann sich ein Glioblastoma multiforme in jeglichem Alter manifestieren. Im Kindesalter manifestiert es sich dabei gehäuft im Hirnstamm [1]. Weitere Prädilektionsstellen sind insbesondere die Großhirnhemisphären, wobei das frontotemporale Areal besonders stark ins Gewicht fällt [10]. Beim Glioblastoma multiforme unterscheidet man das primäre vom sekundären Glioblastoma multiforme. Das primäre Glioblastoma multiforme entsteht in der Regel bei älteren Patienten de novo. Dabei konnten genetische Charakteristika identifiziert werden. Zum einen liegt eine Amplifikation bzw. Überexpression des EGFR-Rezeptors, zum anderen eine PTEN-Mutation in 30 bis 40 % der Fälle (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosom 10*) vor [1]. Zusätzlich lässt sich in knapp 10 % der Fälle eine MDM2-Amplifikation nachweisen [10]. Weiterhin kommt dem DNA-Reparaturenzym O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) bei Durchführung einer Chemotherapie mit Temozolomid eine wesentliche Rolle zuteil. Hierbei zeigt sich bei methylierten Promotorregionenstatus eine Wirkungszunahme von Temozolomid aufgrund der Nicht-Expression des Reparaturenzyms, welche sonst gegen den alkylierenden Effekt des Zytostatikums arbeitet [19].

Sekundäre Glioblastoma multiforme hingegen entstehen aus niedriggradigen Astrozytomen. Somit liegt hier kein de novo-Prozess vor, sondern eine maligne Transformation. Typisch ist, dass in mehr als 65 % der Fälle eine Mutation im p53-Tumorsuppressorgen vorzufinden ist [1].

Makroskopisch ist ein „buntes Bild“ in der Schnittfläche charakteristisch für das Glioblastoma multiforme, welches dementsprechend namensgebend für diesen Tumor ist. Es zeigen sich vitale Tumoreale neben Nekrosen, Einblutungen sowie zystische und/oder narbige Veränderungen [1].

Zudem weist das Glioblastoma multiforme Besonderheiten in der Tumorausdehnung auf. Zum einen kann es räumlich voneinander getrennt mehrere, somit multizentrische, Herde ausbilden. Zum anderen kann ein so genanntes „Schmetterlingsglioblastom“

entstehen, wobei sich der Tumor über den vorderen Balken auf die Gegenseite ausdehnt und die kontralaterale Großhirnhemisphäre infiltriert [10].

Histologische Charakteristika des Glioblastoma multiforme sind eine hohe Zelldichte sowie markante zelluläre und nukleäre Pleomorphien. Zudem liegt eine hohe mitotische Aktivität mit atypischen Mitosen vor. Wohingegen es in seiner Zelltypdominanz stark variieren kann, von fibrillärem bis hin zu klein- oder riesenzelligem oder spindelförmigem Typus. Kennzeichnend für das Glioblastom sind des Weiteren glomeruloid oder girlandenartige Kapillarproliferate und nekrotische Areale insbesondere in angrenzender Nachbarschaft zum übrigen Hirngewebe. Dabei lassen sich gehäuft strichförmige Nekrosen mit einem palisadenartigen Tumorzellsaum identifizieren [1].

Auf histologischer Ebene lassen sich zwei Varianten des Glioblastoma multiforme unterscheiden, das Riesenzellglioblastom und das Gliosarkom, welche sich in ihrer histologischen Zusammensetzung unterscheiden. Des Weiteren werden weitere seltene Varianten unterschieden, auf die hier allerdings nicht weiter eingegangen werden soll [1].

In der CT lässt sich in der Regel eine ringförmige Kontrastmittelanreicherung mit hypodensem Zentrum detektieren. Zusätzlich liegt ein ausgeprägtes perifokales Ödem vor. In der MRT ist im T1-gewichteten Bild eine signalhyperintense, heterogene Gadolinium aufnehmende Läsion zu erkennen. Zystische Areale können vorgefunden werden [1].

Das primäre Therapieziel ist es eine Verlängerung der Überlebenszeit mit größtmöglicher Lebensqualität zu erreichen [7]. Die derzeitige Standardtherapie stellt dabei eine Zytoreduktion in Kombination mit einer Radio-Chemotherapie dar [5].

Zusätzlich können sowohl beim anaplastischen Astrozytomen als auch beim Glioblastoma multiforme intraoperativ Gliadel®-Wafer eingesetzt werden. Hierbei handelt es sich um ein implantierbares Chemotherapeutikum, welches der Carmustinfamilie, auch Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, abgekürzt BCNU genannt, angehört. Durch seine Nitrosoharnstoffgruppe ist es in der Lage Nucleinsäuren in den Tumorzellen zu alkylieren und so seine zytostatische Wirkung zu entfalten. Nach erfolgreicher Resektion werden maximal acht Wafer in die Resektionshöhle eingesetzt [7]. Ihre Wirksamkeit ist nicht nur bei Rezidiven belegt, wo sie eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von acht Wochen erzielen, sondern auch bei einem Ersteingriff. Hier wird sogar eine Verlängerung von dreizehn Wochen verzeichnet [20].

Als orales Chemotherapeutikum wird auf Temozolomid zurückgegriffen. Als Alkylanz ermöglicht es, ebenso wie Carmustin, eine Zytostase der Tumorzellen. Verwendung findet es bei der Behandlung des Glioblastoma multiforme und des anaplastischen Astrozytoms, aber auch bei progressiven *low-grade* Gliomen [7]. Durch Walker et al. (1978) wurde die Wirksamkeit einer externen fraktionierten Strahlentherapie bei Glioblastompatienten erwiesen und nimmt seitdem eine zentrale Stellung in der Therapie dieser Patienten ein [21]. Dabei wird eine Zieldosis von 54 bis 60 Gy mit Einzelfractionen von 1,8 bis 2 Gy verwendet. Mit Hilfe dieser therapeutischen Maßnahme lässt sich die mittlere Überlebenszeit um fast zwanzig Wochen verlängern [1].

Wesentliche prognostische Faktoren für Glioblastompatienten sind Alter, Tumorlokalisation, Allgemeinzustand und Resektionsausmaß. Die daraus resultierende mittlere Überlebenszeit nach durchgeführter Resektion und kombinierter Radio-Chemotherapie liegt bei 14,6 Monaten [5], [18].

#### **1.4.2 Oligodendrogliale Tumore**

Den Ursprung oligodendroglialer Tumore bilden oligodendrozytenähnliche Zellen, welche diffus infiltrierend in das umliegende Hirngewebe einwachsen. Dabei sind sie nicht in der Lage Markscheiden auszubilden. Anhand der WHO-Klassifikation werden hier das Oligodendrogliom Tumorgrad II vom anaplastischen Oligodendrogliom WHO-Grad-III unterschieden. Sie nehmen gemeinsam etwa 10 % aller glialen Tumore ein [1].

##### **1.4.2.1 Oligodendrogliom**

Das Oligodendrogliom wird nach der WHO-Klassifikation dem Tumorgrad II zugeordnet, dabei zeigt es ein diffus infiltratives Wachstum bei in der Regel guter Differenzierung [10]. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Das Verhältnis der Auftretenswahrscheinlichkeit des Tumors zwischen Männern und Frauen liegt dabei bei 1,2 zu 1. Somit sind Männer leicht häufiger betroffen als Frauen [1].

Prädilektionsstellen sind die Großhirnhemisphären, insbesondere der Frontallappen. Ein zusätzliches Einwachsen in den Kortex und Subarachnoidalraum ist häufig zu beobachten. Makroskopisch lässt sich im Schnittmuster ein gut abgrenzbarer Tumor

identifizieren, welcher eine grau-bräunliche Farbe aufweist. Häufig lassen sich Verkalkungen und Einblutungen eruieren [1].

Histologisch zeichnen sich die Tumorzellen durch einen gleichförmigen abgerundeten hyperchromatischen Kern und ein klares Zytoplasma mit prominenten Zellgrenzen aus. Man spricht auch von einem so genannten „honigwabenartigen“ Charakter. Des Weiteren zeigt sich ein stark verzweigtes Kapillarnetz. Regressive Veränderungen im Sinne von Verkalkungen, Blutungen und Zysten können auftreten [10]. Spezifisch ist zudem die Ausbildung von perineuronalen Satellitosen und subpialen Tumorzellaggregationen bei Infiltration des Kortex [10].

Ihre immunhistochemische Besonderheit ist, dass sie keine myelinassoziierten Proteine exprimieren. Dennoch bleibt die Diagnostik auf immunhistochemischer Ebene erschwert. Dies liegt zum einen daran, dass dies als alleiniger Indikator eine geringe Aussagekraft aufweist und zum anderen, da sie wie jedes andere Gliom zudem S100-Protein und MAP2 exprimieren [10], [1].

Die Kombination aus MRT und CT stellt die zuverlässigste Nachweismethode für das Oligodendrogliom und seiner anaplastischen Form dar. In der nativen CT-Aufnahme lassen sich dabei in 50 % der Fälle fokale Verkalkungen identifizieren. Zeichen einer Malignisierung sind Kontrastmittelanreicherungen und ein peritumorales Ödem. Festzuhalten ist, dass eine Unterscheidung zu astrozytären Gliomen radiologisch nicht möglich ist [1].

Bei differenzierten Oligodendrogliomen stellt die Therapie der Wahl eine vollständige Resektion des Tumors dar [1]. Es sei denn, aufgrund einer ungünstigen Lage und das damit verbundene erhöhte Risiko neurologische Defizite oder eine völlige Symptombefreiheit, kann eine abwartende Haltung gerechtfertigt sein, welche regelmäßige radiologische und klinische Kontrollen nach sich ziehen. Bei makroskopisch vollständiger Entfernung des Tumors wird von einer Strahlentherapie Abstand genommen. Insbesondere nachdem Olson et al. (2000) nachweisen konnte, dass eine Bestrahlung die Überlebenszeit bzw. das progressionsfreie Intervall nicht positiv verlängern konnte, sondern stattdessen eine erhöhte Anzahl an therapieinduzierter Neurotoxizität festgestellt wurde [22]. Bei inoperablem Tumor sollte bei symptomatischen Patienten ein Debulking mit anschließender Chemotherapie mit PCV durchgeführt werden. Bei älteren Patienten gegebenenfalls in Verbindung mit einer Strahlentherapie [1].

#### **1.4.2.2 Anaplastisches Oligodendrogliom**

Das anaplastische Oligodendrogliom wird aufgrund herdförmiger oder generalisierter Anaplasiezeichen, welche in der histologischen Untersuchung vorzufinden sind, als Grad III Tumor klassifiziert. Dabei liegt der Altersgipfel zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr [10] mit überwiegender Lokalisation in den Großhirnhemisphären, insbesondere im Frontallappen [1].

Zu den typischen Anaplasiezeichen, welche sich bei histologischer Begutachtung ergeben, zählen eine hohe mitotische Aktivität, nukleäre Atypien, pathologische mikrovaskuläre Proliferate und Tumorgewebsnekrosen mit und ohne Pseudopalisaden [10]. Häufig sind GFAP-positive gliofibrilläre Oligodendrozyten und Minigemistozyten anzutreffen. Vereinzelt lassen sich zudem mehrkernige Riesenzellen detektieren [1]. Eine maligne Transformation zum Glioblastoma multiforme sollte dann gestellt werden, wenn neben den typischen Merkmalen des anaplastischen Oligodendroglioms entdifferenzierte Tumorkomponenten eines Glioblastoms vorliegen [1].

Die radiologische Diagnostik erfolgt, wie beim Oligodendrogliom, mittels einer kombinierten CT-MRT-Untersuchung. Dabei stellt es sich nahezu identisch dar wie seine differenzierte Form das Oligodendrogliom [1].

Eine vollständige Resektion des Tumors stellt die Therapie der Wahl dar, wobei die Resektion von Lokalisation, möglichen Komplikationen und patientenspezifische Elementen abhängig ist. Aufgrund ihrer Strahlensensibilität stellt die adjuvante Radiotherapie mit einer Dosis von 55 bis 60 Gy weiterhin die Standardtherapie dar [23], [24]. Die Verwendung der PCV-Chemotherapie kann sowohl initial ohne vorangegangene Resektion oder als adjuvante Maßnahme nach stattgefundener Exstirpation erfolgen. Die Applikation von Temozolomid stellt insbesondere bei Rezidiven eine Therapiemöglichkeit dar [1].

#### **1.4.3 Mischgliome**

Hierbei handelt es sich um Hirntumore, welche aus zwei unterschiedlichen Tumorzellpopulationen bestehen und sich in ihren Differenzierungen maßgeblich voneinander unterscheiden. Dabei setzt sich die Population aus astrozytären und oligodendroglialen Tumoranteilen zusammen [1]. Ihre Verteilung im Gewebe kann sowohl miteinander vermischt oder strikt voneinander getrennt sein. Letztlich lassen

sich beide Anteile im Tumor detektieren. Unterschieden wird dabei das Oligoastrozytom (WHO-Grad II) vom anaplastischen Oligoastrozytom (WHO-Grad III).

Gemeinsam haben sie einen Anteil von 5 bis 10 % an allen diagnostizierten Gliomen. Ihr Altersgipfel liegt zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr [1].

#### **1.4.3.1 Oligoastrozytom**

Beim Oligoastrozytom handelt es sich um einen gut differenzierten, allerdings diffus infiltrierenden Hirntumor, weshalb er als Grad II Tumor eingestuft wird. Hauptlokalisationsort stellen die Großhirnhemisphären dar [10].

Aufgrund der verschiedenen Tumorpulationen und deren Verhältnis zueinander ist das makroskopische Bild nach einer Schnittsetzung stark variabel. Dies gilt ebenfalls für die Abgrenzung zum umliegenden Hirngewebe [1].

Das spezifische histologische Merkmal des Oligoastrozytoms bildet das gleichzeitige Vorliegen von astrozytären und oligodendroglialen Tumoranteilen mit deren typischen histologischen Charakteristika [1].

Molekulargenetisch lassen sich oligoastrozytäre Tumore in Subtypen unterteilen. Dabei unterscheidet man sie anhand ihrer genetischen Zusammensetzung. Bei Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 1p und Chromosom 19q liegt eine Zugehörigkeit zum oligodendroglialen Typ vor. Bei einer TP53-Mutation und/oder Trisomie 7 hingegen die Kategorisierung zu den diffusen Astrozytomen [25]. Je nach Wichtung dominiert dementsprechend einer der beiden Zellpopulationen im Tumor und gibt die Differenzierungstendenz an [25].

Therapeutisch können verschiedene Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischen Patienten mit ungünstiger Lage des Tumors kann eine abwartende Haltung gerechtfertigt sein. Es sollten hierbei klinische und radiologische Nachsorgen eingehalten werden [1]. Standardtherapieverfahren bleibt die Resektion, gefolgt von regelmäßigen Verlaufskontrollen [1]. Die Indikation zur Strahlen- oder Chemotherapie kann bei Inoperabilität gestellt werden, wobei gegebenenfalls zuvor ein *Debulking* zur Diskussion gestellt werden sollte [1].

Nach Durchführung therapeutischer Maßnahmen liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa 6,3 Jahren.

### **1.4.3.2 Anaplastisches Oligoastrozytom**

Das anaplastische Oligoastrozytom ist gekennzeichnet durch ein diffus infiltratives Wachstum mit Anaplasiezeichen. Daraus resultiert die Einstufung WHO-Grad III. Auch das anaplastische Oligoastrozytom ist in den Großhirnhemisphären lokalisiert [1].

Zu den typischen astrozytären und oligodendroglialen histologischen Merkmalen lassen sich zudem anaplastische Charakteristika identifizieren.

Hierzu zählen eine hohe Mitoseaktivität, eine hohe Zelldichte, Gefäßproliferate sowie zelluläre und nukleäre Atypien [1].

Die Primärbehandlung erfolgt durch eine chirurgische Entfernung des Tumors. Im Anschluss sollte eine adjuvante Strahlentherapie erfolgen. Bei Inoperabilität kann ein Therapieversuch ausschließlich mit einer Chemotherapie erfolgen, welche entweder mittels PCV oder Temozolomid durchgeführt wird [1].

Die mittlere Überlebenszeit nach stattgefundener Therapie beim anaplastischen Oligoastrozytom beträgt knapp 3 bis 4 Jahre [18].

## **1.5 Symptome**

Zu den häufigsten Symptomen zählen Kopfschmerzen. Betroffen sind ca. 50 % aller Hirntumorpatienten [1].

Weiterhin lassen sich fokale neurologische Defizite identifizieren. Verursacht werden diese entweder durch die Verdrängung des Hirnparenchyms, durch kompressionsbedingter Ischämie oder durch Infiltration der eloquenten Hirnregion.

Die auftretenden neurologischen Symptome sind dabei von der Lokalisation des Tumors abhängig [1]. Im Frontalbereich lassen sich Persönlichkeitsänderungen, kontralaterale armbetonte Hemiparesen, sakkadierte Blickfolgen und motorische Apraxien/Aphasien feststellen. Im Temporallappen können sich Wortfindungsstörungen, eine sensorische Aphasie, räumliche Orientierungsstörungen, Gedächtnisstörungen, eine homonyme Hemianopsie oder Quadrantenanopsie manifestieren. Mögliche Symptome, die durch einen raumfordernden Prozess im Parietallappen verursacht werden, sind kontralaterale Sensibilitätsstörungen, ebenfalls räumliche Orientierungsstörungen, konstruktive Apraxie Neglect, Anosognosie sowie Alexie, Akalkulie, Dysgraphie und Rechts-Links-Störungen. Typisch für die

Okzipitalregion sind eine homonyme Hemianopsie, visuelle Wahrnehmungs- und Erkennungsstörungen sowie kortikale Blindheit. Im Bereich des Thalamus und den Basalganglien können extrapyramidale-motorische Bewegungsstörungen und selten das Thalamussyndrom auftreten. Bei Einwirkungen auf die Mantelkante kann eine spastische Beinparese und/oder Blasen-Mastdarm-Störungen ausgelöst werden. Bei Prozessen im Hirnstamm können Hirnnervenausfälle, Pupillenveränderungen, Paresen, Sensibilitätsstörungen und eine Dysarthrie vorliegen [1].

In 20 bis 40 % der Fälle lassen sich bei Erstdiagnose epileptische Anfälle anamnestisch eruieren [26]. Diese können sich im Verlauf der Erkrankung verkomplizieren und treten in einer erhöhten Frequenz auf [1]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Anfallbereitschaft abhängig vom Tumortyp ist. Oligodendrogliome und Gangliogliome führen in 75 % der Fälle zu epileptischen Anfällen. Zwei Drittel der Patienten mit einem differenzierten Astrozytom leiden ebenfalls darunter und bei malignen Gliomen lassen sich etwa 50 % der Patienten ausmachen, die unter Krampfanfällen leiden [1]. Die Anfallbereitschaft ist allerdings auch von der Tumorlokalisation abhängig. Insbesondere Tumore im Temporallappen und Frontallappen zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von epileptischen Anfällen [1]. Ein weiteres Symptom stellt die intrakranielle Druckerhöhung dar. Ausgelöst wird dies einerseits durch die direkte Raumforderung aufgrund des Tumolvolumens und andererseits durch Ausbildung eines perifokalen Ödems [1]. Unspezifische Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung sind Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen und psychische Veränderungen [1].

## **1.6 Liquorzirkulationsstörungen**

Liquorzirkulationsstörungen stellen eine mögliche Komplikation im Therapie- bzw. Krankheitsverlauf neurochirurgischer Tumorpatienten dar. Dazu zählen Fistel- und Zystenbildungen sowie Hygrome und die Ausbildung eines Hydrocephalus.

## **1.6.1 Das Liquorsystem**

### **1.6.1.1 Anatomische Grundlagen**

Das Liquorsystem setzt sich aus dem inneren Liquorraum, das so genannte Ventrikelsystem und dem äußeren Liquorraum, auch Subarachnoidalraum genannt, zusammen. Dabei werden Aufweitungen im äußeren Liquorraum als Zisternen bezeichnet. Das Ventrikelsystem setzt sich aus den vier Hirnventrikeln, dem Aquaeductus mesencephali und dem Zentralkanal des Rückenmarks zusammen. Dabei unterscheidet man bei den Hirnventrikeln die Seitenventrikel, welche paarig vorliegen und sich über beide Großhirnhemisphären von rostral nach dorsal erstrecken, vom dritten Ventrikel im Diencephalon und dem vierten Ventrikel welcher sich dorsal der Pons und Medulla oblongata befindet und im Zentralkanal des Rückenmarks mündet [27]. Der Seitenventrikel wird unterteilt in das Cornu frontale, der Pars centralis, dem Cornu occipitale und dem Cornu temporale. Als Normvariante gilt der dreigliedrige Seitenventrikel bei dem kein Cornu occipitale vorliegt [27]. Die Seitenventrikel stehen mit dem dritten Ventrikel über das Foramen Monroi im Kontakt. Hierbei handelt es sich um eine klinisch relevante Engstelle, welche sich in der Thalamusregion befindet. Der dritte Ventrikel steht mit dem vierten Ventrikel über den Aquaeductus mesencephali in Verbindung, welcher sich als schmaler Abflussweg durch das Mittelhirn nach kaudal in Richtung Kleinhirnbrückenwinkel zieht. Der vierte Ventrikel bildet dabei den Boden des Rhombencephalon und stellt den Schnittpunkt zum äußeren Liquorraum dar [27].

### **1.6.1.2 Produktion und Kreislauf des Liquors**

Der Liquor wird zu 60 bis 70 % im Plexus choroideus der lateralen Seitenventrikel gebildet, sowie in geringeren Anteilen in der Tela choroidea des dritten und vierten Ventrikels [28]. Bei Erwachsenen werden täglich ca. 400 bis 500 ml neue Liquorflüssigkeit produziert. Dabei fasst das innere und äußere Liquorsystem zusammen rund 150 ml, separiert auf 25 ml innerhalb des Ventrikelsystems und 125 ml im Spinalkanal und äußeren Liquorraum [28]. Der physiologische Fluss des Liquors erfolgt über die beiden Seitenventrikel, die sich über die Großhirnhemisphären erstrecken, in den dritten Ventrikel welcher über das Foramen Monroi mit den Seitenventrikeln kommuniziert. Anschließend fließt der Liquor über den Aquaeductus mesencephali nach kaudal in den vierten Ventrikel. Dieser liegt dorsal der Medulla oblongata und der Pons. Von hier erfolgt dann der Liquorfluss in den äußeren

Liquorraum mittels der Aperturae laterales ventriculi quarti (Foramen Luschkae) und der Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendii) [29]. Nach Erreichen des äußeren Liquorraumes erfolgt die Resorption zum einen über die Pacchioni-Granulationen in die venösen Sinus, zum anderen über Lymphgefäße im Bereich der Spinalnerven [30].

### **1.6.1.3 Zusammensetzungen des Liquors**

Beim Liquor handelt es sich um ein Ultrafiltrat des Blutes, welches sich in seinen Bestandteilen zum Blut erheblich unterscheidet und als klare Flüssigkeit in Erscheinung tritt. Der physiologische zelluläre Anteil im Liquor beträgt maximal fünf Zellen pro 100 ml Liquor. Hierbei richtet sich der Normwert ausschließlich auf die Anzahl der Leukozyten. Zwei Drittel der vorliegenden Leukozyten im Liquor sind Lymphozyten, das übrige Drittel wird durch Monozyten ausgefüllt [31]. Das Hirnwasser ist in physiologischem Zustand frei von Erythrozyten. Die Elektrolytverteilung im Vergleich zum Plasma des Blutes zeigt ebenfalls Unterschiede auf. Dabei ist die Konzentration von Natrium, Chlorid und Magnesium höher als im Blutplasma. Kalium und Calcium hingegen weisen einen niedrigeren Konzentrationsgradienten als im Blut auf [28], [32]. Bikarbonat und Glucose liegen ebenfalls in niedrigeren Konzentrationen vor. Der Gesamtproteinanteil ist im Vergleich zum Blutplasma um das 5-fache höher. Zudem liegt die Lactatkonzentration ebenfalls leicht über dem Konzentrationsanteil der üblicherweise im Blutplasma vorherrscht [33]. Zusätzlich finden sich spezifische Proteinanteile typischer neuronaler Zellen wieder, die als Markerproteine unter bestimmten diagnostischen Fragestellungen genutzt werden können [31].

### **1.6.1.4 Funktionen des Liquors**

Der Liquor weist eine Fülle an verschiedensten Funktionen im menschlichen Körper auf. Er fungiert als Transportmedium für eine Vielzahl an Stoffwechselprodukten die im zentralen Nervensystem anfallen. Zusätzlich ist er für die Aufrechterhaltung des chemischen Milieus innerhalb des zentralen Nervensystems verantwortlich. Des Weiteren kommt ihm eine immunologische und temperaturregulatorische Funktion zuteil. Zudem ist er maßgeblich an der Gewichtsreduktion des Gehirns bzw. Schädels beteiligt und ermöglicht so eine Verringerung des Kraftaufwandes der kranialen Muskulatur zur Aufrechterhaltung des Kopfes in seiner mediosagittalen Achse. Des

Weiteren schützt er das Gehirn vor mechanischen Einwirkungen und Beschleunigungskräften, welche auf den Schädel einwirken [7], [16], [27].

### **1.6.2 Hydrocephalus**

Der Begriff Hydrocephalus beschreibt die pathologische und unphysiologische Ventrikelerweiterung zu Ungunsten der Hirnsubstanz. Dabei wird prinzipiell der primäre vom sekundären Hydrocephalus unterschieden. Der primäre Hydrocephalus entsteht bereits pränatal und ist somit kongenital verankert. Man spricht deshalb auch vom angeborenen Hydrocephalus. Der sekundäre Hydrocephalus, oder auch erworbene Hydrocephalus, hingegen entsteht aufgrund einer anderen bereits manifesten Erkrankung. Des Weiteren unterscheidet man den Hydrocephalus internus, der die Erweiterung der inneren Liquorräume beschreibt, vom Hydrocephalus externus, welcher die Vergrößerung der äußeren Liquorräume definiert. Zusätzlich lässt sich aufgrund der Pathophysiologie der Hydrocephalus occlusus, der Hydrocephalus hypersecretorius und der Hydrocephalus malresorptivus, oder auch Hydrocephalus communicans genannt, unterscheiden [34].

#### **1.6.2.1 Hydrocephalus occlusus**

Ursächlich für einen Hydrocephalus occlusus ist eine Abflussbehinderung im oder um das Liquorsystem, die zu einem Liquoraufstau führt [1]. In der Regel stellen raumfordernde Prozesse außerhalb des Ventrikelsystems den Grund der Abflussbehinderung dar. Hierzu zählen insbesondere Tumore aber auch Zysten, Ödeme oder traumatische Verletzungen [1]. Allerdings können auch intraventrikuläre Prozesse, vor allem Tumore, eine Verlegung hervorrufen. Anfällig sind dabei enge Passagestellen des Ventrikelsystems, wie der Aquaeductus mesencephali oder das Foramen Monroi, da dort geringe Kompressionskräfte ausreichen den physiologischen Abfluss zu unterbinden [35]. Unterschieden wird zudem der biventrikuläre Hydrocephalus, welcher eine Raumforderung im vorderen dritten Ventrikel mit Monroi-Blockade beschreibt, vom triventrikulären Hydrocephalus, verursacht durch eine Raumforderung im Aquädukt bzw. hinteren dritten Ventrikel oder Pinealisloge und der vollständige Hydrocephalus occlusus bei Blockade der Ausgänge des vierten Ventrikels [1].

### **1.6.2.2 Hydrocephalus malresorptivus**

Bei dieser Form der Liquorzirkulationsstörung liegt eine Verklebung der Arachnoidalzotten, seltener der basalen Zisternen oder des Subarachnoidalraumes vor. Dies führt zu einer Minderresorption oder dem vollständigen Verlust der Resorptionsfähigkeit der Pacchioni-Granulationen [16]. Verursacht wird dies durch Veränderungen in der Zusammensetzung des Liquors, insbesondere eine Erhöhung der Liquoreiweiße bei Tumoren oder das Auftreten von Blutbestandteilen bei Blutungen. Zusätzlich können entzündliche Prozesse eine Resorptionsstörung auslösen [16].

### **1.6.2.3 Hydrocephalus hypersecretorius**

Dies beschreibt eine Überproduktion von Liquor im Plexus choroideus, die zu einer Zunahme der Ventrikelweite führt. Grund hierfür ist in der Regel ein Plexuspapillom, in seltenen Fällen kann auch ein Plexuskarzinom ursächlich sein [36].

## **1.6.3 Radiologische Merkmale des Hydrocephalus**

Um einen Hydrocephalus zu detektieren wird eine radiologische Bildgebung notwendig. Dabei kann mit Hilfe der CT oder MRT ein möglicher Hydrocephalus diagnostiziert werden. Folgende Kriterien ermöglichen die Sicherstellung oder einen Ausschluss eines Hydrocephalus. Hinweise für einen Hydrocephalus stellen eine Größenzunahme beider Temporalhörner dar, welche zum Verlust der sylvischen und hemisphärischen Fissur und angrenzenden Sulci führen sowie eine Frontalhorninnendurchmessererhöhung. Weitere Zeichen für einen Hydrocephalus sind Abrundungen und Ballonierungen der Frontalhörner in Kombination mit der Größenzunahme des dritten Ventrikels, auch „Micky Mouse-Phänomen“ genannt und ein periventrikuläres transependymales Ödem sowie eine Evan´s-Ratio (Ratio des Frontalorns zu maximalen biparietalen Innendurchmessers) von mehr als 30 % [7].

## **1.6.4 Therapieoptionen des Hydrocephalus**

Als konservative Therapiemöglichkeit, insbesondere im Rahmen eines benignen Hydrocephalus, können Osmodiuretika (Acetazolamid, Furosemid) verwendet werden. Diese sollten vornehmlich nur als Überbrückung zur definitiven Therapie bzw. als

temporäre Therapieoption in Betracht gezogen werden [7]. Durch die Kombination von Acetazolamid, welches als Inhibitor der Carboanhydrase fungiert und Furosemid als antiödematös wirksames Pharmakon, kann kurzweilig eine intrakranielle Drucksenkung erzielt und so dem Hydrocephalus entgegengewirkt werden [7]. Wichtig ist hierbei die ausreichende Kontrolle und nötige Gabe an Elektrolyten und Bicarbonat [7].

Als minimalinvasiver Eingriff kann eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Hierbei wird durch mehrfache temporäre Druckentlastungen oder durch einen permanent kontrollierten Liquorablass über eine Drainage der Hydrocephalus therapiert [7].

Chirurgisch bieten sich mehrere Therapieoptionen an. Eine der erstbeschriebenen chirurgischen Therapieoptionen ist die Choroid-Plexektomie nach Dandy (1918) für einen Hydrocephalus communicans [37]. Hier wird durch Koagulation oder Exstirpation des Plexus choroideus die Liquorproduktion gedrosselt. Dies kann offen chirurgisch oder endoskopisch erfolgen [7]. Des Weiteren kann eine chirurgische Elimination der Obstruktion erfolgen. Hierzu zählen Aufweitungen bzw. Eröffnungen komprimierter Ventrikelareale oder die direkte Entfernung der auslösenden Obstruktion [7]. Als weitere Möglichkeit kann eine Ventrikulostomie des dritten Ventrikels durchgeführt werden. Insbesondere bei obstruktiven Hydrocephalus stellt dies eine geeignete Therapieoption dar [7].

Als gängigste Therapieoption gilt die Implantation eines Shuntsystems. Hierbei handelt es sich um ein Drainagesystem, welches dauerhaft einen Liquorabfluss in andere Körperhöhlen ermöglicht um so eine Reduktion bzw. vollständige Regression des Hydrocephalus zu erreichen. Der am häufigsten genutzte Shunttyp ist die ventrikuloperitoneale Ableitung, bei der in der Regel der Seitenventrikel das Ziel der Versorgung darstellt und ein Abfluss in die Bauchhöhle initiiert wird [7]. Eine weitere Ableitungsmethode ist die Implantation eines Drainagesystems vom Seitenventrikel in die Vena cava superior, auch ventrikuloatrialer Shunt genannt. Dabei verläuft das Drainagesystem innerhalb der Jugularvene nach kaudal und reicht schließlich bis zum rechten Herzvorhof. Indiziert ist diese Methode bei Patienten mit abnormen abdominalen Veränderungen bzw. Zuständen bei denen eine Versorgung mit einem ventrikuloperitonealen Shunt nicht möglich ist [7]. Bei kommunizierendem Hydrocephalus aufgrund eines Pseudotumor cerebri oder einer Liquorfistel kann eine lumboperitoneale Ableitung eingeleitet werden [7]. Als spezielle und eher seltene Ableitungsformen zählen die ventrikulopleurale Ableitung, die Ableitung in die Gallenblase und Ureter oder Harnblase [7]. Bei Zysten und/oder subduralen Hygromen können jeweils entsprechende zystale oder subdurale Shunts als Therapieoption in

Erwägung gezogen werden. Hierbei kann sowohl eine externe Ableitung als auch eine körpereigene Resorption über vorhandene Körperhöhlen in Erwägung gezogen werden [7].

### **1.6.3 Subdurales Hygrom**

Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung von Flüssigkeiten im Subduralraum. Der pathogenetische Mechanismus scheint eine Leckage in der Arachnoidalmembran zu sein, die es ermöglicht, Flüssigkeiten in das subdurale Kompartiment zu überführen [7]. In den meisten Fällen wird dies durch ein traumatisches Ereignis auf den Schädel verursacht, allerdings kann es auch als Komplikation nach einem neurochirurgischen Eingriff am Gehirn bzw. Schädel eintreten [7]. Die Diagnose subdurales Hygrom wird durch eine radiologische Untersuchung gestellt, insbesondere die CT-Untersuchung ermöglicht eine differenzierte Begutachtung [7]. Asymptomatische Hygrome werden in der Regel durch radiologische Kontrolluntersuchungen unter Beobachtung gehalten. Dennoch kann eine Intervention in einigen Fällen sinnvoll sein. Zur Verfügung stehen die Durchführung einer Bohrlochtrepanation, eine 24 bis 48 h Drainageeinlage oder in schweren Fällen, insbesondere bei komplexen Hygromen, eine Kraniotomie mit entsprechender Entlastung und Ausräumung sowie die Implantation einer subduroperitonealen Shuntanlage [7].

### **1.6.4 Liquorfisteln und -zysten**

Man unterscheidet spontan entstandene Liquorfisteln, welche selten in Erscheinung treten, von posttraumatischen und postoperativen Liquorfisteln, die in 67 bis 77 % der Fälle für eine Fistelbildung verantwortlich sind [7]. Die Ausbildung einer Liquorfistel erfolgt dann durch Bildung artifizieller Verbindungen zwischen den inneren und/oder äußeren Liquorräumen mit kranialen Anteilen, die typischerweise nicht in direktem Kontakt mit diesen Räumen stehen und so Liquor aufnehmen bzw. einen Abfluss nach außen ermöglichen. Dies führt dann zu typischen Symptomen wie Rhinoliquinorrhoe oder Otorrhoe [7].

Die Pathophysiologie zur Ausbildung einer postoperativen Tumorbettzyste ist bisweilen nicht eindeutig geklärt, mit Ausnahme, dass diese in überwiegender Zahl im Resektionsgebiet des ehemaligen Hirntumorareals entstehen. Als prädisponierende Faktoren konnten allerdings die intraoperative Ventrikeleröffnung, Rezidivoperationen,

die Durchführung einer Radiotherapie und Gliadel®-Wafer-Implantation sowie die Malignität des Primärtumors detektiert werden [38], [39].

Um eine Liquorfistel zu identifizieren kann zum einen das Sekret laborchemisch untersucht werden, wenn ein Ausfluss vorliegt. Insbesondere das Auftreten von Glucose und Beta-2-Transferrin sind Indikatoren dafür, dass es sich bei dem gewonnen Sekret tatsächlich um Liquorflüssigkeit handelt [7]. Zum anderen kann eine radiologische Untersuchung helfen die mögliche Fistel sowie das Vorliegen einer Tumorbettzyste zu detektieren, gegebenenfalls kann ein Zisternogramm hilfreich sein. Zusätzliche Zeichen sind ein Peumocephalus, eine Anosmie und der salzige Geschmack des Sekrets, welcher vom Betroffenen beschrieben wird [7].

Therapeutisch kann zunächst eine überwachende Haltung sinnvoll sein, denn in einigen Fällen kann unter kontrollierten Bedingungen ein spontaner Verschluss der Fistel verzeichnet werden [7]. Eine prophylaktische Antibiotikabehandlung wird kontrovers diskutiert [40]. Bei persistierender Liquorfistel sollte eine Lumbaldrainage implantiert werden. Ist dies nicht erfolgsversprechend sollte entweder eine Shuntversorgung eingeleitet, oder ein chirurgischer Verschluss der Fistel unternommen werden [7]. Bei Vorliegen einer Tumorbettzyste kommt primär die Implantation eines Shuntsystems als Therapieoption der Wahl zum Tragen. Hier wird in äußerst seltenen Fällen ein abwartendes Verhalten eingenommen.

## 2. Ziel der Arbeit

Mit Hilfe unserer Datenerhebung soll ein umfangreiches Risikoprofil zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung, insbesondere die Entstehung eines Hydrocephalus bei Gliompatienten, erstellt werden. Durch die Identifikation potentieller Risikofaktoren soll das derzeitige Therapieregime bei Gliompatienten kritisch beleuchtet werden und im Wesentlichen dazu beitragen, ein individuelles Therapieregime unter dem Gesichtspunkt der Reduktion, bestenfalls der Vermeidung möglicher Komplikationen, insbesondere der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung, zu entwickeln. Als zu untersuchende Parameter und somit zur Identifikation potentieller Risikofaktoren wurden nicht nur patientengebundene Daten wie Alter und Geschlecht, sondern auch die Tumorlokalisation, die Durchführung einer intraoperativen Ventrikeleröffnung sowie die standardisierten therapeutischen Maßnahmen, wie die Anzahl der Rezidivoperationen, die Durchführung einer Chemotherapie mit Temodal®, eine adjuvante Strahlentherapie und eine intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation herangezogen. Anhand unserer Ergebnisse soll eine klinische Entscheidungshilfe geschaffen werden, die es ermöglicht, ein adäquates Therapieregime für Gliompatienten unter Berücksichtigung der Begünstigung einer möglichen Liquorzirkulationsstörung festzulegen. Zudem soll aufgezeigt werden, dass bestimmte Therapiemethoden mit einem höheren Risiko behaftet sind, eine Liquorzirkulationsstörung zu begünstigen. Aus diesem Grund kommt einer realistischen und adäquaten Einschätzung des Risikos eine wesentliche Bedeutung zu, vor allem im weiteren Behandlungsverlauf des Patienten. Entsprechende regelmäßige radiologische Kontrolle und eine gezielte Eskalation bei eingetretener Liquorzirkulationsstörung sind grundlegende Aspekte, die es zu beachten gilt. Auch hier wollen wir feststellen, in welchem Zusammenhang die radiologischen Ergebnisse vor und nach eingeleiteter Intervention stehen und im welchem Maße sie die klinische Situation des Patienten beeinflussen, um ein verbessertes Komplikationsmanagement zu erzielen.

### 3. Material und Methoden

Das zugrunde liegende Patientengut zur retrospektiven Datenerhebung und -Analyse setzt sich aus 400 Gliompatienten zusammen, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Juli 2014 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden jegliche Patienten, die einen raumfordernden Prozess im Sinne einer Metastase, eines Abszesses und anderweitige hirneigene Tumore, die nicht den histopathologischen Kriterien eines pilozytischen Astrozytoms, eines Astrozytoms bzw. Oligodendroglioms einschließlich anaplastischen Astrozytoms bzw. Oligodendroglioms sowie eines Glioblastoma multiforme, entsprachen. Für das vorliegende Patientenkollektiv wurde eine pseudonymisierte Datenbank erstellt, in der folgende Kriterien festgehalten wurden:

- Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose
- Histopathologisches Untersuchungsergebnis zur Tumorklassifizierung
- Tumorlokalisation
- Überlebenszeit
- Dokumentation der durchgeführten operativen Maßnahmen
- Rezidiv-Anzahl
- Dokumentation der durchgeführten radiologischen Untersuchungsmaßnahmen (cCT, cMRT)
- Durchführung einer intraoperativen Ventrikeleröffnung
- intraoperativer Einsatz von Gliadel®-Wafer
- Durchführung einer Radio- und/oder Chemotherapie
- Dokumentation der Art der Liquorzirkulationsstörung und die daraus resultierenden Symptome sowie entsprechender Behandlung und klinischem Ergebnis nach durchgeführter Intervention

Hierbei wurde auf elektronische Krankenakten, radiologische Befunde und Operationsberichte zurückgegriffen. Die Patienteninformationen wurden dabei mittels Microsoft Excel und Word verwaltet und mit gleichnamigen Programmen statistisch ausgewertet. Alle gesammelten Patientendaten wurden für die darauffolgenden Auswertungen und Ergebniszusammenstellungen anonymisiert. Somit ist ein Rückschluss auf den einzelnen Patienten nicht mehr möglich. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Auswertung lag ein gültiges Ethikvotum mit der Studiennummer 4587 vor.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Datengrundlagen**

Die retrospektive Datenanalyse umfasst 400 Gliompatienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Juli 2014 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Dabei wurde das vorliegende Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Als Unterteilungskriterium wurde das Auftreten einer Liquorzirkulationsstörung im Rahmen der Behandlung festgelegt. Demnach lässt sich die Patientengruppe A mit 325 Patienten ohne Liquorzirkulationsstörungen von Patientengruppe B mit 75 Patienten mit eingetretenen Liquorzirkulationsstörungen abgrenzen. Somit kann Gruppe A als Kontrollgruppe und Gruppe B als Untersuchungsgruppe definiert werden. Zudem lässt sich innerhalb der Untersuchungsgruppe ein Patientenkollektiv abspalten, welche im Rahmen der klinisch beschriebenen Liquorzirkulationsstörung einen Hydrocephalus aufwiesen. Hierbei handelt es sich um 56 von 75 Patienten in der Untersuchungsgruppe, diese wird als Patientengruppe C bzw. Hydrocephalusgruppe aufgeführt.

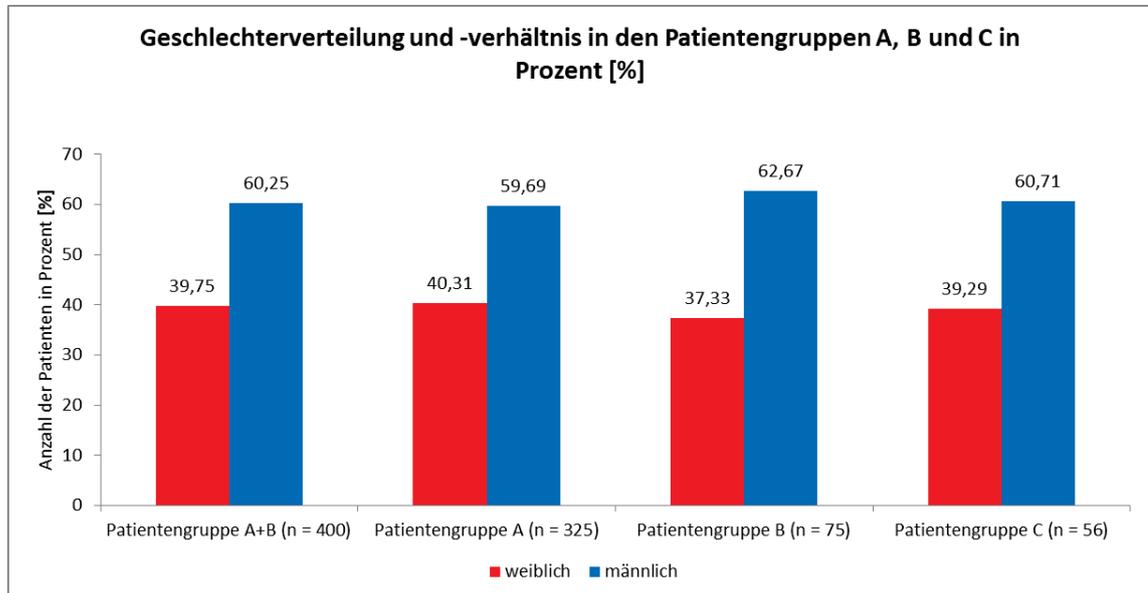
### **4.2 Geschlechterverteilung**

In Gruppe A liegt ein Geschlechterverhältnis von 131 weiblichen zu 194 männlichen Patienten vor, was zu einer Gesamtzahl von 325 Patienten führt. Das prozentuale Verhältnis liegt bei 40,31 % weiblichen zu 59,69 % männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 54,62 Jahren, mit einer Standardabweichung von 16,47 Jahren, einer unteren Altersgrenze von fünf und einer oberen Altersgrenze von 86 Jahren.

In Patientengruppe B liegt ein Geschlechterverhältnis von 28 weiblichen zu 47 männlichen Patienten vor, was zu einer Gesamtzahl von 75 Patienten in der Untersuchungsgruppe führt. Das prozentuale Verhältnis liegt bei 37,33 % weiblichen zu 62,67 % männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 48,87 Jahren mit einer Standardabweichung von 16 Jahren. Die minimale Altersgrenze befindet sich bei einem Jahr und die maximale Altersgrenze bei 78 Jahren.

In Patientengruppe C liegt ein Geschlechterverhältnis von 22 weiblichen zu 34 männlichen Patienten vor. Somit besteht die Patientengruppe aus insgesamt 56 Patienten, welche einen Hydrocephalus aufweisen. Das prozentuale Verhältnis liegt

hier bei 39,29 % weiblichen zu 60,71 % männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 49,13 Jahren mit einer Standardabweichung von 16 Jahren. Die minimale Altersgrenze liegt bei einem Jahr und die maximale Altersgrenze bei 78 Jahren. Abbildung 1 stellt die oben genannten Daten nochmals graphisch dar.



**Abb. 1:** Geschlechterverteilung und -verhältnis in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

### 4.3 Tumorverteilung

Anhand der WHO-Klassifikation der Hirntumore lassen sich vier Schweregrade differenzieren. In der Kontrollgruppe zeigt sich, dass 0,93 % der Patienten einen WHO-Grad-I Tumor aufweisen, dies entspricht drei Patienten in absoluten Zahlen. Sechsendvierzig Patienten litten an einem WHO-Grad-II Tumor, dies macht 14,15 % der Kontrollgruppe aus. Mit 21,23 % liegt der Anteil der Patienten mit einem WHO-Grad-III Tumor bei knapp über einem Viertel aller Tumore in der Kontrollgruppe und entspricht 69 Patienten. Den größten Anteil bilden WHO-Grad-IV Tumore mit 207 Patienten, bzw. 63,69 %. Insgesamt nehmen sie so zwei Drittel der Tumore in der Patientengruppe A ein und sind die am häufigsten anzutreffenden Tumore. In der Untersuchungsgruppe lässt sich folgende Verteilung der Tumorschwere festhalten. Tumore des WHO-Grad-I konnten bei keinem Patienten festgestellt werden. Ein WHO-Grad-II wurde bei einem Patienten ermittelt, dies entspricht 1,34 % aller Patienten in der Untersuchungsgruppe. Sechszehn Patienten (21,33 %) litten unter einem WHO-Grad-III Tumor. Den größten Anteil bilden WHO-Grad-IV Tumore mit 58 Patienten, bzw. 77,33 %. Somit weisen mehr als Dreiviertel der Patienten in der Patientengruppe B einen Hirntumor WHO-Grad-IV auf. In der Patientengruppe C zeigt sich, dass

ebenfalls keine Patienten mit einem WHO-Grad-I Tumor identifiziert wurden. Ein einziger Patient hingegen litt unter einer WHO-Grad-II Tumor. Dem gegenüber zeigt sich, dass 11 Patienten und somit 19,64 % der Patienten in Gruppe C einen WHO-Grad-III Tumor aufwiesen. Am häufigsten trat auch hier ein WHO-Grad-IV Tumor auf. Betroffen sind hiervon 78,57 %, dies entspricht 44 Patienten aus der Hydrocephalusgruppe. Abbildung 2 veranschaulicht die oben genannten Daten nochmals.

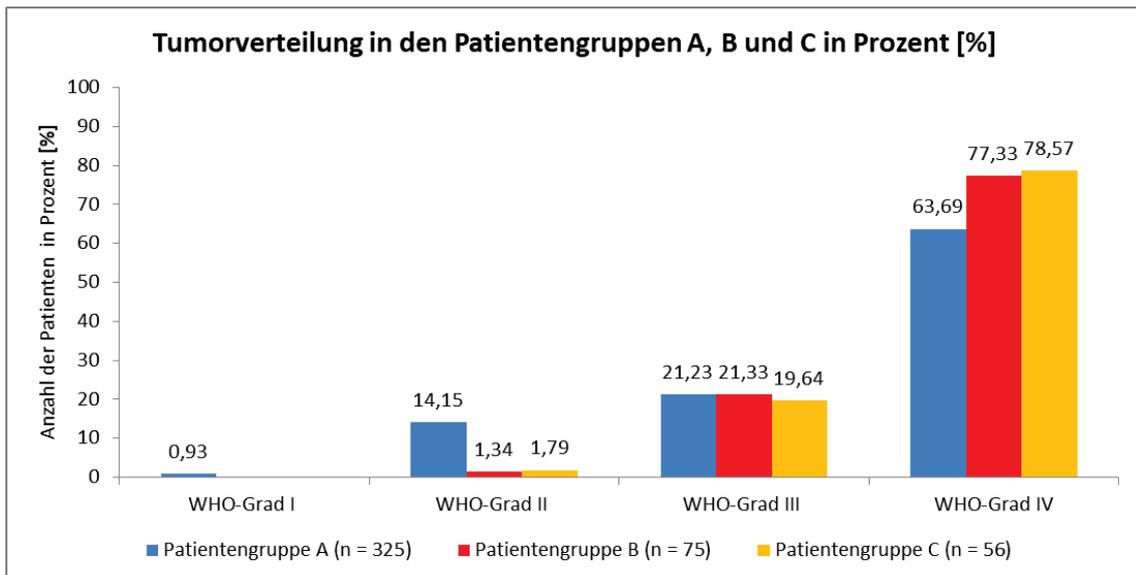


Abb. 2: Tumorverteilung in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

#### 4.4 Tumorlokalisationen

Abbildung 3 repräsentiert die zerebrale Tumorlokalisation in den Patientengruppen. In Patientengruppe A nehmen frontal gelegene Tumore mit 26,15 % den größten Anteil ein. Ebenso in den Patientengruppen B und C zeigt sich, jeweils mit einem prozentualen Anteil von 36 % bzw. 35,71 %, dass das Frontalhirn das häufigste zerebrale Areal ist, indem anhand unserer Datenerhebung ein Tumor identifiziert werden konnte. Der Temporallappen stellt in allen drei Patientengruppen die zweithäufigste Lokalisation für eine tumoröse Veränderung dar mit einem Anteil von 23,06 % in Patientengruppe A, 14,67 % in Patientengruppe B und 14,28 % in Patientengruppe C. Anschließend folgt der Parietallappen mit einer prozentualen Verteilung von 12,31 % innerhalb der Patientengruppe A und jeweils 12 % in Patientengruppe B sowie 7,14 % in Patientengruppe C. Eine Tumorausbreitung über die Lappengrenzen hinaus und somit eine Zweilappeninfiltration zeigt eine Spannweite von 2,46 % temporooccipital bis 7,38 % temporooccipital in Patientengruppe A.

## Zerebrale Tumorlokalisation in den Patientengruppen A, B und C in Prozent [%]

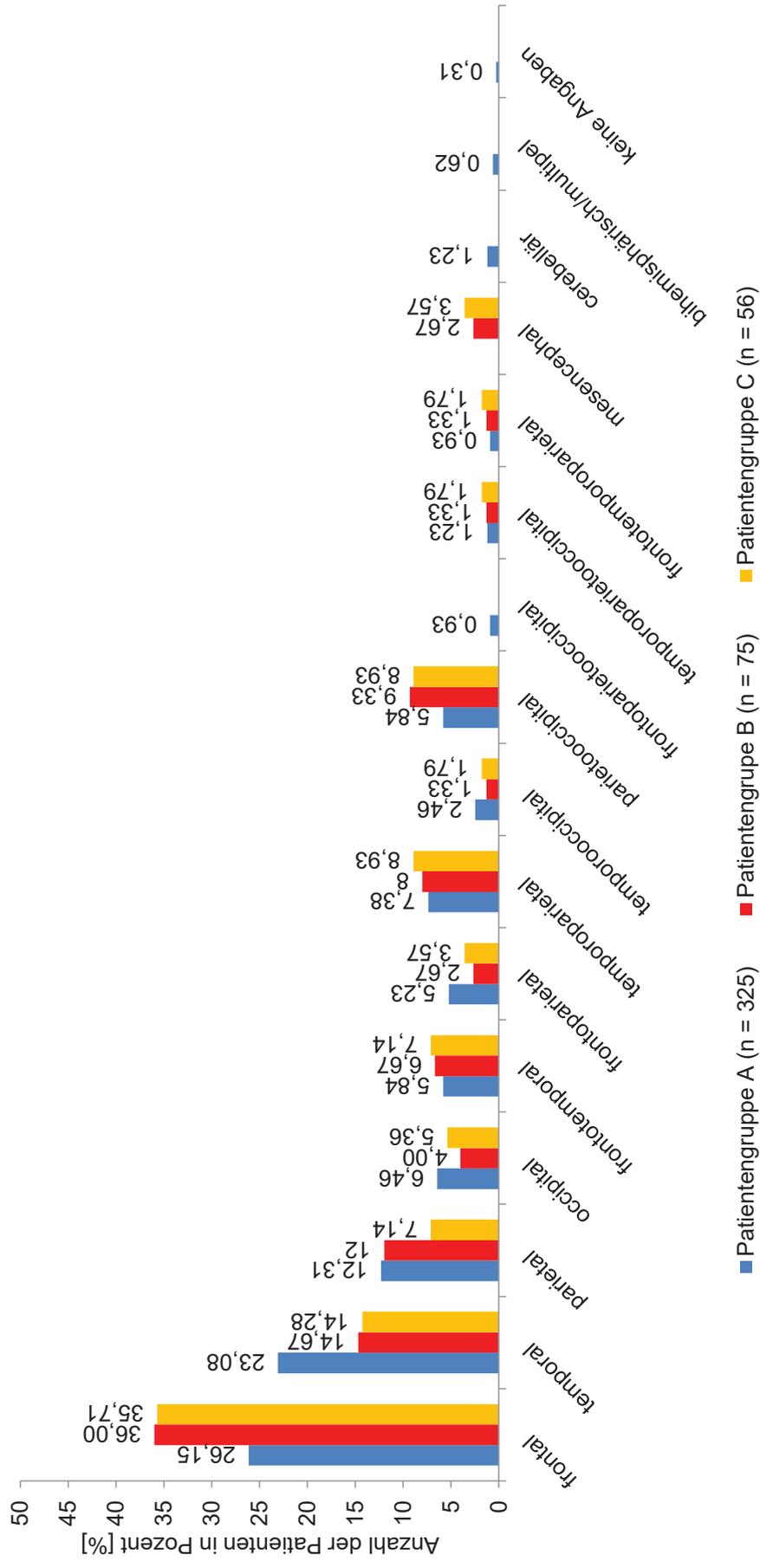


Abb. 3: Zerebrale Tumorlokalisation in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

In der Untersuchungsgruppe hingegen zeigt sich ein Intervall von 1,33 % temporooccipital bis zu 9,33 % parietooccipital. Letztlich lässt sich in Patientengruppe C festhalten, dass 1,78 % temporooccipital und bis zu 8,93 % temporoparietal bzw. parietooccipital gelegene Tumore identifiziert werden konnten. Eine Ausbreitung des Tumors über zwei Hirnlappen hinaus trat insgesamt selten auf und lag bei unter 2 % in den Patientengruppen.

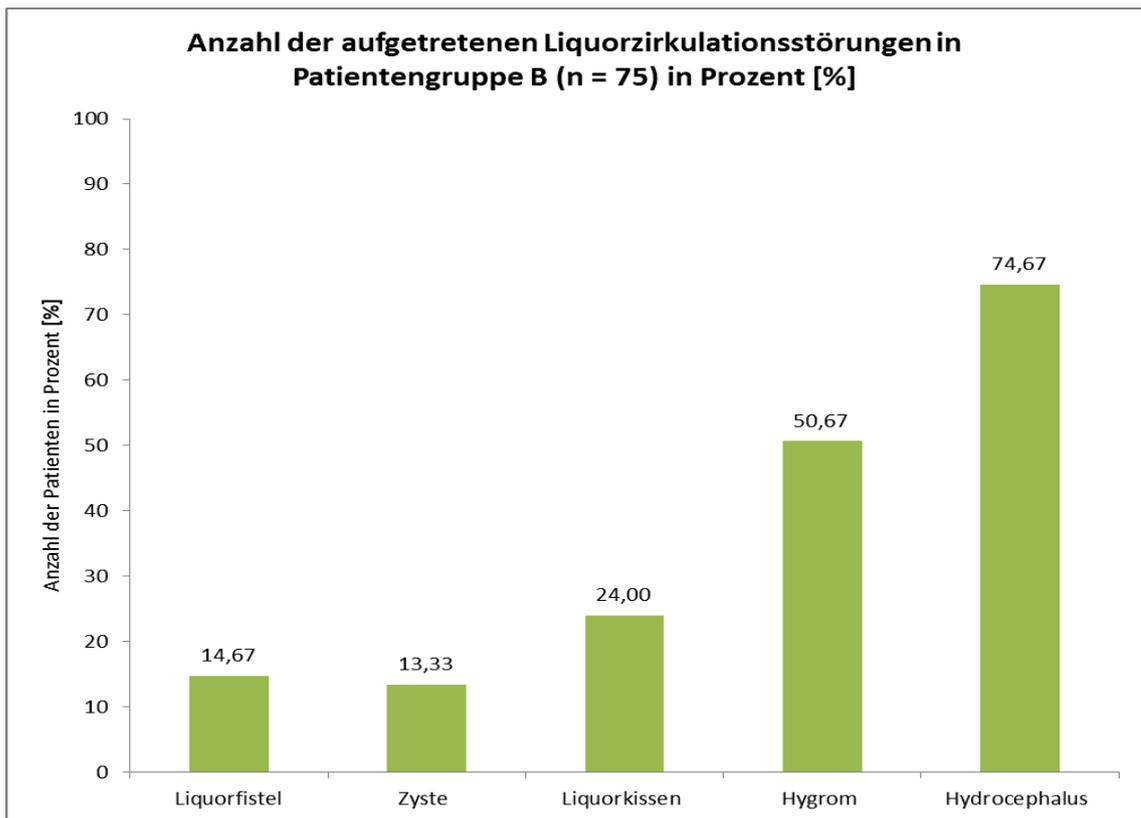
#### **4.5 Rezidivoperationen**

Anhand der uns vorliegenden Operationsberichte konnte festgestellt werden, dass die Anzahl der Rezidivoperationen in der Kontrollgruppe zwischen null und sechs lag, bei einem Mittelwert von 0,81 Rezidivoperationen und einer Standardabweichung von 1,00. Im Vergleich hierzu zeigt sich, dass in der Untersuchungsgruppe die Anzahl der Rezidivoperationen zwischen null und fünf lag, bei einem Mittelwert von 1,17 Rezidivoperationen und einer Standardabweichung von 1,24. Der Mittelwert für die Anzahl der gesamten Operationen liegt bei 4,21 mit einer Standardabweichung von 2,34 Operationen. Die minimale Operationsanzahl liegt hierbei bei eins und das Maximum bei dreizehn durchgeführten Operationen.

#### **4.6 Arten der Liquorzirkulationsstörungen in der Patientengruppe B und deren assoziierten klinischen Symptome**

Insgesamt sind bei der Untersuchungsgruppe 133 Liquorzirkulationsstörungen mit einem Mittelwert von 1,73 Liquorzirkulationsstörungen pro Patient aufgetreten. Abbildung 4 veranschaulicht dabei die prozentuale Verteilung innerhalb der Patientengruppe B.

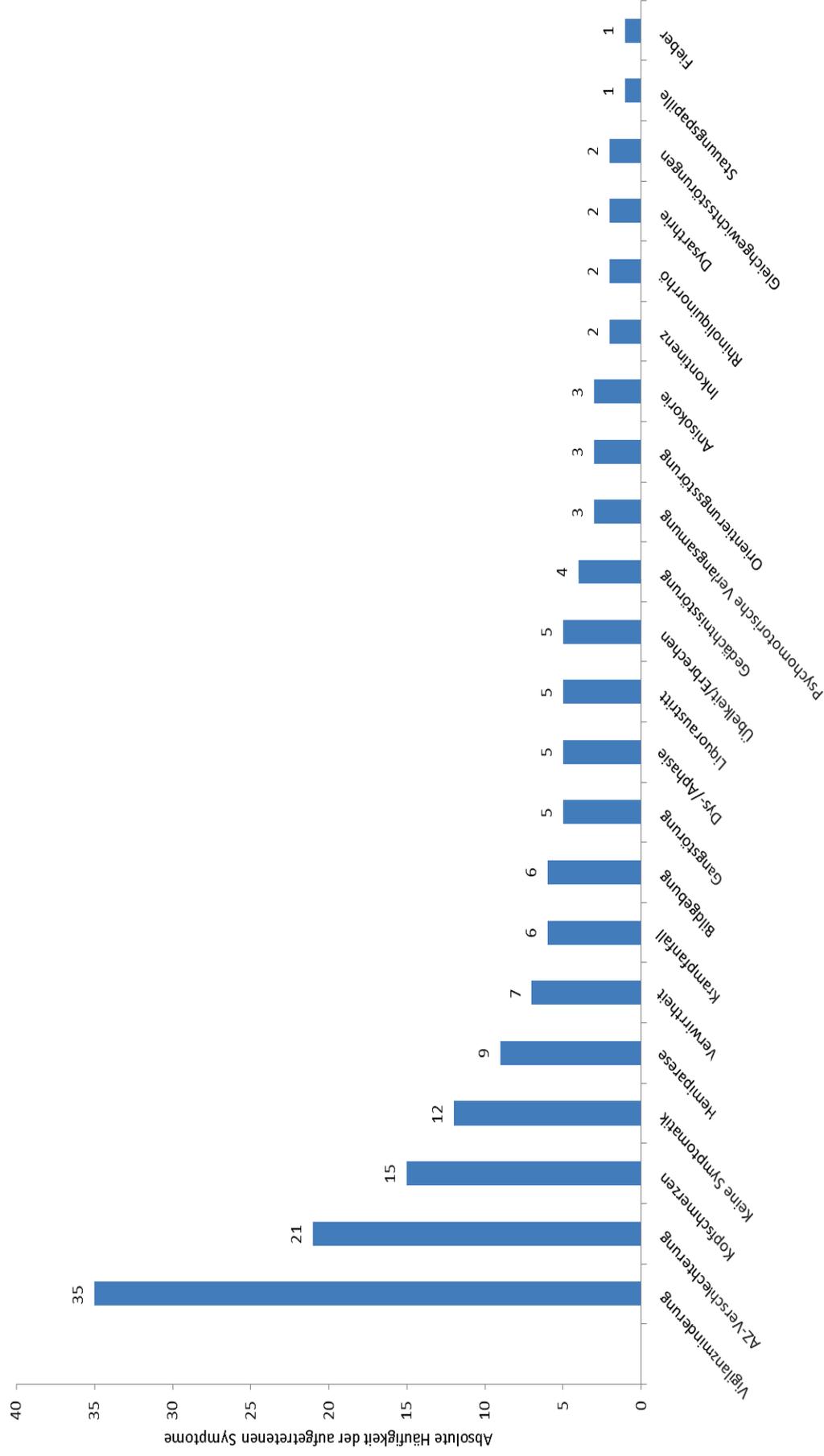
Am Häufigsten wurde ein Hydrocephalus diagnostiziert. Betroffen waren 56 Patienten (74,67 % der Patientengruppe B). Achtunddreißig Patienten litten unter einem subduralen Hygrom, was 50,67 % entspricht. In 18 Fällen konnte ein Liquorkissen eruiert werden. Eine Liquorfistel trat bei 10 Patienten auf, was 13,33 % der Patienten in der Untersuchungsgruppe entspricht. Elf Patienten, bzw. 14,67 %, litten unter einer liquorgefüllten Zyste.



**Abb. 4:** Anzahl der aufgetretenen Liquorzirkulationsstörungen in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Patienten in Prozent [%].

Abbildung 5 veranschaulicht die aufgetretenen Symptome, die bei den Patienten in der Untersuchungsgruppe im Rahmen einer Liquorzirkulationsstörung eruiert wurden. Hierbei zeigt sich eine erhebliche Varianz an Symptomen, beginnend bei unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, oder die Reduktion des Allgemeinzustandes bis hin zu schweren neurologischen Defiziten. Insgesamt konnten 22 verschiedene Symptome identifiziert werden. Im Mittel litt jeder Patient unter sieben unterschiedlichen Symptomen, bei einer Standardabweichung von 7,75. Am Häufigsten konnte eine Vigilanzminderung festgestellt werden. Fünfunddreißig Patienten (46,67 % der Patientengruppe B) wiesen dieses Symptom auf. Als zweithäufigstes Symptom trat eine Reduktion des Allgemeinzustandes auf, dies konnte bei 21 Patienten (28 %) festgestellt werden. Als dritthäufigste Beschwerde wurden Kopfschmerzen beobachtet. Darunter litten 15 Patienten, bzw. 20 % der Patienten in der Untersuchungsgruppe. Bei sechs Patienten konnte erst durch entsprechende Kontrollbildgebungen die Diagnose Liquorzirkulationsstörung gestellt werden. Bedauerlicherweise konnten bei zwölf Patienten keine Rückschlüsse auf mögliche Symptome erfolgen. Aus diesem Grund sind sie in der Abbildung als eigenständige Gruppe aufgeführt. Zu den seltensten Symptomen zählten Fieber und das Auftreten einer Stauungspapille.

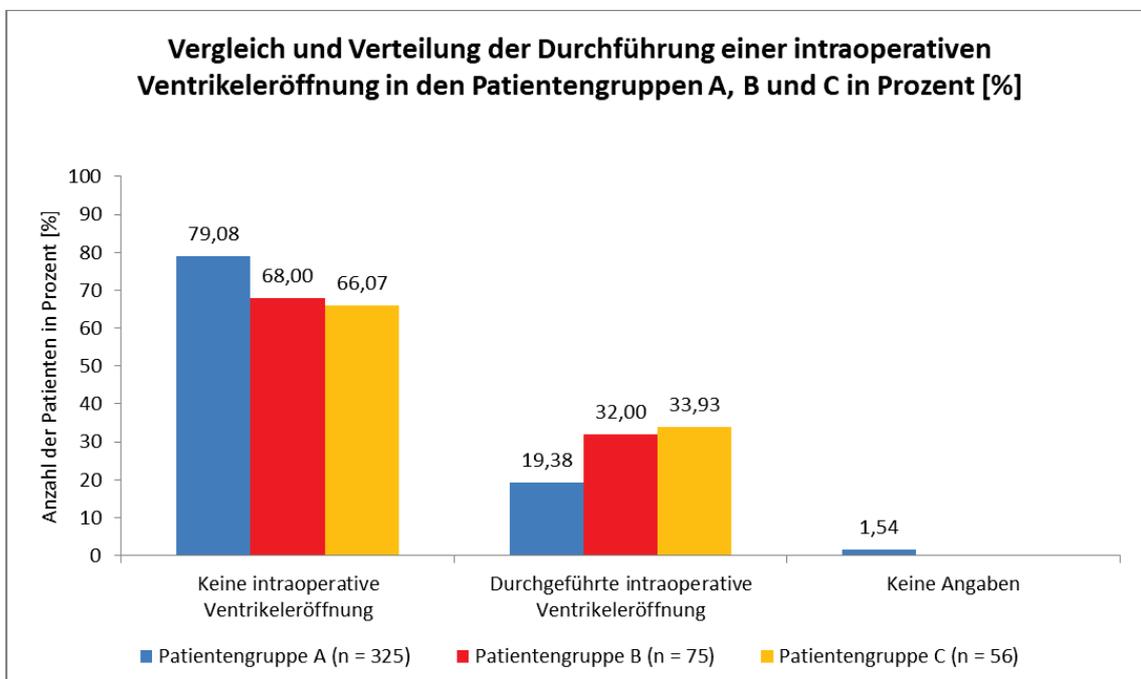
### Verteilung der Liquorzirkulationsstörungssymptome in der Patientengruppe B (n = 75)



**Abb. 5:** Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Liquorzirkulationsstörungen in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Liquorzirkulationsstörungen in absoluten Zahlen.

## 4.7 Intraoperative Ventrikeleröffnung

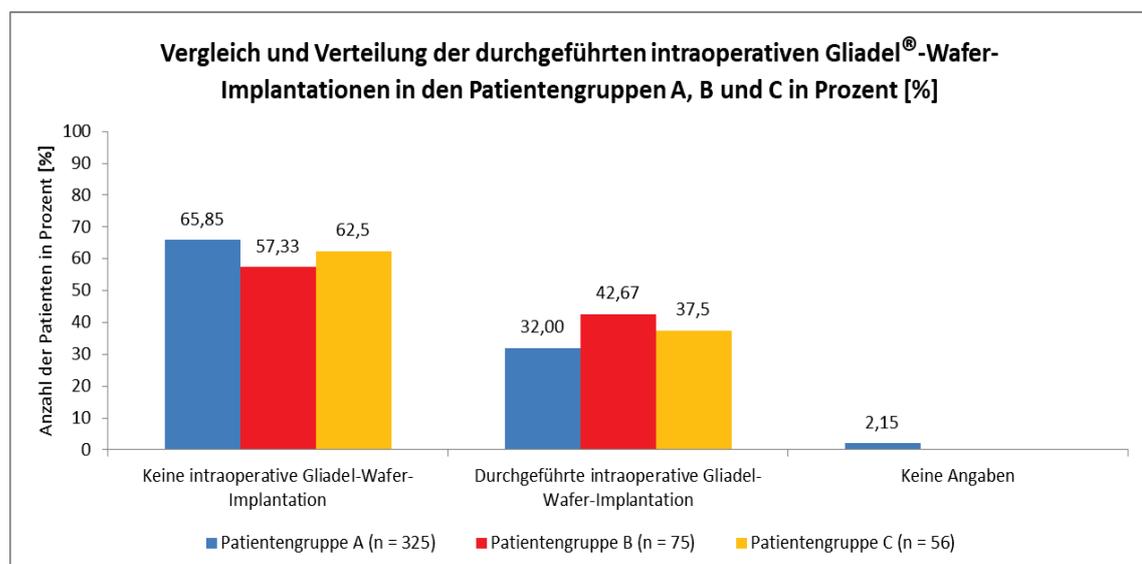
Im Rahmen der chirurgischen Therapie konnte retrospektiv eruiert werden, dass in Patientengruppe A, welche die Kontrollgruppe darstellt, bei 19,38 % der Patienten intraoperativ eine Ventrikeleröffnung durchgeführt wurde, wohingegen mehr als zwei Drittel (79,08 %) ohne operative Eröffnung des Ventrikelsystems eine chirurgische Behandlung erfahren haben. Bei fünf Patienten (1,54 %) konnte aufgrund unzureichender Datenlage weder ein Ausschluss noch eine Verifizierung einer intraoperativen Ventrikeleröffnung festgestellt werden. Innerhalb der Patientengruppe B, der Untersuchungsgruppe, zeigt sich folgende prozentuale Verteilung. Bei 32 % der Patienten konnte eine intraoperative Eröffnung des Ventrikelsystems nachgewiesen werden, dies entspricht knapp einem Drittel aller Patienten in der Untersuchungsgruppe. Demgegenüber stehen 51 Patienten (68 %), die ohne Eröffnung der Ventrikel operativ versorgt wurden. In Patientengruppe C, welche als Subgruppe der Patientengruppe B unter einen Hydrocephalus litten, zeigt sich, dass auch hier bei einem Drittel (33,93 %) eine intraoperative Ventrikeleröffnung durchgeführt wurde und bei 66,07 % der Patienten der Hydrocephalusgruppe intraoperativ keine Ventrikeleröffnung stattgefunden hat. Die nachfolgende Abbildung 6 stellt die oben genannten Ergebnisse nochmals gegenüber.



**Abb. 6:** Vergleich und Verteilung der Durchführung einer intraoperativen Ventrikeleröffnung in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

## 4.8 Intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation

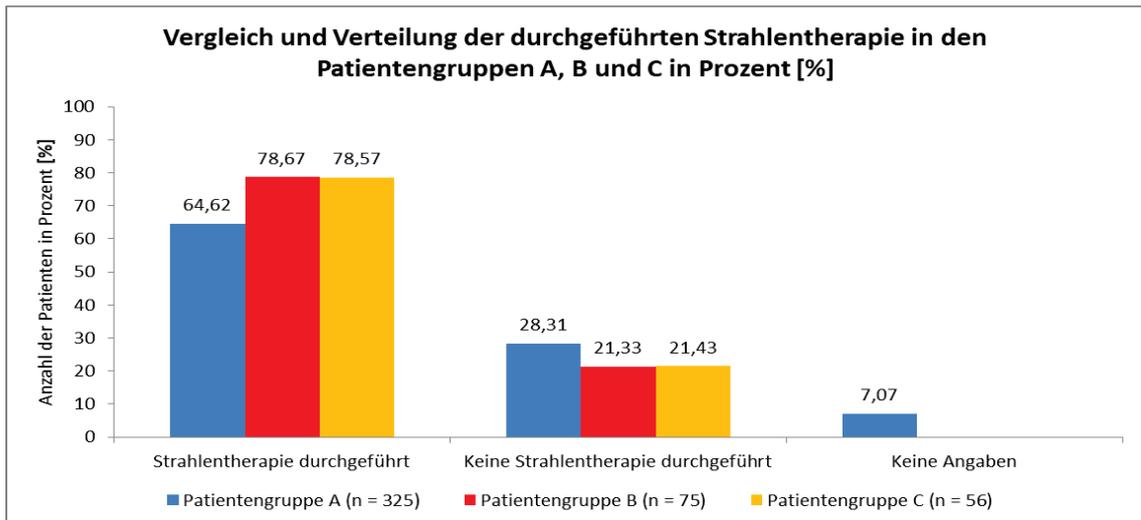
Therapeutisch wurden bei 104 Patienten in Patientengruppe A intraoperativ Gliadel®-Wafer eingesetzt, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 32 % an der Kontrollgruppe, wobei bei zwanzig Patienten keine Rückschlüsse auf die Anzahl der implantierten Gliadel®-Wafer erfolgen konnte. Bei sieben Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob eine Gliadel®-Implantation tatsächlich stattfand. Insgesamt wurden 484 Gliadel®-Wafer implantiert, dabei wurden im Mittel 5,762 Wafer pro Patient verwendet. Die minimale Waferanzahl lag bei zwei und die maximale Anzahl bei zwölf, wobei diese in mehreren Operationssitzungen eingesetzt wurden. Im Vergleich hierzu zeigt sich, dass in Patientengruppe B 32 Patienten intraoperativ eine Gliadel®-Waferimplantation erhalten haben. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 42,67 %. Insgesamt wurden 156 Wafer implantiert, dabei wurden im Mittel 5,38 Wafer pro Patient verwendet, jedoch ist bei drei Patienten die Anzahl der implantierten Wafer nicht bekannt. Die minimale Anzahl an implantierten Wafern liegt bei vier und die maximale Anzahl bei elf, wobei diese in mehreren Operationssitzungen eingesetzt wurden. In Patientengruppe C konnte festgestellt werden, dass 62,5 % der Hydrocephaluspatienten keine intraoperative Gliadel®-Versorgung erhalten haben. Im Gegenzug zeigt sich somit, dass rund 37,5 % und somit 21 Hydrocephaluspatienten eine intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation erhalten haben. Insgesamt wurden bei diesen Patienten 105 Wafer implantiert, dabei wurden im Durchschnitt genau fünf Wafer pro Patient eingesetzt. Allerdings konnte bei zwei Patienten die Waferanzahl retrospektiv nicht ermittelt werden. Die minimale Anzahl an implantierten Wafer liegt bei vier und die maximale Anzahl bei zehn.



**Abb. 7:** Vergleich und Verteilung der durchgeführten intraoperativen Gliadel®-Wafer-Implantation in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

## 4.9 Strahlentherapie

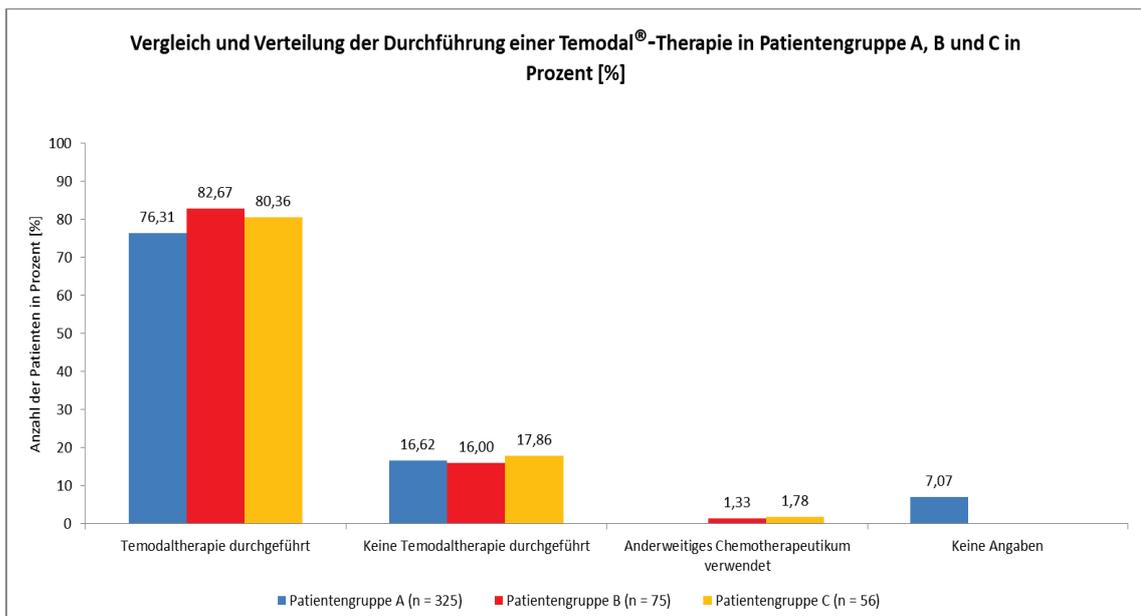
Die Durchführung einer Strahlentherapie wurde als weiterer Untersuchungsparameter ausgewählt und die daraus resultierenden Ergebnisse wurden graphisch in Abbildung 8 zusammengetragen. In Patientengruppe A wurde bei 210 Patienten innerhalb ihres Behandlungsverlaufs eine Radiotherapie durchgeführt, dies entspricht 64,62%. Ein knappes Drittel (28,31%) erhielt keine radiotherapeutischen Maßnahmen. Zudem konnten bei 23 Patienten keine Angaben zu einer Strahlentherapie gemacht werden. In Patientengruppe B hingegen zeigt sich, dass bei 59 Patienten eine Radiotherapie durchgeführt wurde, dies entspricht rund 78,67%. Somit erhielten nur ein Viertel der Patienten keine strahlentherapeutische Maßnahme. Von den 59 Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, trat bei 44 Patienten eine Liquorzirkulationsstörung nach, bzw. während der strahlentherapeutischen Maßnahme auf, dies entspricht 74,58% der bestrahlten Patienten in der Untersuchungsgruppe. Dreizehn Patienten erhielten vor Eintreten einer Liquorzirkulationsstörung keine Radiotherapie, sondern erst im Anschluss. Bei zwei Patienten konnten nachträglich keine Rückschlüsse gezogen werden, in welchem Zusammenhang die Radiotherapie und die eingetretene Liquorzirkulationsstörung steht. Bekannt ist allerdings, dass eine Strahlentherapie stattfand. In der Patientengruppe C erhielten 78,57% der Patienten eine strahlentherapeutische Maßnahme. Dies entspricht 44 Patienten der Hydrocephaluspatienten. Daraus resultiert, dass 12 Patienten keine Radiotherapie erhalten haben. Von den 44 Patienten, die eine Radiotherapie erhalten haben, entwickelten 32 Patienten (72,73 %) nach bzw. während der Strahlentherapie einen Hydrocephalus, wohingegen 10 Patienten (22,73 %) bereits unter einem Hydrocephalus litten bevor eine Radiotherapie durchgeführt wurde. Auch hier lassen sich, wie in Patientengruppe B, zwei Patienten nicht der Datenlage zuordnen.



**Abb. 8:** Vergleich und Verteilung der durchgeführten Strahlentherapie in den Patientengruppen A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

#### 4.10 Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®)

In der Patientengruppe A erhielten 248 Patienten (76,31 %) eine Chemotherapie mit Temodal®. Vierundfünfzig Patienten erhielten keine Chemotherapie und bei weiteren 23 Patienten konnte keine eindeutige Verifizierung bezüglich einer Chemotherapie gemacht werden. Die Applikation des Chemotherapeutikums Temodal® erhielten in der Patientengruppe B 62 Patienten (82,67 %). Ein Patient hingegen erhielt ein anderweitiges Chemotherapeutikum. Zwölf Patienten erhielten kein chemotherapeutisches Behandlungskonzept.

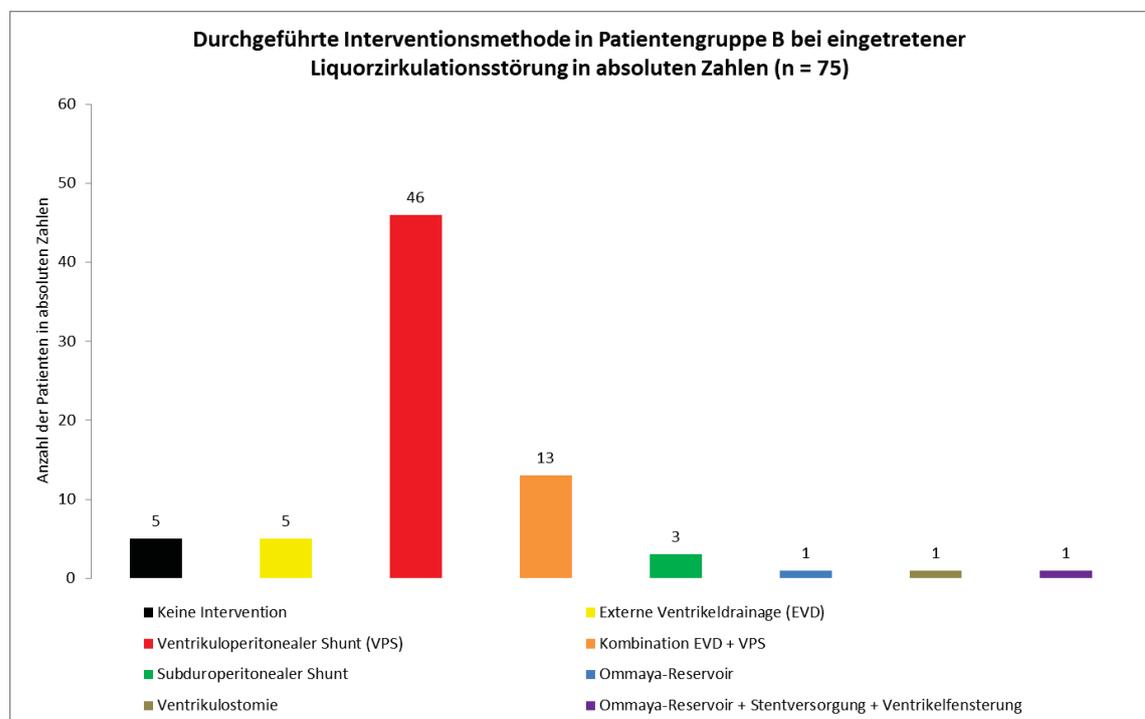


**Abb. 9:** Vergleich und Verteilung der Durchführung einer Temodal®-Therapie in Patientengruppe A, B und C; Anzahl der Patienten in Prozent [%].

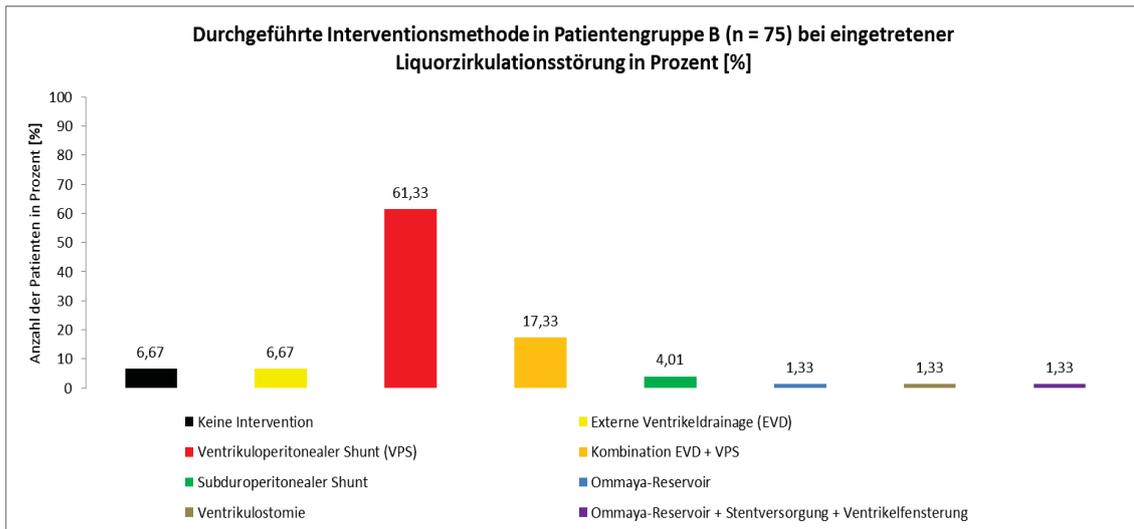
In Patientengruppe C wurden 45 Patienten mit Temodal® behandelt, dies entspricht 80,36 % der Patienten in der Hydrocephalusgruppe. Ein Patient erhielt ein anderes Chemotherapeutikum und 10 Patienten erhielten keine Chemotherapie. Abbildung 9 veranschaulicht die obige Datenanalyse.

#### 4.11 Interventionsregime in Patientengruppe B

In Abbildung 10 und 11 werden die durchgeführten Interventionsmethoden und ihre Verteilung dargestellt. Primäre Behandlungsmethode nimmt die isolierte ventrikuloperitoneale Shuntversorgung ein. Mit dieser Methode wurden 46 Patienten versorgt. Dreizehn Patienten erhielten eine Kombination aus einer externen Ventrikeldrainage und einer anschließenden ventrikuloperitonealen Shuntversorgung. Eine isolierte Einlage einer externen Ventrikeldrainage erfolgte in 5 Fällen. Die Verwendung eines subduroperitonealen Shunts wurde bei drei Patienten vollzogen. Ein Patient erhielt eine Versorgung mit einem Ommaya-Reservoir und ein weiterer Patient eine Kombination aus Ommaya-Reservoir, Stent und einer Fenestrierung des Ventrikelsystems sowie eine Zystenfenestrierung. Des Weiteren wurde nur ein Patient mit einer Ventrikulostomie therapiert. Fünf Patienten erhielten keine operative Versorgung ihrer Liquorzirkulationsstörung.



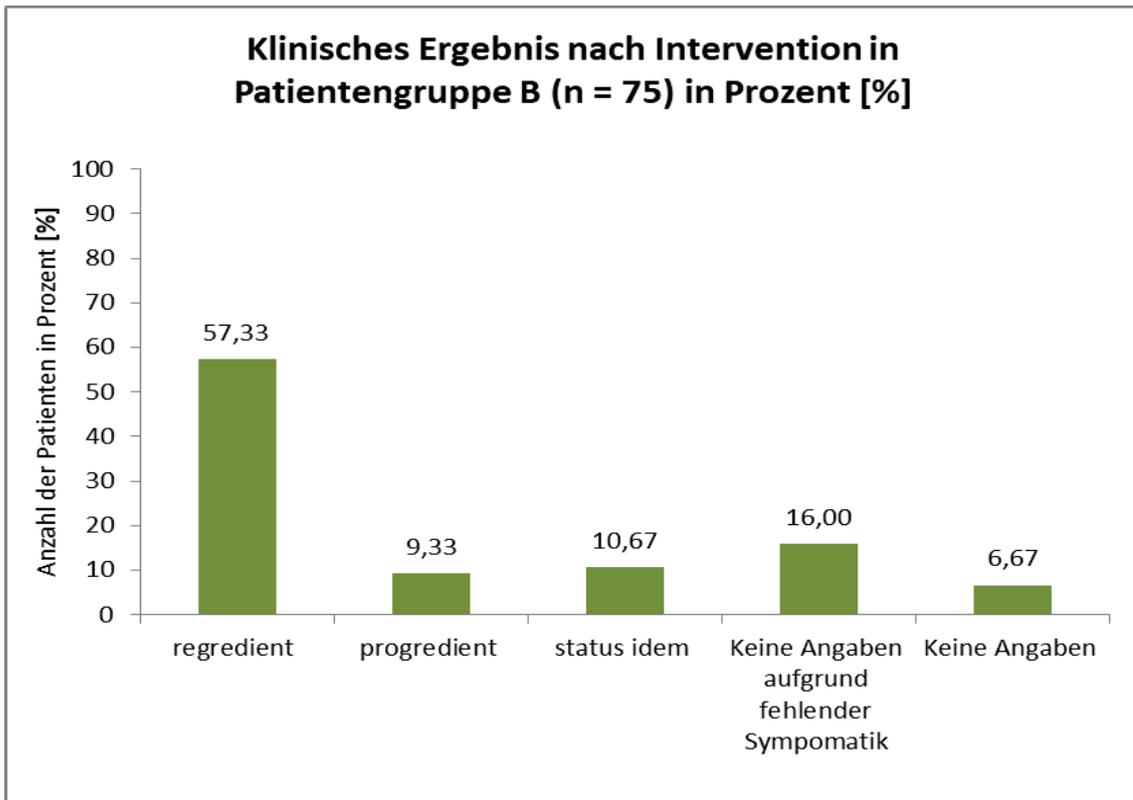
**Abb. 10:** Verteilung der durchgeführten Interventionsmethoden zur Behandlung einer Liquorzirkulationsstörung in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen.



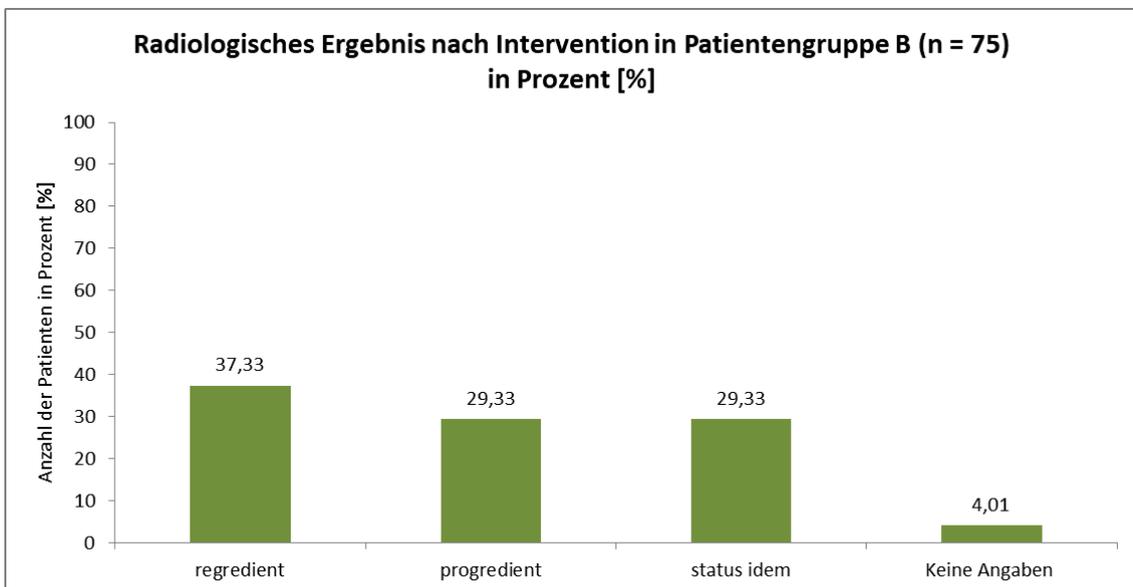
**Abb. 11:** Verteilung der durchgeführten Interventionsmethoden zur Behandlung einer Liquorzirkulationsstörung in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Patienten in Prozent [%].

#### 4.12 Klinische und radiologische Ergebnisse nach durchgeführter Intervention in Patientengruppe B

Nach durchgeführter Intervention konnte bei 43 Patienten ein regredienter Symptomverlauf festgestellt werden. Dies entspricht 57,33 % der Patienten in der Untersuchungsgruppe. Somit konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Beschwerdebesserung nach Durchführung einer Intervention verzeichnet werden. Bei acht Patienten konnte nach Durchführung einer Intervention eine Stagnation der Liquorzirkulationsstörungssymptome beobachtet werden. Bei sieben Patienten konnte bedauerlicherweise nach eingeleiteten Interventionsmaßnahmen ein progredienter Beschwerdeverlauf festgestellt werden. Dies entspricht 9,33 % der Patienten in der Patientengruppe B. Zwölf Patienten konnten aufgrund fehlender Symptomatik nicht klassifiziert werden. Zudem konnten bei fünf Patienten keine Rückschlüsse auf ihren Symptomverlauf nach durchgeführter Intervention gezogen werden. Abbildung 12 veranschaulicht hierbei die erfassten Ergebnisse der Kontrollgruppe. Das radiologische Ergebnis nach stattgefundener Intervention konnte bei 28 Patienten einen regredienten Befund aufzeigen, dies sind rund 37,33 % der Patienten der Untersuchungsgruppe. Eine identische Patientenanzahl von progredienten bzw. stagnierenden Befunden in der Bildgebung der Liquorzirkulationsstörung konnte identifiziert werden. In beiden Fällen waren jeweils 22 Patienten (29,33 % in der Untersuchungsgruppe) betroffen. Drei Patienten konnten nicht klassifiziert werden. Abbildung 13 fasst die radiologischen Ergebnisse der Patientengruppe B zusammen.



**Abb. 12:** Klinisches Ergebnis nach stattgefundenener Intervention in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Patienten in Prozent [%].



**Abb. 13:** Radiologisches Ergebnis nach durchgeführter Intervention in der Patientengruppe B (n = 75); Anzahl der Patienten in Prozent [%].

#### **4.13 Berechnungen der Odds Ratio für ausgewählte Untersuchungsparameter**

Die Berechnung der Odds Ratio erfolgte für die nachstehenden Untersuchungsparameter:

- Anzahl der Rezidivoperationen
- intraoperative Ventrikeleröffnung
- intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation
- durchgeführte Radiotherapie
- durchgeführte Chemotherapie mit Temodal®

Die nachfolgende Tabelle 2 fasst die ermittelten Ergebnisse für die oben genannten Untersuchungsparameter zusammen.

Potentielle Risikofaktoren (RF)	Erkrankte mit RF	Gesunde mit RF	Gesamtzahl mit RF	Erkrankte ohne RF	Gesunde ohne RF	Gesamtzahl ohne RF	Odds Ratio
<b>Anzahl der Rezidivoperationen</b>	47	172	219	28	153	181	<b>1,50</b>
<b>Intraoperative Ventrikeleroöffnung</b>	19	63	82	37	262	299	<b>2,13</b>
<b>Intraoperative Gliadel®-Wafer-Implantation</b>	21	104	125	35	221	256	<b>1,28</b>
<b>Durchgeführte Radiotherapie</b>	44	210	254	12	115	127	<b>2,01</b>
<b>Durchgeführte Chemotherapie mit Temodal®</b>	45	248	293	11	77	88	<b>1,27</b>

**Tabelle 2:** Potentielle Risikofaktoren. Berechnung der Odds Ratio.

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassungen der Ergebnisse

Nach Auswertung der Ergebnisse zeigt sich, dass alle ausgewählten Parameter einen begünstigenden Einfluss auf die Entstehung einer Liquorzirkulationsstörung, insbesondere eines Hydrocephalus, haben.

In der Datenanalyse konnte festgestellt werden, dass das Geschlechterverhältnis zwischen den Patientengruppen A, B und C nahezu identisch ist. In beiden Gruppen lässt sich ein Geschlechterverhältnis von 3:1 (Männer zu Frauen) feststellen. Der Anteil an Patienten, die während ihrer Behandlung an einer Liquorzirkulationsstörung litten, in Bezug zur Gesamtanzahl von 400 untersuchten Patienten, beträgt insgesamt 18,75 %. Davon sind 7 % weibliche und 11,75 % männliche Patienten. Innerhalb der Patientengruppe B selbst zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen den Geschlechtern. Nahezu zwei Drittel der Patienten, die unter einer Liquorzirkulationsstörung litten, sind männlich. Unter dem Aspekt der Ausbildung eines Hydrocephalus konnte in Patientengruppe C ebenfalls eine ähnliche Geschlechterverteilung verifiziert werden.

Das Alter bei Erstdiagnose und deren berechneten Mittelwerte für die bestehenden Patientengruppen A und B zeigen, dass eine Differenz von 5,75 Jahren zu verzeichnen ist (Patientengruppe A: 54,62 Jahren; Patientengruppe B: 48,87 Jahren). Dies zeigt, dass Patienten, die unter einer Liquorzirkulationsstörung leiden, im Durchschnitt bei Erstdiagnose jünger sind, als im Vergleich zu Gliompatienten ohne eingetretene Liquorzirkulationsstörung innerhalb ihres Behandlungsverlaufes. Innerhalb der Patientengruppe C liegt das Durchschnittsalter der Patienten, die unter einem Hydrocephalus litten, bei 49,13 Jahren. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zur Gesamtzahl aller Patienten, welche eine Liquorzirkulationsstörung während ihres Behandlungsverlaufs entwickelten. Nach Aufteilung der Hydrocephaluspatienten aus Patientengruppe C in Altersklassen, zeigt sich, dass insbesondere die Altersklasse zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr von einem Hydrocephalus betroffen war, sowie die Altersklassen darüber hinaus.

Ein weiterer wesentlicher Untersuchungsparameter zur Identifikation potentieller Risikofaktoren zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung stellt die Tumorlokalisation im zentralen Nervensystem dar. Hierbei konnte die häufigste Tumorlokalisation in allen Untersuchungsgruppen im Frontalhirn festgestellt werden.

Dabei zeigt sich, dass der prozentuale Anteil der Patienten, die unter einer Liquorzirkulationsstörung litten, häufiger eine Tumorlokalisation im Frontallappen aufwiesen, als Patienten ohne Liquorzirkulationsstörung. Innerhalb der Patientengruppe B konnte eruiert werden, dass 36 % der Patienten einen Tumor im Frontallappen aufwiesen. Bei den Hydrocephalus-Patienten konnten 35,71 % der Tumore im Frontallappen detektiert werden, was mehr als einem Drittel entspricht. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass eine frontotemporale Tumorlokalisation, aufgrund der minimal leichten prozentualen Verteilung zu Gunsten der Patientengruppe B, eine weitere Prädilektionsstelle darzustellen scheint. Eine temporale Ausweitung scheint demnach ebenfalls mit einer Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Hydrocephalus bei Gliompatienten assoziiert zu sein.

Bei der Feststellung des möglichen Einflusses von Rezidivoperationen zur Ausbildung von Liquorzirkulationsstörungen konnten folgende Ergebnisse zusammengetragen werden. Der Mittelwert der durchgeführten Rezidivoperationen in Patientengruppe A lag bei 0,81 Rezidivoperationen bei einer Patientenzahl von 325. In Patientengruppe B konnte ein Mittelwert von 1,17 Rezidivoperationen bei einer Patientenzahl von 75 eruiert werden. Demnach zeigt sich im Vergleich, dass Patienten, die eine Liquorzirkulationsstörung im Behandlungsverlauf entwickeln, im Durchschnitt mehr Rezidivoperationen erhalten haben. Durch die Ermittlung der Odds Ratio dieses potentiellen Risikofaktors zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung und der Durchführung einer Rezidivresektion. Je mehr Rezidivoperationen durchgeführt werden, desto größer ist das Risiko eine mögliche Liquorzirkulationsstörung auszubilden. Es konnte somit aufgezeigt werden, dass Gliompatienten, die eine Rezidivoperation erhalten haben, ein um 1,5-fach erhöhtes Risiko aufweisen postoperativ eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden.

Die intraoperative Eröffnung des Ventrikelsystems stellt einen weiteren potentiellen Risikofaktor dar, welcher die Ausbildung von Liquorzirkulationsstörungen nach stattgefundener chirurgischer Therapie begünstigt. Es zeigt sich, dass 33,93 % und somit ein Drittel der Patienten aus der Patientengruppe C eine intraoperative Ventrikeleröffnung erfahren haben. Im Vergleich dazu wurden bei einem Fünftel (19,38 %) der Patienten aus Patientengruppe A eine Ventrikeleröffnung durchgeführt. Es lässt sich eine prozentuale Zunahme von 14,55 % eruiieren. Nach Berechnung der Odds Ratio lässt sich ein um 2,13-fach höheres Risiko feststellen nach Durchführung einer Ventrikeleröffnung im anschließenden Behandlungsverlauf einen Hydrocephalus zu entwickeln.

Anhand der erhobenen Daten bezüglich der Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie, zeigt sich, dass 64,62 % in Patientengruppe A und 78,57 % der Patienten in Patientengruppe C eine Strahlentherapie erhalten haben. Es liegt somit eine Differenz von 14,05 % zwischen diesen beiden Patientengruppen hinsichtlich einer Radiotherapie vor. Somit wurden nur knapp ein Fünftel in der Patientengruppe C nicht strahlentherapiert. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass der Zeitpunkt der Durchführung einer Strahlentherapie eine Rolle spielt. In der Gruppe der Hydrocephaluspatienten erhielten 10 Patienten eine Liquorzirkulationsstörung bevor eine Strahlentherapie eingeleitet wurde. Dies entspricht 18,51 %. Im Umkehrschluss zeigt sich, dass 44 Hydrocephaluspatienten bzw. 81,49 % vor Auftreten des Hydrocephalus strahlentherapiert wurden. Nach Ermittlung der Odds Ratio für die Durchführung einer Strahlentherapie, welche bei 2,01 liegt, kann eine Begünstigung zur Ausbildung eines Hydrocephalus bei erhaltener Strahlentherapie angenommen werden.

Zum weiteren Therapieregime bei Gliompatienten gehört die Applikation eines Chemotherapeutikums. Hierbei gilt Temozolomid als Standard. Nach Abschluss der Datenerhebung konnte festgestellt werden, dass 76,21 % der Patienten in Patientengruppe A eine Temodal®-Therapie erhalten haben. Im Gegenzug konnte in Patientengruppe C sogar ein prozentualer Anteil von 80,36 % festgestellt werden. Dies bedeutet, dass nur ein Fünftel der Patienten in Patientengruppe C keine Chemotherapie erhalten haben. Nach Ermittlung der Odds Ratio, zeigt sich ein 1,27-fach höheres Risiko eine Liquorzirkulationsstörung unter Temozolomid auszubilden.

Als letzter Untersuchungsparameter wurde die intraoperative Implantation von Gliadel® überprüft. Hier zeigt sich ein ähnliche Odds Ratio wie bei der Einnahme von Temodal® (OR = 1,28). Auch hier scheint es eine positive Korrelation zwischen der Einnahme und der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung bei Gliompatienten zu geben.

## **5.2 Literaturvergleiche**

In den Arbeiten von Marquardt et al. (2002) [41], Montano et al. (2011) [42], McGrit et al. (2002) [43], Fischer et al. [44] und Inamasu et al. (2003) [45] lässt sich ein ähnliches Geschlechterverhältnis nachweisen, wie in unserer Datenerhebung in Bezug auf die Anzahl der Gliompatienten die unter einer Liquorzirkulationsstörung litten. In der Arbeit von Fischer et al. (2014) zeigt sich eine Geschlechterverteilung von 62,25 % männlichen zu 37,75 % weiblichen Patienten, bei Montano et al. (2011) eine

Geschlechterverteilung von 70,97 % männlichen zu 29,03 % weiblichen Patienten, bei McGriff et al. (2002) eine Geschlechterverteilung von 75,00 % männlichen zu 25,00 % weiblichen Patienten, bei Marquardt et al. (2002) eine Geschlechterverteilung von 83,33 % männlichen zu 16,67 % weiblichen Patienten und bei Inamasu et al. (2003) ausschließlich männliche Patienten. Insgesamt zeigt sich somit eine verschobene Geschlechterverteilung zum männlichen Geschlecht. Diese liegt dabei knapp bzw. deutlich über der Zweidrittelmehrheit. Allerdings konnte in den Aufzeichnungen von Reddy et al. (2011) [46] ein Geschlechterverhältnis zu Gunsten des weiblichen Geschlechts festgestellt werden.

Nachdem festgestellt werden konnte, dass insbesondere die Altersklasse zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr von der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung betroffen war, konnte im Vergleich mit anderen Studien diese Altersgruppe als potentiell Risikoalter verifiziert werden. Zusätzlich konnte mit zunehmendem Alter, beginnend mit dem 40. Lebensjahr, ein Anstieg der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Liquorzirkulationsstörung im Rahmen einer Gliomerkrankung identifiziert werden. Zu diesem Ergebnis sind sowohl die Arbeiten von Fischer et al. (2014) [44] als auch von Montano et al. (2011) [42] gekommen und unterstützen somit unsere Datenerhebung. Des Weiteren zeigen die Untersuchungen von Inamasu et al. (2003) [45], dass die Altersklasse zwischen 50 und 59 Jahren ebenfalls ein höheres Risiko aufweisen, im Behandlungsverlauf einen Hydrozephalus zu entwickeln. Dies stützt unsere Auffassung, dass nach dem 49. Lebensjahr das Risiko weiterhin erhöht ist, eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden. Letztlich zeigt sich, dass beide Altersklassen von 40 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren das höchste Risiko aufweisen eine Liquorzirkulationsstörung zu entwickeln. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von Montano et al. (2011) gestützt [42]. Im Gegenzug zeigt sich, dass das Auftreten einer Liquorzirkulationsstörung, vornehmlich einen Hydrozephalus, unter der Altersgrenze von 40 Jahren geringer ausfällt. Diese Ergebnisse stehen allerdings im Kontrast zu den Untersuchungen von Marquardt et al. (2002) [41]. Diese konnten zeigen, dass vor allem die Altersklasse zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr am häufigsten von Liquorzirkulationsstörungen betroffen ist. Zudem zeigten sie, dass am zweithäufigsten die Altersklasse zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr betroffen ist.

Als weiterer potentieller Risikofaktor zur Entwicklung einer Liquorzirkulationsstörung innerhalb des Behandlungsverlaufes von Gliompatienten konnte die Tumorlokalisation identifiziert werden. Dabei zeigt sich vor allem, dass ein frontal gelegener Tumorprozess als stärkster Risikofaktor eruiert werden konnte. Dieses Ergebnis konnte anhand unserer Datenanalyse verifiziert werden und zusätzlich auf frontotemporale

Tumorprozesse ausgeweitet werden. Unterstützt wird die Datenlage hinsichtlich der Hochrisikolokalisation im Frontallappen von Marquardt et al. (2002) [41], Fischer et al. (2014) [44] und Montano et al. (2011) [42]. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von Miglierini et al. (2012) [47], Niewald et al. (2011) [48] und Inamasu et al. (2003) [45], dass eine temporale Tumorlokalisierung ebenfalls eine potentielle Risikolokalisation darstellt. Die Ergebnisse, die von Reddy et al. (2011) festgehalten worden sind, konnten in dieser Datenanalyse nicht unterstützt werden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 54 % der untersuchten intrakraniellen Tumorpatienten, die unter einem Hydrocephalus litten, einen Tumor in der hinteren Schädelgrube aufwiesen [46]. Diese Diskrepanz lässt sich durch die Tumorpriorität innerhalb des Studienaufbaues erklären. Zum einen wurden nur 20 Patienten bei einer Patientenstichprobe von 187 mit einem Tumor in den Großhirnhemisphären miteinbezogen. Somit liegt nur ein Bruchteil von möglichen Gliompatienten vor, da anderweitige Lokalisationen überaus selten auftreten. Zum anderen wurden benigne Tumore miteingeschlossen. Diese sind vornehmlich in der hinteren Schädelgrube anzutreffen. Des Weiteren wurden maligne Tumore hinzugezogen, die nicht glialen Ursprungs sind und ihre Prädilektionsstellen ebenfalls in der hinteren Schädelgrube aufweisen. Nichtsdestotrotz zeigt sich eine eindeutige Tendenz, dass Frontallappentumore prädisponierend für eine Ausbildung eines Hydrocephalus bei Gliompatienten zu sein scheinen und als Risikofaktor definiert werden können.

Nachdem anhand unserer Ergebnisse festgestellt werden konnte, dass die Anzahl der Rezidivoperationen einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung bei Gliompatienten hat, zeigt sich im Vergleich mit bereits durchgeführten Studien eine positive Korrelation zwischen der Ausbildung eines Hydrocephalus und der Ausübung einer Rezidivoperation. Montano et al. (2011) konnten in ihrer retrospektiven Arbeit feststellen, dass bei zwei oder mehr Rezidivoperationen bei Glioblastompatienten ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines Hydrocephalus gegeben ist [42]. In unseren Beobachtungen zeigt sich, dass von 75 Patienten, die eine Liquorzirkulationsstörung entwickelt haben, 23 Patienten ebenfalls zwei oder mehr Rezidivoperationen erhalten haben, weitere 23 Patienten sogar bereits nach einer durchgeführten Rezidivoperation eine Liquorzirkulationsstörung entwickelt haben. Fischer et al. (2014) bestätigen ebenfalls in ihrer Datenanalyse, dass insbesondere die Durchführung einer zweiten Rezidivoperation diese mit einem erhöhten Risiko behaftet ist, eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden [44]. Hier lässt sich ein gemeinsamer Konsens finden, dass es sich bei der Durchführung von

Rezidivoperationen um einen wesentlichen Risikofaktor zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung handelt.

Ob eine intraoperative Ventrikeleröffnung ein Risikofaktor zur Ausbildung eines Hydrocephalus bei Gliompatienten darstellt, wird kontrovers diskutiert. Montano et al. (2011) konnten diese Hypothese stützen [42]. Auch Marquardt et al. (2002) [41] und Fischer et al. (2014) [44] unterstützen die Beobachtungen von Montano et al. (2011), dass eine positive Korrelation zwischen der intraoperativen Ventrikeleröffnung und der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung vorliegt. Demgegenüber steht die durchgeführte Studie von Onuma et al. (2013) [49], die keinerlei Verbindung zwischen intraoperativer Ventrikeleröffnung und die Ausbildung eines Hydrocephalus feststellen konnten. Entsprechend unserer Datenerhebung konnte ermittelt werden, dass eine intraoperative Ventrikeleröffnung mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet ist, eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden. Konkret zeigte sich, dass in unserer Kontrollgruppe lediglich 19,38 % eine intraoperative Ventrikeleröffnung erfahren und nach entsprechender Therapie keine Liquorzirkulationsstörung ausgebildet haben. Im Gegensatz zu unserer Untersuchungsgruppe, Patientengruppe B, bei der 32,00 % eine intraoperative Ventrikeleröffnung erfahren und anschließend eine Liquorzirkulationsstörung entwickelt haben. Hierbei handelt es sich um nahezu ein Drittel der Patienten aus der Patientengruppe B. Demnach scheint eine intraoperative Ventrikeleröffnung eine maßgebliche Auswirkung auf die Entstehung einer Liquorzirkulationsstörung zu haben und stellt dadurch einen potentiellen Risikofaktor für Gliompatienten dar.

Die intraoperative Implantation von Gliadel®-Wafers bei malignen Gliomen stellt eine erfolgversprechende, lebensverlängernde und gängige Therapieoption, sowohl bei neudiagnostizierten als auch bei Rezidiven eines Glioblastoma multiforme dar [50], [51], [52]. In den Untersuchungen von de Bonis et al. (2012) konnte hingegen gezeigt werden, dass die Therapie mit Gliadel®-Wafers keine Verbesserung der klinischen Situation der Gliompatienten hervorruft. Stattdessen konnten in drei Fällen eine klinisch relevante Liquorzirkulationsstörung nachgewiesen werden [53]. Des Weiteren konnten McGirt et al. (2002) und Engelhard et al. (2000) in ihren Beobachtungen feststellen, dass die Implantation von Gliadel®-Wafers innerhalb der Resektionshöhle zu einer Ausbildung eines Ödems und zu Zystenbildungen führen kann [43], [54]. Des Weiteren konnte Dörner et al. (2011) feststellen, dass nach erfolgreicher Gliadel®-Wafer-Implantation in die Resektionshöhle eine zystische Vergrößerung und Auslagerung dieser auftreten kann [55]. Gallego et al. (2007) konnte ebenfalls die Ausbildung eines Hydrocephalus nach Gliadel®-Wafer-Implantationen beobachten [56]. Des Weiteren

konnte McGovern et al. (2007) in seinen Studien nicht nur die Ausbildung von Liquorzirkulationsstörungen nach stattgefundener Implantation unterstützen, sondern zusätzlich die Entstehung von intrazerebralen Abszessen [57]. In unsere Datenanalyse zeigt sich, dass 32 % der Patienten in Patientengruppe A eine Implantation von Gliadel®-Wafers erfahren haben, allerdings postoperativ keine Liquorzirkulationsstörungen ausgebildet haben. Im Vergleich hierzu konnte festgestellt werden, dass in Patientengruppe B 42,67 % der Patienten nach einer Gliadel®-Implantation postoperativ eine Liquorzirkulationsstörung ausgebildet haben. Dies überschreitet deutlich die Ein-Drittel-Grenze. Nach Berechnung der Odds Ratio und der Analyse der entsprechenden Datensätze der unterschiedlichen Untersuchungsgruppen, konnte schließlich die Implantation von Gliadel®-Wafers als potentieller Risikofaktor identifiziert werden.

Die Initiierung einer Chemotherapie mit Temodal® wird insbesondere bei Gliompatienten eingeleitet, welche unter einem WHO Grad III oder IV Tumor leiden. In der Regel wird eine konkomitante Radio-Chemotherapie nach Stupp vollzogen, da hier eine Erhöhung der Überlebenschancen nachgewiesen werden konnte [5]. Temodal® stellt eine der wenigen wirksamen Chemotherapeutika in der Gliomtherapie dar. Allerdings sind einige Nebenwirkungen beschrieben worden, vor allem die hämatotoxischen Wirkungen, welche sich in einer Neutropenie, Thrombopenie und/oder in einer Leukopenie äußern. Diese stellen ein potentielles Gesundheitsrisiko für Temodal®-einnehmende Patienten dar [48]. Des Weiteren konnte eine Leberenzymhöhung bei einer Temozolomid-Applikation nachgewiesen werden [48]. Zusätzlich konnten weitere unerwünschte Wirkungen eruiert werden, wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, opportunistische Infektionen und eine Myelosuppression [5], [58]. Bock et al. (2010) konnte zudem feststellen, dass unter Einnahme von Temodal® in Kombination mit einer Gliadel®-Wafer-Implantation ein potentiell erhöhtes Risiko vorliegt postoperativ einen Hydrozephalus zu entwickeln [59]. Allerdings weist die derzeitige Literatur eine sehr geringe Evidenz bezüglich der Auswirkungen einer Chemotherapie mit Temodal® bei der möglichen Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung bei Gliompatienten auf.

Nach Abschluss unserer Datenanalyse und der Ermittlung der Odds Ratio konnte eindeutig die Durchführung einer Radiotherapie bei Gliompatienten als wesentlicher Risikofaktor identifiziert werden, welche eine Liquorzirkulationsstörung, insbesondere die Ausbildung eines Hydrozephalus, begünstigt. Die Induktion einer Liquorzirkulationsstörung durch die Einwirkung von ionisierenden Strahlen konnte in den Arbeiten von Constine et al. (1988) und Thiessen et al. (1998) ebenfalls bestätigt

werden [60], [61]. Veranschaulicht wird dies zusätzlich durch folgende Ergebnisse unserer Datenverarbeitung, welche aufzeigen, dass in der Patientengruppe C zehn Patienten eine Liquorzirkulationsstörung entwickelten bevor eine Strahlentherapie eingeleitet wurde. Dies entspricht 18,51 % und im Umkehrschluss 44 Hydrocephaluspatienten bzw. 81,49 %, die vor Auftreten des Hydrocephalus strahlentherapiert wurden. Somit kann angenommen werden, dass eine Strahlentherapie die Ausbildung eines Hydrocephalus begünstigen kann.

### **5.3 Interpretation**

Ursächlich für die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses bezüglich der Verteilung der Gliompatienten, welche im Rahmen ihres Krankheitsverlaufes eine Liquorzirkulationsstörung, insbesondere einen Hydrocephalus entwickelt haben, ist auf die Inzidenz tumoröser Veränderungen des zentralen Nervensystems, hier vor allem die Ausbildung von Astrozytomen, Oligodendrogliome und Glioblastome zurückzuführen, da das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist, als das weibliche [62]. Dementsprechend zeigt sich als Folge dieses Inzidenzstatus eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit von Liquorzirkulationsstörungen im Krankheitsverlauf von männlichen Gliompatienten. Somit lässt sich annehmen, dass das männliche Geschlecht zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung im Rahmen einer zerebralen Tumorerkrankung durchaus einen potentiellen Risikofaktor darstellt.

Die Ergebnisse, die anhand unserer Datenverarbeitung hinsichtlich des möglichen Risikofaktors Alter des Patienten ermittelt wurden, sowie die Ergebnisse von Fischer et al. (2014) und Montano et al. (2011), lassen sich an der Inzidenz und deren gekoppelten Altersgipfeln hirneigener Tumore erklären. Da sich die Altersgipfel beim Glioblastoma multiforme zwischen dem 45. und dem 70. Lebensjahr befindet, sowie die des anaplastischen Astrozytoms zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr und die des Oligodendroglioms zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, zeigt sich, dass diese Altersklassen nach entsprechender Identifikation eines hirneigenen Tumors und zeitnah eingeleiteter Therapie in diesem Zeitraum Komplikationen ausbilden [1], [10]. Abweichend hiervon sind die Daten von Marquardt et al. (2002), welche vornehmlich Liquorzirkulationsstörungen bei Patienten im Alter zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr eruieren konnten. Eine mögliche Erklärung kann zum einen die zunehmende positive Entwicklung in der Diagnostik von Komplikationen bei Gliompatienten sein, zum anderen aber auch, dass es sich primär um anaplastische

Astrozytome handelte, welche einen Altersgipfel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr aufweisen. Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass insbesondere die Altersklasse zwischen dem 40. und 49 Lebensjahr sowie die Altersklasse zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr von Liquorzirkulationsstörungen betroffen sind und demnach dieses Altersintervall das höchste Risiko aufweist eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden.

Auch die Tumorlokalisation und die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung erfahren insbesondere durch die Auftretenswahrscheinlichkeit der hirneigenen glialen Tumore im zentralen Nervensystem wesentlichen Einfluss. Dabei bildet sich der Großteil aller glialen Tumore überwiegend in den Großhirnhemisphären aus. Das Glioblastoma multiforme entsteht dabei insbesondere im Frontallappen. Dies gilt auch für das diffuse und anaplastische Astrozytom sowie für das Oligodendrogliom [10]. Hinzukommt, dass nach entsprechendem Zeitintervall in der Regel eine Tumorprogression einsetzt, welche mit einem Wachstum in andere Hirnlappen vergesellschaftet sein kann. Dabei kann sich eine mögliche Expansion in den Temporallappen oder Parietallappen ausbilden. Eine weitere Erklärung für die Entstehung einer Liquorzirkulationsstörung, insbesondere eines Hydrocephalus, ist die anatomische Lokalisation des Ventrikelsystems. Da sich das Ventrikelsystem am stärksten im Frontallappen und Temporallappen präsentiert, in Form des Vorder- und Seitenhorns, ist hier eine Beeinflussung im Sinne einer Behinderung der Liquorzirkulation wahrscheinlicher, als in den übrigen Regionen des zentralen Nervensystems. Sie nehmen dort einen nicht zu unterschätzende Raum ein. Des Weiteren spielt die Nähe des Tumors zum Ventrikelsystem eine tragende Rolle, insbesondere unter dem Aspekt der Durchführung einer Resektion. Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass sich die Tumorlokalisation im Frontal- und Temporallappen als potentieller Risikofaktor zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung im Behandlungsverlauf von Gliompatienten identifizieren lässt.

Fest steht, dass die gegenwärtige Literatur, wie auch unsere erhobenen Daten, eindeutig die Durchführung von Rezidivresektionen als potentiellen Risikofaktor identifizieren konnten, eine Liquorzirkulationsstörung auszubilden. Dies lässt sich womöglich daran erklären, dass sich nach einmalig durchgeführter Operation anschließend die intrakraniellen anatomischen Verhältnisse aufgrund von Narbenbildung und Tumorzellverschleppung bzw. -migration verändern sowie Änderungen in der Liquorzusammensetzung auftreten [63], [64]. Nach Marquardt et al. (2002) soll hierbei insbesondere die Erhöhung des Proteingehaltes eine maßgebliche Position einnehmen [41]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass nach einer Primärresektion eine weitere chirurgische Therapie dazu führt, dass weitere Zell- und

Proteinprodukte anfallen, welche nicht mehr adäquat abgeräumt werden können und die Pacchioni-Granulationen verstopfen, was schließlich einen Hydrocephalus verursachen kann [42]. Somit kann davon ausgegangen werden, je häufiger Rezidivoperationen durchgeführt werden, umso stärker werden die physiologischen Mechanismen beeinträchtigt welche zur Aufrechterhaltung der normalen Liquorzirkulationsverhältnisse benötigt werden und die Resorptionsleistung und -kapazität gedrosselt werden. Letztlich lässt sich zudem anhand der bereits zusammengetragenen Ergebnisse unsererseits, sowie von Montano et al. (2011) und Fischer et al. (2014) vor allem die Durchführung einer zweiten Rezidivresektion als risikobehaftete chirurgische Maßnahme zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung erachten. Nichtsdestotrotz darf nicht außer Acht gelassen werden, dass in unseren Analysen bereits bei 23 Patienten nach der ersten Rezidivoperation eine Liquorzirkulationsstörung zu beobachten war, womit nochmals verdeutlicht werden soll, dass insgesamt die Durchführung einer Rezidivoperation kritisch abgewogen werden muss.

Nicht nur die Anzahl der Rezidivoperationen trägt wesentlich dazu bei eine Liquorzirkulationsstörung zu entwickeln, sondern auch die intraoperative Eröffnung des Ventrikelsystems. Durch die Eröffnung des Ventrikelsystems kommt es zur unphysiologischen Kommunikation des Ventrikelsystems und den Plexus choroideus mit der Resektionshöhle und dem dazugehörigen Wundflächen sowie möglichen Tumorresten. Durch die Erhöhung des Proteingehaltes des Liquors kann zum einen, wie schon oben beschrieben, die Resorption des Liquors behindert werden, was zur Folge hat, dass sich der Liquor möglicherweise aufstaut und einen Hydrocephalus ausgelöst wird, zum anderen verändert die Zusammensetzung die Fließeigenschaften des Liquors [41]. Zusätzlich weist Onda et al. (1990) auf die Hypothese hin, dass durch die leptomeningeale Tumorausssaat eine Minderung der Resorptionseigenschaft ausgelöst wird, was durch tumoröse Infiltration der arachnoidalen Granulationen bedingt ist [63]. Das Zusammenspiel dieser Gegebenheiten begünstigt die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung, welche durch die chirurgische Manipulation, insbesondere die intraoperative Eröffnung des Ventrikelsystems, verursacht wird.

Die Implantation von Gliadel®-Wafer ist derzeit eine gängige Therapieoption bei Gliompatienten. Allerdings ist die Verwendung von Gliadel®-Wafers mit Nebenwirkungen behaftet. Nach dem Forschungsstand und Untersuchungsreihen der pharmazeutischen Produktionsstätten dieses Medikaments, wird darauf hingewiesen, dass als mögliche Nebenwirkung eine Liquorzirkulationsstörung im Sinne eines Hydrocephalus auftreten kann [56]. Ursächlich hierfür sei nach Angaben der Hersteller

die Migration von Waferpartikeln in das Ventrikelsystem und die dortige Beeinflussung der Liquorzirkulation und Resorption. Hinzukommt, dass durch die Zerstörung der Tumorzellen, bedingt durch die permanente Abgabe zytotoxischer Verbindungen, Tumor- und Zellüberreste die subarachnoidalen Transportwege blockieren können [56]. Eine weitere Hypothese, die von Dörner et al. (2011) aufgestellt wurde, beschreibt, dass die Ursache der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung nach Gliadel®-Wafer-Implantation durch eine lokale Immunsuppression der dort ansässigen Immunabwehrzellen bedingt wird [55]. Diese Hypothese wird auch von McGirt et al. (2002) vertreten und dahingehend erweitert, dass Gliadel-Wafer selbst eine lokale inflammatorische Situation verursachen [43]. Als weitere mögliche Ursache für die Entstehung einer Liquorzirkulationsstörung im Rahmen einer Gliomtherapie nach intraoperativer Gliadel®-Wafer-Versorgung, ist die Ausübung eines Masseneffektes, ausgelöst durch die Entstehung eines Ödems und Zystenausbildung [43], [54]. Dabei beschreiben all diese Quellen Nebenwirkungen, die durch die Gliadel®-Wafer-Implantation im klinischen Setting beobachtet wurden. Zu den Hauptnebenwirkungen zählen zum einen die Ausbildung eines Ödems, die beträchtliche Auswirkungen auf das umliegende Gewebe und der zerebralen Anatomie hat, zum anderen die Auswirkungen auf Tumorzellen und tumorfreiem Gewebe und schließlich der Fließeigenschaften und Zusammensetzung des Liquors. Nach entsprechender Implantation von Gliadel®-Wafer kann somit angenommen werden, dass durch die beobachteten Nebenwirkungen und den oben genannten Datenerhebungen unsererseits und der aktuellen Literatur Gliadel®-Wafer einen relevanten Einfluss auf die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung hat.

Zudem konnte anhand unserer Datenlage ein Einfluss von Temodal® bezüglich der Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung eruiert werden. Allerdings liefert die gegenwertige Literatur keine möglichen Erklärungen für diese Beobachtung. Eine mögliche Hypothese unsererseits scheint die Auswirkung auf die Tumorzellen selbst zu sein. Wie schon von Gallego et al. (2007) [56] in ihrer Arbeit über die Auswirkung von Gliadel® auf die zerebralen Tumorzellen und deren Zerstörung, welche eine mögliche Blockierung der subarachnoidalen Transportwege verursachen kann, liegt es nahe, dass auch Temodal® einen ähnlichen Effekt ausübt und so eine Liquorzirkulationsstörung begünstigen kann. Zusätzlich kann auch die Beeinflussung auf das übrige gesunde Gewebe eine mögliche Ursache dafür sein, dass eine inadäquate Liquorresorption resultiert. Da die Wirkung von zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika nicht ausschließlich auf das tumorös veränderte Gewebe einwirkt, sondern auf den gesamten Organismus.

Die Durchführung einer Radiotherapie bei Gliompatienten stellt eine Standardtherapie dar. Allerdings konnte in den Publikationen von Constine et al. (1988), Thiessen et al. (1998) und Inamasu et al. (2003) gezeigt werden, dass die Einwirkung einer strahlentherapeutischen Maßnahme auf den Schädel, eine Fibrose der Pacchioni-Granulationen hervorrufen kann und so eine Reduktion der Liquorresorption verursacht wird, welche eine Ausbildung eines Hydrocephalus begünstigt [60], [61], [45]. Zusätzlich konnte durch Posner et al. (1978) festgehalten werden, dass durch eine Bestrahlung des Gehirns eine Ventrikeldilatation und -asymmetrie ausgelöst werden kann, die sich begünstigend zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung verhält [65]. Die Beobachtungen von Posner et al. (1978) wurden ebenfalls durch die Datenerhebung und Analysen von Perrini et al. (2002) untermauert [66]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Auswirkung ionisierender Strahlen auf das zentrale Nervensystem, insbesondere auf die Strukturen des Liquorsystems, ursächlich und maßgebend daran beteiligt ist, einen Hydrocephalus bei Gliompatienten während ihrer Behandlung zu entwickeln.

Anhand unserer Beobachtungen konnte festgestellt werden, dass eine effiziente Therapie von Liquorzirkulationsstörungen durch die Verwendung von Drainagesystemen bzw. Shuntableitungen erzielt werden kann. Die derzeitige wissenschaftliche Datenlage unterstützt hierbei unsere therapeutischen Entscheidungen und unsere Ergebnisse [61]. Insbesondere der Einbau eines Shuntsystems stellt eine sichere Methode dar, den klinischen Zustand des Patienten drastisch zu verbessern. 57,33 % der behandelten Liquorzirkulationsstörungspatienten zeigten einen regredienten klinischen Verlauf ihrer Symptomatik. Gerade einmal 9,33 % der Betroffenen aus der Patientengruppe B zeigten einen progredienten Verlauf nach stattgefundener Intervention. Nichtsdestotrotz darf nicht außer Acht gelassen werden, dass 16 Patienten keine Liquorzirkulationsstörungssymptome aufwiesen. Dies bedeutet, dass nur regelmäßige Bildgebungen bzw. sorgfältige klinische Untersuchungen dezente bzw. maskierte Symptome und Vorzeichen einer Liquorzirkulationsstörung erkennen und eine Therapieeinleitung nach sich ziehen. Zudem konnte eine wesentliche Diskrepanz zwischen dem klinischen und radiologischen Ergebnis festgestellt werden. Obwohl mehr als die Hälfte der Patienten einen regredienten klinischen Verlauf aufwiesen, konnte in 29,33 % der Fälle ein progredienter intrakranieller Verlauf der Liquorzirkulationsstörung in den radiologischen Untersuchungen erfasst werden. Des Weiteren konnte ebenfalls bei 29,33 % der Patienten ein unveränderter intrakranieller Zustand nach einer Intervention eruiert werden. Nur 37,33 % der Liquorzirkulationsstörungspatienten zeigten einen

regredienten radiologischen Verlauf ihrer Komplikation. Anhand dieser Datenlage kann verdeutlicht werden, dass das Ziel einer Intervention nicht die vollständige Regredienz innerhalb der Bildgebung der Liquorzirkulationsstörung darstellt, sondern die klinische Verbesserung, die hierbei nicht immer im Einklang mit der radiologischen Bildgebung steht. Vielmehr zeigt sie auf, dass selbst im Status der Stagnation der Liquorzirkulationsstörung in der Bildgebung eine klinische Verbesserung eintreten kann. Diese Tatsache konnte auch Thiessen et al. (1998) in seiner retrospektiven Analyse feststellen [61]. Hervorzuheben ist somit, dass eine Stagnation der Liquorzirkulationsstörung in der Bildgebung einen Grund für engmaschige Folgekontrollen darstellt, um gegebenenfalls eine Progredienz des intrakraniellen Zustandes zu detektieren und unter Umständen chirurgisch zu agieren.

## 6. Schlussfolgerungen

Mit Hilfe unserer Ergebnisse lässt sich ein vollständiges Risikoprofil erstellen, welches die potentiellen Risikofaktoren aufzeigt, die begünstigend auf die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung, insbesondere die Entwicklung eines Hydrocephalus bei Gliompatienten, im Rahmen ihres Therapieverlaufes, einwirken. Zu diesen Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht, Patientinnen und Patienten im Alter zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr sowie die Altersklassen über dem 50. Lebensjahr hinaus, eine Tumorlokalisation im Frontallappen sowie im Temporallappen assoziiert bzw. isoliert, die intraoperative Ventrikeleröffnung sowie die intraoperative Implantation von Gliadel®-Wafers, die Durchführung einer Radiotherapie und die Durchführung einer Chemotherapie mit Temozolomid. Zusätzlich stellt die effizienteste und sicherste Interventionsmethode zur Behandlung eines Hydrocephalus die Implantation eines Shuntsystems dar. Zudem konnte festgestellt werden, dass das klinische *Outcome* der Gliompatienten nach durchgeführter Intervention zur Behandlung einer Liquorzirkulationsstörung nicht deckungsgleich mit den postinterventionellen Kontrollbildgebungen sind. Ein unveränderter radiologischer Befund nach durchgeführter Intervention kann mit einer klinischen Symptombesserung vergesellschaftet sein, wobei progrediente intrakranielle Prozesse überdurchschnittlich häufig mit einer klinischen Verschlechterung des Patientenstatus einhergehen.

## 7. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Schlegel, U., M. Weller, and M. Westphal, *Neuroonkologie*, ed. Auflage. 2003, Stuttgart: Georg Thieme. pp. 492.
2. Hsieh, P.C., et al., *Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patients with glioblastoma multiforme*. *Neurosurgery*, 2005. **57**(4): p. 684-92; discussion 684-92.
3. Westphal, M., et al., *Glialdel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. **148**(3): p. 269-75; discussion 275.
4. Yamaguchi, F., A. Teramoto, and H. Takahashi, [*5-ALA fluorescence guided tumor resection*]. *No To Shinkei*, 2006. **58**(12): p. 1027-33.
5. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 987-96.
6. Schlegel, U., Weller, M., and Westphal, M., *Neuroonkologische Therapie*. 2009, Stuttgart: W. Kohlhammer. pp. 246.
7. Greenberg, M.S., *Handbook of Neurosurgery*. 6th Edition. 2006, New York: Georg Thieme. pp. 1013.
8. Thomas, C., *Histopathologie Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie* 13. Auflage ed. 2001, Stuttgart: Schattauer. pp. 480.
9. Roessner, A., Pfeifer, U., Müller-Hermelink, H. K., *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. 11. Auflage ed. 2008, München: Elsevier. pp. 400.
10. Riede, U.-N., M. Werner, and H.-E. Schäfer, *Allgemeine und spezielle Pathologie*, ed. Auflage. 2004, Stuttgart: Georg Thieme. pp. 1236.
11. Wimmer, K., et al., *Mutational and expression analysis of the NF1 gene argues against a role as tumor suppressor in sporadic pilocytic astrocytomas*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. **61**(10): p. 896-902.
12. Hunter, S., et al., *Differential expression between pilocytic and anaplastic astrocytomas: identification of apolipoprotein D as a marker for low-grade, non-infiltrating primary CNS neoplasms*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. **61**(3): p. 275-81.
13. Packer, R.J., et al., *Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(5): p. 850-6.
14. Cairncross, J.G. and N.J. Laperrriere, *Low-grade glioma. To treat or not to treat?* *Arch Neurol*, 1989. **46**(11): p. 1238-9.
15. Quinn, J.A., et al., *Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(4): p. 646-51.
16. Schirmer, M., *Neurochirurgie*. 10th Edition. 2005, München: Elsevier GmbH. pp. 420.
17. Shapiro, W.R., et al., *Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001*. *J Neurosurg*, 1989. **71**(1): p. 1-9.
18. Steiger, H.-J. and H.-J. Reulen, *Manual Neurochirurgie*, ed. Auflage. 2006, Landsberg: Hüthig Jehle Rehm GmbH. pp. 573.
19. Weller, M., et al., *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*, 2012. **14**(Suppl 4): p. iv100-8.
20. Valtonen, S., et al., *Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study*. *Neurosurgery*, 1997. **41**(1): p. 44-8; discussion 48-9.
21. Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial*. *J Neurosurg*, 1978. **49**(3): p. 333-43.
22. Olson, J.D., E. Riedel, and L.M. DeAngelis, *Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma*. *Neurology*, 2000. **54**(7): p. 1442-8.

23. Bullard, D.E., et al., *Oligodendroglioma. An analysis of the value of radiation therapy.* Cancer, 1987. **60**(9): p. 2179-88.
24. Shaw, E.G., B.W. Scheithauer, and J.R. O'Fallon, *Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type.* J Neurooncol, 1997. **31**(3): p. 273-8.
25. Reifenberger, G. and D.N. Louis, *Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology.* J Neuropathol Exp Neurol, 2003. **62**(2): p. 111-26.
26. Glantz, M.J., et al., *Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology, 2000. **54**(10): p. 1886-93.
27. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie.* 2007, Stuttgart: Georg Thieme pp. 1344.
28. Sakka, L., G. Coll, and J. Chazal, *Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011. **128**(6): p. 309-16.
29. Skipor, J. and J.C. Thiery, *The choroid plexus--cerebrospinal fluid system: undervaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain.* Acta Neurobiol Exp (Wars), 2008. **68**(3): p. 414-28.
30. Koh, L., A. Zakharov, and M. Johnston, *Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption?* Cerebrospinal Fluid Res, 2005. **2**: p. 6.
31. Thompson, E.J., *Cerebrospinal fluid.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **59**(4): p. 349-57.
32. Harrington, M.G., et al., *Circadian sodium rhythms in human cerebrospinal fluid.* Neurology, 2008. **70**(11): p. A45-A45.
33. Watson, M.A. and M.G. Scott, *Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid.* Clin Chem, 1995. **41**(3): p. 343-60.
34. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe - Chirurgie*, ed. t. Edition. 2012, Stuttgart: Georg Thieme. pp. 1297.
35. Badie, B., *Neurosurgical Operativ Atlas Neuro-Oncology* 2nd Edition ed. 2007, New York: Thieme pp. 337.
36. Ertl-Wagner, B., *Pädiatrische Neuroradiologie.* 2007, Heidelberg: Springer Verlag. pp. 382.
37. Dandy, W.E., *Extirpation of the Choroid Plexus of the Lateral Ventricles in Communicating Hydrocephalus.* Ann Surg, 1918. **68**(6): p. 569-79.
38. Beez, T., et al., *Space-Occupying Tumor Bed Cysts as a Complication of Modern Treatment for High-Grade Glioma.* World Neurosurg, 2017. **104**: p. 509-515.
39. Korinth, M.C., et al., *Occurrence and therapy of space-occupying cystic lesions after brain tumor surgery.* Zentralbl Neurochir, 2001. **62**(3): p. 87-92.
40. Klastersky, J., M. Sadeghi, and J. Brihaye, *Antimicrobial prophylaxis in patients with rhinorrhea or otorrhea: a double-blind study.* Surg Neurol, 1976. **6**(2): p. 111-4.
41. Marquardt, G., et al., *Delayed hydrocephalus after resection of supratentorial malignant gliomas.* Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(3): p. 227-31; discussion 231.
42. Montano, N., et al., *Communicating hydrocephalus following surgery and adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma.* J Neurosurg, 2011. **115**(6): p. 1126-30.
43. McGirt, M.J., et al., *Management of tumor bed cysts after chemotherapeutic wafer implantation. Report of four cases.* J Neurosurg, 2002. **96**(5): p. 941-5.
44. Fischer, C.M., et al., *Hydrocephalus after resection and adjuvant radiochemotherapy in patients with glioblastoma.* Clin Neurol Neurosurg, 2014. **120**: p. 27-31.
45. Inamasu, J., et al., *Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma.* Clin Neurol Neurosurg, 2003. **106**(1): p. 9-15.
46. Reddy, G.K., et al., *Ventriculoperitoneal shunt complications in hydrocephalus patients with intracranial tumors: an analysis of relevant risk factors.* J Neurooncol, 2011. **103**(2): p. 333-42.
47. Migliorini, P., et al., *Impact of the per-operative application of GLIADEL wafers (BCNU, carmustine) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: efficacy and toxicity.* Clin Neurol Neurosurg, 2012. **114**(9): p. 1222-5.

48. Niewald, M., et al., *Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide--a retrospective evaluation*. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 141.
49. Onuma, K., et al., *Clinical characteristics and neuroimaging findings in 12 cases of recurrent glioblastoma with communicating hydrocephalus*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013. **53**(7): p. 474-81.
50. Brem, H., et al., *The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial*. *J Neurooncol*, 1995. **26**(2): p. 111-23.
51. Brem, H., et al., *Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group*. *Lancet*, 1995. **345**(8956): p. 1008-12.
52. Westphal, M., et al., *A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma*. *Neuro Oncol*, 2003. **5**(2): p. 79-88.
53. De Bonis, P., et al., *Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012. **154**(8): p. 1371-8.
54. Engelhard, H.H., *Tumor bed cyst formation after BCNU wafer implantation: report of two cases*. *Surg Neurol*, 2000. **53**(3): p. 220-4.
55. Dorner, L., et al., *Space-occupying cyst development in the resection cavity of malignant gliomas following Gliadel(R) implantation--incidence, therapeutic strategies, and outcome*. *J Clin Neurosci*, 2011. **18**(3): p. 347-51.
56. Gallego, J.M., J.A. Barcia, and C. Barcia-Marino, *Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007. **149**(3): p. 261-5; discussion 265.
57. McGovern, P.C., et al., *Risk factors for postcraniotomy surgical site infection after 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (Gliadel) wafer placement*. *Clin Infect Dis*, 2003. **36**(6): p. 759-65.
58. Gwak, H.S., et al., *Temozolomide salvage chemotherapy for recurrent anaplastic oligodendroglioma and oligo-astrocytoma*. *J Korean Neurosurg Soc*, 2013. **54**(6): p. 489-95.
59. Bock, H.C., et al., *First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience*. *Neurosurg Rev*, 2010. **33**(4): p. 441-9.
60. Constine, L.S., et al., *Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. **15**(2): p. 319-30.
61. Thiessen, B. and L.M. DeAngelis, *Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting*. *Arch Neurol*, 1998. **55**(5): p. 705-10.
62. Kleihues, P.a.C., K., *Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. World Health Organisation Classification of Tumours*. *The Journal of Pathology*, 2001. **193**(2): p. 276.
63. Onda, K., et al., *Symptomatic cerebrospinal fluid dissemination of cerebral glioblastoma. Computed tomographic findings in 11 cases*. *Neuroradiology*, 1990. **32**(2): p. 146-50.
64. Ando, S. and K. Moritake, *Communicating hydrocephalus occurring in the postoperative course of glioblastoma multiforme*. *Nihon Geka Hokan*, 1989. **58**(6): p. 508-15.
65. Posner, J.B., *Neurologic complications of systemic cancer*. *Dis Mon*, 1978. **25**(2): p. 1-60.
66. Perrini, P., et al., *Radiation leukoencephalopathy associated with moderate hydrocephalus: intracranial pressure monitoring and results of ventriculoperitoneal shunting*. *Neurol Sci*, 2002. **23**(5): p. 237-41.