

Aus dem Zentrum für Neurologie Tübingen  
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung  
Abteilung Allgemeine Neurologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Weller

## Antikonvulsive Therapie bei Patienten mit Gliomen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Oliver Josef Menn  
aus  
Ettenheim

2006

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Wick
2.Berichterstatter:	Professor Dr. M. Tatagiba

*Meinen Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Pathophysiologie Epileptischer Anfälle.....	5
1.1.1	Epileptische Anfälle bei Hirntumoren .....	6
1.2	Epidemiologie und Pathophysiologie der Gliome .....	6
1.3	Klinik und Diagnose .....	9
1.3.1	Anfalls-Inzidenz bei Gliomen.....	10
1.4	Tumor-Therapie .....	11
1.5	Antikonvulsive Therapie .....	15
1.6	Ziele der Studie .....	18
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1	Patientenpopulation .....	20
2.2	Tumorthherapie.....	21
2.3	Antiepileptische Therapie .....	23
2.4	Statistische Methoden.....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1	Population .....	25
3.2	Histologie .....	25
3.2.1	Histologie und Alter .....	26
3.2.2	Histologie und Kontrastmittelaufnahme.....	27
3.3	WHO-Grad .....	27
3.3.1	WHO-Grad und Alter .....	28
3.3.2	WHO-Grad und Kontrastmittelaufnahme.....	28
3.4	Faktoren für präoperative Anfälle .....	29
3.4.1	Anfälle und WHO-Grad .....	30
3.4.2	Anfälle und Histologie.....	30
3.4.3	Anfälle und Lateralität.....	32
3.4.4	Anfallstyp und Tumorlage.....	32
3.4.5	Andere Faktoren .....	33
3.5	Anfälle im Krankheitsverlauf.....	34
3.5.1	Postoperative Anfälle .....	35
3.5.2	Perioperative Anfälle .....	36
3.5.3	Anfälle vor weiteren Operationen .....	36
3.6	Anfallsfrequenz im Krankheitsverlauf.....	38
3.6.1	Anfallsfrequenz vor der zweiten Operation.....	40

3.7	Antiepileptische Therapie .....	40
3.7.1	Carbamazepin .....	41
3.7.2	Phenytoin .....	42
3.7.3	Valproat .....	42
3.7.4	Keine antikonvulsive Therapie .....	44
3.8	Wechselwirkungen .....	44
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1	Patientenpopulation .....	47
4.2	Histologie .....	47
4.3	WHO-Grad .....	48
4.4	Prognostische Faktoren .....	48
4.5	Kontrastmittel .....	49
4.6	Inzidenz Epileptischer Anfälle .....	51
4.7	Prädisponierende Faktoren für Anfälle .....	52
4.8	Wechselwirkungen .....	54
4.9	Schlussfolgerungen .....	55
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Anhang Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>89</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Pathophysiologie Epileptischer Anfälle

Epileptische Anfälle sind die klinische Manifestation abnormer synchroner Nervenzellaktivität. Sie müssen als Antwort des Gehirns auf bestimmte Reize, Veränderungen oder Verletzungen gewertet werden und erfordern deshalb eine sorgfältige Abklärung. Ihre Erscheinungsformen sind vielfältig, vom eindrücklichen generalisierten Anfall mit tonisch-klonischen Krämpfen bis zum schwierig zu diagnostizierenden komplex fokalen Anfall, der sich möglicherweise ausschließlich in Verhaltensauffälligkeiten äußert.

Symptomatische epileptische Anfälle als Ausdruck einer hirnologischen Erkrankung müssen von den verschiedenen Formen der idiopathischen Epilepsie unterschieden werden, deren Ätiologie weitgehend unbekannt ist. In jüngster Zeit werden allerdings für einige Formen der idiopathischen Epilepsie bestimmte Gendefekte als Ursache beschrieben. Ein Beispiel ist die juvenile myoklonische Epilepsie [33;37;76]. In dieser Studie haben wir uns nur mit symptomatischen Anfällen beschäftigt, die im Rahmen einer Hirntumor-Erkrankung auftreten.

Die internationale Klassifikation der Epilepsie differenziert fokale (partielle), komplex fokale (komplex partielle) und generalisierte Anfälle [35;81]. Dazu werden das klinische Bild und das Muster des Elektroenzephalogramms (EEG) als Kriterien herangezogen. Fokale Anfälle gehen von einem umschriebenen epileptogenen Herd aus, erlebt der Patient den Anfall bei vollem Bewusstsein spricht man von einfach fokalen Anfällen, tritt während des Anfalls hingegen eine Störung des Bewusstseins auf, beschreibt man das Ereignis als komplex-fokalen Anfall.

Generalisierte Anfälle können sich in verschiedenen Formen äußern, vom tonisch-klonischen Grand-mal-Anfall bis zum altersgebundenen Petit-mal-Anfall. Alle generalisierten Anfälle gehen aber mit Bewusstseinsverlust, bilateralen

motorischen Symptomen und EEG-Veränderungen über beiden Hemisphären einher [33;35;37].

Fokale Anfälle sind der häufigste Anfallstyp bei Hirntumorpatienten, auch wenn sie oftmals in generalisierte Anfälle übergehen (sekundär generalisierte Anfälle) [96;100]. Man geht davon aus, dass sie durch die raumfordernde Wirkung des Tumors bzw. des begleitenden Ödems entstehen. Eine weitere Ursache besteht in dem gestörten Gleichgewicht zwischen dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat und der inhibitorischen Gammaaminobuttersäure (GABA) [33;47]. Daneben muss auch immer an iatrogene Ursachen gedacht werden: Zahlreiche Medikamente, die u.a. in der Tumorthherapie zum Einsatz kommen (z.B. Methotrexat), können zu einer erhöhten Krampfbereitschaft des Patienten führen [98].

### **1.1.1 Epileptische Anfälle bei Hirntumoren**

Epileptische Anfälle sind bei Patienten mit Hirntumoren ein weit verbreitetes Problem. Ungefähr die Hälfte der Patienten erleidet im Verlauf ihrer Tumorerkrankung epileptische Anfälle [96].

Allerdings hängt die Häufigkeit von Anfällen wesentlich von der Art und der Lage des Tumors ab. Bei primären Gehirntumoren wie Gliomen und Meningeomen treten häufiger Anfälle auf als bei sekundären Gehirntumoren, wie z.B. Gehirn-Metastasen eines Bronchial-Karzinoms [24;79;118]. Andererseits verursachen Blutungen in Metastasen z.B. eines Melanoms häufig Anfälle.

Was die Lage betrifft, scheiden infratentorielle Raumforderungen als direkte Ursache für Anfälle normalerweise aus, während Anfälle bei Tumoren der Temporal-, Frontal-, und Parietalregion besonders häufig sind [100;110;111].

## **1.2 Epidemiologie und Pathophysiologie der Gliome**

In dieser Studie haben wir uns auf Gliome beschränkt, um ein möglichst homogenes Untersuchungskollektiv zu erhalten. Gliome entstehen entweder aus glialen Stützzellen des Gehirns oder glialen Vorläuferzellen, und machen etwa 70% aller primären Gehirntumoren aus [80].

Man zählt die Gliome zur Gruppe der neuroepithelialen Hirntumoren, mit einer jährlichen Inzidenz von 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner sind sie deren häufigste Vertreter [53;54]. Die Tumoren sind von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund histopathologischer Kriterien in vier Prognosegruppen eingeteilt.

Unter ihnen kommen die astrozytären Tumore besonders oft vor, hier reicht die Spanne von gutartigen vor allem bei Kindern auftretenden Veränderungen wie dem pilozytischen Astrozytom (WHO-Grad I) bis zum hochmalignen Glioblastom (WHO-Grad IV). Neben der großen Gruppe der astrozytären Tumore zählen auch die oligodendroglialen Tumore, Oligoastrozytome (Mischgliome) und Ependymome zur Familie der Gliome.

Das pilozytische Astrozytom ist eine seltene Form der Astrozytome. Es kommt v.a. im Kindesalter vor und ist histologisch durch zystisches Wachstum charakterisiert. Mittels einer vollständigen Resektion kann es bei ungefähr 90% der Patienten kurativ behandelt werden [112].

Beim differenzierten Astrozytom (laut WHO diffuses Astrozytom, WHO-Grad II) handelt es sich um einen langsam, infiltrativ wachsenden Tumor, der vor allem im jungen Erwachsenenalter auftritt (30-40 Jahre). Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen sieben und acht Jahren, sie hängt aber entscheidend davon ab, ob der Tumor malignisiert, d.h. einen höheren WHO-Grad annimmt [7;27;28].

Oligodendrogliale Varianten wie das differenzierte Oligodendrogliom und Oligoastrozytom (beide WHO-Grad II) sind seltener als astrozytäre Gliome.

Häufig sind sie im Frontallappen lokalisiert, wachsen infiltrativ und neigen zu fokalen Verkalkungen. Sie kommen im jungen bis mittleren Erwachsenenalter vor und haben eine deutlich bessere Prognose als die astrozytären Gliome; die mittlere Überlebenszeit beträgt 10-16 Jahre [1;101]. Dabei verhalten sich Oligoastrozytome (Mischgliome) wohl ganz ähnlich wie reine Oligodendrogliome [106].



Das anaplastische Astrozytom entspricht dem WHO-Grad III, bei ihm findet sich eine deutlich erhöhte Zellteilungsaktivität und vermehrte Kernatypien. Es wächst primär oder geht als Rezidiv aus einem diffusen Astrozytom hervor.

Sein Häufigkeitsgipfel liegt im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 46% [27;28].

Anaplastische oligodendrogiale Tumoren entsprechen ebenfalls dem WHO-Grad III, haben aber aufgrund eines häufig bei diesen Tumoren auftretenden molekularen Profils mit Verlust von genetischem Material auf den Chromosomen 1p und 19q im Tumor- gegenüber dem Normalgewebe (meist Blut) des Patienten und Inaktivität von DNA-Reparaturmechanismen, wie z.B. der Methyl-Guanin-Methyltransferase (MGMT) meist eine bessere Prognose [19], ähnliches wird auch für das Glioblastom beschrieben (s.u.) [46]. Anaplastische oligodendrogiale Gliome kommen ähnlich häufig vor wie ihre differenzierten Varianten, die mediane Lebenserwartung nach Diagnosestellung beträgt ca. 2-10 Jahre [1;19].

Das Glioblastom (WHO-Grad IV) ist mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 2-3/100,000 Einwohner das häufigste Gliom. Es imponiert histologisch durch ein pleomorphes Zellbild, Gefäßproliferationen und zahlreiche Nekrosen, weshalb es über viele Jahre als Glioblastoma multiforme bezeichnet wurde. Seine Prognose ist schlecht. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt in den Lehrbüchern nur 9%, neuere Studien haben mit einer kombinierten Radiochemotherapie bessere 2-Jahres-Überlebensraten von 26-30% erreicht [6;27;28;80]. Auch hier gibt es neben der primären eine sekundäre Form, die durch maligne Progression aus Grad II- und III-Astrozytomen entsteht. Generell kann das Glioblastom auch bei jüngeren Patienten auftreten, es hat aber einen Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt.

Zu den ependymalen Tumoren zählen das differenzierte (WHO-Grad II) und das anaplastische Ependymom (WHO-Grad III), sowie das myxopapilläre Ependymom und das Subependymom (beide WHO-Grad I). Sie gehen von der ependymalen Auskleidung der Ventrikel und des Rückenmarks aus und kom-

men dementsprechend im ganzen Zentralen Nervensystem vor. Generell treten sie in jedem Lebensalter auf, sind jedoch bei Kindern häufiger zu finden. Als Besonderheit ist die subarachnoidale Metastasierung zu nennen, die regelmäßige Kontrollen erforderlich macht. Die Prognose unterliegt starken Schwankungen, abhängig von Patientenalter und Operabilität des Tumors, es wird jedoch meist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 50% gerechnet [27;28].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prognose um so positiver ausfällt, je niedriger der WHO-Grad und das Alter des Patient sind und je besser der Allgemeinzustand ist (gemäß Karnofsky-Performance-Index) [5;17;62].

### **1.3 Klinik und Diagnose**

Das klinische Bild bei Patienten mit Gliomen ist vielfältig, es wird durch die anatomische Lage und die Histologie des Tumors bestimmt. Neben Zeichen erhöhten Hirndrucks (Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen) und fokale neurologischen Symptomen wie Hemiparese oder Hemianopsie gehören epileptische Anfälle zu den vorherrschenden klinischen Manifestationen.

Jedenfalls sollte jeder erstmalig aufgetretene Anfall im Erwachsenenalter an einen Tumor denken lassen und durch moderne bildgebende Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) mit intravenöser Kontrastmittelgabe ausgeschlossen werden. Hierbei ist die MRT der CT vorzuziehen, da infratentorielle Prozesse besser abgebildet werden können und die Veränderungen in mehreren Ebenen darstellbar sind. Außerdem bietet sie eine bessere Weichteilgewebedifferenzierung, was z.B. bei Demyelinisierungsprozesse wichtig ist [61;75]. Das Verfahren ist vor allem bei niedriggradigen Gliomen sensitiver und nicht strahlenbelastend, allerdings auch teurer und nicht überall rasch verfügbar. In 10-20% der Fälle zeigt sich ein bisher nicht diagnostizierter intrakranialer Tumor für die Anfälle verantwortlich, nur Alkohol bzw. Alkoholentzug ist eine häufigere Ursache für erstmalig aufgetretene Anfälle im Erwachsenenalter [90].

### 1.3.1 Anfalls-Inzidenz bei Gliomen

Zur Inzidenz von Anfällen bei Gliom-Patienten finden sich in der Literatur nur wenig übereinstimmende Angaben. Die Arbeit von Lote et al. 1998 bietet eine Übersicht der Prävalenz epileptischer Anfälle bei Patienten mit Gliomen [63].

Tabelle 1: Prävalenz epileptischer Anfälle

	Insgesamt	GB	Gliome vom WHO-Grad I und II *	AA
Lote et al. 1998	668/1028 (64%)	251/512 (49%)	322/379 (85%)	95/137 (69%)

GB= Glioblastom (WHO-Grad IV), AA= anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)

\*(Astrozytome und oligodendrogläre Gliome WHO-Grad I und II)

Präoperativ erleidet ca. die Hälfte der Patienten Anfälle, d.h. epileptische Anfälle dienen als Frühsymptom [79;96;100;110;121]. Am häufigsten sind einfach fokale oder komplex fokale Anfälle, gefolgt von sekundär generalisierten Anfällen [96;100]. Innerhalb der Gruppe Gliome bestehen aber erhebliche Unterschiede, was sich in den uneinheitlichen Studienergebnissen widerspiegelt. Am niedrigsten liegt die Zahl präoperativer Anfälle mit 14% bei den astrozytären Tumoren [52], die höchste mit 95% bei den niedriggradigen Gliomen [63]. Gliome oligodendroglialen Ursprungs werden sehr oft mit Anfällen symptomatisch. Hier geben mehrere Autoren übereinstimmend Anfalls-Inzidenzen zwischen 70% und 90% an [58;85;95;100;120]. Ähnliche Angaben finden sich für Gliome niedrigen WHO-Grades, auch hier scheinen gut zwei Drittel der Patienten präoperativ Anfälle zu erleiden [51;85;103;120;123]. Dazu passend ist der Anteil bei hochgradigen Gliomen kleiner, hier werden präoperative Anfälle in 30-70% der Fälle beschrieben [63;74;85;100]. Für das Glioblastom nennen viele Autoren die niedrigsten Anfalls-Inzidenzen, hier bewegen sich die Angaben oft unterhalb von 50%

Zu postoperativen Anfällen gibt es bislang noch weniger Angaben. Sie sind grundsätzlich aber seltener als präoperative Anfälle [63;85;110;111], v.a. erstmalige postoperative Anfälle (Anfälle als Spätsymptom) kommen nur bei wenigen Patienten vor [74;85;110].

Noch seltener sind Anfälle als Operations-Komplikation (perioperative Anfälle), hierzu fanden sich in der Literatur nur Angaben im einstelligen Prozentbereich [85;110].

Die uneinheitlichen Angaben zeigen auch, dass noch immer nicht vollständig geklärt ist, von welchen Faktoren die Inzidenz der Anfälle genau abhängt.

In erster Linie sind hier ein progredientes Wachstum des Tumors bzw. ein Rezidiv zu nennen [61;75]. Zusätzlich sind eine oligodendrogliale Histologie und ein niedriger WHO-Grad des Glioms mit häufigen Anfällen verbunden. Daneben kommen in vielen Studien Anfälle öfter bei jüngeren Patienten vor [52;63]. Sogar das Geschlecht spielt in einigen Untersuchungen eine Rolle, so wurden bei Männern häufiger Anfälle beobachtet als bei Frauen [8]. Auch eine fehlende oder zu gering dosierte antikonvulsive Prophylaxe kann Anfälle begünstigen [8;51], gleiches gilt für Tumoren, die in der CT-Untersuchung kein Kontrastmittel aufnehmen [103].

Für postoperative Anfälle wird ein geringeres Ausmaß der Tumorresektion in einigen Arbeiten als möglicher Faktor für Anfälle aufgeführt [8;20]. In anderen Studien gehen frontale Resektion und kleinere Tumorgöße mit erhöhter Anfallsbereitschaft einher [111]. Mehrere Studien sprechen dafür, dass präoperativ erlittene Anfälle mit einem erhöhten Risiko für Anfälle nach der Operation assoziiert sind [8;20;51;52;74]. Umgekehrt interpretieren viele Autoren epileptische Anfälle als ein Indiz für einen positiven Verlauf der Gliom-Erkrankung [63;84;103;108;117].

## **1.4 Tumor-Therapie**

Die Therapie der glialen Tumore gestaltet sich meist sehr schwierig. Die Standard-Therapie basiert auf den drei Säulen der Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Bei Erstdiagnose stellt die Operation für alle o.g. Gliome die wichtigste Behandlung dar [12].

Darüber hinaus dient der Eingriff dazu, Gewebe für die endgültige Diagnose zu gewinnen. Ziel ist eine möglichst komplette Resektion des Tumors, allerdings

sollten das Operationsrisiko und die zu erwartenden neurologischen Defizite berücksichtigt werden.

Auch eine Strahlentherapie erscheint bei der Mehrzahl der Gliome sinnvoll [12]. Eine Ausnahme bilden die pilozytischen Astrozytome (WHO-Grad I), die ausschließlich reseziert werden und bei welchen nur auf die Bestrahlung zurückgriffen wird, wenn eine Resektion nicht möglich ist oder inoperable Rezidive auftreten.

Ähnlich verhält es sich mit den WHO-Grad II-Gliomen, bei denen nach makroskopischer Komplett-Resektion bei Patienten unter 40 Jahren, mit medikamentös beherrschbaren epileptischen Anfällen und ohne neurologische Defizite ein abwartendes Verhalten empfohlen wird.

Bei inoperablen oder progredienten differenzierten Tumoren ist eine Strahlentherapie aber ebenso indiziert wie bei den malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV), bei denen eine postoperative Bestrahlung zur Standardbehandlung zählt [1;12;36;59].

Die Rolle der Chemotherapie wird hingegen kontrovers diskutiert, trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten konnten m.E. noch keine durchgreifende Erfolge erzielt werden.

Lediglich bei den oligodendroglialen Tumoren gilt ihre Wirksamkeit als gesichert [1;13;18;19;49;86;106;114;116].

Bei den WHO-Grad I-Gliomen wird sie kaum eingesetzt, auch bei den WHO-Grad II-Gliomen wird die Indikation zumindest bei Erstdiagnose eher zurückhaltend gestellt [30;31]. Allerdings wird eine aktuelle Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 22033-26033) prüfen, ob eine Chemotherapie mit dem Alkylans Temozolomid (TMZ) bei Patienten mit astrozytären Gliomen, die älter als 40 Jahre oder progredient oder neurologisch symptomatisch sind, der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion überlegen ist [115].

Bei den malignen Gliomen (WHO-Grad III+IV) gehört die postoperative Chemotherapie inzwischen vielerorts zur Standardbehandlung. In mehreren Studien wurden verlängerte Überlebenszeiten durch den Einsatz der Chemotherapie festgestellt, dies gilt v.a. für die Behandlung mit TMZ und für die Kombinations-

therapie aus Procarbazin, Lomustin (CCNU) und Vincristin (PCV-Schema) [23;56;92;97;107;125;128;130]. In anderen Untersuchungen konnten hingegen keine Erfolge bzw. keine statistisch signifikant erhöhten Überlebenszeiten aufgrund einer Chemotherapie beschrieben werden [48;50;113;127]. Schließlich sprechen sich einige Autoren sogar gegen den Einsatz der Chemotherapie auch bei malignen Gliomen aus [43], andere plädieren für neue Therapieansätze, z.B. auf molekulargenetischer Ebene [65]. Das zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuelle Vorgehen ist im folgenden skizziert:

Anaplastische Astrozytome werden meist durch Biopsie oder Resektion und nachfolgende Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion behandelt. Die Hypothese, dass zusätzliche Chemotherapie in der Primärtherapie das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben verbessert, wurde für die PCV-Therapie in einer aktuellen Studie der Radiation Therapy Oncology Group bei anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen nicht bestätigt [22]. Besser definiert ist die Wirkung der Chemotherapie bei Rezidiv oder Progression. In einer Metaanalyse verschiedener Therapiestrategien lagen das mediane progressionsfreie Intervall bei 13 Wochen, die Progressionsfreiheit nach 6 Monaten bei 31% und das mediane Überleben bei 47 Wochen [129]. Mit TMZ wurde in einer einarmigen Phase-II-Studie ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 46% erreicht [132]. Die Neuro Oncology Working Group 2004 -Studie (NOA-04), die anaplastische Oligodendrogliome, Oligoastrozytome und Astrozytome einschließt, untersucht die Frage, ob Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit TMZ vor Strahlentherapie ebenso wirksam und langfristig besser verträglich ist als die traditionelle Abfolge der Chemotherapie nach Strahlentherapie.

Die Standardtherapie des Glioblastoms ist die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion. Obwohl der Wert des radikalen operativen Vorgehens umstritten bleibt und gegenwärtig nicht durch prospektive randomisierte Studien gegenüber der Biopsie gesichert ist [73], wird in der Regel eine makroskopisch weitgehend komplette Tumoresektion angestrebt. Der Stellenwert der Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms ist umstritten. Metaanalysen zeigen einen geringen Effekt der

Nitrosoharnstoffhaltigen Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie über alle Alters- und Prognosegruppen, der sich als Gewinn an medianer Überlebenszeit der kombiniert behandelten Patienten gegenüber alleiniger Strahlentherapie von 2-3 Monaten zeigt [105]. Die EORTC hat untersucht, ob die kombinierte Primärtherapie aus Strahlentherapie und TMZ der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. TMZ wurde kontinuierlich in niedriger Dosis (75 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (D)) während der Strahlentherapie und in bis zu 6 adjuvanten Blöcken (150-200 mg/m<sup>2</sup>, D 1-5, x 28 Tage) nach der Strahlentherapie verabreicht [4]. Es wurden 573 Patienten im Alter von 18-70 Jahren aus 85 Zentren randomisiert. Die Strahlentherapie wurde bei 93% der Patienten wie geplant durchgeführt. Die zur Strahlentherapie parallele Chemotherapie konnte bei 76% der Patienten protokollgemäß erfolgen. Bei 36% der Patienten wurden alle 6 Blöcke der adjuvanten Chemotherapie verabreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5 Monaten ohne und bei 7,2 Monaten mit TMZ-Chemotherapie (p<0,001). Das mediane Überleben lag bei 12,1 Monaten ohne und bei 14,6 Monaten mit TMZ-Chemotherapie (p<0,001). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 10% ohne und bei 26% mit TMZ-Chemotherapie (p<0,001) [109]. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte sich das kombinierte Radiochemotherapieprotokoll der EORTC-Studie 26981 als neuer Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms etablieren [4]. In einer multivariaten Analyse von Faktoren, die das Überleben von Patienten mit Glioblastom beeinflussen, sind neben Alter zudem eine Resektion gegenüber einer Biopsie, der Mini Mental Status, nicht jedoch hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität prognostisch relevant [46;109]. Die NOA-01-Studie, welche die Kombination von Nimustin (ACNU) und Teniposid (VM26) mit der Kombination aus ACNU und Cytarabin jeweils nach konventioneller Strahlentherapie untersuchte, führte zwar zu einer im Vergleich zu historischen Kontrollen sehr guten medianen Überlebenszeit von 16 Monaten für Patienten mit Glioblastom, definiert wegen des Fehlens eines Kontrollarms mit alleiniger Strahlentherapie aber keine Wirkung der Chemotherapie (NOA-03). Außerhalb von Studien sollte die primäre Radiochemotherapie vor allem jüngeren Patienten (< 65 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Score > 60%) angeboten werden. Im Rezidiv zeigte

ein wöchentlich alternierendes Schema („one week on/one week off“) mit einer Rate progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten von fast 50% in einer Pilotstudie ein sehr vielversprechendes Ergebnis ohne gegenüber dem zugelassenen Standardschema erhöhter Toxizität [128].

Ein großes Problem der Chemotherapie sind die unerwünschten Wirkungen (UWI). Neben der Knochenmarkssuppression zählen Hautveränderungen, Übelkeit und Erbrechen, Polyneuropathie und Lungenfibrose zu den häufigsten Begleiterscheinungen [44;65;127]. Sie führen in vielen Fällen zum Therapieabbruch, neuere Präparate wie TMZ scheinen aber besser vertragen zu werden [23;131].

Gerade beim Glioblastom erfordert die Therapieplanung viel Erfahrung und eine sorgfältige Absprache mit den Angehörigen, um die Lebensqualität der ohnehin kurzen Überlebenszeit nicht noch zusätzlich durch UWI einer Chemotherapie einzuschränken. Dies gilt gerade für ältere Patienten (über 65 Jahre), deren Prognose im Vergleich zu jüngeren Patienten noch schlechter ist [64;82;83]. So wird z.B. in unserer Klinik eine Chemotherapie bei Glioblastom-Patienten über 65 Jahren nur in Rezidivsituation nach Strahlentherapie eingesetzt; dabei sollte sich der Patient in gutem körperlichen und geistigen Zustand (Karnofsky-Index > 70) befinden. Letztendlich bleibt dies eine individuelle Entscheidung, neuere und besser verträgliche Chemotherapeutika (CTD) wie TMZ können die Lebensqualität des Patienten durchaus signifikant erhöhen [83].

## **1.5 Antikonvulsive Therapie**

Neben der Therapie des vasogenen Hirnödems spielt die antiepileptische Therapie eine wichtige Rolle in der symptomatischen Behandlung von Gliompatienten [126]. Obwohl zahlreiche antikonvulsive Präparate zur Verfügung stehen, hat sich noch keine optimale Therapie für tumorassoziierte Anfälle herauskristallisiert [96;121]. Klassische Antikonvulsiva (antiepileptic drugs, AED) wie Valproat (VPA), Phenytoin (PHE) und Carbamazepin (CBZ) zeigen zwar eine gute Wirksamkeit gegenüber generalisierten, fokalen und komplex fokalen An-



fällen [69-71], haben aber eine Vielzahl von UWI wie Knochenmarkssuppression, Leberfunktionsstörungen und Hautveränderungen (vom harmlosen Ausschlag bis zum lebensbedrohlichen Stevens-Johnson-Syndrom) [14;25;67;72;74]. Bei tumorassoziierten Anfällen scheinen UWI noch öfter bzw. stärker ausgeprägt vorzukommen [41]. Für VPA wurde sogar eine erhöhte Blutungskomplikationen bei Operationen vermutet, was in Studienergebnissen allerdings nicht bestätigt werden konnte [2;3].

Ein weiteres Problem der antiepileptischen Therapie sind Wechselwirkungen: Sie können sowohl bei einer Kombination zweier AED, als auch bei einer gleichzeitigen Gabe von CTD auftreten [9;60;87;88;93;119;120]. Da viele AED und CTD gemeinsam über hepatische Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme abgebaut werden, können sie sich gegenseitig beeinflussen [41;96]. Das wichtigste Isoenzym hierbei ist CYP3A4, über das 50% aller Medikamente abgebaut werden [119;120].

Zum einen können enzyminduzierende Antiepileptika (EIAED) zu einem verstärkten Abbau von Medikamenten führen, welche ebenfalls über das CYP-System metabolisiert werden. Dies kann neben Kontrazeptiva oder Antidepressiva natürlich auch CTD betreffen [87;119;120]. AED mit hoher enzyminduzierender Potenz wie CBZ, PHE oder auch Phenobarbital können so die Wirksamkeit von gleichzeitig verabreichten CTD erheblich herabsetzen, weshalb deren Dosis erhöht werden muss. Dieser Effekt wird für mehrere CTD beschrieben: Alkylantien, Taxane und Topoisomeraseinhibitoren sind z.B. davon betroffen. Bei der Behandlung mit Vincristin (Vincaalkaloide) wurde unter begleitender antiepileptischer Therapie beobachtet, dass die Clearance um 63% erhöht war während sich die Dosispersistenz um 43% verringerte. In diesem Fall erhielten die Patienten PHE, CBZ oder Phenobarbital als Anfallsprophylaxe, allesamt EIAED [122]. Bei CTD aus der Gruppe der Taxane wie Paclitaxel wird berichtet, dass die Dosis um 50% erhöht werden musste, um die aufgrund gleichzeitig verabreichter EIAED verstärkte hepatische Clearance auszugleichen [36]. [21] Auch die Dosis von Topotecan und 9-Aminocamptothecin (9-AC) musste gesteigert werden, wenn parallel EIAED verabreicht wurden [45;133]. Ähnliches wird von

weiteren CTD wie Carmustin (BCNU), Tamoxifen, Methotrexat u.a. berichtet [60;68;87;93]. Dieses Problem tritt aber auch bei Chemotherapien anderer Erkrankungen, wie z.B. der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) bei Kindern auf [94]. Natürlich können umgekehrt auch AED aufgrund enzyminduzierender CTD an Wirksamkeit einbüßen [78;98].

Zum anderen können enzymhemmende Antiepileptika (EHAED) wie VPA Stoffwechselprozesse im CYP-System (in diesem Fall vornehmlich des Isoenzym CYP2C9) behindern und somit zu erhöhten Konzentrationen parallel gegebener Medikamente führen. Dies spiegelt sich dann in einer gesteigerten Toxizität des jeweiligen Begleitpräparates wider [87;119;120]. Dieses Phänomen wurde z.B. bei Etoposiden und Nitrosoharnstoffen beobachtet: Eine Behandlung mit Fotemustine, Cisplatin und Etoposid und kombinierter Gabe von VPA als Anfallsprophylaxe führte zu einer dreifach erhöhten Knochenmarkstoxizität im Vergleich zu anderen AED [10].

Inzwischen bieten sich neuere AED wie Lamotrigen, Gabapentin, Felbamat oder Levetiracetam als Alternative an. Bei ähnlich guter Wirksamkeit zeichnen sie sich durch geringere Neben- und Wechselwirkungen aus [15;16;47;89;119;120]. Allerdings sind die Studien hierzu noch nicht ausreichend [26].

Es stellt sich die Frage, ob diese symptomatischen Anfälle überhaupt medikamentös behandelt werden sollen. Bei vielen Patienten wird aufgrund der Anfälle der Tumor diagnostiziert und anschließend reseziert, falls er an einer den Neurochirurgen zugänglichen Stelle liegt. Mit dieser ohnehin notwendigen Operation ist oftmals auch die Ursache für die Anfälle beseitigt [20;32]. Ergänzend zur Operation bieten moderne Verfahren wie die interstitielle Strahlentherapie eine weitere Möglichkeit, die Anfallsinzidenz zu reduzieren [123].

Trotzdem möchten viele Autoren nicht auf eine medikamentöse Anfallsprophylaxe verzichten. Sie empfehlen, die Patienten zumindest während der perioperativen Phase (d.h. Operations-Termin einschließlich der nächsten sieben Tage) antikonvulsiv einzustellen [40;51;111]. Patienten mit präoperativen Anfällen

wird geraten, die AED-Therapie auch nach der Operation fortzuführen. Schließlich erleiden gerade diese Patienten oft rezidivierende Anfälle, die eine medikamentöse Prophylaxe unumgänglich machen [8;41;74;85]. Doch auch Patienten, die AED einnehmen, bleiben nicht immer anfallsfrei. Die Gründe für rezidivierende, therapierefraktäre Anfälle sind neben fortschreitendem Tumorwachstum auch zu niedrige Serumspiegel des antikonvulsiven Präparates [41;74;110]. Regelmäßige Kontrollen des Serumspiegels sind bei der antiepileptischen Therapie also von großer Bedeutung. Eine andere Erklärung für therapierefraktäre Anfälle ist die zu geringe Konzentration des AED, die in der epileptogenen Region des Gehirns erreicht wird [77]. Die oben angesprochenen Wechselwirkungen dürfen auch hier nicht außer Acht gelassen werden. Nicht nur ein bestimmtes CTD, auch die gleichzeitige Gabe von Dexamethason, welches regelmäßig zur Therapie des Tumorödems eingesetzt wird, kann die Konzentration eines AED erheblich abschwächen [55]. Bei Patienten ohne präoperative Anfälle ist sich die Mehrheit der Autoren inzwischen allerdings einig, auf eine längerfristige medikamentöse Prophylaxe verzichten zu können [38;39;41;42;67;85;120]. In verschiedenen Studien konnten keine auffälligen Unterschiede bezüglich der Anfallsinzidenz zwischen Patienten mit oder ohne antikonvulsiver Medikation festgestellt werden, das erhöhte Risiko von Neben- und Wechselwirkungen wurde nicht durch einen pharmakotherapeutischen Erfolg gerechtfertigt [38;39;42]. Einige Autoren raten sogar von einer perioperativen Anfallsprophylaxe ab, zumindest was PHE betrifft: Trotz adäquater Serumspiegel konnte kein wirkungsvoller Schutz vor Anfällen erzielt werden [29].

## **1.6 Ziele der Studie**

Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und die beeinflussenden Faktoren von epileptischen Anfällen bei Gliompatienten des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) zu beschreiben.

Zum einen sollte erfasst werden, wie viele Patienten Anfälle als Frühsymptom zeigten, zum anderen, wie viele Patienten im Krankheitsverlauf nach der Operation weitere (rezidivierende Anfälle) bzw. erstmalige Anfälle (Anfälle als Spätsymptom) erlitten.

Dabei sollten die verschiedenen Histologien, WHO-Grade und Lokalisationen der Tumoren berücksichtigt werden.

Außerdem war für uns von Interesse, ob präoperative Anfälle ein prädisponierender Faktor für postoperative Anfälle sind.

Zusätzlich wurde die bildgebende Diagnostik (CT, MRT) der einzelnen Tumoren ausgewertet. Es sollte geklärt werden, welche Gliome Kontrastmittel aufnehmen und ob dabei ein Zusammenhang mit den Anfällen besteht.

Auch andere, unabhängige Einflüsse wie das Alter und Geschlecht der Patienten wurden in Betracht gezogen.

Neben der Anzahl der Anfälle wurde auch die Art der Anfälle beschrieben. Dabei sollten eventuelle Zusammenhänge zwischen Tumor-Histologie bzw. Tumor-Lage und Art des Anfalls dargestellt werden.

Es wurde zwischen den Anfallstypen einfach fokal, komplex fokal und generalisiert unterschieden.

Ebenso sollte die Frequenz der Anfälle im Krankheitsverlauf ermittelt werden (sie wurde in Anfälle pro Jahr gemessen).

Ein weiteres Ziel war, die antiepileptische Therapie zu untersuchen. Dabei sollte die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der verschiedenen AED verglichen werden. Ferner sollten auch eventuelle Interaktionen zwischen Chemotherapie und antiepileptischer Behandlung festgehalten werden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenpopulation**

In diese Studie wurden alle Patienten mit Hirntumoren aufgenommen, die zwischen dem 01.01.2000 und 31.01.2001 in der Abteilung Allgemeine Neurologie bzw. Neurochirurgie des UKT behandelt wurden.

Von diesen 168 Hirntumorpatienten wurden 107 Gliom-Patienten retrospektiv beobachtet.

Patienten mit anderen Hirntumoren wie z.B. Meningeomen, Lymphomen oder Metastasen wurden in der Studie nicht analysiert.

Die Durchsicht der neurologischen Datenbank ergab, dass dieses Patientenkollektiv in einem Zeitraum von März 1979 bis Juli 2003 behandelt wurde.

Die betreffenden Krankenakten mit den darin enthaltenen Arztbriefen wurden katamnestisch ausgewertet.

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte in einer anonymisierten Datenbank mit Hilfe von Excel-Tabellen, in welche die Patientendaten in chronologischer Reihenfolge aufgenommen wurden. In der einen Tabelle wurde die antikonvulsive Therapie, in der anderen die Anti-Tumor-Therapie beobachtet, jeweils im Krankheitsverlauf des entsprechenden Patienten.

Für beide Tabellen galten die gleichen Stammdaten, bestehend aus Geburtsdatum, Geschlecht, der Tumor-Histologie –und Lokalisation mit WHO-Grad, der Bildgebung (CT und /oder MRT, mit oder ohne Kontrastmittelaufnahme) sowie der präoperativen Inzidenz von epileptischen Anfällen.

Die histopathologische Einordnung der Tumore erfolgte gemäß den Kriterien der WHO [53;54].

Das Alter der jeweiligen Patienten bezog sich auf den Zeitpunkt der ersten Operation.

Gemeinsamer Startpunkt beider Tabellen war das Datum der ersten Operation, dieses Datum wurde von uns als Behandlungsbeginn gewertet.

Konnte das Operations-Datum anhand der Patientenakte nicht auf den Tag genau bestimmt werden, wurde jeweils der 15. Tag des entsprechenden Monats angenommen. Neben Operations-Datum notierten wir auch das Operations-Ergebnis, entweder Komplettresektion, Teilresektion oder Biopsie.

Im Anschluss wurde der weitere Therapieverlauf des Patienten aufgezeichnet. Die Beobachtung endete mit dem Tod des Patienten bzw. mit dem letzten datierten Eintrag der Patientenakte.

## **2.2 Tumortherapie**

In der Tabelle für die Tumor-Therapie wurden alle Primär-Behandlungen festgehalten, die der ersten Operation folgten. Diese Behandlungen bestanden entweder aus Bestrahlungen, Chemotherapien oder eventuell weiteren Operationen.

Für jede Strahlentherapie wurde die Zielvolumendosis in Gray sowie die Fraktionierung erfasst.

Bei einer Chemotherapie interessierte uns neben dem bzw. den Präparaten auch die Dosierung und die Anzahl der verabreichten Zyklen.

Die Dauer der jeweiligen Therapie wurde über das Start -und Enddatum der Behandlung ermittelt. War das genaue Datum nicht in der Akte vermerkt, einigten wir uns wiederum auf den 15. des Monats. Außerdem wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Therapie beobachtet. Das Behandlungsergebnis wurde für Strahlen –und Chemotherapie nach den Kriterien von MacDonald et al. (Complete Response, Partial Response, Stable Disease, Progressive Disease) bewertet [66], allerdings war dies nicht aus allen Akten retrospektiv zu eruieren.

Als Rezidiv wurde eine Progression im bildgebenden Befund bezeichnet (CT, MRT, eventuell mit Kontrastmittel-Aufnahme), auch hier wurde das Datum notiert. Wir richteten uns dabei nach den neuroradiologischen Befunden, die in den Akten bzw. Arztbriefen vorlagen.

Die Verträglichkeit wurde anhand von Laborwerten und aufgelisteten UWI überprüft: Während der Behandlung aufgetretene Veränderungen der Leber –bzw. Blutwerte wurden festgehalten und interpretiert. Wir einigten uns bei den Leberwerten auf die g-Glutamyl-Transferase (gGT), die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und die Alkalische Phosphatase (AP), bei den Blutwerten auf die Leukozyten, Thrombozyten und das Hämoglobin (Hb). Was die Leberwerte betrifft wurden Laborwerte über der Norm als leichte, doppelt über der Norm als schwere und dreifach über der Norm als sehr schwere UWI interpretiert. Folgende Normwerte des UKT-Labors wurden für die entsprechenden Enzymaktivitäten benutzt: gGT: männlich (m)<30U/L, weiblich (w)<20U/L, GOT: m<20U/L, w<15U/L, AP: <190U/L.

Für die Blutwerte, die Leukozytenzahl, die Thrombozytenzahl und das Hämoglobin, galt folgendes: Ein Mangel an Leukozyten, eine Leukopenie, wurde als leichte UWI eingestuft, wenn die Leukozyten zwischen 3000/ $\mu$ l und 1500/ $\mu$ l lagen. Als schwere UWI wurde eine Leukopenie zwischen 1500/ $\mu$ l und 1000/ $\mu$ l bezeichnet. Leukopenien mit weniger als 1000/ $\mu$ l galten als sehr schwere UWI. Entsprechend galten Thrombozytenzahlen zwischen 100000/ $\mu$ l und 50000/ $\mu$ l als leichte UWI. Als schwere UWI wurde eine Thrombopenie zwischen 50000/ $\mu$ l und 25000/ $\mu$ l bezeichnet. Eine Thrombopenie mit weniger als 25000/ $\mu$ l Thrombozyten wurde als sehr schwere UWI eingestuft. Als sehr schwere UWI wurde auch ein Abfall des Hb-Wertes unter 6g/dl bezeichnet. Hb-Werte zwischen 6g/dl und 8g/dl galten als schwere UWI, während Hb-Werte zwischen 8g/dl und 10g/dl als leichte UWI eingestuft wurden.

Es wurde jeweils der Extremwert im Behandlungszeitraum herausgesucht.

Ferner wurden weitere häufige UWI wie z.B. Hautausschlag, schwere Übelkeit und Erbrechen oder tiefe Beinvenenthrombose in die Tabelle aufgenommen. Schließlich wurden alle UWI, die während der Therapie aufgetreten waren, zusammenfassend bewertet: Musste die Therapie aufgrund der UWI abgebrochen werden, wurden sie als schwer bezeichnet („UWI °2“). Als leichte UWI wurden sie eingestuft, wenn die Therapie fortgesetzt werden konnte („UWI °1“). Traten keine UWI auf, wurde dies ebenfalls notiert (keine UWI, „UWI= °0“). Es ist aller-

dings möglich, dass nicht alle UWI festgehalten wurden, da diese mit unterschiedlicher Sorgfalt in den Akten dokumentiert waren. Folgten weitere Tumor-Therapien wurden diese dementsprechend retrospektiv beobachtet.

### **2.3 Antiepileptische Therapie**

In der zweiten Tabelle wurde der Verlauf der antikonvulsiven Behandlung beobachtet. Startpunkt war ebenfalls das Datum der ersten Operation. Neben dem antiepileptischen Präparat interessierte uns wiederum die Dosierung und Dauer der Behandlung. Auch hier wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des jeweiligen Präparates untersucht. Die UWI wurden wie in der ersten Tabelle ausgewertet, ein Therapieerfolg spiegelte sich in einem reduzierten Auftreten der Anfälle bzw. in Anfallsfreiheit wider. Es wurde zudem analysiert, ob die Patienten perioperativ (d.h. bis zu sieben Tage nach Operation) und postoperativ Anfälle erlitten. Die Frequenz stellten wir als Anfälle pro Jahr dar, um Patienten mit unterschiedlich langer Beobachtungsdauer besser vergleichen zu können (natürlich entstanden so nur gerundete und keine exakten Zahlen.). Die Art der Anfälle wurde ebenfalls bestimmt. Wir unterschieden dabei die drei Anfallstypen generalisiert, einfach fokal und komplex fokal oder eine Kombination dieser drei Typen. Außerdem wurden bei jedem antiepileptischen Präparat die Serumspiegel verglichen, falls sie in den Akten vermerkt waren. Sie wurden mit innerhalb, unterhalb oder oberhalb des normalen Spiegels bewertet. Dabei wurden folgende Norm-Serumspiegel zum Vergleich herangezogen: CBZ: 4-8mg/L, PHE: 5-20 mg/L, VPA: 50-100mg/L, Lamotrigen: 0,5-4,5mg/L, Primidon: 5-10mg/L. Wir orientierten uns bei diesen Werten am Labor des UKT.

Um Interaktionen zwischen CTD und AED zu beschreiben, wurden nur Patienten ausgewertet, die während ihrer Chemotherapie auch antikonvulsiv behandelt wurden. Wir konzentrierten uns dabei auf den Zeitraum direkt nach der ersten Operation, um eine möglichst große vergleichbare Gruppe untersuchen zu können. Mitglieder dieser Gruppe mussten eine Chemotherapie erhalten haben und zusätzlich innerhalb dieses Zeitraumes mit einem AED behandelt worden sein. Bei ihnen wurde untersucht, welche UWI besonders häufig auftraten.



Leider gab es keine ausreichend große Vergleichsgruppe ohne antikonvulsive Behandlung.

## **2.4 Statistische Methoden**

Die so erhobenen Daten wurden im Institut für Medizinische Informationsverarbeitung (IMI) des UKT mit Hilfe der Statistik-Software JMP Version 4.05 statistisch ausgewertet. JMP ist eine Software des SAS-Institutes, Cary, NC (USA). Die Zwei-Gruppenvergleiche für dichotome Merkmale wurden mit dem Fishers Exact Test durchgeführt. Bei mehr als zwei Merkmalsausprägungen kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Besonders kleine Fallgruppen wurden hier entweder von der Rechnung ausgeschlossen, oder zu größeren Gruppen zusammengefasst. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte anhand des p-Wertes, der zweiseitig ermittelt wurde. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch auffällig bewertet. Die einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen beschrieben.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Population**

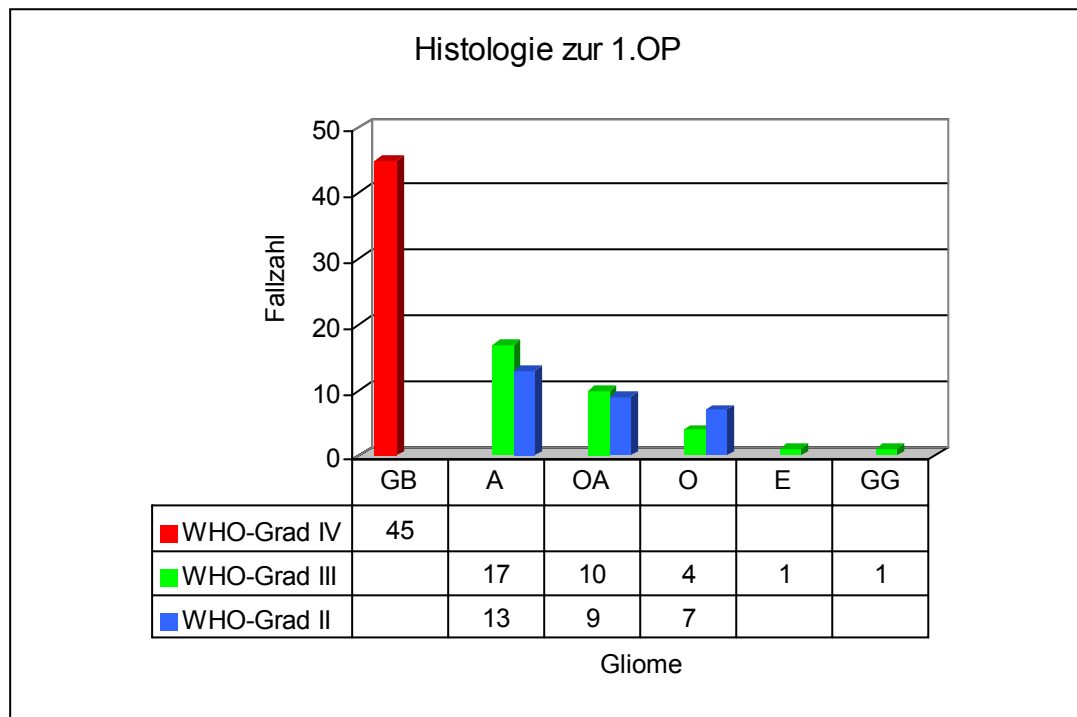
Aus einem Patientengut von 168 Hirntumorpatienten des UKT wurden 107 Patienten mit Gliomen retrospektiv analysiert, die in einem Zeitraum von März 1979 bis Juli 2003 in der Abteilung Allgemeine Neurologie des Zentrums für Neurologie behandelt wurden. Das Alter der Patienten reichte von 18 bis 75 Jahren, bezogen auf den Zeitpunkt der ersten Operation. Der Alters-Median lag bei 45 Jahren. Für die Auswertung wurden zwei Gruppen gebildet, die erste mit Patienten im Alter von 45 Jahren oder jünger, die zweite mit Patienten über 45 Jahren. Jede Gruppe bestand aus 53 Personen, bei einem Patient war kein Operationsdatum dokumentiert, er schied deshalb aus. Insgesamt waren Männer mit 74 Fällen (69%) deutlich häufiger vertreten als Frauen (33 Fälle, 31%).

### **3.2 Histologie**

Die Histologie der Gliome verteilte sich bei Erstdiagnose (entsprechend der ersten Operation) folgendermaßen: Den größten Anteil machte das Glioblastom aus, es wurde bei 42% (45/107) der Patienten diagnostiziert. Das zweithäufigste Gliom in der vorliegenden Studie war das Astrozytom (30/107, 28%): Anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III, 17/107, 16%) waren dabei zahlreicher vertreten als diffuse Astrozytome (WHO-Grad II, 13/107, 12%). Mit der gleichen Häufigkeit traten Gliome mit oligodendroglialer Komponente auf, Oligoastrozytome (19/107, 18%) kamen dabei öfter vor als Oligodendrogliome (11/107, 10%). Unter den Oligoastrozytomen gab es zehn WHO-Grad III (10/107, 9%) und neun WHO-Grad II Tumoren (9/107, 8%). Bei den Oligodendrogliomen gehörten vier Tumoren zum WHO-Grad III (4/107, 4%) und sieben zum WHO-Grad II (7/107, 7%). Mit nur einem Fall spielten das Ependymom (WHO-Grad III, 1/107, 1%) und das Gangliogliom (WHO-Grad unbekannt, 1/107, 1%) in dieser Studie eine untergeordnete Rolle. Im folgenden Schaubild sind die Fallzah-

len der Tumor-Histologien sowie die Verteilung des WHO-Grades innerhalb jeder Histologie dargestellt:

Abbildung 1



OP= Operation, GB= Glioblastom (n=45 WHO-Grad IV), A= Astrozytom (n=17 WHO-Grad III, n=13 WHO-Grad II), OA= Oligoastrozytom (n=10 WHO-Grad III, n=9 WHO-Grad II), O= Oligodendrogliom (n=4 WHO-Grad III, n=7 WHO-Grad II), E= Ependymom (WHO-Grad III), GG= Gangliogliom (WHO-Grad unbekannt).

### 3.2.1 Histologie und Alter

Statistisch auffällig (p-Wert <0,0001) war die Verteilung zwischen der Tumor-Histologie und dem Alter der Patienten. Es zeigte sich, dass Gliome oligodendroglialen Ursprungs häufiger bei jüngeren Patienten zu finden sind, bei Glioblastomen verhält es sich umgekehrt. Dementsprechend traten in einer Gruppe von 104 Patienten 77,3% der Glioblastome bei den über 45-jährigen auf, 81,8% der Oligodendrogliome fanden sich in der jüngeren Patientengruppe. Von 30 Patienten mit einem Astrozytom waren 19 (63,3%) 45 Jahre alt oder jünger, elf Patienten waren älter als 45 Jahre (36,7%). Die zwei histologischen Einzelfälle Ependymom und Gangliogliom sowie ein Fehlwert wurden von dieser Rechnung ausgeschlossen (vgl. Anhang Abbildung (Abb.) 1).

### 3.2.2 Histologie und Kontrastmittelaufnahme

Zwischen Histologie und Kontrastmittelaufnahme konnten Auffälligkeiten festgestellt werden, die aber keine statistische Signifikanz erreichten. Bei 78 Patienten war in den Akten dokumentiert, ob in der Bildgebung eine Kontrastmittelanreicherung festgestellt wurde oder nicht. Es zeigte sich bei 97% der Glioblastompatienten eine Kontrastmittelaufnahme im CT oder MRT, nur bei einem Glioblastompatient konnte kein Kontrastmittel nachgewiesen werden (n=36 mit, n=1 ohne Kontrastmittelaufnahme). Bei den anderen Patienten mit astrozytären Tumoren reicherten 71% (15/21) Kontrastmittel an, bei Patienten mit oligodendroglialen Tumoren waren es insgesamt 70% (14/20): Im einzelnen waren dies vier von fünf Patienten mit Oligodendrogliom und zehn von 15 Patienten mit Oligoastrozytom. Aufgrund der kleinen Fallzahl mussten für diese statistische Auswertung Gruppen gebildet werden: Glioblastome und Astrozytome sowie Oligodendrogliome und Oligoastrozytome wurden zusammengelegt. Ein statistisch auffälliges Ergebnis ließ sich so nicht ermitteln, der p-Wert lag hier bei 0,0844 (vgl. Anhang Abb. 2). Die folgende Tabelle ermöglicht eine Übersicht unserer Ergebnisse.

Tabelle 2: Histologie und Kontrastmittelaufnahme

	GB	A	OA	O
Kontrastmittelaufnahme	97% (36/37)	71% (15/21)	67% (10/15)	80% (4/5)

GB= Glioblastom (WHO-Grad IV), A= Astrozytom (WHO-Grad II und III), OA= Oligoastrozytom (WHO-Grad II und III), O= Oligodendrogliom (WHO-Grad II und III).

### 3.3 WHO-Grad

Beim Merkmal „WHO-Grad“ wurden ebenfalls Gruppen gebildet. Es fiel auf, dass die Verteilung in unserem Patientenkollektiv deutlich zu Gunsten der hochgradigen Tumore gewichtet war. So befanden sich 29 Patienten (29/105, 28%) in der Gruppe der niedriggradigen (WHO-Grad II) und 76 (76/105, 72%) in der Gruppe der hochgradigen Gliome (WHO-Grad III und IV). WHO-Grad I Tumoren (wie z.B. das pilozytische Astrozytom) traten bei den untersuchten Patienten nicht auf. Bei zwei Patienten war der WHO-Grad nicht bekannt.

### **3.3.1 WHO-Grad und Alter**

Um die Beziehung zwischen WHO-Grad und Patientenalter zu untersuchen, analysierten wir 105 Fälle (zwei Fehlwerte). Es zeigte sich, dass hohes Alter positiv mit hochgradigen Tumoren korreliert, 88,7% (47/53) der über 45-jährigen hatten Grad III bzw. Grad IV-Tumore. Im Vergleich dazu war das Verhältnis von niedriggradigen zu hochgradigen Tumoren in der jüngeren Patientengruppe deutlich ausgeglichener: 44,2% (23/52) hatten Grad II-Tumore, 55,8% (29/52) hatten Grad III bzw. Grad IV-Tumore. Von insgesamt 76 Patienten mit einem Gliom vom WHO-Grad III oder IV waren 47 (61,8%) über 45 Jahre alt, 38,2% (29/76) waren 45 Jahre oder jünger. Von den 29 Patienten mit einem Gliom vom WHO-Grad II stammten hingegen 23 (79,3%) aus der jüngeren Patientengruppe, nur sechs Patienten (6/29, 20,7%) waren älter als 45 Jahre. Der p-Wert lag bei 0,0002 (vgl. Anhang Abb.3).

### **3.3.2 WHO-Grad und Kontrastmittelaufnahme**

Statistisch auffällig (p-Wert= 0,0056) war auch die Korrelation zwischen Tumor-Grad und Kontrastmittelaufnahme (vgl. Anhang Abb.4). Bei 78 Patienten war bekannt, ob eine Kontrastmittelaufnahme im CT oder MRT vorlag oder nicht, bei den restlichen (n=27) fehlte diese Information. Innerhalb dieser Gruppe kam es bei den hochgradigen Gliomen in 90,2% der Fälle zur Aufnahme von Kontrastmittel (n=55 mit, n=6 ohne Kontrastmittelaufnahme), bei den Grad II-Tumoren waren es 58,8% (10/17). Um diesen Sachverhalt innerhalb einer Gliom-Histologie darzustellen, untersuchten wir 21 Astrozytom-Patienten. Allerdings konnten innerhalb dieser Gruppe keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse ermittelt werden (p-Wert=0,1196). Wenn es sich um ein Grad III-Astrozytom handelte, kam es in 85,7% der Fälle (12 von 14) zur Kontrastmittelaufnahme, von den sieben Grad II-Astrozytomen reicherten drei (3/7, 42,9%) Kontrastmittel an (vgl. Anhang Abb.5). In der unten aufgeführten Tabelle sind unsere Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 3: WHO-Grad und Kontrastmittelaufnahme

	WHO-Grad II Gliome	WHO-Grad III und IV Gliome	AD	AA
Kontrastmittelaufnahme	59% (10/17)	90% (55/61)	43% (3/7)	86% (12/14)

AD= differenziertes Astrozytom (WHO-Grad II), AA= anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)

### 3.4 Faktoren für präoperative Anfälle

Für die folgenden Ergebnisse wurden zunächst wieder alle Patienten (n=107) betrachtet, lediglich ein Patient ohne erste Operation schied jeweils aus. Bei weiteren sechs Patienten fehlte die Information, ob sie bereits vor ihrer ersten Tumor-Operation mit einem epileptischen Anfall symptomatisch geworden waren. Es waren also genau 100 Gliom-Patienten, von denen 68% präoperative Anfälle erlitten hatten, bei den übrigen 32% waren keine Anfälle beobachtet worden. Innerhalb dieser Patientengruppe wurde nach eventuellen Faktoren für das Auftreten der Anfälle geforscht. Niedriggradige und oligodendrogliale Gliome waren mit einem deutlich erhöhten Risiko für Anfälle assoziiert, dies traf auch für rechtsseitige Gliome zu. Bei anderen Faktoren wurden keine statistisch auffälligen Korrelationen beobachtet. Hierzu zählte neben dem Alter und Geschlecht der Patienten auch die Kontrastmittelaufnahme des Tumors. Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten prä- und postoperativer Anfälle festgestellt werden: Patienten ohne präoperative Anfälle hatten genauso häufig postoperative Anfälle wie Patienten mit präoperativen Anfällen. Die unten aufgeführte Tabelle bietet eine Übersicht unserer Ergebnisse.

Tabelle 4: Verteilung Präoperative Anfälle

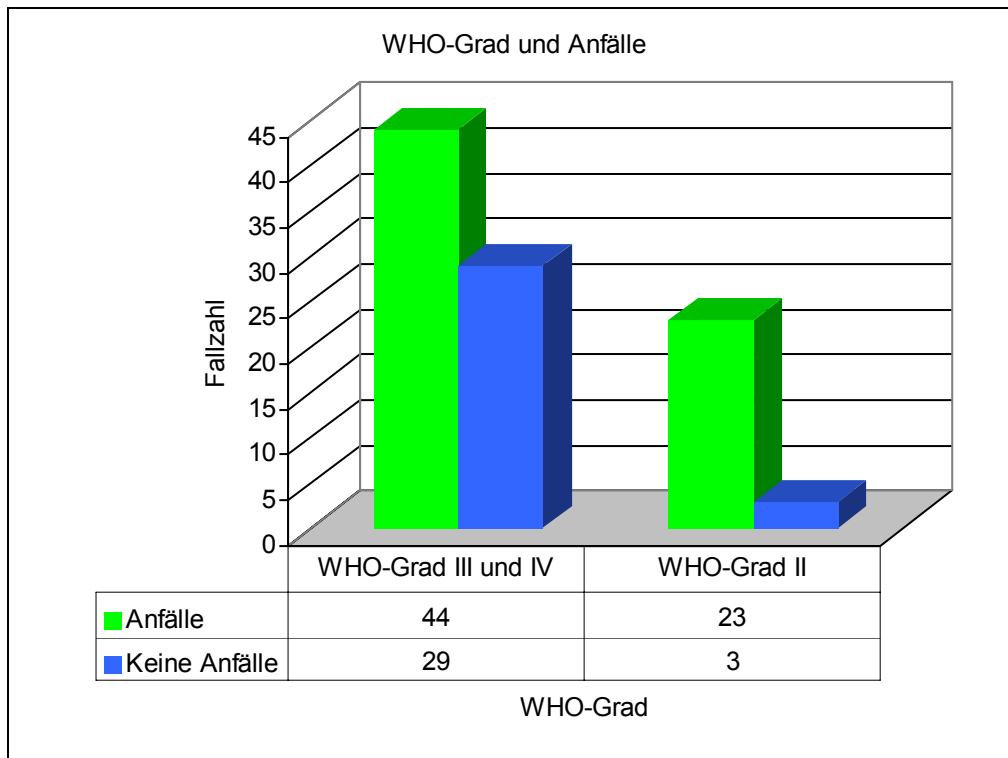
	Gesamt	GB	AD	AA	OA	O
Präoperative Anfälle	68/100 (68%)	25/41 (61%)	10/12 (83%)	7/17 (41%)	17/19 (89%)	8/9 (89%)

Gesamt= Alle Gliome des Kollektivs, auch Ependymom (n= 1) und Gangliogliom (n= 1), GB= Glioblastom (WHO-Grad IV), AD= differenziertes Astrozytom (WHO-Grad II), AA= anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III). OA= Oligoastrozytom (WHO-Grad II und III), Oligodendroglione (WHO-Grad II und III).

### 3.4.1 Anfälle und WHO-Grad

Es fiel uns auf, dass zwischen epileptischen Anfällen als Tumorsymptomatik vor der ersten Operation und dem Tumorgrad eine deutliche Beziehung bestand. Von 99 Patienten (ein Fehlwert) hatten 73 ein Gliom des WHO-Grads III oder IV, sie wurden wieder in einer Gruppe für hochgradige Gliome zusammengefasst. Die Gruppe für niedriggradige Gliome (WHO-Grad II) bestand aus 26 Patienten. Von diesen 26 Patienten hatten 23 (88,5%) präoperative Anfälle erlitten. In der Gruppe für hochgradige Gliome waren es 60,3% (44/73) der Patienten, 39,7% (29/73) hatten hingegen keine präoperativen Anfälle gezeigt. Der p-Wert betrug 0.0079 (vgl. Anhang Abb.6).

Abbildung 2



### 3.4.2 Anfälle und Histologie

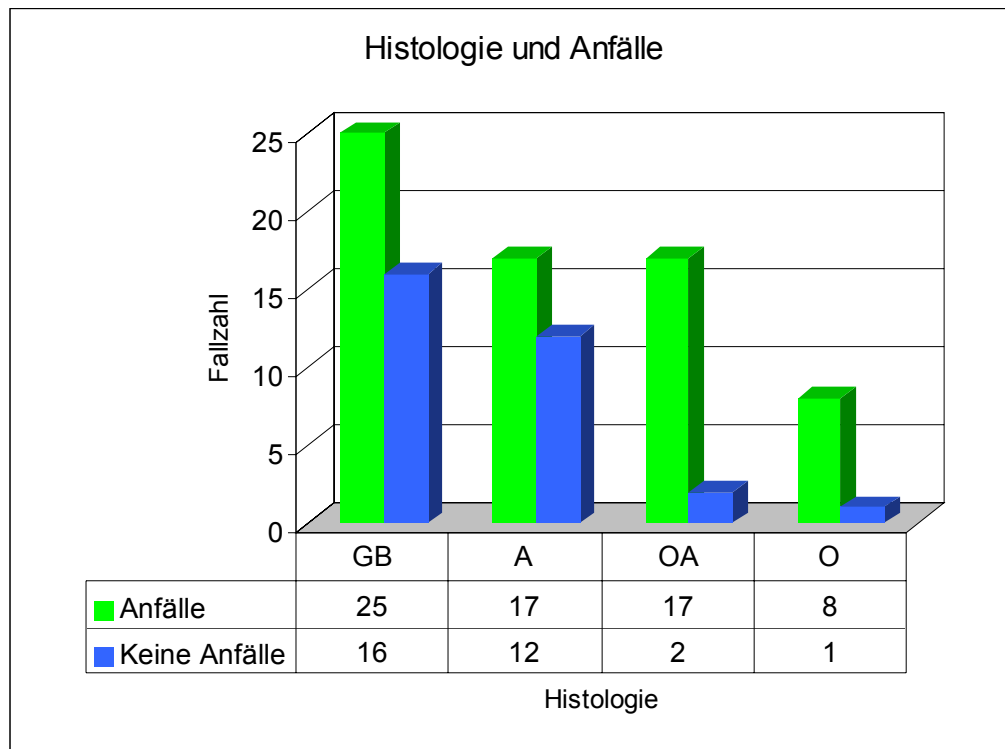
Um eventuelle Zusammenhänge zwischen der Inzidenz präoperativer Anfälle und der Tumor-Histologie aufzudecken, untersuchten wir ein Kollektiv von 98 Patienten. Die beiden histologischen Einzelfälle Ependymom und Gangliogliom waren von dieser Analyse ausgeschlossen. Es stellte sich heraus,

dass Oligodendrogliome und Oligoastrozytome bedeutend häufiger mit präoperativen Anfällen einhergehen als Glioblastome oder Astrozytome. 88,9% (8/9) der Patienten mit Oligodendrogliom bzw. 89,4% (17/19) der Patienten mit Oligoastrozytom hatten Anfälle vor der Operation, bei den Glioblastom-Patienten waren es 61% (25/41), bei den Astrozytom-Patienten waren es 59% (17/29). Der p-Wert lag bei 0,0284 (vgl. Anhang Abb.8). Indem Oligodendrogliome und Oligoastrozytome zu einer Gruppe zusammengelegt wurden, ließ sich noch deutlicher zeigen, dass Gliome mit einer oligodendroglialen Komponente mit einem erhöhten Risiko für Anfälle einhergehen (p-Wert= 0,0107, vgl. Anhang Abb.9).

Innerhalb der einzelnen Histologien sollten auch Unterschiede bezüglich des WHO-Grades dargestellt werden, was sich aber aufgrund der geringen Fallzahl als schwierig gestaltete. Am ehesten lässt sich das Ergebnis innerhalb der Astrozytom-Gruppe als auffällig bezeichnen (p-Wert= 0,0535, vgl. Anhang Abb. 7). Hier hatten 83% (10/12) der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) präoperative Anfälle, aber nur 41% (7/17) der diffusen Astrozytome (WHO-Grad III). Innerhalb der Gruppe der oligodendroglialen Gliome waren kaum Unterschiede auszumachen, allerdings waren hier die Fallzahlen zu klein, um statistische Aussagen zu treffen. Von den sieben Oligodendrogliomen des WHO-Grad II (7 Fälle) hatten fünf von fünf relevanten Patienten (5/5) präoperative Anfälle, zwei Fälle konnten wegen unvollständiger Datenlage nicht einbezogen werden. Bei den Oligodendrogliomen des WHO-Grad III hatten 75% (3/4) Anfälle, einer blieb anfallsfrei. Auch bei den Oligoastrozytomen gab es kaum Unterschiede zwischen niedrig –und hochgradigen Tumoren: Von neun Patienten mit WHO-Grad II Oligoastrozytomen zeigten acht (89%) präoperative Anfälle. Zehn Patienten hatten ein Oligoastrozytomen des WHO-Grad III , neun davon (90%) wurden mit Anfällen symptomatisch. In beiden Gruppen gab es nur einen Patienten ohne präoperative Anfälle.



Abbildung 3



GB= Glioblastom, A= Astrozytom, OA= Oligoastrozytom, O= Oligodendrogliom

### 3.4.3 Anfälle und Lateralität

Weitere statistisch relevante Auffälligkeiten wurden zwischen dem Auftreten von präoperativen Anfällen und der Tumorseite beobachtet. Hier gab es keine weiteren fehlenden Werte, die Fallzahl betrug somit n=100 Patienten. Bei den rechts gelegenen Tumoren war der Anteil von Patienten mit Anfällen höher als bei den links gelegenen. Von 48 Patienten mit einem Gliomen in der rechten Hemisphäre hatten 39 Anfälle (81,2%), bei den linksseitigen Gliomen waren es 62,8% der Patienten (27/43). Beidseitige Gliome wurden nur in 22,2% (2/9) der Fälle mit Anfällen symptomatisch. Der p-Wert lag bei 0,0017. (vgl. Anhang Abb.10).

### 3.4.4 Anfallstyp und Tumorage

Neben der Hirnhälfte interessierte uns auch die genauere Tumorlokalisation. Hier wollten wir nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Art der Anfälle untersuchen, wiederum zum Zeitpunkt der ersten Operation.

Es konnten insgesamt 100 Patienten zu dieser Analyse herangezogen werden. Aufgrund der Vielzahl verschiedener Tumorlokalisationen und dementsprechend kleinen Fallzahlen soll jedoch nicht von statistischen Auffälligkeiten gesprochen werden. Es werden hier lediglich die drei häufigsten Tumorlokalisationen beschrieben: 39 Patienten hatten einen **frontal** gelegenen Tumor, davon erlitten 24 präoperative Anfälle (61,5%), in 10 Fällen waren dies einfach fokale, in 9 Fällen generalisierte Anfälle. In drei weiteren Fällen dieser Gruppe traten einfach fokale und generalisierte Anfälle gemeinsam auf, bei einem Patient wurden komplex fokale Anfälle beobachtet. In einem Fall war die Art des Anfalls nicht dokumentiert.

Bei 16 Patienten war der Tumor **temporal** lokalisiert, bis auf eine Ausnahme waren alle mit Anfällen symptomatisch geworden (15/16, 93,8% Anfallsinzidenz). Auch hier waren generalisierte (6 Fälle) und einfach fokale Anfälle (5 Fälle) vorherrschend. Zwei weitere Patienten hatten sowohl einfach fokale als auch generalisierte Anfälle erlitten. Komplex fokale Anfälle als einzige Anfallsform traten in dieser Gruppe bei einem Patienten auf, ein anderer litt unter komplex fokalen und generalisierten Anfällen.

In der Gruppe der 13 Patienten mit **parietal** gelegenen Gliomen waren bei 9 Patienten (69,2%) präoperative Anfälle zu verzeichnen, einfach fokale (4 Fälle) und generalisierte Anfälle (3 Fälle) bestimmten ebenfalls das Bild. Daneben erlitt ein Patient einfach fokale und generalisierte Anfälle, ein weiterer einfach fokale, komplex fokale und generalisierte Anfälle. Die Tabelle im Anhang gibt eine Übersicht über alle Tumorlokalisationen und den dazugehörigen Anfallstyp (vgl. Anhang Abb.16).

#### **3.4.5 Andere Faktoren**

In vielen Studien werden präoperative Anfälle als prädisponierender Faktor für postoperative Anfälle beschrieben. Dieses Ergebnis konnte durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden, bei einem p-Wert von 0,1343 war keine statistische Auffälligkeit zu erkennen (vgl. Anhang Abb.11).

Von 53 Patienten, die mindestens ein halbes Jahr nach ihrer ersten Operation beobachtet wurden, hatten 31 Anfälle (58,5%). Bei sieben Patienten (22,6%) traten diese Anfälle erstmals auf, die anderen 24 (77,4%) hatten bereits vor der Operation Anfälle erlitten. Unter den 22 anfallsfreien Patienten hatten 12 (54,6%) vor der Operation noch Anfälle gezeigt, die übrigen zehn (45,4%) waren schon immer anfallsfrei.

Ebenso wenig konnte eine statistisch auffällige Beziehung zwischen epileptischen Anfällen und dem Alter der Patienten ausgemacht werden, der p-Wert für diese Analyse lag bei 0.3927.

Allerdings waren mehr Patienten mit Anfällen in der Gruppe der Jüngeren vertreten. In der Gruppe der Patienten über 45 Jahren hatten 63,3% (31/49) präoperative Anfälle, bei den jüngeren waren es hingegen 72,6% (37/51) (vgl. Anhang Abb.12).

Auch zwischen dem Auftreten von Anfällen und dem Geschlecht der Patienten ließen sich keine auffälligen Zusammenhänge feststellen: 67,6% (48/71) der Männer hatten präoperative Anfälle, bei den Frauen waren es 69,0% (20/29). Der p-Wert dieser Analyse betrug 1,0 (vgl. Anhang Abb.13).

Schließlich konnte keine auffällige Korrelation zwischen Anfallsinzidenz und Kontrastmittelaufnahme gefunden werden: 40 von 61 (65,6%) Patienten mit Kontrastmittel anreichernden Gliomen hatten Anfälle in ihrer Vorgeschichte dokumentiert, bei Patienten ohne Kontrastmittel aufnehmende Tumoren waren es neun von 13 (69,2%). Der p-Wert lag hier ebenfalls bei 1,0 (vgl. Anhang Abb.14).

### **3.5 Anfälle im Krankheitsverlauf**

Folgende Tabelle zeigt die Anfalls-Inzidenzen unseres Patientengutes vor und nach der Operation sowie direkt am Operationstag bzw. bis zu sieben Tage danach (perioperativ). Die Zahlen für das Auftreten von Anfällen vor einer zweiten Operation sind in einem eigenen Schaubild dargestellt.

Tabelle 5: Anfälle im Krankheitsverlauf

	Präoperativ	Postoperativ	Perioperativ
Anfalls-Inzidenz	68/100 (68%)	48/71 (68%)	7/91 (8%)

### 3.5.1 Postoperative Anfälle

Die Zahl der Patienten mit Anfällen als Frühsymptom, d.h. vor der ersten Operation, betrug 67,7% (67/99). Um damit nun die Zahl der postoperativen Anfälle zu vergleichen, wurde in der Tabelle für die antiepileptische Therapie nach dem Auftreten von Anfällen gesucht. Wir einigten uns darauf, nur Patienten in die Studie aufzunehmen, deren Beobachtungszeit mindestens ein Jahr ab dem Datum der ersten Operation betrug. Hierfür berechneten wir die zeitliche Differenz zwischen dem Ende der jeweiligen antiepileptischen Therapie und dem Operations-Datum. Für jeden Therapieabschnitt wurden Gruppen gebildet, in denen nach Patienten unterschieden wurde, die mehr oder weniger als ein Jahr Beobachtungszeit aufwiesen. Patienten, die einmal mehr als ein Jahr beobachtet wurden, schlossen wir für die weiteren Rechnungen aus, um Doppelzählungen zu vermeiden. Bei 33 Patienten war der Verlauf nicht ausreichend lange dokumentiert, vier weitere schieden aufgrund lückenhafter Daten aus. Von 107 Patienten insgesamt verblieben also 71 Patienten mit einem Jahr oder mehr Beobachtungszeitraum ab dem Datum der ersten Operation.

Von diesen 71 erlitten 48 Patienten (48/71, 67,6%) im Verlauf des Jahres postoperative Anfälle, 23 Patienten blieben anfallsfrei. Bei den 71 Patienten wurde allerdings nicht berücksichtigt, ob alle antiepileptisch behandelt wurden, hier sollte vorrangig die Zahl postoperativer Anfälle ermittelt werden. Diese Gruppe enthält also auch einzelne Fälle, die keine AED eingenommen hatten.

Anders verhält es sich mit einer kleineren Gruppe von Patienten, welche alle innerhalb des ersten Abschnittes der antiepileptischen Therapie (direkt im Anschluss an die erste Operation) beobachtet wurden. Bei ihnen ist gewährleistet, dass alle mindestens ein halbes Jahr antikonvulsiv eingestellt waren.

Von diesen 53 Patienten erlitten 31 (31/53, 58,5%) postoperative Anfälle, 22 (22/53, 41,5%) blieben anfallsfrei (vgl. Anhang, Abb.11).

### **3.5.2 Perioperative Anfälle**

In der vorliegenden Studie wurde auch analysiert, wie oft Anfälle am Operationstag bzw. noch 7 Tage danach auftraten. Dieses perioperative Auftreten von Anfällen wurde zu den drei Zeitpunkten der jeweiligen Operationen untersucht. Bei 91 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation war die Information über perioperative Anfälle vorhanden, davon hatten sieben Patienten (7/91, 7,7%) Anfälle. Sechs dieser sieben (85%) hatten bereits vor der ersten Operation Anfälle. Zum Zeitpunkt der zweiten Operation konnten 33 Patienten bezüglich dieser Frage untersucht werden (9 fehlende Werte). Bei vier dieser Patienten (4/33, 12,1%) waren perioperative Anfälle dokumentiert, alle vier hatten bereits vor der zweiten Operation Anfälle erlitten. Zum Zeitpunkt der dritten Operation waren bei 13 relevanten Patienten keine perioperativen Anfälle zu verzeichnen (3 fehlende Werte).

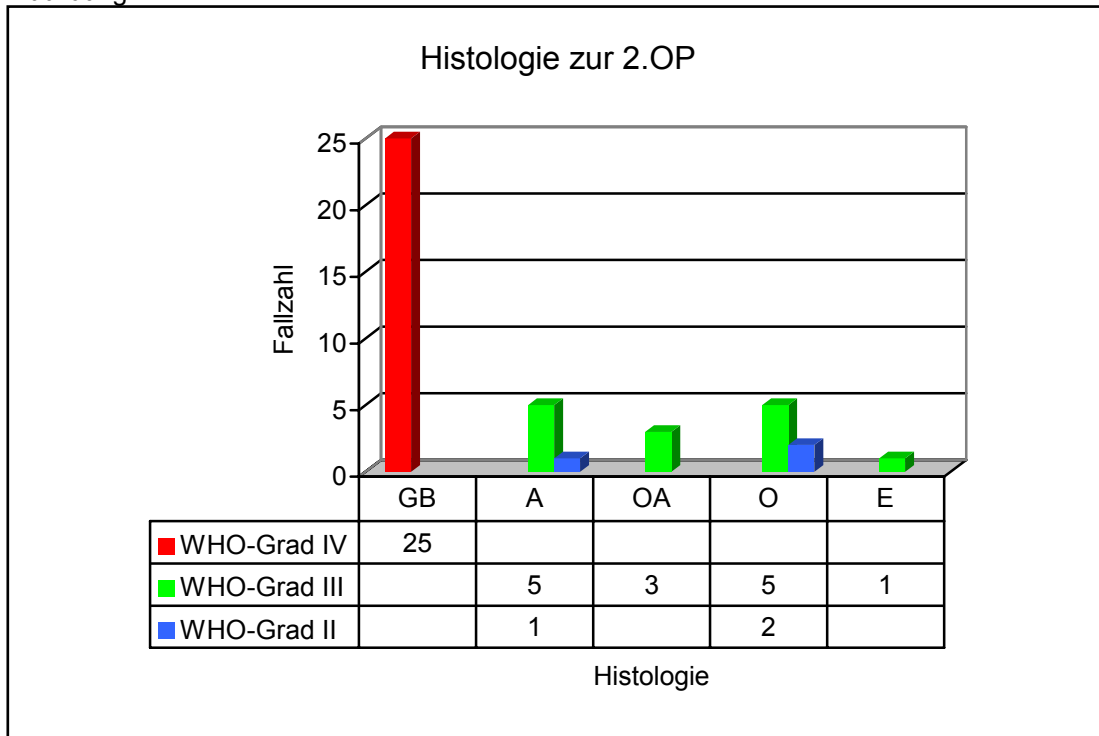
### **3.5.3 Anfälle vor weiteren Operationen**

Vor der ersten Operation zeigten 67,7% der insgesamt 99 Patienten Anfälle. Fast genau so viele, 66,6% (24 von 36 Patienten), erlitten Anfälle vor der zweiten Operation. Zum Zeitpunkt der dritten Operation betrug die Anfallsinzidenz 71,4% (10/14). Um die vorherigen Ergebnisse zu bestätigen, untersuchten wir auch zum Zeitpunkt der zweiten Operation eventuelle Zusammenhänge zwischen WHO-Grad und Anfallsinzidenz. In die Kontingenz-Analyse zwischen Anfällen vor der zweiten Operation und WHO-Grad des Tumors gingen 36 von insgesamt 42 Patienten ein, die zum zweiten mal operiert wurden. Waren es zum Zeitpunkt der ersten Operation 60,3% mit Anfällen in der Gruppe der hochgradigen Tumoren, beobachteten wir diesmal bei 63,6% der Grad III/IV-Tumoren präoperative Anfälle. In der kleinen Gruppe der niedriggradigen Tumore zeigten alle drei Patienten Anfälle.

Aufgrund der geringen Fallzahl darf dieses Ergebnis aber nicht als statistisch auffällig bezeichnet werden (p-Wert= 0,5361, vgl. Anhang Abb.15).

Folgende Grafik zeigt die Verteilung der Tumor-Histologien zum Zeitpunkt der zweiten Operation.

Abbildung 4



OP= Operation, GB= Glioblastom (n=25 WHO-Grad IV), O= Oligodendrogliom (n=5 WHO-Grad III, n=2 WHO-Grad II), A= Astrozytom (n=5 WHO-Grad III, n=1 WHO-Grad II), OA= Oligoastrozytom (n=3 WHO-Grad III), E= Ependymom (n=1 WHO-Grad III).

Nur 16 Patienten erhielten eine dritte Operation, bei 14 waren der WHO-Grad und die Zahl der Anfälle bekannt. Insgesamt hatten zehn Patienten präoperative Anfälle (10/14, 71,4%). Zwölf der Patienten hatten Grad III oder Grad IV-Tumoren, bei zwei Dritteln dieser Gruppe waren Anfälle beobachtet worden. Zwei Patienten hatten einen niedriggradigen Tumor (WHO-Grad II), wie zum Zeitpunkt der zweiten Operation betrug die Anfallsrate hier 100%. Allerdings lag auch bei diesem Ergebnis der p-Wert außerhalb des statistisch relevanten Bereiches. Auf weitere statistische Auswertungen zum Zeitpunkt der dritten Operation wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet, die Tumor-Histologie verteilte sich folgendermaßen: Neun Patienten hatten ein Glioblastom, drei ein Oligodendrogliom, jeweils ein Patient hatte ein Astrozytom, Oligoastrozytom oder Ependymom und ein weiterer ein Gliosarkom

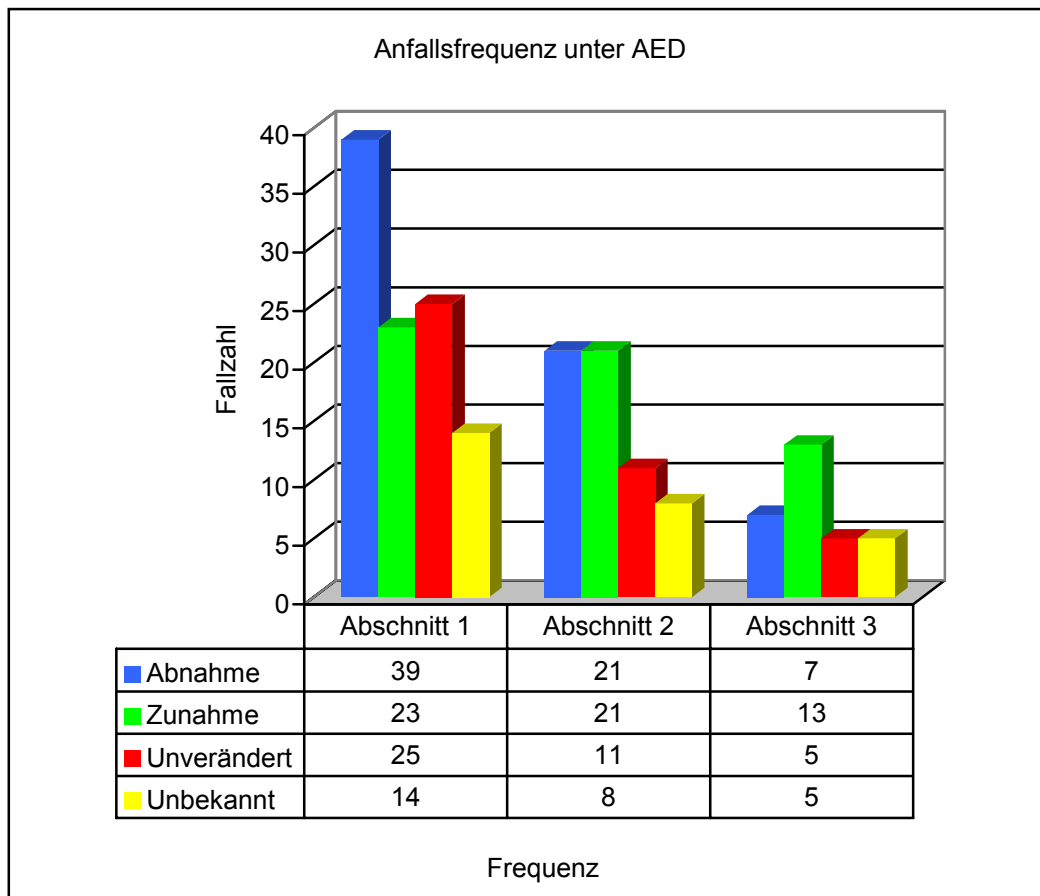
(in diesem Fall ergab nach den beiden vorherigen Operationen die Histologie ein Glioblastom, nach der dritten Operation wurde ein Gliosarkom diagnostiziert).

### **3.6 Anfallsfrequenz im Krankheitsverlauf**

Um die Anfalls-Frequenz unter antiepileptischer Therapie zu vergleichen, wurden jeweils die drei ersten Therapieabschnitte der Anfalls-Prophylaxe ausgewertet. Insgesamt wurden sechs verschiedene Zeiträume tabellarisch erfasst, d.h. pro Patient sechs verschiedene Therapien zur Anfalls-Prophylaxe untersucht. Allerdings wurden bei den wenigsten mehr als drei beobachtet, weshalb wir uns auf die ersten drei beschränkten. Die Anfalls-Frequenz jeden Abschnittes wurde mit dem Ausgangswert der Frequenz bei Diagnosestellung (also vor der ersten Operation) verglichen. Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe wurden nicht in die Rechnung einbezogen. Patienten die während eines Abschnittes verstarben oder deren Akte endete wurden natürlich für den nächsten Abschnitt ausgeschlossen. So erklärt sich die abnehmende Fallzahl pro Therapieabschnitt.

Im **ersten Abschnitt** fand sich eine Fallzahl von 101 Patienten mit antikonvulsiver Prophylaxe. Bei 39 Patienten (39/101, 38,6%) nahm die Häufigkeit der Anfälle ab, bei 23 (23/101, 22,8%) nahm sie zu, 25 (25/101, 24,8%) hatten genau so oft Anfälle wie vor der Operation, die übrigen Patienten (14/101, 13,9%) konnten wegen lückenhafter Daten nicht ausgewertet werden.

Abbildung 5



AED= Antiepileptische Medikamente (Antiepileptic Drugs), Abschnitt 1= Erste postoperative AED-Therapie, Abschnitt 2= Zweite postoperative AED-Therapie, Abschnitt 3= Dritte postoperative AED-Therapie

Während des **zweiten Therapieabschnitts** fanden sich noch 75 Patienten unter Beobachtung, 14 erhielten in dieser Zeit keine antiepileptische Behandlung. Bei den 61 Patienten mit antikonvulsiver Therapie war die Zahl der Frequenz-Abnahmen genauso groß, wie die der Zunahmen (jeweils 21/61, 34,4%). Bei elf Patienten (11/61, 18%) änderte sich die Anfalls-Frequenz nicht, in acht Fällen (8/61, 13%) waren keine Frequenzen notiert worden.

Während des **dritten Therapieabschnitts** wurden noch 36 Patienten beobachtet, sechs Patienten erhielten in dieser Zeit keine antikonvulsive Therapie. Bei den 30 Patienten mit AED lag die Zahl der Frequenz-Abnahmen bei sieben (7/30, 23,3%), die der Zunahmen bei 13 (13/30, 43,3%).



Bei fünf Patienten (5/30, 16,7%) änderte sich die Anfalls-Frequenz nicht, bei weiteren fünf (5/30, 16,7%) fehlten Informationen hierzu.

### **3.6.1 Anfallsfrequenz vor der zweiten Operation**

Zum Vergleich wurde die Entwicklung der Anfallshäufigkeit zwischen der ersten und der zweiten Operation beobachtet, unabhängig von einer antiepileptischen Therapie. Auf einen Vergleich mit der dritten Operation wurde aufgrund der geringen Fallzahl wiederum verzichtet. Von 42 Patienten mit zweiter Operation konnten wir in zehn Fällen (10/42, 23,8%) eine Abnahme der Anfälle verzeichnen, bei 9 Patienten (9/42, 21,4%) traten die Anfälle öfter auf. Bei den meisten Patienten (12/42, 28,6%) blieb die Frequenz unverändert, oder sie war nur unzureichend dokumentiert (11/42, 26,2%). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter antiepileptischer Therapie ein Rückgang der Anfallsfrequenz in 20–40% der Fälle zu verzeichnen war.

## **3.7 Antiepileptische Therapie**

In diesem Teil der Studie soll die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der antiepileptischen Präparate beschrieben werden. Wir beschränkten uns dabei auf die drei am häufigsten eingesetzten Präparate, CBZ, PHE und VPA, jeweils wieder zu den ersten drei Therapieabschnitten. Bei jedem Präparat wurde das Auftreten von Anfällen, der Serumspiegel, UWI und die Dauer der Therapie beobachtet. Für die Therapiedauer wurden zwei Gruppen gebildet: Die erste Gruppe mit weniger als 26 Wochen Beobachtungszeit und die zweite Gruppe mit 26 Wochen oder mehr. Die Bewertung der UWI erfolgte wie in 2.2 beschrieben. Es ist allerdings wiederum möglich, dass nicht alle UWI festgehalten wurden, da diese mit unterschiedlicher Sorgfalt in den Akten dokumentiert waren. Für die Serumspiegel der AED wurden die Normwerte des UKT-Labors verwendet (vgl. Kapitel 2.3). Insgesamt wurden drei aufeinander folgende Zeiträume beobachtet, in denen die antiepileptische Therapie genauer untersucht wurde. Unter **VPA** waren die niedrigsten Anfalls-Inzidenzen zu verzeichnen.

Der **erste Therapieabschnitt** beginnt mit dem Datum der ersten Operation. Hier ergab sich folgende Verteilung: Siebenundzwanzig Patienten erhielten CBZ, 40 PHE, 34 VPA und vier blieben ohne Therapie (zwei Fälle wurden aufgrund lückenhafter Daten nicht ausgewertet). In der folgenden Tabelle sind die Anfalls-Inzidenzen aufgelistet.

Tabelle 6: AED im ersten Therapieabschnitt

	Valproat	Phenytoin	Carbamazepin
Anfälle	15/34 (44,1%)	18/35* (51%)	19/27 (70,4%)

AED= Antiepileptika. \*Bei fünf Patienten fehlte die Information, ob Anfälle aufgetreten waren oder nicht.

Im **zweiten Therapieabschnitt** ergab sich folgende Verteilung: Neunzehn Patienten wurden mit CBZ behandelt, fünf mit PHE (wegen der geringen Fallzahl wurde diese Gruppe nicht beschrieben), 37 mit VPA. Vierzehn Patienten blieben ohne Therapie. Die Anfalls-Inzidenzen waren folgendermaßen verteilt:

Tabelle 7: AED im zweiten Therapieabschnitt

	Valproat	Kein AED	Carbamazepin
Anfälle	20/36* (55,6%)	9/14 (64,3%)	12/18* (66,7%)

AED= Antiepileptika. \*Bei einem Patienten fehlte die Information, ob Anfälle aufgetreten waren oder nicht.

Im **dritten Therapieabschnitt** erhielten sechs Patienten CBZ, drei PHE und 19 VPA. Jeweils einem Patient wurde Lamotrigen oder Gabapentin verabreicht, sechs blieben ohne Therapie. Aufgrund der geringen Fallzahl der restlichen Gruppen wurde nur die Gruppe mit VPA beschrieben.

### 3.7.1 Carbamazepin

Carbamazepin im **ersten Therapieabschnitt**: Von den 27 Patienten unter CBZ hatten 19 (19/27, 70,4%) Anfälle. Ebenfalls 19 (70,4%) erhielten CBZ 26 Wochen oder länger. Bei keinem Patienten wurden in diesem Zeitraum Serumspiegel unter der Norm gemessen, allerdings war in sechs Fällen der Spiegel erhöht und in zehn Fällen die Werte nicht bekannt. Bei sieben Patienten waren die UWI so schwer, dass CBZ abgesetzt werden musste.

Sechs Patienten litten unter leichten UWI, 14 hatten keine Beschwerden. Die häufigsten UWI unter CBZ waren erhöhte Leberwerte (7/13, 54%), vor Hautveränderungen (4/13, 31%) und Schwindel (2/13, 15%).

Carbamazepin im **zweiten Therapieabschnitt**: Unter CBZ erlitten 12 Patienten (66,7%) Anfälle (wegen eines fehlenden Wertes wurde nur mit n=18 gerechnet). Acht Patienten wiesen einen erhöhten Serumspiegel auf, bei jeweils fünf lag er im Normbereich bzw. war unbekannt, bei einem Patienten war er erniedrigt. 63% der Patienten (12/19) wurden 26 Wochen oder länger unter Therapie beobachtet, bei den übrigen sieben waren es weniger als 26 Wochen. Dreizehn Patienten zeigten keine UWI, jeweils drei Patienten hatten leichte UWI bzw. mussten CBZ absetzen. Abgeschlagenheit (3/6, 50%), erhöhte Leberwerte (2/6, 33%) und Hautausschlag (1/6, 17%) waren als UWI dokumentiert.

### 3.7.2 Phenytoin

Phenytoin im **ersten Therapieabschnitt**: Von den 40 Patienten unter PHE fehlte bei 5 die Information, ob Anfälle auftraten oder nicht. 18 (51%) von 35 Patienten hatten Anfälle. Bei vier Patienten wurden in diesem Zeitraum Serumspiegel unter der Norm gemessen (zwei davon zeigten Anfälle), ebenfalls drei Patienten hatten erhöhte Spiegel (wiederum zwei davon zeigten Anfälle), bei 18 lag der Spiegel im Normbereich, in 15 Fällen waren die Werte nicht bekannt. Bei 27 Patienten dauerte die Therapie weniger als 26 Wochen, 13 erhielten PHE über einen längeren Zeitraum. Unter PHE blieben 21 frei von UWI, sieben hatten leichte UWI, bei 12 musste PHE abgesetzt werden. Auch hier kamen erhöhte Leberwerte am häufigsten vor (11/19, 58%), Hautausschlag war in fünf Fällen (5/19, 26%) dokumentiert, jeweils einmal (5%) traten Schwindel, Nystagmus oder Blutbildveränderungen auf.

### 3.7.3 Valproat

Valproat im **ersten Therapieabschnitt**: Die niedrigste Anfallsquote wurde unter VPA erreicht: 15 Patienten (44,1%) hatten unter VPA Anfälle, 19 blieben anfallsfrei (55,9%).

Bei 16 Patienten lag der Medikamentenspiegel im Normbereich, in sechs Fällen wurden Serumspiegel unter der Norm gemessen (drei davon zeigten Anfälle), drei Patienten hatten Spiegel über der Norm (ebenfalls drei davon zeigten Anfälle) und in 9 Fällen waren die Werte nicht bekannt. Von den 34 Patienten unter VPA wurden 20 mindestens ein halbes Jahr beobachtet. Bei 15 Patienten waren keine UWI zu verzeichnen, 12 hatten leichte, sieben hatten schwere UWI. Im einzelnen waren dies erhöhte Leberwerte (6/19, 32%), Abgeschlagenheit (4/19, 21%), Schwindel und Hautausschlag in je drei Fällen (3/19, 16%), Blutbildveränderungen (1/19, 5%) und Schlafstörungen (1/19, 5%). In einem Fall wurde die Therapie aufgrund einer nicht dokumentierten UWI abgebrochen.

Valproat im **zweiten Therapieabschnitt**: Unter VPA erlitten 20 Patienten (55,6%) Anfälle (wegen eines fehlenden Wertes wurde nur mit n=36 gerechnet). Der Serumspiegel lag bei 19 Patienten im Normbereich (14 mit Anfällen), fünf Patienten wiesen einen erhöhten Serumspiegel auf, bei sieben war er erniedrigt und bei sechs unbekannt. Zwanzig Patienten wurden weniger als 26 Wochen beobachtet, 17 darüber hinaus. Ebenfalls 18 Patienten blieben frei von UWI, leichte UWI traten bei 15 Patienten auf, bei vier führten sie zum Therapieabbruch. Im einzelnen waren dies erhöhte Leberwerte (7/19, 37%), Hautveränderungen (3/19, 16%), Abgeschlagenheit (3/19, 16%), Blutbildveränderungen (2/19, 11%), Schwindel (2/19, 11%), Übelkeit (1/19, 5%) und eine Blutung, die als UWI dokumentiert war (1/19, 5%).

Valproat im **dritten Therapieabschnitt**: Trotz VPA-Prophylaxe erlitten 14 von Patienten (77,8%) dieser Gruppe Anfälle (wegen eines Fehlwertes verringerte sich die Zahl der Gruppe auf n=18). Knapp die Hälfte der Patienten wies Medikamenten-Spiegel im Normbereich auf (9/19, 47%), vier Patienten hatten Serumspiegel, bei drei Patienten wurden erhöhte Spiegel gemessen, bei weiteren drei Patienten lagen keine Werte vor. Neun Patienten wurden 26 Wochen oder länger beobachtet, bei den übrigen zehn waren es weniger. Bei neun Patienten traten keine UWI auf, acht hatten leichte UWI. Zwei Patienten mussten VPA wegen schwerer UWI absetzen.

Diese waren folgendermaßen verteilt: Blutbildveränderungen (2/10, 20%), Hautausschlag (2/10, 20%), Tremor (2/10, 20%), Ödeme (2/10, 20%), Abgeschlagenheit (1/10, 10%) und erhöhte Leberwerte (1/10, 10%).

#### **3.7.4 Keine antikonvulsive Therapie**

Da im zweiten Therapieabschnitt immerhin 14 Patienten keine AED erhielten, soll diese Gruppe kurz beschrieben werden. Bei 64,3% (9/14) traten in dieser Gruppe Anfälle auf, acht Patienten wurden 26 Wochen oder länger beobachtet. UWI oder Medikamenten-Spiegel wurden hier natürlich nicht beobachtet.

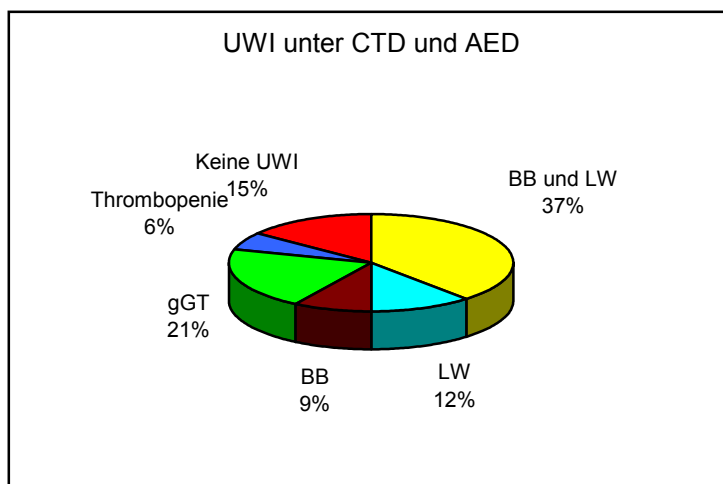
### **3.8 Wechselwirkungen**

Um die Interaktionen zwischen antiepileptischer Therapie und Chemotherapie zu beschreiben, wurden nur Patienten untersucht, die während ihrer Chemotherapie antikonvulsiv behandelt wurden. Wir beschränkten uns dabei auf die Chemotherapie (bzw. Radiochemotherapie) direkt nach der ersten Operation - um einen gemeinsamen Startpunkt zu haben - sowie die ersten drei Abschnitte der antiepileptischen Therapie. Auf eine Unterteilung nach einzelnen Präparaten wurde sowohl bei der Chemotherapie als auch bei der antikonvulsiven Therapie verzichtet, um die Fallzahl nicht noch weiter zu schmälern. Folgende **CTD** kamen in dem untersuchten Zeitraum zum Einsatz: PCV bei 18 Patienten, Gemcitabin und Treosulfan bei zehn, ACNU und VM26 bei vier, Gemcitabin als Monotherapie bei drei und TMZ bei weiteren zwei Patienten. Bei der **Strahlentherapie** handelte es sich i.d.R. um eine fraktionierte Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einer Dosis von 50-60 Gray, verteilt auf 5x1.8-2 Gray pro Woche. Leider gab es keine ausreichend große Vergleichsgruppe von Patienten, die nicht mit AED behandelt wurden: Von den 37 Patienten mit CTD waren 34 zeitgleich antikonvulsiv eingestellt, nur drei bekamen keine Anfallsprophylaxe.

Die Interaktionen sollten anhand der Laborwerte festgemacht werden. Alle Patienten mit CTD wurden auf Veränderungen der Blut –und Leberwerte untersucht. Unterschieden wurde nach Erhöhung der gGT, GOT und AP und nach Erniedrigung der Leukozyten, Thrombozyten und des Hb-Wertes.

Lediglich fünf Patienten (5/34, 14,7%) hatten keine veränderten Laborwerte. Bei 13 Patienten (13/34, 38,2%) traten Veränderungen sowohl der Blutwerte als auch der Leberwerte auf, d.h. mindestens eine Blutreihe war erniedrigt und gleichzeitig mindestens ein Leberwert erhöht. Eine Erhöhung von zwei oder mehr Leberwerten zeigte sich bei vier (4/34, 11,8%), eine Erniedrigung von zwei oder mehr Zellreihen im Blutbild bei drei Patienten (3/34, 8,8%). In sieben Fällen (7/34, 20,6%) wurde lediglich eine erhöhte gGT gemessen, in zwei Fällen (2/34, 5,9%) kam es zur isolierten Thrombopenie.

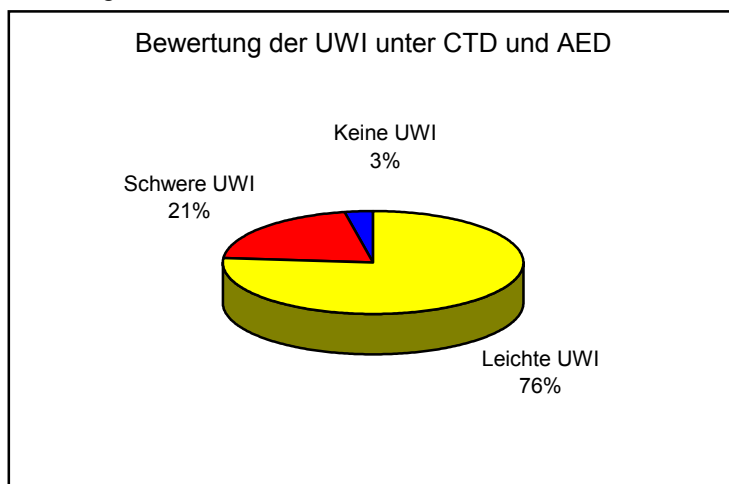
Abbildung 6



UWI= unerwünschte Wirkungen, CTD= Chemotherapeutika, AED= Antiepileptika, Keine UWI= Keine veränderten Laborwerte, gGT= gGT-Erhöhung, Thrombopenie= erniedrigte Thrombozyten, LW= Zwei oder mehr Leberwerte erhöht, BB= Zwei oder mehr Blutreihen erniedrigt, BB und LW= Veränderte Blut- und Leberwerte (eine Blutreihe oder mehrere erniedrigt und ein Leberwert oder mehrere erhöht)

Insgesamt hatten 76,5% (26/34) dieser Patientengruppe leichte UWI, d.h. veränderte Laborwerte oder andere UWI, sieben (7/34, 20,6%) hatten schwere UWI, die zum Abbruch der Therapie führten. Neben veränderten Laborwerten traten bei den 34 Patienten Hautveränderungen (7/34, 20,6%), Übelkeit und Erbrechen (5/34, 14,7%), Thrombosen (3/34, 8,8%), Infektionen (2/34, 5,9%) und Abgeschlagenheit (1/34, 2,9%) als weitere UWI auf. Nur ein Patient (1/34, 2,9%) blieb frei von UWI.

Abbildung 7



Leichte UWI= Leichte unerwünschte Wirkungen, Schwere UWI= Schwere unerwünschte Wirkungen, Keine UWI= Keine unerwünschten Wirkungen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenpopulation

In der vorliegenden Studie wurden 107 Patienten mit Gliomen retrospektiv ausgewertet. Patienten mit anderen Hirntumoren wie Meningeomen oder Metastasen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Inzidenz der Gliome steigt weltweit, die Überlebenszeiten sind aber nach wie vor gering. Dies gilt insbesondere für das bösartigste und zugleich häufigste Gliom, das Glioblastom [12]. Nicht zuletzt deshalb wollten wir die Gruppe der Gliome ausführlicher untersuchen. Das Alter unserer Patienten lag zwischen 18 und 75 Jahren, der Median betrug 45 Jahre. Wie schon in anderen Studien beschrieben [110], konnten auch wir feststellen, dass Männer häufiger an Gliomen erkranken als Frauen. In unserem Kollektiv waren 69% der Patienten männlich.

### 4.2 Histologie

Auch in der Verteilung der Histologie bestätigten unsere Daten bisher veröffentlichte Ergebnisse [6;27;80]. Das Glioblastom kam am häufigsten vor (42%), es folgten astrozytäre Tumore des WHO-Grades II und III (28%) vor Oligoastrozytomen (18%) und Oligodendrogliomen (10%). Nur jeweils einmal kamen Ependymom und Gangliogliom vor, sie wurden deshalb von den meisten Rechnungen ausgeschlossen.

Statistisch auffällig ( $p$ -Wert=0,0001) war die Beziehung zwischen Histologie und Patientenalter. In der Gruppe der älteren Patienten (über 45 Jahre) wurden 77% der Glioblastome diagnostiziert, der Anteil der Oligoastrozytome und Oligodendrogliome war hier deutlich geringer. Bei den jüngeren Patienten war es genau umgekehrt, hier fanden sich 82% der Oligodendrogliome, 68% der Oligoastrozytome und nur 23% der Glioblastome. Bei den Patienten über 45 Jahre war also das Glioblastom das mit Abstand häufigste Gliom (64%), bei den jüngeren waren die einzelnen Histologien ausgeglichener verteilt,



am häufigsten kamen Gliome mit oligodendroglialer Komponente vor (43%). Die geringsten Unterschiede wurden noch bei den Astrozytomen ausgemacht: 63% kamen bei den jüngeren vor, 37% bei den älteren.

### 4.3 WHO-Grad

In unserem Kollektiv waren hochgradige Gliome (WHO-Grad III und IV, 72%) gegenüber niedriggradigen (WHO-Grad II, 28%) deutlich in der Überzahl. Pilozytische Astrozytome kamen unter unseren erwachsenen Patienten erwartungsgemäß nicht vor. Wie schon bei der Histologie konnte auch beim WHO-Grad eine deutliche Beziehung zum Patientenalter festgestellt werden. Hohes Alter (über 45 Jahre) war maßgeblich mit hochgradigen Gliomen assoziiert ( $p$ -Wert=0,0002): 89% der über 45-jährigen hatten Gliome vom WHO-Grad III oder IV. Bei den jüngeren Patienten waren es 56% hochgradige Gliome gegenüber 44% niedriggradiger Gliome. Dies passt zu den o.g. Ergebnissen, wurden doch 77% der Glioblastome (WHO-Grad IV) in der älteren Patientengruppe diagnostiziert.

### 4.4 Prognostische Faktoren

Als tumorabhängige prognostische Faktoren sind neben Histologie und WHO-Grad auch Tumorgröße und Ausmaß der Resektion zu nennen. Dies konnte durch mehrere große Studien belegt werden [17;57;58;91;91;101]. Bei den unabhängigen Faktoren schließen wir uns den zahlreichen Arbeiten an, die ein hohes **Alter** und einen schlechten Allgemeinzustand des Patienten (gemäß Karnofsky-Performance-Index) als negative prognostische Faktoren beschreiben [28;57;62;99;108]. Dies können unsere Ergebnisse bekräftigen, schließlich waren die Gliome mit der kürzesten Überlebenszeit (Glioblastom, WHO-Grad IV und anaplastisches Astrozytom, WHO-Grad III, [28]) am häufigsten bei älteren Patienten zu finden. Gliome mit einer besseren Prognose, sei es aufgrund einer oligodendroglialen Komponente oder aufgrund eines niedrigen WHO-Grades, kamen hingegen v.a. in der jüngeren Patientengruppe vor.

**Epileptische Anfälle** werden ebenfalls oft als prognostisch günstiger Faktor bei Gliomen gewertet [108], dabei muss beachtet werden, dass Anfälle besonders häufig bei niedriggradigen oder oligodendroglialen Gliomen vorkommen. Lote et al. 1998 nennen Epilepsie als prognostisch günstigen Faktor, allerdings beziehen sie sich dabei auf 1028 Patienten mit niedrig –und hochgradigen Gliomen ohne zwischen den einzelnen Histologien zu unterscheiden [63]. Ein aussagekräftiges Ergebnis kann unserer Meinung nach nur innerhalb einer vergleichbaren Gruppe – gleicher Tumorgrad bzw. gleiche Histologie – erzielt werden. Bei einem hochgradigen Gliom wie dem Glioblastom würden wir einen Anfall nicht als prognostisch günstiges Zeichen sehen, sondern eher als Zeichen einer Tumorprogression. In einer kleineren Studie konnten epileptische Anfälle allerdings auch innerhalb einer reinen Glioblastom-Gruppe als prognostisch günstiges Zeichen bestätigt werden [84]. Andere Studien belegen den engen Zusammenhang zwischen Tumorprogression und Anfallsinzidenz [52;110].

Mit der **Kontrastmittelaufnahme** verhält es sich ähnlich wie mit den epileptischen Anfällen. Sie hängt vor allem von der Dignität des Glioms ab und tritt besonders häufig bei hochgradigen Gliomen auf, am häufigsten beim Glioblastom. Lote et al. 1998 beschreiben aber auch innerhalb der histologischen Untergruppen eine verkürzte Überlebenszeit bei Kontrastmittel aufnehmenden Tumoren [61]. Eine Kontrastmittelaufnahme kann also als negativer prognostischer Faktor gewertet werden [58;108].

In naher Zukunft werden durch die Forschung auf molekulargenetischer Ebene vielleicht noch weitere prognostische Faktoren hinzukommen, die das Einschätzen eines Tumors erleichtern. Bei Oligodendrogliomen wurden bereits chromosomale Varianten mit Verlusten genetischen Materials auf den Chromosomen 1p und 19q im Tumor- im Vergleich zum Normalgewebe entdeckt, die mit einem verbesserten Ansprechen auf eine Chemotherapie einhergehen und als Verluste der Heterozygotie bezeichnet werden [17].

#### **4.5 Kontrastmittel**

Unsere Daten bestätigen frühere Ergebnisse in der Hinsicht, dass Histologie und WHO-Grad die Kontrastmittelaufnahme beeinflussen. Hochgradige Gliome

(90,2%) reicherten signifikant häufiger Kontrastmittel an als niedriggradige (58,8%, p-Wert=0,0056). Dies könnte für das infiltrative Wachstum mit Öffnung der Blut-Hirn-Schranke bei hochgradigen Gliomen sprechen. Was die Histologie betrifft waren es bei den Glioblastomen 97% (36/37) mit Kontrastmittelaufnahme, nur ein Glioblastom unseres Kollektivs nahm kein Kontrastmittel auf. Dies waren zwar deutlich mehr als bei anderen astrozytären Gliomen (71%) oder bei oligodendroglialen Gliomen (70%), für eine statistisch relevante Aussage waren die Patientengruppen aber zu klein (p-Wert=0,0844). Innerhalb der Astrozytome gab es erwartungsgemäß weitere auffällige Unterschiede: 85,7% der anaplastischen Astrozytome (WHO-Grad III) nahmen Kontrastmittel auf, aber nur 42,9% der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II). Diese Ergebnisse waren allerdings nicht von statistischer Relevanz (p-Wert=0,1196), d.h. von der Kontrastmittelaufnahme kann nicht sicher auf den WHO-Grad II oder III geschlossen werden, Sensitivität und Spezifität sind nur mäßig. Bei den hochgradigen Gliomen, v.a. beim Glioblastom sind unsere Zahlen denen anderer Studien sehr ähnlich [61]. Bei den niedriggradigen Tumoren liegen unsere Zahlen der Kontrastmittelaufnahme eher im oberen Bereich. Dabei sollte die kleine Fallzahl unserer Studie berücksichtigt werden. Jedenfalls sprechen unsere Daten dafür, dass Kontrastmittelaufnahme als negativer prognostischer Faktor zu bewerten ist, wie von anderen Autoren beschrieben [61;108].

Umgekehrt können Verkalkungen, wie sie häufig beim Oligodendrogliom zu sehen sind, als positives Zeichen gewertet werden. Die folgende Tabelle bietet einen Vergleich mit den Studienergebnissen von Lote et al. 1998 [61].

Tabelle 8: Kontrastmittelaufnahme

	GB	AA	WHO-Grad III und IV-Gliome	WHO-Grad I und II-Gliome
Lote et al. 1998	96%	56,5%	87%	21%
Vorliegende Studie	97% (36/37)	86% (12/14)	90% (55/61)	59% (10/17)

GB= Glioblastom (WHO-Grad IV), AA= anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)

## 4.6 Inzidenz Epileptischer Anfälle

Hirntumoren werden sehr oft von epileptischen Anfällen begleitet. Das Risiko für Patienten mit primären Hirntumoren in ihrem Krankheitsverlauf einen epileptischen Anfall zu erleiden liegt bei ca. 50%, abhängig von Art und Lokalisation des Tumors [79;96;120]. In unseren Studien erlitten 68% aller Gliom-Patienten epileptische Anfälle als Frühsymptom, d.h. vor einer Operation des Tumors. Postoperative Anfälle kamen ebenfalls bei 68% der Patienten vor, bei einer geringeren Fallzahl von 71 Patienten, die mindestens über einen Zeitraum von einem Jahr nach der Operation beobachtet wurden. Perioperative Anfälle traten nur in sieben von 91 Fällen auf (8%). Patienten mit mehreren Operationen wurden jedes Mal auf Anfälle untersucht: Vor einer zweiten Operation waren bei 24 von 36 Patienten (67%) Anfälle dokumentiert, vor einer dritten Operation waren es zehn von 14 (71%). Insgesamt erscheinen unsere Zahlen verglichen mit anderen Studien recht hoch zu sein. Dies mag u.a. daran liegen, dass in unserer Arbeit der Anteil der Gliome mit oligodendroglialer Komponente (n=30) verhältnismäßig groß ist. Bei diesen Gliomen kommen Anfälle sehr häufig vor [58;63;120]. In den Studien von Hwang et al. 2004 und Pace et al. 1998 wurden aber nur astrozytäre Gliome behandelt, v.a. Glioblastome, welche seltener zu Anfällen neigen [52;85]. Allerdings waren in unserer Studie auch bei den Glioblastom-Patienten mit 61% relativ viele von präoperativen Anfällen betroffen. Bei Tandon et al. 2001 hingegen waren immerhin 54 von 200 Gliomen oligodendroglialen Ursprungs [110], seine Zahlen sind unseren daher ähnlicher. Im Vergleich mit weiterer Literatur liegen die Zahlen von Hwang et al. 2004 eher im unteren Bereich, es sind die niedrigsten Anfalls-Inzidenzen, die wir finden konnten. Folgende Tabelle vergleicht unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren [52;85;110].

Tabelle 9: Anfälle im Krankheitsverlauf

	Präoperative Anfälle	Postoperative Anfälle		Perioperative Anfälle
Hwang et al. 2004	14/101 (14%)	18/101 (18%)*		
Tandon et al. 2001	122/200 (61%)	86/200 (43%)*		2/200 (1%)
Pace et al. 1998	62/119 (52%)	57/119 (48%)*		4/119 (3%)
Vorliegende Studie	68/100 (68%)	48/71 (68%)* <sup>2</sup>	31/53 (58,5%)*	7/91 (8%)

\*therapierefraktäre Anfälle. \*<sup>2</sup>Anfälle absolut

#### 4.7 Prädisponierende Faktoren für Anfälle

Bezüglich der für Anfälle prädisponierenden Faktoren bestätigen unsere Ergebnisse viele bisher veröffentlichte Studien in mehreren Punkten:

- a) WHO-Grad: Niedriggradige Gliome gehen im Vergleich zu hochgradigen Gliomen mit einem signifikant erhöhten Risiko für Anfälle einher [51;52;85].
- b) Histologie: Bei Gliomen mit einer oligodendroglialen Komponente kommt es deutlich öfter zu Anfällen als bei astrozytären Gliomen [85;100;110;120].
- c) Lokalisation: Temporale Gliome verursachen am häufigsten epileptische Anfälle, gefolgt von parietalen, frontalen und occipitalen Gliomen [74;75;120].

In unserer Studie hatten 88,5% (23/26) der Patienten mit Gliomen des WHO-Grad II präoperative Anfälle, in der Gruppe der WHO-Grad III und IV-Gliome waren es nur 60% (44/73, p-Wert= 0,0079). Bei der Histologie fiel eine sehr hohe Anfallsinzidenz unter den oligodendroglialen Tumoren auf (25/28, 89%), bei Astrozytomen (17/29, 59%) und Glioblastomen (25/41, 61%) kam es deutlich seltener zu Anfällen (p-Wert= 0,0107). Die unten aufgeführte Tabelle ermöglicht einen Vergleich mit anderen Studien.

Tabelle 10: Anfälle und Histologie

	Präoperative Anfälle	GB	AD	AA
Hwang et al. 2004	14/101 (14%)	5/57 (9%)	6/17 (35%)	3/27 (11%)
Tandon et al. 2001	122/200 (61%)	9/31 (29%)	62/82 (76%)*	18/33 (55%)
Pace et al. 1998	62/119 (52%)	18/50 (36%)	26/31 (83%)	18/38 (46%)
Vorliegende Studie	68/100 (68%)	25/41 (61%)	10/12 (83%)	7/17 (41%)

GB= Glioblastom (WHO-Grad IV), AD= differenziertes Astrozytom (WHO-Grad II), AA= anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III).\*(Astrozytom WHO-Grad I und II)

Für die Tumorlokalisierung konnten wir keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermitteln. Die einzelnen Patientensubgruppen waren zu klein. Es fiel allerdings auf, dass von den Patienten mit temporal lokalisierten Gliomen alle bis auf einen (15/16, 94%) präoperative Anfälle erlitten hatten. Bei Patienten mit parietaalen Tumoren waren es 69% (9/13), bei frontalen Tumoren 62% (24/39). Erstaunlich war die statistisch auffällige Korrelation zwischen Tumorseite und Anfallsinzidenz (p-Wert=0,0014). Bei rechtsseitigen Gliomen (81%) traten im Vergleich zu linksseitigen (63%) deutlich häufiger Anfälle auf, bei beidseitigen Tumoren waren Anfälle noch seltener (22%). Dieser Zusammenhang konnte in der Literatur bisher nicht festgestellt werden [38;52;63;85;110].

Das Alter und Geschlecht der Patienten hat nach unseren Ergebnissen hingegen keinen Einfluss auf die Anfallsinzidenz, ebenso wenig scheint die Kontrastmittelaufnahme eine Rolle zu spielen. In früheren Studien wurden zwischen diesen Variablen und der Anfallsinzidenz statistische Korrelationen ermittelt [41;51;64]. Es gibt aber auch andere Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Epilepsie und Alter, Geschlecht oder Kontrastmittelaufnahme feststellen konnten [52;85;111]. Interessanterweise konnten in unserer Studie keine statistischen Auffälligkeiten zwischen dem Auftreten prä –und postoperativer Anfälle beobachtet werden. In den meisten Studien zu diesem Thema war das Risiko für postoperative Anfälle bei denjenigen Patienten, die schon vor ihrer Operation gekrampft hatten, signifikant erhöht [24;38;51;52;111].

Sie führen präoperative Anfälle als Faktor für postoperative Anfälle auf und fordern für diese Patienten eine längere antikonvulsive Prophylaxe. Dies können unsere Ergebnisse nicht unterstützen.

Andere Autoren stellten ein erhöhtes Risiko für postoperative Anfälle bei niedrigen Serumspiegeln der AED fest, allerdings jeweils deutlich korreliert mit einer Progression bzw. Blutung des Tumors [51].

Am wirkungsvollsten lässt sich die Anfallsinzidenz wohl mit einer exakten Operation des Hirntumors senken, was dank der modernen Neurochirurgie heutzutage möglich ist [20;24;102]. Auch uns erscheint eine erfolgreiche Operation und Kontrolle des Tumors als bester Schutz vor Anfällen.

#### **4.8 Wechselwirkungen**

Patienten mit Gliomen werden zunehmend mit einer systemischen Chemotherapie behandelt. Gerade im Bereich der oligodendroglialen Gliome stellt sie eine wertvolle therapeutische Option dar: Hier konnte ihre Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [1;13;18;34;49;106;114;116]. Aber auch innerhalb der astrozytären Gliome gewinnt sie an Bedeutung: Bei diffusen und anaplastischen Astrozytomen (WHO-Grad II und III) wie bei Glioblastomen wurden Erfolg versprechende Ergebnisse erzielt [11;86;97;107;124;125;128;131]. Die stetige Weiterentwicklung und Verbesserung dieser Therapien bedeutet auch, dass zusätzliche Medikamente während solch einer Chemotherapie noch kritischer betrachtet werden müssen. Da AED häufig bei Gliom-Patienten auch unter zytostatischer Behandlung verabreicht werden, gilt es hier Wechselwirkungen vorausszusehen und möglichst zu vermeiden. AED und CTD haben zum Teil sehr ähnliche unerwünschte Wirkungen, welche sich bei gleichzeitiger Gabe noch potenzieren können. So wurde unter antikonvulsiver Behandlung eine verstärkte Knochenmarkstoxizität der parallel verabreichten Chemotherapie beobachtet [10;78;88;93;120;133]. Aber nicht nur eine erhöhte Toxizität sondern vor allem auch eine abgeschwächte Wirkung der CTD muss mit einkalkuliert werden.

Dies gilt besonders für AED, die CYP450 Isoenzyme induzieren (z.B. PHE, CBZ oder Phenobarbital) und so zu einem verstärkten Abbau jener CTD führen können, welche diese Stoffwechselwege teilen [39;47;89;119;120;122]. AED wie VPA wiederum hemmen das CYP450-System und bergen deshalb die Gefahr einer gesteigerten Toxizität der CTD [41;42;98]. Für neuere AED wie Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam oder Topiramid werden solche Wechselwirkungen bisher allerdings nicht beschrieben [14-16;26]. Das Präparat und die Dosierung sollten bei jedem Patienten gut auf die Chemotherapie abgestimmt werden, um deren Therapieerfolg nicht zu gefährden. Hierzu bedarf es weiterer Studien, die Interaktionen durch AED und auch andere Medikamente - z.B. Dexamethason - berücksichtigen. In der vorliegenden Studie konnten in Bezug auf UWI keine wesentlichen Unterschiede zwischen Enzym induzierenden AED (CBZ, PHE) und Enzym hemmenden AED (VPA) festgestellt werden. Von den drei untersuchten AED schien VPA am besten zu wirken. Hier wurden die niedrigsten Anfalls-Inzidenzen verzeichnet. Eine früher aus Ergebnissen der pädiatrischen Neurochirurgie abgeleitete erhöhte Blutungsneigung unter VPA bei Gliom-Operationen wurde in unserer Studie nicht beobachtet. Auch in anderen Studien konnte keine Korrelation zwischen VPA und Blutungen festgestellt werden [2;3]. Deshalb erscheint uns momentan VPA unter den klassischen AED als das Mittel der ersten Wahl. In Zukunft werden sicher die neueren AED wie Lamotrigin, Levetiracetam oder Gabapentin in der antiepileptischen Therapie bei Gliompatienten weiter an Bedeutung gewinnen [26;37].

#### **4.9 Schlussfolgerungen**

##### **Welche Patienten benötigen überhaupt eine antiepileptische Therapie?**

Wir sind der Überzeugung, dass für bisher anfallsfreie Gliom-Patienten eine antikonvulsive Primär-Prophylaxe keinen Vorteil bringt. In mehreren Studien konnte das Risiko eines erstmaligen epileptischen Anfalls bei Hirntumor-Patienten durch den Einsatz von AED nicht gesenkt werden, dies betrifft v.a. postoperative Anfälle [39-41;74;85;119;120]. Forsyth et al. 2003 führten dazu eine randomisierte prospektive Studie mit 100 Hirntumorpatienten durch [38]. Sechsvierzig Patienten erhielten AED, die übrigen 54 nicht.



Insgesamt wurden dann bei 26% Anfälle festgestellt, 15% stammten aus der Gruppe ohne AED, 11% aus der Gruppe mit AED. Auch in Bezug auf anfallsfreies Überleben konnten keine nennenswerten Unterschiede ausgemacht werden. Abschließend bewertet der Autor den Einsatz von AED zumindest bei Patienten ohne vorherige Anfälle als wenig sinnvoll. Lediglich in einer kleineren Studie mit 63 Meningeom-Patienten traten Anfälle in der Gruppe mit AED signifikant seltener auf als in der unbehandelten Gruppe [24]. Auch unsere Daten sprechen gegen die AED als Primär-Prophylaxe, dies gilt zumindest für die drei klassischen Antiepileptika CBZ, PHE und VPA. Unter antikonvulsiver Einstellung wurden nahezu unveränderte Anfallsfrequenzen beobachtet. Bei den meisten Patienten steigerte sich im Krankheitsverlauf sogar die Anfallsfrequenz trotz medikamentöser Behandlung. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass mit jedem weiteren Therapieabschnitt der Anteil von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zunahm.

Bei Patienten, die sich einer Operation ihres Hirntumors unterziehen müssen, ist die Frage schon sehr viel schwieriger zu beantworten. Hierzu gibt es unterschiedlichste Meinungen, aber nur sehr wenige klare Studienergebnisse. Perioperative Anfälle waren v.a. in der frühen Zeit der neurochirurgischen Eingriffe eine gefürchtete Komplikation - nicht selten mit tödlichem Ausgang. Durch enorme Weiterentwicklungen im Bereich der Neurochirurgie und auch der Anästhesiologie lässt sich dieses Problem heutzutage besser beherrschen. Ein Verzicht auf eine antikonvulsive Prophylaxe scheint zumindest bei bisher anfallsfreien Patienten also auch vor einer Operation vertretbar. Zumal perioperative Anfälle recht selten auftreten. Trotzdem möchten die wenigsten Kliniken bisher auf diese perioperative Prophylaxe verzichten, unser Institut eingeschlossen. Auch diese Haltung ist verständlich, da zum einen das Risiko in der Operationsphase so gering wie möglich gehalten werden soll und zum andern bei einer kurzfristigen Gabe von AED kaum mit schweren Neben- oder Wechselwirkungen gerechnet werden muss. Die AED-Therapie sollte aber auf jeden Fall nach der Operationsphase überdacht und eventuell ausgeschlichen werden, bevor sie zur Dauertherapie wird und nachfolgende Chemotherapien beeinflusst.

Im Augenblick besteht Einigkeit darüber, dass Patienten eine perioperative Prophylaxe erhalten, auch wenn sie nur einen einzigen präoperativen Anfall erlitten haben. Ein wirksamer Schutz vor postoperativen Anfällen kann durch AED aber offensichtlich nicht gewährleistet werden [39;40].

**Wie lange sollen nun aber Patienten, die mit epileptischen Anfällen symptomatisch wurden, nach der Operation antikonvulsiv weiterbehandelt werden?** Diese Frage lässt sich leider nicht durch klare Studienergebnisse beantworten, die Datenlage hierzu ist äußerst dürftig. Unsere eigenen Ergebnisse legen nahe, dass es durchaus zu rechtfertigen ist, die AED schon nach weniger als drei Monaten auszuschleichen. Durch eine Kontrolle des Tumorwachstums lassen sich Anfälle wirkungsvoller vermeiden als durch jedes AED. Bei Patienten in radiographisch belegten stabilen Zustand scheint ein baldiges Absetzen der antiepileptischen Medikation also durchaus vertretbar. Pace et al. 1998 raten dazu, die antikonvulsive Prophylaxe nach sechs Monaten abzusetzen [85]. Umgekehrt sollte jeder postoperativ aufgetretene Anfall an ein Rezidiv des Tumors denken lassen [110]. Interessant für weitere Studien wäre es zu klären, ob Anfälle um so seltener vorkommen, je kompletter neurochirurgisch reseziert wird; dies ließ sich durch unsere Daten nicht beantworten [20].

**Wie lange soll die antikonvulsive Therapie bei Patienten mit postoperativen Anfällen aufrechterhalten werden?** Wenn Anfälle auch noch sieben Tage nach OP-Termin auftreten und andere Ursachen wie z.B. Hypoglykämie oder zusätzliche Medikamente ausscheiden, ist für gewöhnlich eine antikonvulsive Langzeit-Prophylaxe indiziert. Nur in wenigen Fällen lassen sich damit Anfälle komplett vermeiden, vielmehr soll die Frequenz und Intensität der Anfälle reduziert werden. Die Neben –und Wechselwirkungen von AED können bei dieser Patientengruppe in Kauf genommen werden. Solange der Tumor wächst oder Anfälle ein hohes Risiko für den Patienten mit sich bringen (z.B. Frakturen nach Sturz bei zusätzlichen Knochenmetastasen, Anfälle am Arbeitsplatz etc.) sollte die antiepileptische Therapie auch nicht beendet werden.

Andererseits erscheint ein Versuch, die Medikamente abzusetzen, durchaus vielversprechend, wenn der Patient über ein Jahr keine Anfälle hatte und sich die Tumor-Erkrankung in einem stabilen Zustand befindet. Die Rückfallsrate ein bis zwei Jahre nach Absetzen der AED liegt aber um die 30% und ist bei Patienten mit fokalen Läsionen noch höher [104].

**Welche Rolle spielt die Kontrolle des Serumspiegels in der antiepileptischen Therapie?** Eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel scheint nicht zwingend notwendig zu sein, zumal nicht für alle AED Referenzspiegel existieren. In unseren Daten hatte ein Unter –oder Überschreiten des therapeutischen Medikamenten-Spiegels keine Auswirkungen auf die Anfallsinzidenz. Trotzdem gibt es gute Gründe, die für die Bestimmung der AED-Spiegel sprechen: Erstens kann so die Compliance des Patienten überprüft werden, was gerade bei Patienten wichtig ist, die noch im Beruf stehen oder ein Fahrzeug führen möchten. Zweitens kann der Arzt so erkennen, ob bestimmte Symptome des Patienten auf eine eventuelle Über-Dosierung des AED zurückzuführen sind. Drittens kann er bei Anfällen unter antikonvulsiver Prophylaxe die Dosis anpassen bzw. auf ein anderes AED oder eine Kombination umstellen. Immerhin wurden subtherapeutische Serumspiegel auch schon als Faktor für postoperative Anfälle beschrieben [51], wenn auch die meisten Autoren keine signifikanten Zusammenhänge feststellen konnten [42;67]. Sind die Anfälle therapierefraktär ist natürlich immer auch an einen Tumor bzw. ein Tumorrezidiv zu denken.

**Wann dürfen Gliom-Patienten ein Kraftfahrzeug führen?** Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Fahrerlaubnis für Hirntumorpatienten. Hierzu können sicher keine fest gültigen Empfehlungen gegeben werden. Dieses sensible Thema verlangt auch vom Patienten eine gewisse Selbsteinschätzung, betrifft es doch seine Freiheit und Lebensqualität genauso wie seine Sicherheit und die anderer Verkehrsteilnehmer [104]. Zunächst einmal muss festgehalten werden, dass es bei Hirntumorpatienten oftmals andere Faktoren als die Epilepsie sind, welche das Führen eines Fahrzeuges verbieten, z.B. Hemianopsie oder andere körperliche wie geistige Einschränkungen.

Die Fahrerlaubnis sollte in jedem Fall entzogen werden, solange sich der Tumor im Wachstum befindet, auch wenn bis dato keine Anfälle aufgetreten sind. In dieser Situation ist das Risiko eines erstmaligen Anfalles nämlich sehr hoch. Das gleiche gilt für Patienten, bei denen gerade das AED ausgeschlichen wird. Erst wenn sie auch ohne AED über einen Zeitraum von einem Jahr anfallsfrei sind, darf die Fahrerlaubnis wieder erteilt werden. Umgekehrt sollten bislang anfallsfreien Patienten keine AED verschrieben werden, nur damit sie Autofahren können. Das Risiko eines erstmaligen Anfalls lässt sich durch AED bewiesenermaßen nicht senken [41;42]. Die Fahrerlaubnis bleibt also ein heikles Thema und sollte mit jedem Patienten individuell geklärt werden. Aus unserer Sicht ist eine Fahrerlaubnis vertretbar, wenn der Patient niemals Anfälle hatte bzw. über ein Jahr anfallsfrei war, wenn seine Tumorerkrankung in einem stabilen Zustand ist, und wenn er keine zusätzlichen körperlichen oder geistigen Einschränkungen hat, die seine Fahrtauglichkeit beeinträchtigen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 107 Patienten mit Gliomen untersucht: Fünf- undvierzig hatten ein Glioblastom, 30 ein Astrozytom, 19 ein Oligoastrozytom, 11 ein Oligodendrogliom und jeweils ein Patient ein Ependymom bzw. Gangliogliom. Ziel war es, die Anfallsinzidenz prä -und postoperativ sowie die antikonvulsive Behandlung dieser Patienten zu beschreiben und statistisch signifikante prädisponierende Faktoren zu evaluieren. Insgesamt erlitten 68% präoperative Anfälle, postoperativ waren es ebenfalls 68%. Niedriger WHO-Grad ( $p=0,0079$ ), oligodendrogliale Anteile in der Histologie ( $p=0,0107$ ) und überraschender Weise auch eine rechtsseitige Lage des Tumors ( $p=0,0017$ ) waren statistisch auffällig mit einem erhöhten Risiko für Anfälle korreliert. Bei temporal gelegenen Gliomen kam es besonders häufig zu Anfällen (15/16, 94%).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anfällen und dem Alter oder Geschlecht der Patienten festgestellt werden, dies galt auch für die Kontrastmittel-Aufnahme des Tumors. Nach den vorliegenden Daten hat das präoperative Auftreten von Anfällen keinen prädiktiven Wert für postoperative Anfälle.

Mit den drei klassischen AED - CBZ, PHE und VPA - konnte die Frequenz der Anfälle nicht wirkungsvoll gesenkt werden, die geringste Quote wurde unter VPA erzielt (44%). Bei allen drei AED wurden UWI wie erhöhte Leberwerte oder Hautausschlag beobachtet, z.T. führten diese sogar zum Abbruch der Therapie. Zudem lassen unsere Daten darauf schließen, dass zumindest die o.g. AED eine Chemotherapie über Wechselwirkungen negativ beeinflussen.

Eine routinemäßige postoperative antikonvulsive Prophylaxe kann nach Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs deshalb nicht empfohlen werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ACNU/VM26= Nimustin/Teniposid

AED= Antiepileptische Medikamente, Antikonvulsiva (Antiepileptic Drugs)

AP= Alkalische Phosphatase

CBZ= Carbamazepin

CCNU= Lomustin

CT= Computertomographie

CTD= Chemotherapeutische Medikamente (Chemotherapeutic Drugs)

EIAED= Enzym Induzierende Antiepileptische Medikamente

EHAED= Enzym Hemmende Antiepileptische Medikamente

EORTC= European Organization for Research and Treatment of Cancer

GGT= g-Glutamyl-Transferase

GOT= Glutamat-Oxalazetat-Transaminase

Hb= Hämoglobin

MRT= Magnet Resonanz Tomographie

NOA= Neuro-Oncology Working Group

PCV= Procarbazin/CCNU/Vincristin

PHE= Phenytoin

TMZ= Temozolomid

VPA= Valproat

UKT= Universitätsklinikum Tübingen

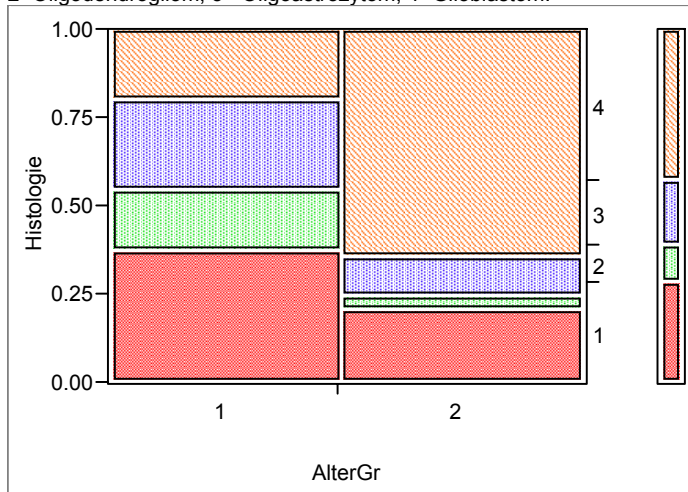
UWI= Unerwünschte Wirkungen

WHO= Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 7 Anhang Abbildungen und Tabellen

### Kontingenz-Analyse zwischen „Altersgruppe“ und „Histologie“ Mosaic Plot

Abbildung 1: „AlterGr“= Altersgruppe: 1= 45 Jahre und jünger, 2= Älter als 45 Jahre. „Histologie“: 1= Astrozytom, 2=Oligodendrogliom, 3= Oligoastrozytom, 4=Glioblastom.



### Kontingenz Tabelle

Altersgruppe und Histologie

Histologie: A= Astrozytom, O= Oligodendrogliom, OA= Oligoastrozytom, GB= Glioblastom.

Alter: 45-= 45 Jahre und jünger, 45+= Älter als 45 Jahre.

Count	A	O	OA	GB	
Total %					
Col %					
Row %					
<b>45-</b>	19 18.27 63.33 37.25	9 8.65 81.82 17.65	13 12.50 68.42 25.49	10 9.62 22.73 19.61	51 49.04
<b>45+</b>	11 10.58 36.67 20.75	2 1.92 18.18 3.77	6 5.77 31.58 11.32	34 32.69 77.27 64.15	53 50.96
	30 28.85	11 10.58	19 18.27	44 42.31	104

### Tests

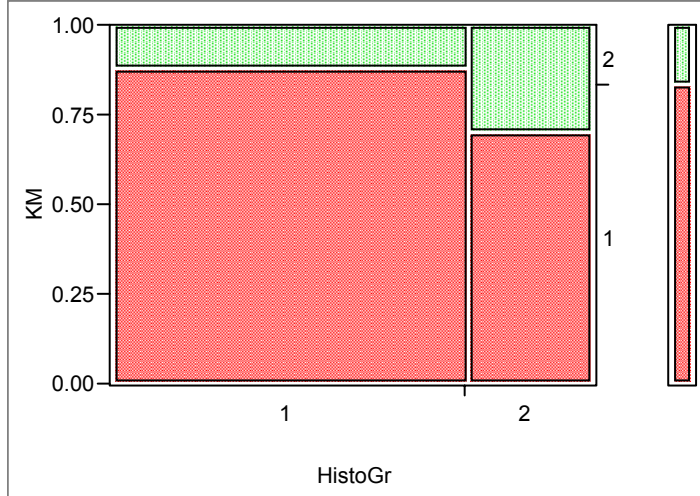
Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	3	11.70613	0.0886
Error	98	120.44907	
C. Total	101	132.15520	
N	104		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	23.412	<.0001
Pearson	22.227	<.0001

## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Kontrastmittelaufnahme“ und „Histologie-Gruppe“

### Mosaic Plot

Abbildung 2: „KM“: 1= Kontrastmittelaufnahme, 2= Keine Kontrastmittelaufnahme. „HistoGr“= Histologie-Gruppe: 1=Astrozytom und Glioblastom, 2= Oligodendrogliom und Oligoastrozytom.



### Kontingenz Tabelle

Kontrastmittelaufnahme und Histologie

Histologie: A+GB= Astrozytom und Glioblastom, O+OA= Oligodendrogliom und Oligoastrozytom.

Kontrastmittelaufnahme: KM+= Kontrastmittelaufnahme, KM-= Keine Kontrastmittelaufnahme.

Count	KM+	KM-	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>A+GB</b>	51 65.38 78.46 87.93	7 8.97 53.85 12.07	58 74.36
<b>O+OA</b>	14 17.95 21.54 70.00	6 7.69 46.15 30.00	20 25.64
	65 83.33	13 16.67	78

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	1.565272	0.0445
Error	76	33.578502	
C. Total	77	35.143774	
N	78		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	3.131	0.0768
Pearson	3.443	0.0635
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.9828	
Right	0.0701	
2-Tail	<b>0.0844</b>	
Kappa	Std Err	
0.202532	0.122501	

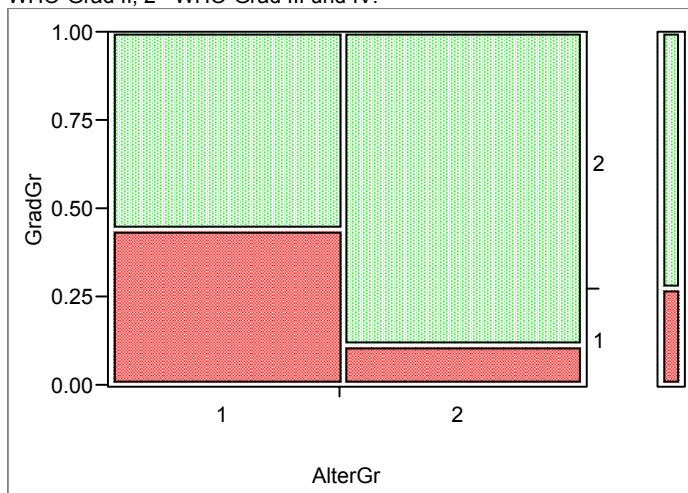
Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.



## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad“ und „Alter“

### Mosaic Plot

Abbildung 3: „AlterGr“= Altersgruppe: 1= 45 Jahre und jünger, 2= Älter als 45 Jahre. „GradGr“= WHO-Grad-Gruppe: 1= WHO-Grad II, 2= WHO-Grad III und IV.



### Kontingenz Tabelle

WHO-Grad und Alter

WHO-Grad: II= WHO-Grad II, III+IV= WHO-Grad III und IV.

Alter: 45-= 45 Jahre und jünger, 45+= Älter als 45 Jahre.

Count	II	III+IV	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>45-</b>	23 21.90 79.31 44.23	29 27.62 38.16 55.77	52 49.52
<b>45+</b>	6 5.71 20.69 11.32	47 44.76 61.84 88.68	53 50.48
	29 27.62	76 72.38	105

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	7.463819	0.1206
Error	103	54.414705	
C. Total	104	61.878524	
N	105		

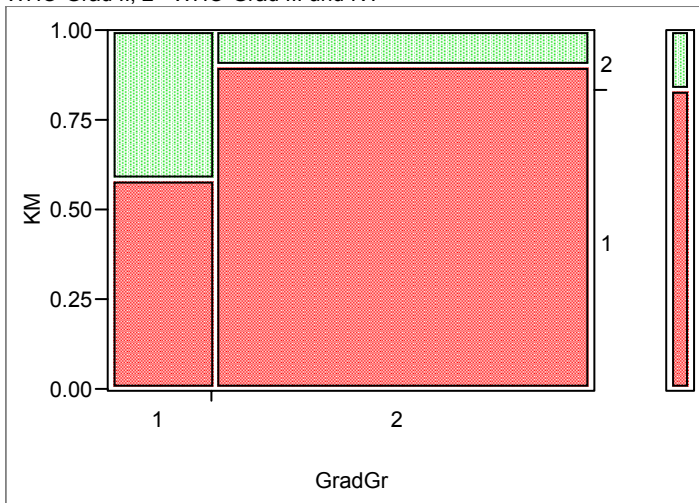
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	14.928	0.0001
Pearson	14.220	0.0002
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	1.0000	
Right	0.0001	
2-Tail	<b>0.0002</b>	

Kappa Std Err  
0.330479 0.082895

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

### Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad“ und „Kontrastmittelaufnahme“ Mosaic Plot

Abbildung 4: „KM“: 1= Kontrastmittelaufnahme, 2= Keine Kontrastmittelaufnahme. „GradGr“= WHO-Grad-Gruppe: 1= WHO-Grad II, 2= WHO-Grad III und IV.



### Kontingenz Tabelle 4

WHO-Grad und Kontrastmittelaufnahme

WHO-Grad: II= WHO-Grad II, III+IV= WHO-Grad III und IV.

Kontrastmittelaufnahme: KM+= Kontrastmittelaufnahme, KM-= Keine Kontrastmittelaufnahme.

Count	KM+	KM-	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>II</b>	10 12.82 15.38 58.82	7 8.97 53.85 41.18	17 21.79
<b>III+IV</b>	55 70.51 84.62 90.16	6 7.69 46.15 9.84	61 78.21
	65 83.33	13 16.67	78

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	4.016946	0.1143
Error	76	31.126829	
C. Total	77	35.143774	
N	78		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	8.034	0.0046
Pearson	9.402	0.0022
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.0056	
Right	0.9993	
2-Tail	<b>0.0056</b>	

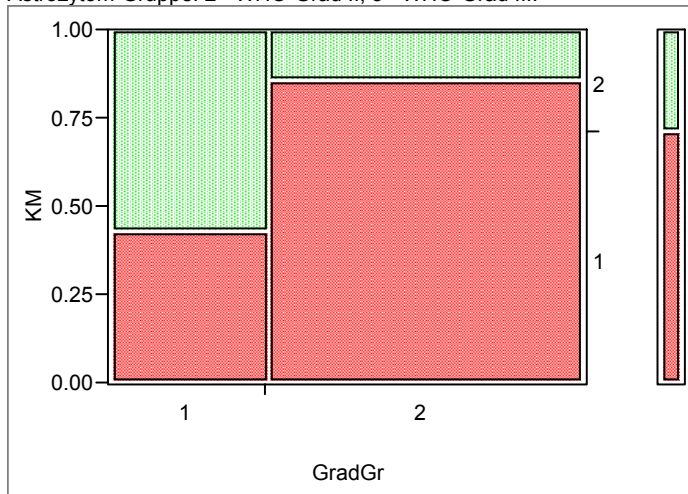
Kappa Std Err  
-0.15528 0.072194

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

## Kontingenz Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad Astrozytom“ und „Kontrastmittelaufnahme“

### Mosaic Plot

Abbildung 5: „KM“: 1= Kontrastmittelaufnahme, 2= Keine Kontrastmittelaufnahme. „GradGr“= WHO-Grad innerhalb der Astrozytom-Gruppe: 2= WHO-Grad II, 3= WHO-Grad III.



### Kontingenz Tabelle

WHO-Grad Astrozytom und Kontrastmittelaufnahme

WHO-Grad: A II= Diffuses Astrozytom WHO-Grad II, A III= Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III.

Kontrastmittelaufnahme: KM+= Kontrastmittelaufnahme, KM-= Keine Kontrastmittelaufnahme.

Count	KM+	KM-	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>A II</b>	3 14.29 20.00 42.86	4 19.05 66.67 57.14	7 33.33
<b>A III</b>	12 57.14 80.00 85.71	2 9.52 33.33 14.29	14 66.67
	15 71.43	6 28.57	21

### Tests

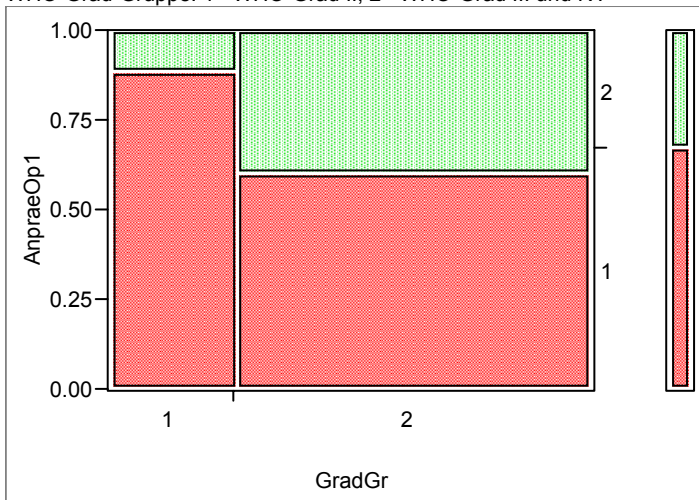
Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	2.041676	0.1625
Error	19	10.521985	
C. Total	20	12.563661	
N	21		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	4.083	0.0433
Pearson	4.200	0.0404
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.0642	
Right	0.9945	
2-Tail	<b>0.1196</b>	
Kappa	Std Err	
-0.33333	0.189371	

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad“ und „Präoperative Anfälle“ Mosaic Plot

Abbildung 6: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „GradGr“= WHO-Grad-Gruppe: 1= WHO-Grad II, 2= WHO-Grad III und IV.



## Kontingenz Tabelle

WHO-Grad und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)  
WHO-Grad: II= WHO-Grad II, III+IV= WHO-Grad III und IV.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>II</b>	23 23.23 34.33 88.46	3 3.03 9.38 11.54	26 26.26
<b>III+IV</b>	44 44.44 65.67 60.27	29 29.29 90.63 39.73	73 73.74
	67 67.68	32 32.32	99

## Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	3.952988	0.0635
Error	97	58.345922	
C. Total	98	62.298911	
N	99		

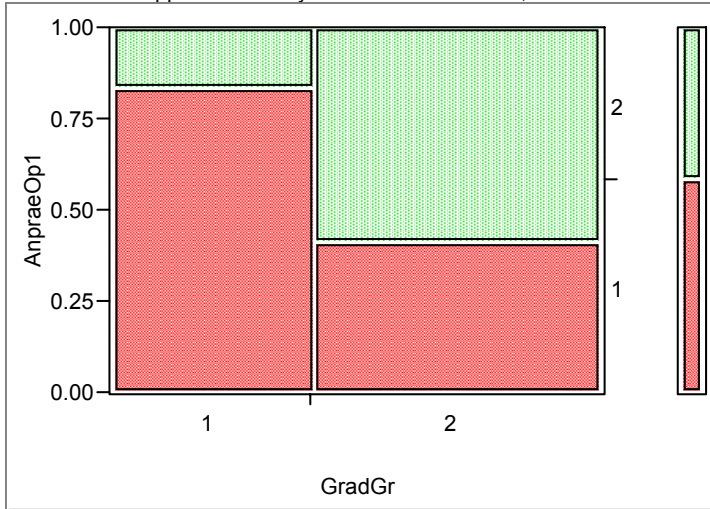
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
ioPearson	6.963	0.0083
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.9990	
Right	0.0061	
2-Tail	<b>0.0079</b>	
Kappa	Std Err	
0.186965	0.063595	

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

## Kontingenz Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad Astrozytom“ und „Präoperative Anfälle“ Astrozytom

### Mosaic Plot

Abbildung 7: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „GradGr“= WHO-Grad-Gruppe des Astrozytoms: 1= WHO-Grad II, 2= WHO-Grad III.



### Kontingenz Tabelle

WHO-Grad Astrozytom und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

WHO-Grad: A II= Diffuses Astrozytom WHO-Grad II, A III= Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>A II</b>	10 34.48 58.82 83.33	2 6.90 16.67 16.67	12 41.38
<b>A III</b>	7 24.14 41.18 41.18	10 34.48 83.33 58.82	17 58.62
	17 58.62	12 41.38	29

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	2.743933	0.1395
Error	27	16.924139	
C. Total	28	19.668072	
N	29		

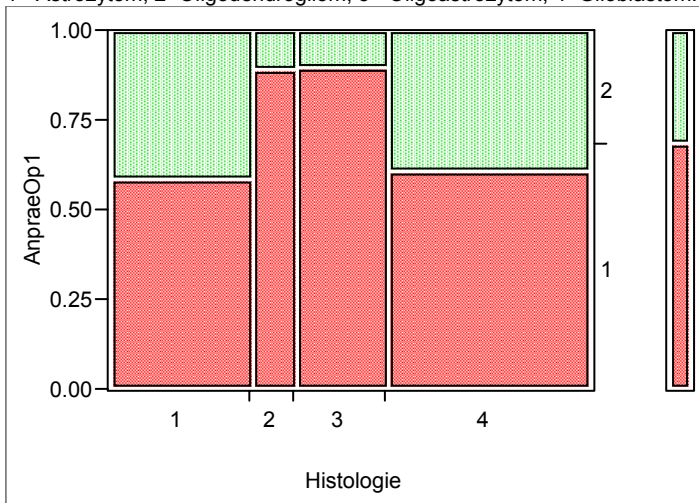
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	5.488	0.0191
Pearson	5.154	0.0232
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.9970	
Right	0.0277	
2-Tail	<b>0.0535</b>	

Kappa Std Err  
0.397229 0.15818

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

### Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Histologie“ und „Präoperative Anfälle“ Mosaic Plot

Abbildung 8: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „Histologie“:  
1= Astrozytom, 2=Oligodendrogliom, 3= Oligoastrozytom, 4=Glioblastom.



### Kontingenz Tabelle

Histologie und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Histologie: A= Astrozytom, O= Oligodendrogliom OA= Oligoastrozytom, GB= Glioblastom.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>A</b>	17 17.35 25.37 58.62	12 12.24 38.71 41.38	29 29.59
<b>O</b>	8 8.16 11.94 88.89	1 1.02 3.23 11.11	9 9.18
<b>OA</b>	17 17.35 25.37 89.47	2 2.04 6.45 10.53	19 19.39
<b>GB</b>	25 25.51 37.31 60.98	16 16.33 51.61 39.02	41 41.84
	67 68.37	31 31.63	98

### Tests

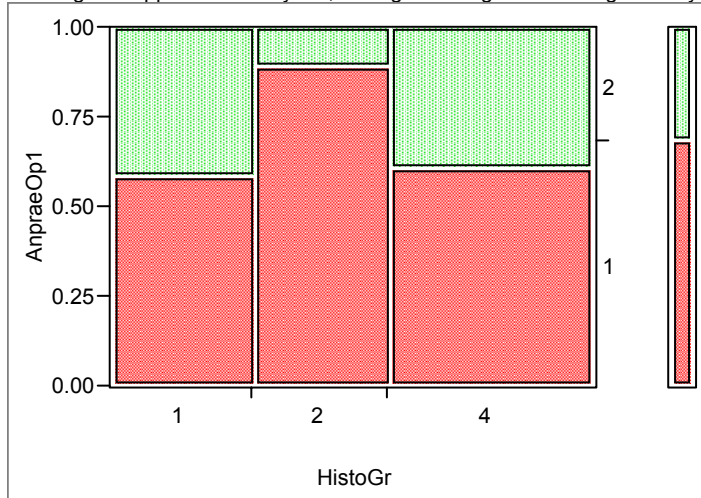
Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	3	4.534684	0.0741
Error	94	56.624120	
C. Total	97	61.158804	
N	98		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	9.069	<b>0.0284</b>
Pearson	7.976	0.0465

## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Histologie Gruppe“ und „präoperative Anfälle“

### Mosaic Plot

Abbildung 9: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „HistoGr“= Histologie-Gruppe: 1= Astrozytom, 2=Oligodendrogliom und Oligoastrozytom, 4=Glioblastom.



### Kontingenz Tabelle

Histologie-Gruppen und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Histologie: A= Astrozytom, O+OA= Oligodendrogliom und Oligoastrozytom, GB= Glioblastom.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>A</b>	17 17.35 25.37 58.62	12 12.24 38.71 41.38	29 29.59
<b>O+OA</b>	25 25.51 37.31 89.29	3 3.06 9.68 10.71	28 28.57
<b>GB</b>	25 25.51 37.31 60.98	16 16.33 51.61 39.02	41 41.84
	67 68.37	31 31.63	98

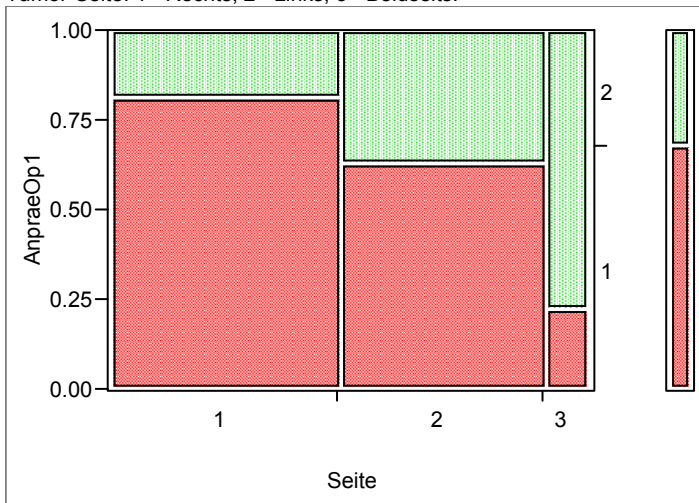
### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	2	4.533598	0.0741
Error	95	56.625206	
C. Total	97	61.158804	
N	98		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	9.067	<b>0.0107</b>
Pearson	7.975	0.0185

### Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Tumorseite“ und „präoperative Anfälle“ Mosaic Plot

Abbildung 10: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „Seite“= Tumor-Seite: 1= Rechts, 2= Links, 3= Beidseits.



### Kontingenz Tabelle

Tumor-Seite und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>Rechts</b>	39 39.00 57.35 81.25	9 9.00 28.13 18.75	48 48.00
<b>Links</b>	27 27.00 39.71 62.79	16 16.00 50.00 37.21	43 43.00
<b>Beidseits</b>	2 2.00 2.94 22.22	7 7.00 21.88 77.78	9 9.00
	68 68.00	32 32.00	100

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	2	6.373277	0.1017
Error	97	56.313669	
C. Total	99	62.686946	
N	100		

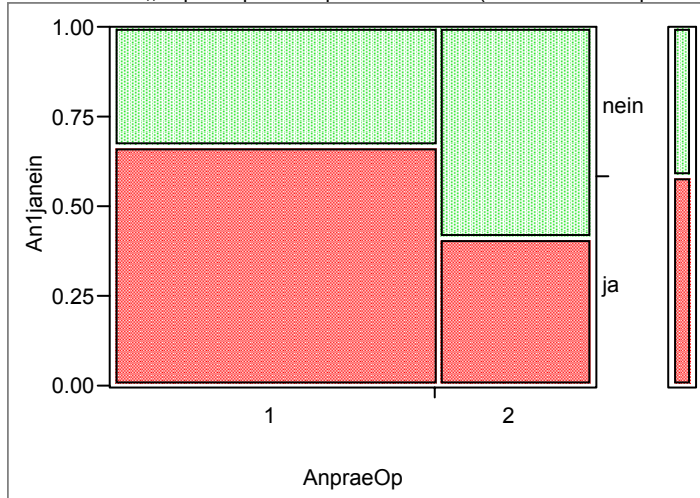
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	12.747	<b>0.0017</b>
Pearson	13.076	0.0014



## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „postoperative Anfälle“ und „präoperative Anfälle“

### Mosaic Plot

Abbildung 11: „An1janein“= Postoperative Anfälle (innerhalb eines halben Jahres nach Operation): ja= Anfälle, nein= Keine Anfälle. „AnpraeOp“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle.



### Kontingenz Tabelle

Postoperative Anfälle (innerhalb eines halben Jahres nach Operation) und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Count	Anfälle post OP	Keine Anfälle post OP	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>Anfälle prä OP</b>	24 45.28 77.42 66.67	12 22.64 54.55 33.33	36 67.92
<b>Keine Anfälle prä OP</b>	7 13.21 22.58 41.18	10 18.87 45.45 58.82	17 32.08
	31 58.49	22 41.51	53

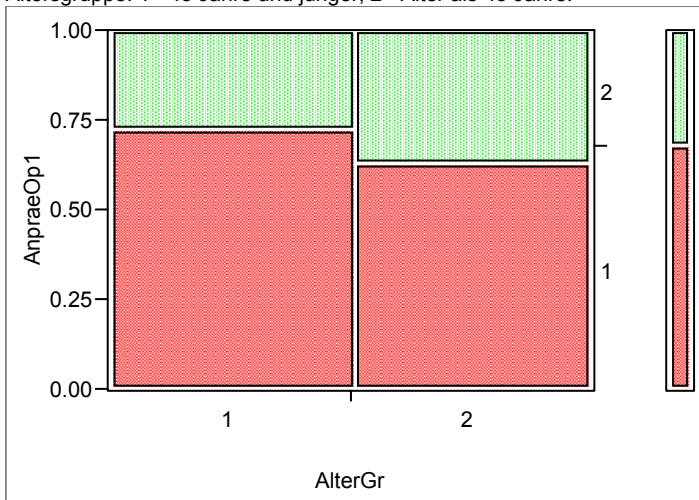
### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	1.537019	0.0427
Error	51	34.431915	
C. Total	52	35.968934	
N	53		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	3.074	0.0796
Pearson	3.090	0.0788
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.9800	
Right	0.0726	
2-Tail	<b>0.1343</b>	

## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Alter“ und „präoperative Anfälle“ Mosaic Plot

Abbildung 12: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „AlterGr“= Altersgruppe: 1= 45 Jahre und jünger, 2= Älter als 45 Jahre.



## Kontingenz Tabelle

Alter und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)  
Alter: 45-= 45 Jahre und jünger, 45+= Älter als 45 Jahre.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>45-</b>	37 37.00 54.41 72.55	14 14.00 43.75 27.45	51 51.00
<b>45+</b>	31 31.00 45.59 63.27	18 18.00 56.25 36.73	49 49.00
	68 68.00	32 32.00	100

## Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	0.495704	0.0079
Error	98	62.191242	
C. Total	99	62.686946	
N	100		

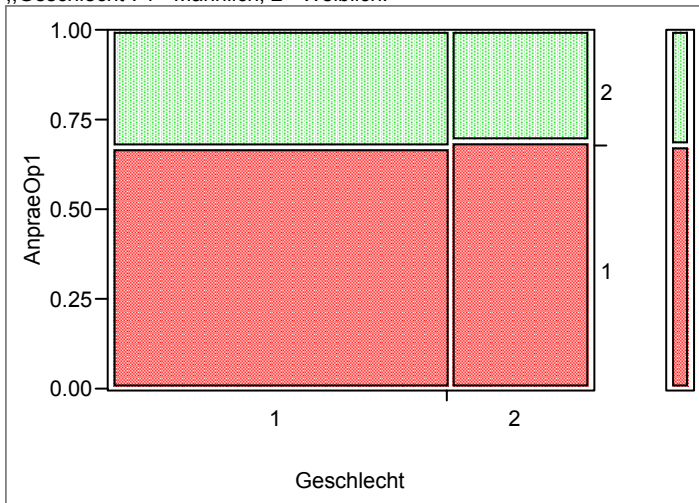
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0.991	0.3194
Pearson	0.990	0.3198
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.8868	
Right	0.2176	
2-Tail	<b>0.3927</b>	

Kappa            Std Err  
0.093473        0.093667

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

### Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Geschlecht“ und „präoperative Anfälle“ Mosaic Plot

Abbildung 13: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle.  
„Geschlecht“: 1= Männlich, 2= Weiblich.



### Kontingenz Tabelle

Geschlecht und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>Männlich</b>	48 48.00 70.59 67.61	23 23.00 71.88 32.39	71 71.00
<b>Weiblich</b>	20 20.00 29.41 68.97	9 9.00 28.13 31.03	29 29.00
	68 68.00	32 32.00	100

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	0.008778	0.0001
Error	98	62.678168	
C. Total	99	62.686946	
N	100		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0.018	0.8946
Pearson	0.017	0.8948
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.5461	
Right	0.6395	
2-Tail	<b>1.0000</b>	

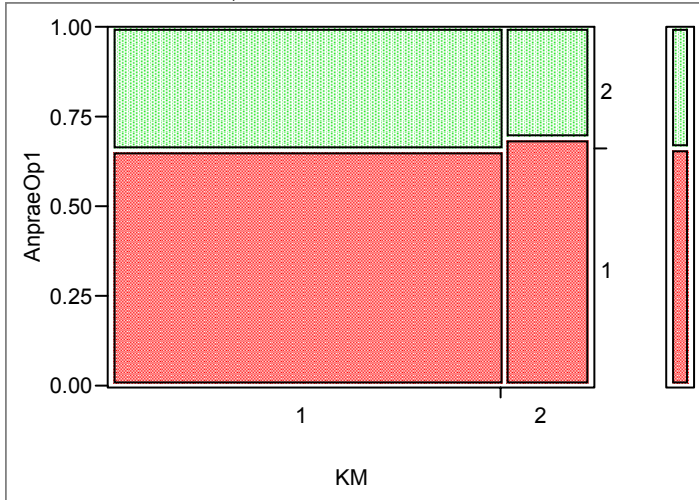
Kappa Std Err  
-0.0132 0.099259

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

## Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „Kontrastmittelaufnahme“ und „präoperative Anfälle“

### Mosaic Plot

Abbildung 14: „AnpraeOp1“= Präoperative Anfälle (vor der ersten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „KM“: 1= Kontrastmittelaufnahme, 2= Keine Kontrastmittelaufnahme.



### Kontingenz Tabelle

Kontrastmittelaufnahme und präoperative Anfälle (vor der ersten Operation)

Kontrastmittelaufnahme: KM+= Kontrastmittelaufnahme, KM-= Keine Kontrastmittelaufnahme.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>KM+</b>	40 54.05 81.63 65.57	21 28.38 84.00 34.43	61 82.43
<b>KM-</b>	9 12.16 18.37 69.23	4 5.41 16.00 30.77	13 17.57
	49 66.22	25 33.78	74

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	0.032427	0.0007
Error	72	47.297299	
C. Total	73	47.329727	
N	74		

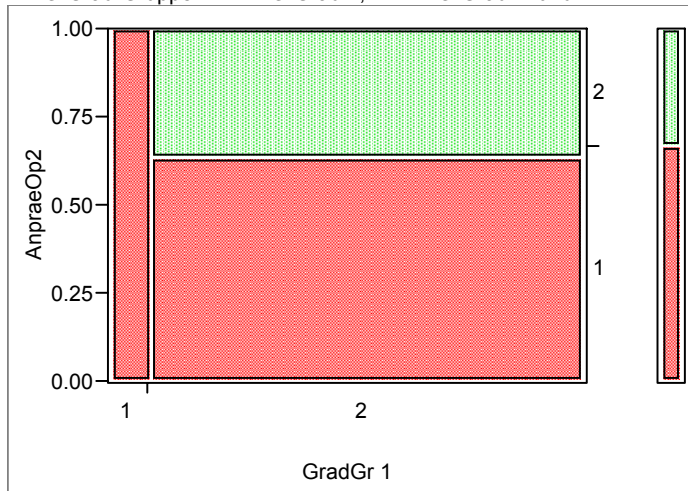
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0.065	0.7990
Pearson	0.064	0.8002
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	0.5370	
Right	0.7113	
2-Tail	<b>1.0000</b>	

Kappa Std Err  
-0.02683 0.104037

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

### Kontingenz-Analyse zwischen den Gruppen „WHO-Grad“ und „Präoperative Anfälle2“ Mosaic Plot

Abbildung 15: „AnpraeOp2“= Präoperative Anfälle (vor der zweiten Operation): 1=Anfälle, 2= Keine Anfälle. „GradGr“= WHO-Grad-Gruppe: 1= WHO-Grad II, 2= WHO-Grad III und IV.



### Kontingenz Tabelle

WHO-Grad und präoperative Anfälle (vor der zweiten Operation)  
WHO-Grad: II= WHO-Grad II, III+IV= WHO-Grad III und IV.

Count	Anfälle	Keine Anfälle	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>II</b>	3 8.33 12.50 100.00	0 0.00 0.00 0.00	3 8.33
<b>III + IV</b>	21 58.33 87.50 63.64	12 33.33 100.00 36.36	33 91.67
	24 66.67	12 33.33	36

### Tests

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	1.283612	0.0560
Error	34	21.630899	
C. Total	35	22.914510	
N	36		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	2.567	0.1091
Pearson	1.636	0.2008
Fisher's Exact Test	Prob	
Left	1.0000	
Right	0.2835	
2-Tail	<b>0.5361</b>	
Kappa	Std Err	
0.086957	0.052455	

Kappa misst den Grad der Übereinstimmung.

## Kontingenz Tabelle

Abbildung 16: Tumor-Lage und Anfalls-Typ

Summe Total % Spalte % Zeile %	Keine Anfälle	Einfach fokal	Komplex fokal	Generali- siert	unbekannt	Generali- siert und einfach fokal	Generali- siert und komplex fokal	Generali- siert, ein- fach und komplex fokal	Insgesamt
<b>Frontal</b>	15 15.00 46.88 38.46	10 10.00 38.46 25.64	1 1.00 25.00 2.56	9 9.00 33.33 23.08	1 1.00 50.00 2.56	3 3.00 42.86 7.69	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	39 39.00
<b>Temporal</b>	1 1.00 3.13 6.25	5 5.00 19.23 31.25	1 1.00 25.00 6.25	6 6.00 22.22 37.50	0 0.00 0.00 0.00	2 2.00 28.57 12.50	1 1.00 100.00 6.25	0 0.00 0.00 0.00	16 16.00
<b>Parietal</b>	4 4.00 12.50 30.77	4 4.00 15.38 30.77	0 0.00 0.00 0.00	3 3.00 11.11 23.08	0 0.00 0.00 0.00	1 1.00 14.29 7.69	0 0.00 0.00 0.00	1 1.00 100.00 7.69	13 13.00
<b>Occipital</b>	2 2.00 6.25 33.33	1 1.00 3.85 16.67	0 0.00 0.00 0.00	3 3.00 11.11 50.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	6 6.00
<b>Hirnstamm</b>	2 2.00 6.25 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	2 2.00
<b>Kleinhirn</b>	2 2.00 6.25 100.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	2 2.00
<b>Fronto- parietal</b>	0 0.00 0.00 0.00	3 3.00 11.54 75.00	0 0.00 0.00 0.00	1 1.00 3.70 25.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	4 4.00
<b>Fronto- temporal</b>	1 1.00 3.13 16.67	0 0.00 0.00 0.00	2 2.00 50.00 33.33	2 2.00 7.41 33.33	0 0.00 0.00 0.00	1 1.00 14.29 16.67	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	6 6.00
<b>Parieto- occipital</b>	1 1.00 3.13 25.00	2 2.00 7.69 50.00	0 0.00 0.00 0.00	1 1.00 3.70 25.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	4 4.00
<b>Temporo- parietal</b>	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	2 2.00 7.41 66.67	1 1.00 50.00 33.33	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	3 3.00
<b>Multifokal</b>	4 4.00 12.50 80.00	1 1.00 3.85 20.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	0 0.00 0.00 0.00	5 5.00
<b>Insgesamt</b>	32 32.00	26 26.00	4 4.00	27 27.00	2 2.00	7 7.00	1 1.00	1 1.00	100

## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Allison RR, Schulsinger A, Vongtama V, Barry T, Shin KH. Radiation and chemotherapy improve outcome in oligodendroglioma. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 399-403.
- (2) Anderson GD, Lin YX, Berge C, Ojemann GA. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg.* 1997; 87: 252-256.
- (3) Anderson GD, Temkin NR, Chandler WL, Winn HR. Effect of valproate on hemostatic function in patients with traumatic brain injury. *Epilepsy Res.* 2003; 57: 111-119.
- (4) Ataman F, Poortmans P, Stupp R, Fisher B, Mirimanoff RO. Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review. *Eur. J Cancer* 2004; 40: 1724-1730.
- (5) Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, MacDonald D, Stitt L, Cairncross JG. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 923-929.
- (6) Billiar T, D'Athis P, Borsotti JP, Sautreaux JL, Maingon P, Janoray P, Giroud M, Dumas R. Survival rates of malignant gliomas in Burgundy from 1990 to 1995. *Neurol Res.* 1999; 21: 171-174.
- (7) Blumcke I, Luyken C, Urbach H, Schramm J, Wiestler OD. An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 107: 381-388.
- (8) Boarini DJ, Beck DW, VanGilder JC. Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 1985; 16: 290-292.
- (9) Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. *J Am. Pharm. Assoc. (Wash. )* 2001; 41: 421-436.
- (10) Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 217-219.
- (11) Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, Sardell S, Traish D, Gonsalves A, Wilkins P, Westbury C. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1715-1721.
- (12) Brandes AA. State-of-the-art treatment of high-grade brain tumors. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 4-9.
- (13) Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, Pasetto LM, Coria B, Danieli D, Iuzzolino P, Gardiman M, Talacchi A, Ermani M. Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy. A Phase II study. *Cancer* 2004; 101: 2079-2085.

- (14) Brodie MJ, Dichter MA. Established antiepileptic drugs. *Seizure*. 1997; 6: 159-174.
- (15) Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
- (16) Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic. Disord.* 2003; 5 Suppl 1: S65-S72.
- (17) Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 10-14.
- (18) Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA. Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. *Neurosurgery* 1992; 31: 78-82.
- (19) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1473-1479.
- (20) Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990; 31 Suppl 3: S37-S44.
- (21) Chang SM, Kuhn JG, Rizzo J, Robins HI, Schold SC, Jr., Spence AM, Berger MS, Mehta MP, Bozik ME, Pollack I, Gilbert M, Fulton D, Rankin C, Malec M, Prados MD. Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium report. *J Clin. Oncol.* 1998; 16: 2188-2194.
- (22) Chang SM, Seiferheld W, Curran W, Share R, Atkins J, Choucair A, Kresl J, Thoron L, Cairncross G, Gilbert M, Bahary JP, Dolinskas C, Louis DN, Bushunow P, Buckner J, Barger G, Mehta M. Phase I study pilot arms of radiotherapy and carmustine with temozolomide for anaplastic astrocytoma (Radiation Therapy Oncology Group 9813): implications for studies testing initial treatment of brain tumors. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 1122-1126.
- (23) Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, Prados MD. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer* 2004; 100: 605-611.
- (24) Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J Neurosurg.* 1996; 84: 382-386.
- (25) Citerio G, Nobili A, Airoidi L, Pastorelli R, Patrino A. Severe intoxication after phenytoin infusion: a preventable pharmacogenetic adverse reaction. *Neurology* 2003; 60: 1395-1396.
- (26) Cramer JA, Fisher R, Ben Menachem E, French J, Mattson RH. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590-600.
- (27) Davis FG, McCarthy BJ. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2001; 1: 395-401.
- (28) Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, Kupelian V, Bondy ML. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 1999; 85: 485-491.



- (29) De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stocchetti N, Perucca E. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002; 43: 175-182.
- (30) DeAngelis LM. Benefits of adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 15-18.
- (31) Dropcho EJ. Low-Grade Gliomas in Adults. *Curr. Treat. Options. Neurol* 2004; 6: 265-271.
- (32) Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir. (Wien. )* 2002; 144: 563-572.
- (33) Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000; 100: 201-213.
- (34) Engelhard HH, Stelea A, Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis. *Surg. Neurol* 2003; 60: 443-456.
- (35) Falip M, Santamarina E, Rovira R, Gratacos M, Codina M, Padro L. [Idiopathic generalised epilepsy. The value of semiology and EEG scanning in its classification.]. *Rev. Neurol* 2004; 39: 1001-1005.
- (36) Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD, Erlanger B, Rowinsky E, Stockel J, Piantadosi S. Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J Clin. Oncol.* 1997; 15: 3121-3128.
- (37) Fong GC, Fong JK. Recent advances in the diagnosis and management of epilepsy. *Hong. Kong. Med. J* 2001; 7: 73-84.
- (38) Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, Hagen NA, Barnes P, Cairncross JG, DeAngelis LM. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can. J Neurol Sci.* 2003; 30: 106-112.
- (39) Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 753-757.
- (40) Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Lodrini S, Panzica F, Pluchino F, Solero CL, Avanzini G. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir. (Wien. )* 1990; 103: 47-51.
- (41) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. 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: 1886-1893.
- (42) Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996; 46: 985-991.
- (43) Grossman SA. Arguments against the routine use of currently available adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 19-22.

- (44) Grossman SA, Batarra JF. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 635-644.
- (45) Grossman SA, Hochberg F, Fisher J, Chen TL, Kim L, Gregory R, Grochow LB, Piantadosi S. Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anti-convulsants. NABTT CNS Consortium. *The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 42: 118-126.
- (46) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997-1003.
- (47) Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr. Opin. Oncol.* 2004; 16: 314-317.
- (48) Hildebrand JG. [Chemotherapy of malignant glioma. Results of studies of the EORTC group of brain tumors]. *Rev. Neurol (Paris)* 1992; 148: 435-440.
- (49) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin. Oncol.* 2004; 22: 3133-3138.
- (50) Hochberg F, Grossman SA, Mikkelsen T, Glantz M, Fisher JD, Piantadosi S. Lack of efficacy of 9-aminocamptothecin in adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme and recurrent high-grade astrocytoma. NABTT CNS Consortium. *Neuro. - oncol.* 2000; 2: 29-33.
- (51) Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH, Lin CL, Chang CZ, Huang TY, Howng SL. Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours: analysis of incidence and influencing factors. *J Clin. Neurosci.* 2001; 8: 426-429.
- (52) Hwang SL, Lin CL, Lee KS, Lieu AS, Kuo TH, Chang CZ, Yen CP, Lin CK, Loh JK, Huang TY, Howng SL. Factors influencing seizures in adult patients with supratentorial astrocytic tumors. *Acta Neurochir. (Wien.)* 2004; 146: 589-594.
- (53) Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-225.
- (54) Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification, and grading of gliomas. *Glia* 1995; 15: 211-221.
- (55) Lackner TE. Interaction of dexamethasone with phenytoin. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 344-347.
- (56) Lacombe D, Brandes AA, van den BM. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer strategy for new drug development in brain tumors. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 77-80.
- (57) Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro. -oncol.* 2004; 6: 227-235.
- (58) Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandenbos F, Chanalet S, Lonjon M, Michiels JF, Bourg V, Paquis P, Chatel M, Frenay M. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62: 1783-1787.

- (59) Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin. Oncol.* 1997; 15: 1294-1301.
- (60) Levin VA, Stearns J, Byrd A, Finn A, Weinkam RJ. The effect of phenobarbital pretreatment on the antitumor activity of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) and 1-(2-chloroethyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitrosourea (PCNU), and on the plasma pharmacokinetics and biotransformation of BCNU. *J Pharmacol. Exp Ther.* 1979; 208: 1-6.
- (61) Lote K, Egeland T, Hager B, Skullerud K, Hirschberg H. Prognostic significance of CT contrast enhancement within histological subgroups of intracranial glioma. *J Neurooncol.* 1998; 40: 161-170.
- (62) Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, Storm-Mathisen I, Hirschberg H. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin. Oncol.* 1997; 15: 3129-3140.
- (63) Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur. J Cancer* 1998; 34: 98-102.
- (64) Lowry JK, Snyder JJ, Lowry PW. Brain tumors in the elderly: recent trends in a Minnesota cohort study. *Arch. Neurol* 1998; 55: 922-928.
- (65) Macdonald DR. New frontiers in the treatment of malignant glioma. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 72-76.
- (66) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin. Oncol.* 1990; 8: 1277-1280.
- (67) Mahaley MS, Jr., Dudka L. The role of anticonvulsant medications in the management of patients with anaplastic gliomas. *Surg. Neurol* 1981; 16: 399-401.
- (68) Mathijssen RH, Sparreboom A, Dumez H, van Oosterom AT, de Bruijn EA. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 139-140.
- (69) Mattson RH. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 2: S13-S26.
- (70) Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N. Engl. J Med.* 1992; 327: 765-771.
- (71) Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB, . Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J Med.* 1985; 313: 145-151.
- (72) May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993; 34: 1098-1101.
- (73) Metcalfe SE, Grant R. Biopsy versus resection for malignant glioma. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2001; CD002034.

- (74) Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch. Neurol* 1995; 52: 717-724.
- (75) Morris HH, Estes ML, Gilmore R, Van Ness PC, Barnett GH, Turnbull J. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia* 1993; 34: 1038-1043.
- (76) Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr. Opin. Neurol* 2003; 16: 171-176.
- (77) Munari C, Bossi L, Stoffels C, Brunet P, Bancaud J, Talairach J, Morselli PL. [Cerebral concentrations of anticonvulsants in patients with epilepsy of tumoral origin (author's transl)]. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1982; 12: 38-43.
- (78) Neef C, de Voogd-van der Straaten. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 43: 372-375.
- (79) Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. [The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002; 114: 911-916.
- (80) Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109: 93-108.
- (81) Okuma Y. [International classification of epileptic seizures, epilepsies, and epileptic syndromes]. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44: 970-974.
- (82) Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu MA, Yung WK, Brada M, Newlands E. Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 1997; 34: 263-278.
- (83) Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin. Oncol.* 2000; 18: 1481-1491.
- (84) Ozbek N, Cakir S, Gursel B, Meydan D. Prognostic significance of seizure in patients with glioblastoma multiforme. *Neurol India* 2004; 52: 76-78.
- (85) Pace A, Bove L, Innocenti P, Pietrangeli A, Carapella CM, Oppido P, Raus L, Occhipinti E, Jandolo B. Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients. *J Exp Clin. Cancer Res.* 1998; 17: 479-482.
- (86) Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1722-1726.
- (87) Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.
- (88) Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356.

- (89) Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-481.
- (90) Perez Lopez JL, Longo J, Quintana F, Diez C, Berciano J. Late onset epileptic seizures. A retrospective study of 250 patients. *Acta Neurol Scand.* 1985; 72: 380-384.
- (91) Pignatti F, van den BM, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin. Oncol.* 2002; 20: 2076-2084.
- (92) Prados MD, Yung WK, Fine HA, Greenberg HS, Junck L, Chang SM, Nicholas MK, Robins HI, Mehta MP, Fink KL, Jaeckle KA, Kuhn J, Hess KR, Schold SC, Jr. Phase 2 study of BCNU and temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme: North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro. -oncol.* 2004; 6: 33-37.
- (93) Rabinowicz AL, Hinton DR, Dyck P, Couldwell WT. High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors: interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36: 513-515.
- (94) Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Schuetz EG, Evans WE. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000; 356: 285-290.
- (95) Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1599-1601.
- (96) Schaller B, Rugg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003; 44: 1223-1232.
- (97) Schmidt F, Wick W, Herrlinger U, Dichgans J, Weller M. Treosulfan chemotherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2000; 49: 231-234.
- (98) Schroder H, Ostergaard JR. Interference of high-dose methotrexate in the metabolism of valproate? *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 11: 445-449.
- (99) Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann. Neurol* 1999; 46: 183-188.
- (100) Shady JA, Black PM, Kupsy WJ, Tarbell NJ, Scott RM, Leong T, Holmes G. Seizures in children with supratentorial astroglial neoplasms. *Pediatr. Neurosurg.* 1994; 21: 23-30.
- (101) Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR. Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol.* 1997; 31: 273-278.
- (102) Shaw MD, Foy PM. Epilepsy after craniotomy and the place of prophylactic anticonvulsant drugs: discussion paper. *J R. Soc. Med.* 1991; 84: 221-223.
- (103) Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MD, Williams IR, Chadwick DW. The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 915-920.
- (104) Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS. Drugs* 2004; 18: 201-212.

- (105) Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018.
- (106) Streffer J, Schabet M, Bamberg M, Grote EH, Meyermann R, Voigt K, Dichgans J, Weller M. A role for preirradiation PCV chemotherapy for oligodendroglial brain tumors. *J Neurol* 2000; 247: 297-302.
- (107) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann KS, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin. Oncol.* 2002; 20: 1375-1382.
- (108) Stupp R, Janzer RC, Hegi ME, Villemure JG, Mirimanoff RO. Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 23-28.
- (109) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J Med.* 2005; 352: 987-996.
- (110) Tandon PN, Mahapatra AK, Khosla A. Epileptic seizures in supratentorial gliomas. *Neurol India* 2001; 49: 55-59.
- (111) Telfeian AE, Philips MF, Crino PB, Judy KD. Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme. *J Exp Clin. Cancer Res.* 2001; 20: 5-10.
- (112) Tomlinson FH, Scheithauer BW, Hayostek CJ, Parisi JE, Meyer FB, Shaw EG, Weiland TL, Katzmann JA, Jack CR, Jr. The significance of atypia and histologic malignancy in pilocytic astrocytoma of the cerebellum: a clinicopathologic and flow cytometric study. *J Child Neurol* 1994; 9: 301-310.
- (113) van den Bent MJ, Grisold W, Frappaz D, Stupp R, Desir JP, Lesimple T, Dittrich C, de Jonge MJ, Brandes A, Frenay M, Carpentier AF, Chollet P, Oliveira J, Baron B, Lacombe D, Schuessler M, Fumoleau P. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) open label phase II study on glufosfamide administered as a 60-minute infusion every 3 weeks in recurrent glioblastoma multiforme. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1732-1734.
- (114) van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Eskens FA, Carpentier AF. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology* 2001; 57: 340-342.
- (115) van den Bent MJ, Stupp R, Brandes AA, Lacombe D. Current and future trials of the EORTC brain tumor group. *Onkologie.* 2004; 27: 246-250.
- (116) van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, Chinot O, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht C, Allgeier A, Gorlia T. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin. Oncol.* 2003; 21: 2525-2528.

- (117) van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 581-587.
- (118) Vecht CJ. Clinical management of brain metastasis. *J Neurol* 1998; 245: 127-131.
- (119) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 404-409.
- (120) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 49-52.
- (121) Villemure JG, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr. Opin. Neurol* 1996; 9: 424-428.
- (122) Villikka K, Kivisto KT, Maenpaa H, Joensuu H, Neuvonen PJ. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 589-593.
- (123) Warnke PC, Berlis A, Weyerbrock A, Ostertag CB. Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir. Suppl* 1997; 68: 90-92.
- (124) Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A, Mirimanoff RO, Leyvraz S, Villemure JG, Stupp R. Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer* 2004; 101: 2098-2105.
- (125) Weller M, Muller B, Koch R, Bamberg M, Krauseneck P. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin. Oncol.* 2003; 21: 3276-3284.
- (126) Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14: 299-307.
- (127) Wick W, Hermisson M, Kortmann RD, Kuker WM, Duffner F, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. Neoadjuvant gemcitabine/treosulfan chemotherapy for newly diagnosed glioblastoma: a phase II study. *J Neurooncol.* 2002; 59: 151-155.
- (128) Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004; 62: 2113-2115.
- (129) Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin. Oncol.* 1999; 17: 2572-2578.
- (130) Yung WK. Temozolomide in malignant gliomas. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 27-34.
- (131) Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br. J Cancer* 2000; 83: 588-593.

- (132) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin. Oncol.* 1999; 17: 2762-2771.
- (133) Zamboni WC, Gajjar AJ, Heideman RL, Beijnen JH, Rosing H, Houghton PJ, Stewart CF. Phenytoin alters the disposition of topotecan and N-desmethyl topotecan in a patient with medulloblastoma. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 783-789.



## Danksagung

Ich danke ganz besonders meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. Wolfgang Wick für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen. Mit seiner freundlichen Hilfsbereitschaft, wertvollen Betreuung und engagierten Motivation sowie seiner praktischen Anleitung hat er mir sehr geholfen.

Ich danke Herrn Dr. Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Informationsbearbeitung (IMI) für seine Hilfe bei den statistischen Auswertungen (Direktor: Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. H.-K. Selbmann). Ferner gilt mein Dank Frau Doris Guéron vom IMI, die mich im Umgang mit dem Statistik-Programm JMP unterstützte. Die aufgeführten statistischen Methoden wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut ausgewählt. Einen Dank an alle Kommilitonen für den Austausch von Erfahrungen und Anregungen, v.a. an Dominick Endeke, der mir wertvolle Tipps bei der graphischen Gestaltung der Arbeit gab.

Schließlich möchte ich meiner Familie für die Unterstützung danken, insbesondere meiner Schwester Isabelle für die Übernahme des Korrekturlesens.

### Publikation

Wesentliche Teile dieser Arbeit sind in die Publikation

Wick, W., Menn, O., Meisner, C., Steinbach, J., Hermisson, M., Tatagiba, M., Weller, M. Pharmacotherapy of epileptic seizures in brain tumor patients: who, when, why and how long? Onkologie 2005 Juli 7 E Pub

eingeflossen.

## Lebenslauf

Name:	Oliver Josef Menn
Geburtsdatum:	19.05.1978
Geburtsort:	Ettenheim
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Religion:	Römisch katholisch
Eltern:	Dr. med. dent. Willi Menn und Marianne Menn, geb. Kast, Zahnarzthelferin
Geschwister:	Isabelle Menn und Ines Friederike Menn
<b>Ausbildung:</b>	
1984 – 1988	Grundschule Georg-Monsch, Offenburg
1988 – 1997	Grimmelshausen-Gymnasium, Offenburg
Juni 1997	Abitur
August 1997 bis August 1998	Zivildienst im St. Josefs - Klinikum, Offenburg
Oktober 1998 bis März 1999	Studium der Mineralogie an der Universität zu Köln
Seit April 1999	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls- Universität in Tübingen
März 2001	Ärztliche Vorprüfung
August/September 2001	Vier Wochen Praxis-Famulatur, Neurochirurgie bei Dr. med. Smely, Lahr
März 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juli/August 2002	Acht Wochen Famulatur, Allgemeine Chirurgie im Krankenhaus H.G.D.V., Abancay, Peru

August/September 2003	Fünf Wochen Famulatur, Anaesthesiologie und Ophthalmologie am Klinikum Offenburg
Frühjahr 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April bis Oktober 2004	Promotion: Antikonvulsive Therapie bei Patienten mit Gliomen bei PD Dr. W. Wick (Neurologische Universitätsklinik Tübingen; Direktor: Prof. Dr. M. Weller)
Oktober 2004 bis September 2004	Praktisches Jahr am Klinikum Stuttgart und an der Universitätsklinik Balgrist, Zürich
11.11.2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung