

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Der Einfluss von postoperativen Infektionen auf das Überleben von Patienten mit
hochgradigen Gliomen

Luisa Barbera

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Friederike Schmidt-Graf
2. apl. Prof. Dr. Jan Stefan Kirschke

Die Dissertation wurde am 14.01.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2022 angenommen.

1	EINLEITUNG	6
1.1	Grundlagen der Gliome	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Ursachen	8
1.1.3	Klassifikation der Gliome	9
1.2	Diagnostik	13
1.2.1	Klinische Zeichen	13
1.2.2	Bildgebung	14
1.2.3	Histologie	15
1.2.4	Molekulare Marker	16
1.3	Therapie maligner Hirntumore	18
1.3.1	Operation	18
1.1.1	Strahlentherapie	18
1.3.2	Chemotherapie	20
1.3.3	Steroide	22
1.3.4	Alternative Therapieansätze / Experimentelle Therapien	23
1.3.5	Therapie bei Rezidiven	25
1.3.6	Lebensqualität	26
1.4	Infektionen	26
1.4.1	Infektionen allgemein	26
1.4.2	Ursachen der Infektionen	30
1.4.3	Häufigkeiten der Infektionen	30
2	PATIENTENPOPULATION UND METHODEN	32
2.1	Patientenpopulation	32
2.2	Methodik	33
2.2.1	Allgemeine Methodik	33
2.2.2	Statistische Methodik	33
3	ERGEBNISSE	35

3.1	Patientenpopulation	35
3.1.1	Verteilung von Ersterkrankungsalter und Geschlecht	35
3.1.2	Verteilung der Tumorentitäten	38
3.1.3	Verteilung der Infektionen	40
3.1.4	Verteilung der Tumorrezidive	44
3.2	Überlebenszeit	45
3.2.1	Gesamtüberleben	45
3.2.2	Rezidivfreies Überleben	47
3.2.3	Infektionen	49
3.2.4	Infektionen: Unterteilung nach Lokalisation	52
3.2.5	Infektionen bei WHO-Grad IV Gliomen	55
3.2.6	Infektionen bei WHO-Grad IV Gliomen - Infektionslokalisierung	56
3.2.7	Infektionen nach Alter	57
3.2.8	Patienten mit WHO-Grad IV, Unterteilung nach Alter	58
4	DISKUSSION	60
4.1	Verteilung von Ersterkrankungsalter und Geschlecht	60
4.2	Verteilung von Tumorentität	61
4.3	Verteilung von Infektionen	61
4.4	Gesamtüberleben	62
4.4.1	Gesamtüberleben (overall survival)	62
4.4.2	Progressions-freies Überleben (Progression-free Survival)	64
4.5	Stärken und Schwächen der Studie	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	69
6	ANHANG	71
6.1	Tabellenverzeichnis	72

Quellennachweis

72

6.2

72

Abkürzungsverzeichnis

CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CT	Computertomographie
cCT	kraniale Computertomographie
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
GBM	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray (Dosis-Einheit der Bestrahlung)
HGG	high grade glioma („Höhergradiges Gliom“)
IDH1	Isocitrate Dehydrogenase 1
KPS	Karnofsky performance status scale
LGG	low grade glioma („Niedergradiges Gliom“)
LOH	Loss of Heterozygosity
MGMTm	methylierter Methylguanin Methyltransferase- Promoter
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	Not otherwise specified
OP	Operation
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Wt	Wildtype

1 Einleitung

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Erwachsenenalter. Die Erkrankung hat eine äußerst schlechte Prognose (Visser, Ardanaz et al. 2015).

Retrospektive Studien zeigen, dass dank neuer Therapieansätze und besserer Versorgung die Überlebenszeit der Glioblastompatienten in den letzten Jahren gestiegen ist. Ende der 80er Jahre betrug die mittlere Lebenserwartung 4,9 Monate, 25 Jahre später sind es knapp 15 Monate (Koshy, Villano et al. 2012, Gramatzki, Dehler et al. 2016).

Stetig wird nach neuen oder verbesserten Therapiemöglichkeiten im Bereich der Neurochirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie gesucht und neue Therapieansätze werden diskutiert und erforscht.

In den letzten Jahren sind viele Ansätze zur Bekämpfung dieser Tumorerkrankung mittels Immuntherapien untersucht worden. In anderen medizinischen Fachgebieten wird die Immunstimulation zur Tumorbehandlung schon lange erfolgreich angewandt. Ein Beispiel ist die BCG-Instillation beim Harnblasenkarzinom (Kucerova and Cervinkova 2016). Auch schon zur Zeit der alten Ägypter wurden absichtlich Infektionen bei Menschen mit Tumorwachstum herbeigeführt, weil sich gezeigt hatte, dass diese teilweise zum Rückgang des Tumors führten (Hoption Cann, van Netten et al. 2003, Kucerova and Cervinkova 2016). Und auch aus den letzten Jahren gibt es viele Fallberichte von Tumorregressionen nach Infektionen (Hoption Cann, van Netten et al. 2003, Jessy 2011). Allerdings handeln diese Fallberichte stets von extrazerebralen Tumoren, sodass sich noch einmal mehr die Frage stellt, ob sich diese Entdeckungen auch für das intrazerebrale Immunsystem bzw. intrazerebrale Tumoren anwenden lassen, denn die Immunantwort im gesunden Gehirn unterscheidet sich aufgrund der Bluthirnschranke vom Rest des Körpers (Quail and Joyce 2017).

Zur Klärung dieser Frage wurden in verschiedenen Studien Patienten mit Impfstoffen behandelt. Diese wurden aus Tumorzellen der Patienten, die mit Viren beimpft wurden, hergestellt (Steiner, Bonsanto et al. 2004, Ning, Wakimoto et al. 2014,

Woller, Gurlevik et al. 2014). Es zeigten sich vielversprechende Erfolge, aber da diese klinisch-experimentellen Studien sehr aufwendig und kostspielig sind, war es schwierig, größere Fallzahlen zu erreichen.

Eine weitere, immer wieder diskutierte Fragestellung ist, ob Patienten mit perioperativen Infektionen möglicherweise durch Stimulation des körpereigenen Immunsystems in Bezug auf die Bekämpfung des Tumors profitieren.

Retrospektive Arbeiten auf dem Gebiet der perioperativen Infektionen sind in den letzten Jahren zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Zum Teil wurde ein erheblich längeres Überleben bei Patienten festgestellt (De Bonis, Albanese et al. 2011), zum Teil sah man keinerlei Vorteil (Bohman, Gallardo et al. 2009). Auch in diesen Arbeiten ist die Anzahl der betrachteten Patienten meist niedrig. Im Gegensatz zur Theorie, dass eine Immunantwort im Rahmen eines Infekts auch die körpereigene Abwehr gegen den Tumor stimulieren könnte, bleibt zu bedenken, dass eine Infektion grundsätzlich auch die Prognose durch Verschlechterung des Allgemeinzustandes reduzieren könnte.

Sicherlich besteht ein Unterschied, ob ein junger, ansonsten gesunder Mensch mit einem hohen Grad an Selbstständigkeit (Karnofsky Performance Score (KPS) > 80) eine Infektion erleidet oder ein älterer, multimorbider Patient, der schon allein durch die Operation sehr geschwächt worden ist.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich die Prognose eines Gliompatienten ändert, der im postoperativen Verlauf (innerhalb von 8 Wochen) eine Infektion erleidet. Zur genaueren Untersuchung wurden diverse Subgruppen gebildet, um zu sehen, inwieweit Art der Infektion, Alter und Zustand des Patienten und Histologie des Tumors eine Rolle spielen.

1.1 Grundlagen der Gliome

1.1.1 Epidemiologie

Gliome sind die häufigsten Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) im

Erwachsenenalter. Sie entstehen aus Gliazellen. Diese sind zusammen mit den Neuronen die am häufigsten vorkommenden Zellen im Gehirn (Trepel 2015).

Obwohl zerebrale Malignome nur etwa 2% der bösartigen Tumore im Menschen ausmachen, tragen sie unverhältnismäßig viel zur Krebssterberate bei (Arora, Alston et al. 2009).

In Europa und den USA beträgt die Inzidenz etwa 5/100.000 Einwohner (DeAngelis 2001). Damit entspricht die Gruppe der Gliome der Definition einer seltenen Erkrankung (je nach Land eine Inzidenz niedriger als 10-80/100.000) (Ohgaki and Kleihues 2005). In asiatischen und afrikanischen Ländern ist die Krankheit bei nur etwa 2-3/100.000 Einwohnern zu finden (Ohgaki and Kleihues 2005).

Dies lässt allerdings nicht automatisch den Rückschluss darauf zu, dass es vorwiegend kaukasische Menschen betrifft, sondern kann auch mit den besseren diagnostischen Mitteln in diesen Ländern zu tun haben (Ohgaki and Kleihues 2005). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (m/w: 1,5:1) (DeAngelis 2001, Ostrom, Gittleman et al. 2015, Nilsson, Holgersson et al. 2017).

Gliome kommen typischerweise im mittleren Alter mit einem Gipfel um das 50. Lebensjahr vor (Zülch KJ: Brain Tumors. Their biology and pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1986).

Die meisten Gliome entstehen aufgrund von spontanen Mutationen. Eine familiäre Häufung findet man äußerst selten (Kleihues, Burger et al. 1993, Ohgaki and Kleihues 2013). Ausnahmen sind Patienten und deren Familien mit seltenen syndromalen Erkrankungen wie das Li-Fraumeni-Syndrom oder der Morbus Recklinghausen (Schneider, Mawrin et al. 2010).

1.1.2 Ursachen

Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten bleibt die Entstehung von Gliomen unklar.

Diskutiert werden unter anderem der Einfluss von Handystrahlen, die Rolle des Kortisonhaushalts, die Ernährung, Kopfverletzungen sowie eine stressige

Lebensweise; bisher konnte keiner dieser Faktoren ausreichend bewiesen werden (Kaplan, Novikov et al. 1997, Inskip, Mellekjaer et al. 1998, Grell, Frederiksen et al. 2016). Bezüglich Handystrahlung gibt es sowohl Studien, in denen sich ein erhöhtes Gliomrisiko bei langjähriger Handybenutzung zeigt (Yang, Guo et al. 2017), als auch Studien, in denen dies nicht gezeigt werden konnte (Wang and Guo 2016).

Einzig die zerebrale Strahlenbehandlung einer Tumorerkrankung im Kindesalter scheint eine exogene Ursache dieser malignen Erkrankung zu sein oder begünstigt zumindest ihr Auftreten, jedoch in so geringem Ausmaß, dass dies im klinischen Alltag keine Rolle spielt (Ohgaki and Kleihues 2005).

1.1.3 Klassifikation der Gliome

1979 wurde erstmal eine Klassifikation für ZNS-Tumore von der WHO ausgearbeitet, die heutzutage weltweit zum Goldstandard gehört. 2007 ist die mittlerweile 4. Auflage erschienen, auf deren Grundlage die Klassifikation der Patienten in dieser Arbeit beruht. Aufgrund der relativ neuen Erkenntnis des Einflusses von molekularen Markern, die seit einigen Jahren bei den Gliomen bestimmt werden, hat es 2016 eine grundlegende Überarbeitung und Ergänzung dieser Auflage gegeben (Louis, Perry et al. 2016).

Grundsätzlich werden alle Tumore nach WHO in vier Grade eingeteilt: von benigne (Grad I) zu hoch maligne (Grad IV). Ausschlaggebend sind dabei verschiedene histologische Kriterien: die Teilungs- und Wachstumsrate und die Organisation der Zellverbände (Louis, Ohgaki et al. 2007).

Die Kernmerkmale der einzelnen WHO-Grade nach der Klassifikation von 2007 lassen sich entnehmen.

Tabelle 1 - Übersicht der WHO Klassifikation (2007) – (Quelle: Eigene Darstellung, nach (Louis, Ohgaki et al. 2007)

WHO-Grad	I	II	III	IV
Histologie	Langsames Wachstum	Langsames, aber infiltrierendes Wachstum	Hohe Teilungsaktivität, Kernatypien	Wie bei Grad III, zusätzlich Nekroseareale und Neoangiogenese
Therapie	Resektion	Resektion (ggf. Chemo/ Radiatio)	Resektion + Bestrahlung + Chemo	Resektion + Bestrahlung + Chemo
Prognose	Gut	Lebenslimitierend	Lebenslimitierend, mittlere Überlebenszeit 2-3 Jahre	Tödlich, mittlere Überlebenszeit 15 Monate
Tumor (Beispiel)	Pilozytisches Astrozytom	Diffuses Astrozytom, Oligodendrogliom	Anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom	Glioblastom

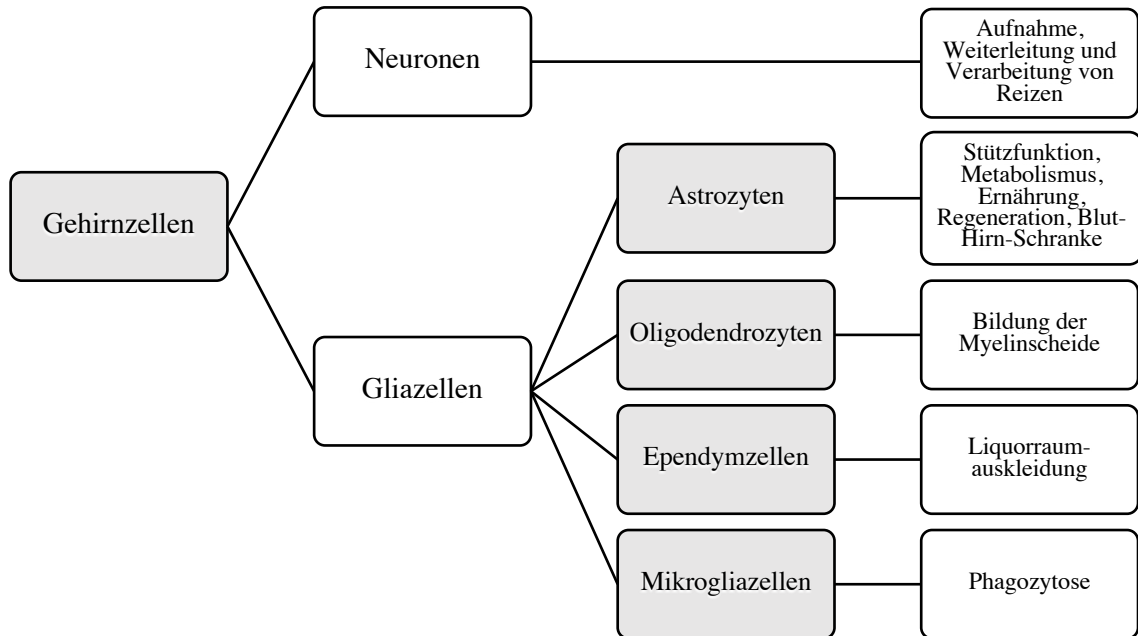
Diese Einteilung ist sowohl zur Einordnung der Tumoren als auch für die Therapie wichtig.

Die überarbeitete WHO-Klassifikation für Hirntumore von 2016 bezieht zum ersten Mal neben den histologischen und zytologischen Merkmalen auch molekulare Eigenschaften mit ein. Dadurch soll eine genauere Einteilung und spezifischere Behandlung sowie Prognoseeinschätzung ermöglicht werden (Louis, Perry et al. 2016). Eine Rolle spielen hier bei Gliomen u.a. der IDH-Status und die 1p/19q-Kodeletion.

Hirntumore werden auch nach ihren „Ursprungs“-Zellen eingeteilt. Die Zellen des Nervensystems können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Neuronen und Gliazellen. Bei den Gliazellen gibt es vier verschiedene Zellarten, die unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Einen orientierenden Überblick bietet

Abbildung 1 - Vereinfachter Überblick der Gehirnzellen – (Quelle: Eigene Darstellung, frei nach Martin Trepel, 2017, Neuroanatomie – Struktur und Funktion)



Die Astrozyten erhalten durch ihre stützende und metabolisierende Funktion das neuronale Milieu aufrecht. Aus ihnen entstehen die am häufigsten im ZNS vorkommenden primären Tumore, die Astrozytome.

Die „gutartigen“ (langsame Wachstumstendenz) WHO-Grad I Astrozytome sind pilozytische Astrozytome. Sie kommen größtenteils im Kindes- und Jugendalter vor (Altersgipfel um das 10. Lebensjahr) und haben eine gute Prognose, wenn sie mittels OP und/oder Bestrahlung behandelt werden können (Niculescu, Stanescu et al. 2010). Das diffuse Astrozytom (WHO-Grad II) gehört aufgrund seines langsamen Wachstums zu den niedermalignen Tumoren, die im Krankheitsverlauf auch malignisieren können (Louis, Ohgaki et al. 2007).

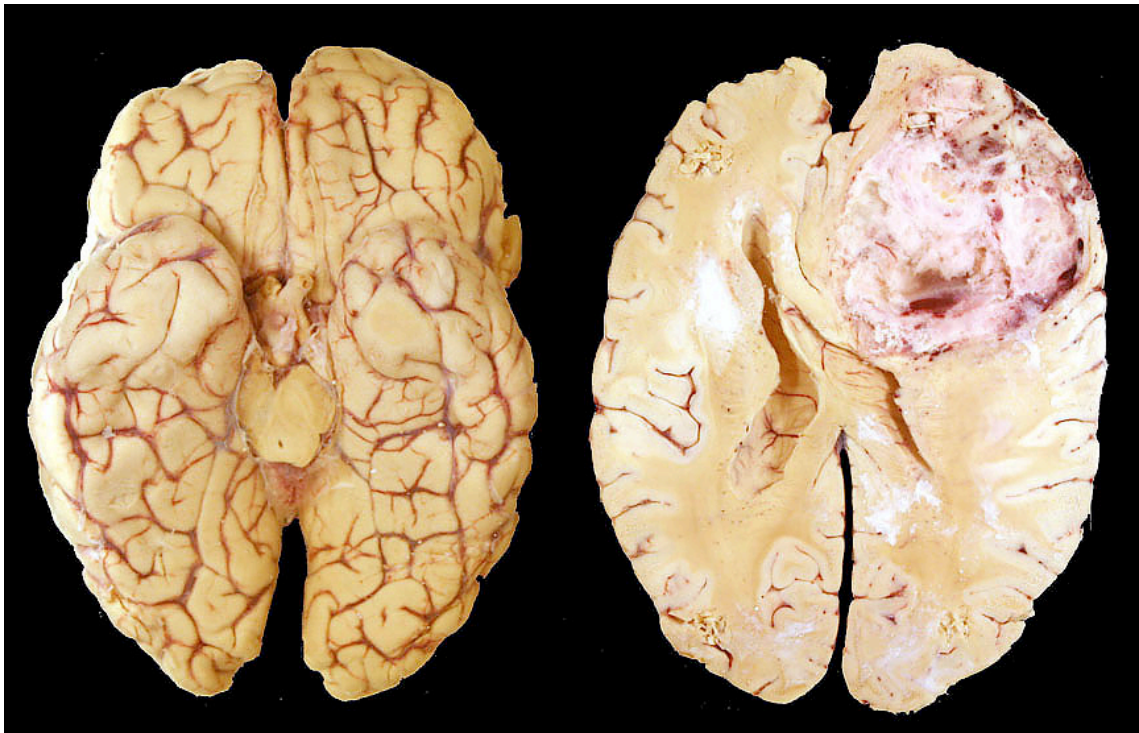
Das anaplastische Astrozytom (WHO-Grad III) macht etwa 30% aller Astrozytome aus und wächst diffus infiltrierend. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosezeitpunkt mit Maximaltherapie beträgt etwa 2-3 Jahre (Louis, Ohgaki et al. 2007, Strowd, Abuali

et al. 2016).

Das Glioblastom (WHO-Grad IV) ist der häufigste maligne Hirntumor. Das Glioblastom unterscheidet sich von den anaplastischen Astrozytomen durch den zusätzlichen Nachweis von Nekrosearealen und vermehrter Angiogenese. Es macht fast die Hälfte aller malignen Hirntumore aus (Ostrom, Gittleman et al. 2015, Visser, Ardanaz et al. 2015). Das Glioblastom entsteht in 90% der Fälle primär. Die sekundären Glioblastome, die dementsprechend etwa 10% ausmachen, und aus niedergradigeren Gliomen durch Malignisierung entstehen, finden sich häufiger bei jüngeren Patienten (Ohgaki and Kleihues 2007, Ohgaki, Burger et al. 2014). Bei älteren Patienten treten fast nur primäre Glioblastome auf (Kleihues and Ohgaki 2000). Das Glioblastoma multiforme (GBM) zeichnet sich durch eine sehr schnelle Zellteilung aus, weswegen es auch rasch wächst. Häufig wird es erst durch Symptome diagnostiziert, wenn es schon eine gewisse Größe erreicht hat. Man geht davon aus, dass primäre Glioblastome innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten entstehen sodass Präventionskampagnen und Früherkennung bei dieser Erkrankung nicht sinnvoll erscheinen (Weller 2014).

Makroskopisch erscheint das GBM als ein großer derber Tumor, vgl. Abbildung 2. Auf der Abbildung sind Tumoreinblutungen und Nekrosen mit dem bloßen Auge zu erkennen.

Abbildung 2 - Makroskopisches Präparat eines Glioblastoms (Quelle: <https://secure.health.utas.edu.au/intranet/cds/pathprac/Files/Cases/CNS/Case88/Pictures88/G1.jpg>, aufgerufen am 18.08.2015)



Der Altersgipfel des Glioblastoms liegt um das 64. Lebensjahr. Männer sind in etwa 1,3-1,5 mal so häufig betroffen wie Frauen (Ostrom, Gittleman et al. 2015). Ein hohes Alter bei Erstdiagnose gilt als wichtiger Prognosefaktor für eine niedrige Überlebenschance (Ohgaki and Kleihues 2005).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Klinische Zeichen

Durch rasches Tumorwachstum findet sich in der Anamnese oft nur ein kurzer Verlauf der Symptome. Da Gliome bei Diagnosestellung unterschiedlich groß sein können und an verschiedensten Lokalisationen im Gehirn vorkommen, sind auch die Symptome sehr heterogen. Wie bei allen raumfordernden Erkrankungen im Gehirn entsteht häufig eine Hirndruckerhöhung. Diese kann zu Pupillenveränderungen, Kopfschmerzen,

Übelkeit, Vigilanzminderung und epileptischen Anfällen, aber auch allen anderen neurologischen Symptomen führen. Die Hirndrucksymptomatik entsteht sowohl durch das Tumorwachstum, als auch durch das Ödem, welches sich u.a. als Entzündungsreaktion um den Tumor herum bildet (DeAngelis 2001).

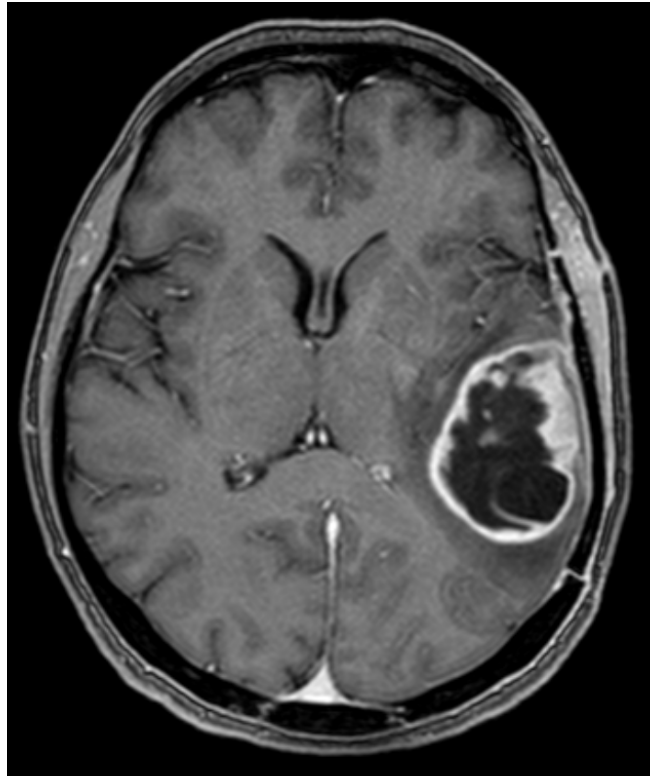
Zusätzlich kann es zu lokalisationsabhängigen Beschwerden kommen. Wenn sich der Tumor z.B. im Frontalhirn befindet, so sind die ersten Anzeichen häufig Veränderungen der Persönlichkeit, wie z.B. Aggressivität, Enthemmung oder veränderte Impulsivität. Je nach Lokalisation im Großhirn kann es zu Sprach- oder Schluckstörungen, einem Verlust der Kontinenz, Gleichgewichtsstörungen, generellem Unwohlsein, Schwindelgefühl und Schwäche, Paresen oder Sensibilitätsstörungen kommen. Bei etwa einem Viertel der Patienten sind epileptische Anfälle das Symptom, welches zur Erstdiagnose führt. Auch finden sich häufig moderate bis starke Kopfschmerzen (Jovcevska, Kocevar et al. 2013, Faguer, Tanguy et al. 2014).

1.2.2 Bildgebung

Die Diagnose einer tumorösen Raumforderung im Gehirn wird meist mittels MRT mit Kontrastmittel gestellt (Weller 2014). Das MRT stellt aktuell das Standardverfahren zur diagnostischen Einordnung dar. Dies ermöglicht oft eine Abgrenzung des meist kontrastmittelaufnehmenden Glioblastoms im Vergleich zu weniger malignen Gliomen, aber auch zu anderen Tumorerkrankungen oder Entzündungen. Eine Unterscheidung ist aber nicht immer möglich und eine Histologiegewinnung zur Diagnosestellung unerlässlich.

Das MRT ist nicht nur zur Diagnosestellung einer Raumforderung wichtig, sondern auch zur Planung und Vorbereitung einer Operation oder Biopsie. Ausschlaggebend sind vor allen Dingen die Größe und die Lokalisation des Tumors, sowie seine Nähe zu wichtigen anatomischen Strukturen und zu Gefäßen und Liquorräumen. Auch kann gut zwischen Tumorgewebe und Ödem unterschieden werden.

Abbildung 3 - MRT Bild eines linkshemisphärischen Glioblastoms mit fokalem Ödem (Quelle: Neuroradiologie TU München)



1.2.3 Histologie

Je nach Lokalisation des Tumors (und Zustand des Patienten) wird entweder eine Komplettresektion, eine Teilresektion oder eine Biopsie durchgeführt. Dies ist unerlässlich, um die Diagnose zu stellen. Aus dem entnommenen Gewebe können sowohl Histologie und Zytologie, als mittlerweile auch molekularbiologische Eigenschaften bestimmt werden. So werden seit einigen Jahren sowohl der MGMT-Status, wie auch das Vorhandensein einer 1p19q-Kodeletion (LOH 1p19q) und IDH-Mutationen (IDH1 und IDH2, Wildtyp versus Mutation) untersucht. Die beiden letztgenannten sind in der neuen WHO-Klassifikation 2016 erstmalig als eigene Marker, sowohl prognostisch als auch therapeutisch, von Bedeutung. Neue immunohistochemische Analysen zeigen eine deutliche Heterogenität der Glioblastome, nicht nur zwischen verschiedenen betroffenen Individuen, sondern

innerhalb des Glioblastoms eines betroffenen Patienten (Bergmann, Delbridge et al. 2020). Dabei haben Patienten mit einem besonders heterogenen Tumor schlechtere Überlebenschancen als diejenigen, mit weniger heterogenen Tumoren (Liesche-Starnecker, Mayer et al. 2020).

1.2.4 Molekulare Marker

Die WHO Klassifikation 2016 zeigt die Wichtigkeit der molekularen Marker bei Hirntumorerkrankungen auf. Daher wird im folgenden Abschnitt auf drei Marker eingegangen, die in Zukunft bei der Diagnose eines Glioms unerlässlich sind.

MGMT

Die O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase ist ein Reparaturenzym. Bei Fehlern während der DNA-Replikation sorgt es für eine Korrektur bzw. Reparatur. Da aber bei einer Chemotherapie mit Alkylanzien Schäden an der DNA der Tumorzelle verursacht werden sollen, ist es von Vorteil, wenn das Gen methyliert (methyliertes MGMT), also inaktiv, vorliegt. Somit wird verhindert, dass die DNA der Tumorzelle immer wieder repariert wird.

Besonders wichtig ist die Entdeckung dieses Reparatur-Enzyms für die Therapie mit dem Alkylanz Temozolomid geworden, der aktuellen Standardtherapie für die meisten Gliome (Weller, Stupp et al. 2010).

Ist der Promoter methyliert (methyliertes MGMT), wie es bei etwa 30% der Glioblastom-Patienten der Fall ist, so ist die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Therapie mit Temozolomid aufgrund der oben erläuterten Mechanismen höher und auch das Überleben höher (von Rosenstiel, Wiestler et al. 2020).

Der MGMT-Status kann mithilfe molekularer Untersuchung am Tumormaterial bestimmt werden. Seine Ausprägung kann zwischen 1 und 200% liegen, ab 10% spricht man von einem (positiven) methylierten Enzym (abhängig von der Untersuchungsmethode)

Bei den Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promoter betrug das mittlere

Überleben bei Maximaltherapie zuletzt in einigen Studien 12-14 Monate im Gegensatz zu 21 Monaten bei den methylierten MGMT-Patienten (Hau, Stupp et al. 2007, Gilbert, Wang et al. 2013).

Während heutzutage die Bestimmung des MGMT-Status dem Goldstandard entspricht, wurde dieser bis vor wenigen Jahren nur im Rahmen von Studien bestimmt.

LOH 1p/19q

Der kombinierte Verlust der Allele (loss of heterozygosity, LOH) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q) zeichnet das Oligodendrogliom aus (WHO-Klassifikation 2016). Patienten mit einem 1p19q-Verlust haben eine bessere Prognose mit einer entsprechenden Therapie als Gliome ohne 1p19q-Verlust (Cairncross, Ueki et al. 1998, Jesionek-Kupnicka, Szybka et al. 2013). LOH 1p/19q ist bei Oligodendrogliomen zu finden und dient somit als Diagnosebestimmung für diese (Ino, Zlatescu et al. 2000).

IDH 1 Mut

Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1, selten 2, sind erst vor einigen Jahren bei Gliomen entdeckt worden. Da diese Mutationen fast nur bei Gliomen zu finden sind, hat die Bestimmung dieser Marker auch eine diagnostische Relevanz. Sie sind größtenteils bei WHO-Grad II und III Tumoren zu finden. Bei Grad IV Gliomen finden sie sich nur, wenn es sich um einen sekundären Tumor (sekundäres Glioblastom) handelt (Ohgaki and Kleihues 2013).

Auch dieser Marker lässt eine Prognose bezüglich der Lebenserwartung zu. Ist IDH1 oder 2 mutiert, so überleben Patienten mit einem Glioblastom bis zu doppelt so lange im Vergleich mit den Wildtyp-Patienten (Mandel, Cachia et al. 2016, Millward, Brodbelt et al. 2016, Khan, Waqas et al. 2017). Eine Kombination von sowohl einer IDH 1-Mutation als auch einem methylierten MGMT-Promotor hat nach aktueller Studienlage die beste Prognose (Molenaar, Verbaan et al. 2014, Millward, Brodbelt et al. 2016).

1.3 Therapie maligner Hirntumore

Die Resektion oder Biopsie des Glioms stehen noch immer zu Beginn jeder Therapie. Bis vor einigen Jahren gab es je nach WHO-Gradierung eine anschließende Strahlentherapie, welche das Überleben der Patienten signifikant erhöhte (Peeples and El-Mahdi 1980).

Stupp et al. zeigten 2005 erstmals, dass eine konkomitante (=gleichzeitige) Radiochemotherapie und anschließend adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid das Überleben der Patienten, besonders derjenigen mit methyliertem MGMT, verbesserte (Patwardhan, Shorter et al. 2004, Stupp, Mason et al. 2005, Dehdashti, Hegi et al. 2006). Die Patienten mit der konkomitanten Therapie überlebten durchschnittlich 14,6 Monate versus 12,1 Monate bei alleiniger Strahlentherapie (Stupp, Mason et al. 2005).

1.3.1 Operation

Es wird versucht, so viel Tumormasse wie möglich zu entfernen, ohne wichtige Areale im Gehirn zu beschädigen. Da es sich bei den Gliomen um infiltrierend wachsende Tumore handelt, kann häufig nicht komplett reseziert werden. Ist die Resektion wegen Lokalisation und Ausdehnung unmöglich, wird nur ein Biopsat entnommen. Dies ist u.U. mit einer Wach-Operation besser möglich. Auch die Anwendung eines Fluoreszenzfarbstoffes, 5-ALA, führt zu besseren OP-Ergebnissen mit besserer Prognose (Stummer, Novotny et al. 2000). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten bzgl. der Prognose von einer Komplettresektion, aber auch einer Teilresektion profitieren (Bette, Barz et al. 2018).

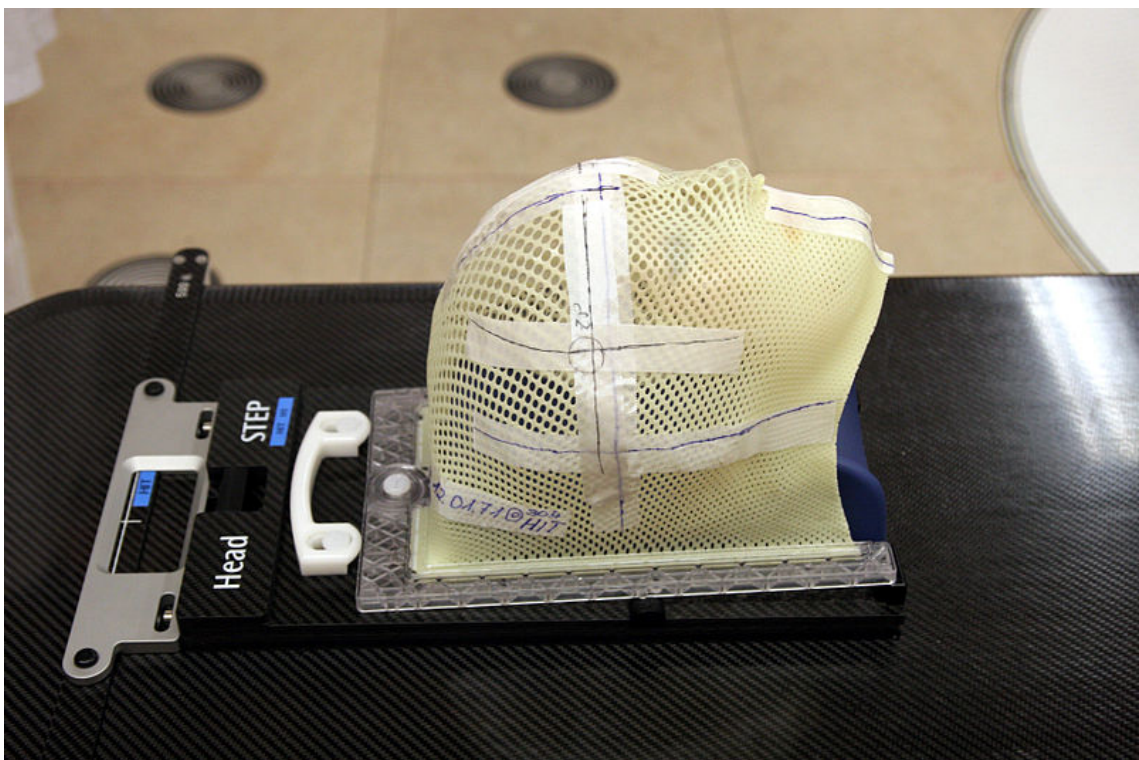
1.1.1 Strahlentherapie

Eine adjuvante Behandlung in Form einer lokalen Bestrahlung mit Bestrahlung der Tumorkapsel inklusive Sicherheitssaum ist meist indiziert und von Überlebensvorteil für den Patienten (Laperriere, Zuraw et al. 2002, Stewart 2002). Man hat bei Gliomen festgestellt, dass 90% der Rezidive nicht weiter als 2 cm vom sichtbaren Rand des

ursprünglichen Tumors auftreten. Demzufolge ist die Ganzhirnbestrahlung aufgrund ihrer nicht unerheblichen Nebenwirkungen als obsolet anzusehen (Hochberg and Pruitt 1980).

Die Bestrahlung findet bei Gliomen üblicherweise fraktioniert statt. Dies bedeutet, dass die Gesamtdosis (60 Gray bei Glioblastomen, 45-54 Gray bei Gliomen Grad II und III) auf tägliche Einzeldosen von meist 1,8 bis 2 Gy verteilt wird. Die Bestrahlung muss vorher genauestens mithilfe bildgebender Mittel (möglichst cMRT, teilweise auch zusätzlich PET) von Strahlentherapeuten sowie Physikern geplant werden. Der Patient bekommt eine ihm zugeschnittene Maske (vgl. Abbildung 4), die sicherstellt, dass jedes Mal die exakt gleiche Position eingenommen wird.

Abbildung 4 - Maßgeschneiderte Bestrahlungsmaske - (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bestrahlungsmaske_01.jpg)



Die Strahlentherapie wird spätestens sechs Wochen nach der Resektion begonnen, zwischenzeitlich kann die Wundheilung erfolgen und die Bestrahlung genau geplant werden. Auch kann der Patient sich, soweit notwendig, von der Operation erholen.

Zu den kurzfristigen Nebenwirkungen der Bestrahlung zählen die Hautrötung, Schuppung der Haut sowie Haarausfall im Bestrahlungsgebiet. Es können auch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, insbesondere wenn es durch die Toxizität der Bestrahlung zu einem (meist vorübergehenden) Ödem kommt (Tonn 2010).

Welche Langzeitfolgen eine Bestrahlung des Gehirns mit sich bringt, wird immer wieder diskutiert und ist oft schwer einzuordnen, u.a. auch aufgrund der gleichzeitigen Möglichkeit von Tumorsymptomen und Medikamentennebenwirkungen. Auch fällt eine objektivierbare Erfassung kognitiver Einschränkungen oft schwer bzw. ist sehr aufwendig. Studien zeigen, dass es zu kognitiven Beeinträchtigungen kommen kann (Surma-aho, Niemela et al. 2001). Dies empfinden die Patienten und Angehörige häufig als eine zusätzliche Einschränkung und vermindert die Lebensqualität (Sizoo, Braam et al. 2010, Walbert and Khan 2014). Auch kann die Bestrahlung möglicherweise zu einem neuen Tumor führen (Surma-aho, Niemela et al. 2001). Aufgrund der deutlich reduzierten Lebenserwartung der Gliompatienten ist die Bedeutung eines Zweitmalignoms jedoch zu vernachlässigen.


1.3.2 Chemotherapie


Seit 2005 wird bei der Standardtherapie von Glioblastomen zusätzlich zur Strahlentherapie gleichzeitig eine Chemotherapie mit Temozolomid begonnen und in verändertem Schema nach der Bestrahlung fortgesetzt (Stupp and Weber 2005). Es ist nachgewiesen worden, dass eine Chemotherapie sowohl während als auch nach der Bestrahlung zu einem signifikant längeren Überleben führt (Stewart, 2002). Patienten, die nur eine Bestrahlung erhalten, überleben im Schnitt 12,1 Monate, wohingegen Patienten mit zusätzlicher Temozolomid-Chemotherapie durchschnittlich 14,6 Monate überleben (Stewart 2002, Stupp, Mason et al. 2005). Studien legen nahe, dass Temozolomid die gesundheitsbezogene Lebensqualität dabei nicht wesentlich beeinträchtigt (Taphoorn, Stupp et al. 2005). Die genauen Therapiealgorithmen lassen sich Abbildung 5 entnehmen. Generell kann man sagen, dass Patienten <70 Jahre

ungeachtet des MGMT-Status von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid profitieren, wenn auch die Patienten mit methylierten MGMT mehr als die nicht-methylierten MGMT-Patienten. Leider gibt es auch zum aktuellen Zeitpunkt keine sinnvolle Therapiealternative für die Patienten mit nicht-methyliertem MGMT. Ab einem Alter von ca. 70 Jahren wurde die Chemotherapie als Monotherapie zwischenzeitlich nur bei methyliertem MGMT und gutem Allgemeinzustand angewandt; ältere Patienten mit nicht-methyliertem MGMT erhielten meist nur eine Strahlentherapie. Mittlerweile ist bekannt, dass auch ältere Patienten von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid meist profitieren, so dass alle älteren Patienten mit einem guten Gesamtzustand auch eine kombinierte Behandlung erhalten, meist mit einem hypofraktionierten Bestrahlungsschema (Perry et al, NEJM 2017). Bewährt hat sich bei den Glioblastomen das sogenannte „Stupp“-Schema (5/28 Tage), so benannt nach dem Erstautor der EORTC-Studie 26981 (Stupp et al, NEJM 2005). Die Chemotherapie wird am selben Tag wie die Bestrahlung gestartet und während der sechs Wochen Bestrahlung durchgehend sieben Tage die Woche in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche eingenommen (konkomitante Gabe). Vier Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie folgen sechs Zyklen à 28 Tage, von denen immer an den ersten fünf Tagen das Medikament eingenommen wird und die restlichen 23 Tage Pause sind (adjuvante Gabe). Die Dosierung beträgt dann 150 mg/m² bzw. bei guter Verträglichkeit und ausbleibender Myelosuppression ab dem zweiten Zyklus 200 mg/m² Körperoberfläche (Stupp, R., et al.,2005). Während der gesamten Therapie werden einmal wöchentlich die Blutwerte kontrolliert, um insbesondere auf eine Myelosuppression so früh wie möglich reagieren zu können und gegebenenfalls die Therapie bzw. die Dosis anzupassen. Grundsätzlich darf die Therapie nur begonnen oder weitergeführt werden, wenn die Thrombozytenzahl über 100.000/ μ l und die Leukozytenzahl über 3.000/ μ l ist. Bis vor einigen Jahren erhielten Patienten mit Grad II oder Grad III Gliomen häufig eine Monotherapie mit Bestrahlung oder Chemotherapie. Aktuell bekommen aber auch Patienten mit niedergradigeren Gliomen meist eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und

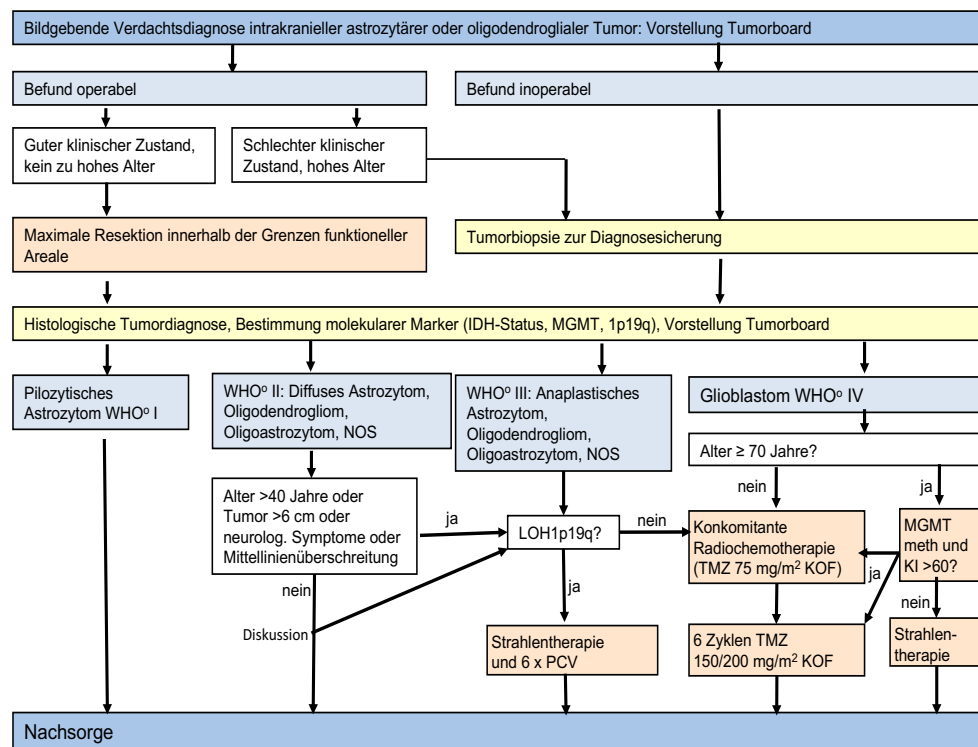
Radiatio aufgrund neuerer Studienergebnisse (Cairncross, Wang et al. 2013, Soltys, Laack et al. 2019).

Abbildung 5 - Behandlungskonzept der intrazerebralen Gliome - (Quelle: PD Dr. F. Schmidt-Graf/ RHCCC München)


Checkliste


 Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Intrakranielles Gliom - Behandlungskonzept



1.3.3 Steroide

Die Gabe von Steroiden ist bei entsprechender Hirndrucksymptomatik nach der Diagnose eines solchen Hirntumors eine der ersten Maßnahmen, die vorgenommen wird.

Dadurch sollen Ödeme kurzzeitig behandelt beziehungsweise die klinischen Symptome verbessert werden. Eine prophylaktische Gabe erfolgt nicht. Steroide wirken innerhalb von Stunden und lindern oft akut Symptome wie fokale neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen und Vigilanzminderung.

Steroide haben jedoch auch Nebenwirkungen. So wird die Bluthirnschranke möglicherweise durch die Steroide weniger permeabel gemacht und erschwert dadurch den Übergang antineoplastischer Medikamente. Endgültig konnte dies nicht geklärt werden, jedoch gibt es mehrere Studien, in denen sich eine verringerte Effektivität der Therapie zeigt, wenn sie zeitgleich mit Steroiden verabreicht wird (Grasso, Johnson et al. 1977, Weller, Schmidt et al. 1997, Pitter, Tamagno et al. 2016). Zusätzlich sind v.a. die für den Patienten oft belastenden, bekannten Nebenwirkungen von Steroiden zu beachten, wie etwa eine Gewichtszunahme, den Verlust der Libido, verminderte Glukosetoleranz mit Blutzuckerentgleisungen, eingeschränkte Immunantwort, erhöhtes Osteoporoserisiko und neuropsychiatrische Störungen wie Depression und Antriebsminderung.

Üblicherweise wird Dexamethason meist mit einer Dosierung von 4-16 mg pro Tag verwendet, als Bolus kurzfristig auch 20-40 mg. Da die Wirkung oft bereits nach einigen Tagen nachlässt und Nebenwirkungen entstehen, sollte das Dexamethason, wenn möglich oder wirkungslos, zeitnah wieder ausgeschlichen bzw. reduziert werden.

Da Steroide auch einen immunsuppressiven Effekt haben, kann durch Dexamethasongabe auch das Risiko für eine Infektion, insbesondere perioperativ, aber auch unter begleitender tumorspezifischer Therapie wie Chemotherapie und Bestrahlung, erhöht sein, sowie generell die Sterblichkeit erhöht sein (Hui, Rudra et al. 2019).

1.3.4 Alternative Therapieansätze / Experimentelle Therapien

Zusätzlich zu den in den Leitlinien empfohlenen Standardtherapien, die im Grunde weltweit sehr ähnlich sind, gibt es eine Reihe anderer Behandlungsversuche. Dabei handelt es sich entweder um sehr neue und/oder experimentelle Therapien. Diese haben zwar evtl. für einzelne Patienten zu positiven Ergebnissen geführt, ihre Wirksamkeit konnte aber für ein größeres Patientenkollektiv (noch) nicht bewiesen werden. Ein Beispiel sind die monoklonalen Antikörper, welche die Neoangiogenese

inhibieren, wie z.B. Bevacizumab (®Avastin). In jüngsten Studien sind sie als hilfreich für High-Grade-Gliome (HGG) befunden worden und werden bevorzugt in der Rezidivsituation eingesetzt, wenn Chemo- und Strahlentherapie versagt haben (Heiland, Masalha et al. 2015, Ren, Ai et al. 2020). Ein Vorteil konnte in einer Fallserie bei Patienten mit nicht mutiertem IDH 1 Status erzielt werden (Sandmann, Bourgon et al. 2015).

Bisher konnte allerdings lediglich die progressionsfreie Zeit in größeren Studien verlängert werden, die gesamte Lebenserwartung („Overall Survival“) ist nicht signifikant verlängert (Chinot, Wick et al. 2014). Außerdem haben die mit Bevacizumab behandelten Patienten teilweise eine niedrigere Lebensqualität (Gilbert, Dignam et al. 2014). Da deshalb das Medikament im Gegensatz zu den USA und der Schweiz in Deutschland für die Indikation Glioblastom nicht zugelassen ist, erfolgt oft keine Kostenübernahme der Krankenkassen.

Eine nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeit sind die Tumor-Therapie-Felder (TTF), eine Therapie mit Transducer-Arrays (Klebe-Elektroden) auf dem Kopf (Stupp, Taillibert et al. 2015, Saria and Kesari 2016, Zhu and Zhu 2017). Im Anschluss an die Bestrahlung können diese gleichzeitig mit Temozolomid verwendet werden. Dabei handelt es sich um ein tragbares Ladegerät, welches der Patient täglich mindestens 21 h lang mit den Transducer Arrays auf dem Kopf verbindet. Dies sind Pflaster mit Elektroden, die elektrische Felder über dem Tumor erzeugen und dadurch die Zellteilung der Tumorzellen inhibieren sollen. Auch wenn die Therapie weiterhin umstritten ist, konnte in einer größeren Studie bei Erstdiagnose eines Glioblastoms ein durchschnittlicher Überlebensvorteil von ca. 5 Monaten gezeigt werden (20,5 versus 15,6 Monate Gesamtüberleben) (Stupp, Taillibert et al. 2015, Kim, Paek et al. 2020). Ein ebenso neueres Feld sind Therapieversuche mit Viren bzw. Viren mit abgeschwächter Wirkform (=Impfung) (Ning and Wakimoto 2014). Die Viren werden im Labor so modifiziert, dass sie entweder bestimmte Oberflächenmoleküle der Krebszellen erkennen können, oder dass sie sich nur mithilfe der in einer Krebszelle vorhandenen Maschinerie fortpflanzen können. Dies ist z.B. ein Vorteil gegenüber der

Chemotherapie, die nicht selbst zwischen Krebszelle und gesunder Körperzelle unterscheiden kann. Zusätzlich wird das Virus so modifiziert, dass es eine möglichst hohe Toxizität für die Krebszellen aufweist (Russell, Peng et al. 2012).

Eine Impfstudie ist mit einem personalisierten Impfstoff für Patienten mit rezidiviertem und nicht komplett reseziertem Glioblastom durchgeführt worden (® Gliovac). Dieser Impfstoff wird sowohl aus den Zellen des patienteneigenen Hirntumors sowie aus dem von anderen Glioblastompatienten gewonnen. Die patientenfremden Tumorzellen sollen zusätzlich das Immunsystem des Gehirns stimulieren. Gliovac wird intradermal zusammen mit Colony Stimulating Factors (Wachstumsfaktoren) verabreicht. Eine Studie an wenigen Patienten hat gezeigt, dass Gliovac das gesamte Überleben (OS) an einzelnen Patienten möglicherweise steigern könnte und wenige toxische Nebenwirkungen hat (Schijns, Pretto et al. 2015). Trotz vieler klinischer Studien auf diesem Gebiet, konnte bisher kein großer Durchbruch erzielt werden. Ursächlich scheint dafür weniger die mangelnde Wirksamkeit von Immuntherapien als eher die Komplexität in der Immunologie der Tumoren, die noch lange nicht ausreichend verstanden ist (Mildenberger, Bunse et al. 2017).

1.3.5 Therapie bei Rezidiven

Da Gliome grundsätzlich diffus infiltrieren, aber auch bei vielen Patienten keine makroskopische Komplettresektion möglich ist, kommt es im Verlauf bei nahezu jedem Patienten zu einem Rezidivwachstum. Daher ist neben der Primärtherapie auch die Rezidivtherapie von großer Bedeutung (Taal, Oosterkamp et al. 2014).

Je nach Alter und Situation des Patienten können oft verschiedene Therapieoptionen erwogen werden. Eine Rezidivresektion wird insbesondere bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, begrenzter Tumorgröße und operativ zugänglichem Befund angeboten. Eine Re-Bestrahlung ist grundsätzlich möglich, der Abstand zur letzten Strahlentherapie in gleicher Lokalisation muss jedoch mindestens 6 Monate her sein (Straube, Kessel et al. 2019). Ansonsten oder zusätzlich kann eine erneute Temozolomidgabe oder CCNU-Chemotherapie angeboten werden (Dincoglan,

Beyzadeoglu et al. 2015, Kamiya-Matsuoka and Gilbert 2015). CCNU, auch bekannt unter dem Namen Lomustin, ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, welches häufig bei Hirntumoren eingesetzt wird und für Gliome zugelassen ist (Amarasingh, Macleod et al. 2009).

1.3.6 Lebensqualität

Da die Lebenserwartung der Patienten mit malignem Gliom oft deutlich begrenzt ist, ist ein Erhalt der Lebensqualität umso wichtiger für den Patienten und seine Angehörigen.

Für das behandelnde Team ist neben den primär medizinischen Problemen wichtig, dem Patienten z.B. mit physiotherapeutischen, psychologischen und spirituellen Maßnahmen zu helfen und so lange wie möglich die Selbstständigkeit des Patienten zu erhalten. Symptomorientiert können, soweit möglich, verschiedenste Medikamente zur Unterstützung eingesetzt werden.

Eine positive Einstellung der Tumorbekämpfung gegenüber kann eine Auswirkung auf die Prognose haben, weshalb auch die psychoonkologische Betreuung zunehmend unterstützt und angeboten wird. Eventuell kann mit einem ganzheitlichen Ansatz auch die allgemeine Überlebenszeit (OS) gesteigert werden (Henriksson, Asklund et al. 2011). Die häufigsten Probleme in Bezug auf die Einschränkung der Lebensqualität sind eingeschränkte Mobilität, epileptische Anfälle und Kopfschmerzen, sowie Veränderungen von Gedächtnis, Persönlichkeit und allgemein kognitiven Fähigkeiten. Um die Selbstständigkeit des Patienten zu beurteilen, wird oft der Barthel-Index sowie zur Einschätzung des Zustandes und der Therapiefähigkeit der Karnofsky-Performance-Score (KPS) erhoben.

1.4 Infektionen

1.4.1 Infektionen allgemein

Die Definition einer Infektion ist die „Vermehrung von Mikroorganismen im Gewebe

mit entsprechender Wirtsreaktion“ (Lippert 2006). Eine Besiedlung mit pathogenen Erregern im Körper reicht demnach nicht aus, um eine Infektion hervorzurufen. Entscheidend ist die Reaktion des Körpers auf diese Mikroorganismen (meist Bakterien, Viren oder Pilze). Biochemisch gesehen läuft sowohl bei einer Infektion als auch bei einer Tumorerkrankung in etwa Folgendes ab:

Durch das Eindringen eines Pathogens oder beim Verdrängen von gesunden Körperzellen durch Tumorzellen werden Schutzbarrieren im Körper verletzt und dadurch lokale Immunzellen aktiviert (Rink 2015). Das bewirkt die Ausschüttung von Zytokinen, die unter anderem zu einer erhöhten Durchblutung des beteiligten Gewebes führt. Zytokine sind Proteine, die der Kommunikation diverser Zellarten, wie zum Beispiel zwischen den Leukozyten untereinander, dienen. Zusätzlich werden die Blutgefäßwände durchlässiger, und es werden weitere Immunzellen angelockt (Rink 2015).

Bei der Immunabwehr reagieren zunächst die Phagozyten (Fresszellen), zu denen auch die Granulozyten sowie die Mastzellen gehören. Am besten erforscht ist dabei die Aufgabe der neutrophilen Granulozyten. Sie sind insbesondere bei der Auffindung und Beseitigung bakterieller Erreger beteiligt und verhindern durch Phagozytose eine Ausbreitung der Bakterien (Bakteriämie). Zur Unterstützung der neutrophilen Granulozyten wandern kurze Zeit später Monozyten ein, die im Gewebe zu Makrophagen heranreifen. Dies ist die Schnittstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem. Die Makrophagen übermitteln die Information über die ablaufende Infektion oder Tumordinfiltration den T-Lymphozyten, die dadurch spezifischer auf die einzelnen Pathogene reagieren können (Rink 2015). Zusätzlich werden sowohl bei bakteriellen Infektionen, als auch bei viralen Infektionen Interferone als Teil des unspezifischen Immunsystems ausgeschüttet. Dadurch werden natürliche Killerzellen gebildet. Diese töten die zu eliminierenden Zellen, die sie anhand ihrer Oberflächenmoleküle erkennen. Auch Tumorzellen lösen diesen Effekt bei natürlichen Killerzellen aus. Dies kann eine mögliche Erklärung zu spontaner Tumorregression nach Infektionen sein (Cole 1981, Dunn, Bruce et al. 2005, Mager

2006). In Studien an Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Produktion von Interferonen zu einer signifikant höheren Tumorverbreitung führt (Dunn, Bruce et al. 2005). Wie genau die Interferone das Tumorwachstum inhibieren, konnte allerdings nicht festgestellt werden (Dunn, Bruce et al. 2005).

Diese Überlegungen sind nicht neu. Paul Ehrlich war einer der ersten Forscher, der bereits 1909 vermutete, dass das körpereigene Immunsystem nicht nur infektiöse Erreger, sondern auch ständig sich entartenden Zellen beseitigt, bevor diese eine Bedrohung für den Körper werden (Ehrlich 1909, Burnet 1970, Renner 2010).

Ein halbes Jahrhundert später stellte Frank Macfarlane Burnet die Immune-Surveillance-Hypothese auf, die besagt, dass eine der wesentlichen Aufgaben des Immunsystems darin besteht, neoplastisch veränderte Zellen mittels Tumorspezifischer Antigene zu erkennen und zu eliminieren (Burnet 1957). Diese Überwachungshypothese ist heute in der Krebsforschung als dreistufiges Modell des Tumorwachstums weitestgehend anerkannt (Cruz-Munoz, Valenzuela-Vazquez et al. 2019).

Die erste Stufe ist die Eliminationsphase, in der das Immunsystem alle körperfremden und entarteten Zellen eliminiert, bevor sich diese ausbreiten. Versagt die erste Stufe, kommt es zu Stufe zwei, dem Gleichgewicht (Equilibrium). Es teilen sich Zellen, die vom Immunsystem in der Eliminationsphase „übersehen“ worden sind; zeitgleich tötet das Immunsystem jedoch auch weiterhin Krebszellen ab. Es entsteht ein Gleichgewicht, und die onkologischen Zellen breiten sich nicht oder nur wenig aus.

In Phase 3, der Ausbruchsphase (Escape), kommt es durch die häufige Mutationsrate der Tumorzellen, die sich damit den körpereigenen Eliminationsmechanismen entziehen, zu einer ungehemmten Teilung und somit zu einem Ausbruch der Tumorerkrankung. Die meisten Tumorerkrankungen werden erst in diesem Stadium festgestellt (Dunn, Bruce et al. 2002, Maier 2016).

Dass diese Theorie auch für das Gehirn und damit für Hirntumore eine Bedeutung haben kann, hat sich erst in den letzten Jahren gezeigt. Lange hielt sich in wissenschaftlichen Kreisen die Behauptung, das Immunsystem habe keinerlei

Auswirkung auf das Gehirn. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass das Gehirn zwar Besonderheiten in der Immunologie aufweist, jedoch keineswegs ein immunprivilegiertes Organ ist, wie lange angenommen wurde (Dunn, Fecci et al. 2012). Insbesondere die Erforschung der Blut-Hirn-Schranke hat gezeigt, dass diese zwar eine Filterfunktion innehat, jedoch auch Zellen des Immunsystem wie etwa Lymphozyten und Monozyten passieren lässt (Griffin, Hess et al. 1987).

Inwiefern das Immunsystem Hirntumore in Schach hält und vermeidet, ist noch nicht endgültig erforscht. In Studien zeigte sich ein verbessertes Outcome bei Kindern mit Ependymom (meist langsam wachsende WHO-Grad II Tumore), die genetisch ein besser ausgebildetes Immunsystem aufwiesen (Donson, Birks et al. 2009). Dieselbe Forschungsgruppe konnte auch eine Korrelation zwischen dem Überleben bei hochgradigen Astrozytomen und der Immunfunktion herstellen. Bei Patienten mit verlängerter Lebensdauer zeigte sich eine vermehrte Einwanderung von zytotoxischen T-Zellen, T-Helferzellen sowie Mikroglia (Donson and Foreman 2012).

Doch nicht nur die Immunabwehr, die sich direkt gegen den Tumor richtet oder diesen in Schach hält, ist dabei von Bedeutung, sondern auch die Immunantwort bei gleichzeitiger Infektion mit Viren und Bakterien. Es wird vermutet, dass es als Reaktion auf den pathogenen Erreger eine überschießende Immunantwort gibt, die sowohl die Infektion, als auch die entarteten Zellen angreift (Kucerova and Cervinkova 2016).

Auch kann es direkt zu einer „Infektion“ des Tumors kommen. Hierbei kommt es zu Infiltrationen von Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen. Genutzt wird dieser Effekt z.B. bei den BCG-Instillationen beim Harnblasenkarzinom (Lamm, Griffith et al. 1992).

Eine andere Überlegung ist, ob nicht der Mikroorganismus selbst die malignen Körperzellen angreift und diese weniger Abwehrmechanismen vorweisen als die gesunden Zellen.

1.4.2 Ursachen der Infektionen

Bei einer Operation zur Entfernung eines Hirntumors wird die Schädelhöhle eröffnet. Trotz bester steriler Maßnahmen wie sorgfältiger Hautdesinfektion, zirkulierender Lüftung, Abkochen des Bestecks sowie intensivster Desinfektion können sowohl Keime aus der Luft sowie verbliebene Hautkeime in die Operationshöhle und das Gehirn eindringen (Mangram, Horan et al. 1999). Aber auch im Rahmen des weiteren postoperativen Verlaufs und der folgenden Wochen kann es zu Verunreinigungen der Wunde sowie anderen Infektionen mit weiteren Erregern kommen, die dann wiederum z.B. zu Harnwegsinfekten, Fieber, Pneumonien, Meningitiden oder Septitiden führen können.

1.4.3 Häufigkeiten der Infektionen

Die Inzidenz von postoperativen Infektionen variiert von Krankenhaus zu Krankenhaus und beträgt etwa 0.75% bis 8 % bei intrazerebralen Eingriffen (Cassir, De La Rosa et al. 2015, McCutcheon, Ubl et al. 2016, Shi, Xu et al. 2017). Es zeigt sich jedoch, dass die Kriterien von Krankenhaus zu Krankenhaus stark variieren, weswegen ein Vergleich der postoperativen Infektionen zwischen unterschiedlichen Kliniken kaum möglich ist (Wilson, Gibbons et al. 2004). Diese Angaben beziehen sich auf Infektionen, die in direktem Zusammenhang mit der Operation stehen. Systemische Reaktionen, wie etwa Fieber, und Infektionen anderer Organsysteme (Pneumonien, Harnwegsinfekte), werden in der Literatur klassischerweise nicht zu den postoperativen Infektionen gezählt.

In Studien, in denen nicht nur operationsassoziierte postoperative Infektionen, sondern jegliche Infektionen nach intrazerebralen Eingriffen beobachtet wurden, zeigten sich Infektionen in 40% der Fälle. Am häufigsten handelte es sich dabei um extrazerebrale Infektionen wie Pneumonien (Kourbeti, Vakis et al. 2015, Shi, Xu et al. 2017). Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob Patienten mit einem Gliom mit Infektionen einen besseren Verlauf bzw. ein längeres Überleben aufgrund

einer optimierten Tumorabwehr haben.

2 Patientenpopulation und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Insgesamt wurden 557 Patienten gescreent, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 aufgrund einer malignen Tumorerkrankung des Gehirns im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren die Volljährigkeit und die Diagnose eines WHO-Grad II, Grad III oder Grad IV Glioms nach histologischer Sicherung im Rahmen einer Resektion oder Biopsie. Patienten, bei denen keine entsprechenden Arztbriefe oder Untersuchungsdaten vorhanden waren, wurden ausgeschlossen. Auch Patienten, die nicht an einem Gliom erkrankt waren, wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden Patienten (267 Patienten) wurden nach einem Kriterium in zwei Gruppen aufgeteilt: Das Einschlusskriterium der zu betrachtenden Experimentgruppe war das Auftreten einer Infektion innerhalb von 2 Monaten nach einer Operation am Gehirn, der Biopsie oder Resektion des Tumors. Dabei kann es sich sowohl um die erste Resektion oder Biopsie, als auch im Verlauf der Erkrankung um die Rezidivresektion handeln. Als Infektion wurden sowohl intrazerebrale Prozesse wie Abszesse und Meningitiden als auch extrazerebrale Infektionen wie Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Septitiden gezählt. Es wurden 87 Patienten in diese Gruppe eingeschlossen. In die Kontrollgruppe sind 180 Patienten (ohne einen Infekt) eingeschlossen worden.

Die Daten der Patienten, Gesamtüberleben (OS) sowie Progressionsfreies Überleben (PFS), sind jeweils von der Erstdiagnose bis April 2016 retrospektiv erfasst worden.

Die Patientengruppen entsprachen sich in Alter und WHO-Gradierung.

Die Datenerhebung im Rahmen der retrospektiven Studie ist durch das Ethikvotum mit der Projektnummer 5625/12 durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

2.2 Methodik

2.2.1 Allgemeine Methodik

Anhand der Arztbriefe, Untersuchungsbefunde und OP-Berichte wurden detaillierte Informationen über den Krankheitsverlauf eines jeden Patienten gewonnen.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Alter und Geschlecht
- WHO-Klassifikation und Art des Glioms
- Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Rezidive und des Versterbens, bzw. des letzten Kontaktes mit dem Patienten
- Anzahl und Art sowie Datum chirurgischer Interventionen
- Chemo- und Strahlentherapien aufgrund der Tumorerkrankung
- Datum, Art, Lokalisation (intrazerebral, extrazerebral oder systemisch) und Behandlung der Infektion

Todesdaten wurden, sofern nicht bekannt, durch Kontakt mit den betreuenden Hausärzten oder aus Todesanzeigen der Zeitung eruiert.

Patienten, von denen der Kontakt aus unterschiedlichen oder unbekanntem Gründen abgebrochen wurde, gehen für den Zeitraum ihrer Behandlung im Klinikum rechts der Isar in die Statistik ein und werden danach als zensiert behandelt. Die Betrachtung der Überlebensdaten mit der Methodik nach Kaplan-Meier schreibt dies vor. Dies sind z.B. Patienten aus dem Ausland, die im Heimatland weiter versorgt worden sind, aber auch Patienten, die nicht mehr zu Untersuchungen und Terminen erschienen sind. Das Gleiche gilt auch für Patienten, die bei Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren (Zwiener, Blettner et al. 2011).

2.2.2 Statistische Methodik

Die Datenerhebung wurde primär mit einer anonymisierten Excel-Tabelle vorgenommen, die dann für die Auswertungen in das Statistik Programm SPSS

importiert wurde.

In diesem Programm sowie in Excel und Word sind alle in dieser Arbeit verwendeten Kurven, Tabellen und Graphen angefertigt worden.

Für den deskriptiven Vergleich der Demographie der einzelnen Gruppen sind Tabellen und Diagramme erstellt worden.

Für den deskriptiven Vergleich des Überlebens sind Kaplan-Meier-Kurven angefertigt worden, in denen sowohl das Überleben der Infektionspatienten als auch das derer ohne Infektion angezeigt wird.

Da die Überlebensdaten nicht normalverteilt sind und sehr stark vom Zensierungsmuster abhängen, wird der Median der Überlebenszeiten (= geschätzte Überlebensrate) angegeben. Die mediane Überlebenszeit ist nur zu bestimmen, wenn bei mindestens 50% der Patienten ein Ereignis eingetreten ist. Als Ereignis ist in der Statistik ein Endpunkt einer Messung definiert. In dieser Arbeit ist der Endpunkt das (tumorassoziierte) Versterben eines Patienten. Zusätzlich zum Gesamtüberleben wurde das progressionsfreie Überleben in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dort ist der Endpunkt als das Auftreten eines Rezidivs definiert.

Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Unterschiede zwischen mehr als zwei unverbundenen Gruppen wurden mit Kruskal-Wallis auf paarweise Signifikanz getestet. Signifikanzwerte wurden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

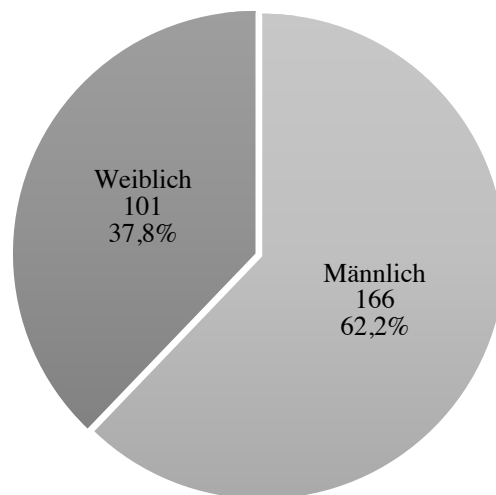
3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

3.1.1 Verteilung von Ersterkrankungsalter und Geschlecht

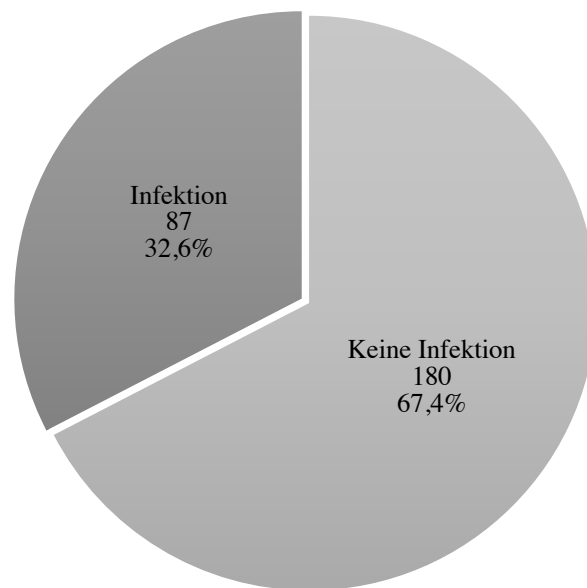
Geschlecht

Abbildung 6 - Geschlechterverteilung



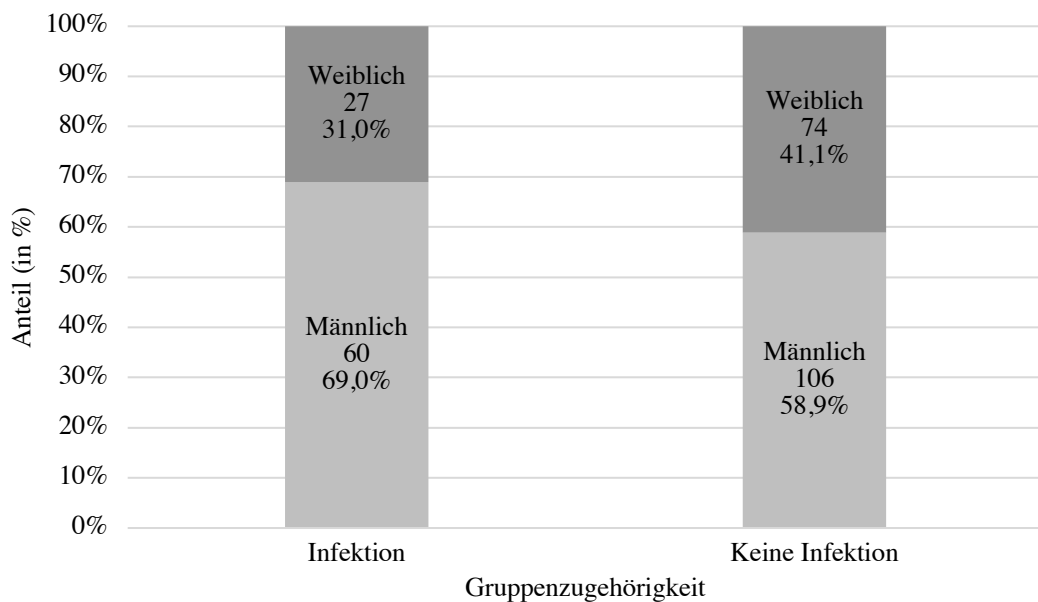
Von den 267 eingeschlossenen Patienten waren 101 (37,8%) weiblich und 166 (62,2%) männlich (vgl. Abbildung 6).

Abbildung 7 - Gruppenzugehörigkeit (Keine Infektion / Infektion)



87 Patienten hatten innerhalb von 2 Monaten nach der Operation eine Infektion (32,6%), 180 Patienten (67,4%) hatten keine Infektion (Abbildung 7).

Abbildung 8 - Geschlechterverteilung und Gruppenzugehörigkeit

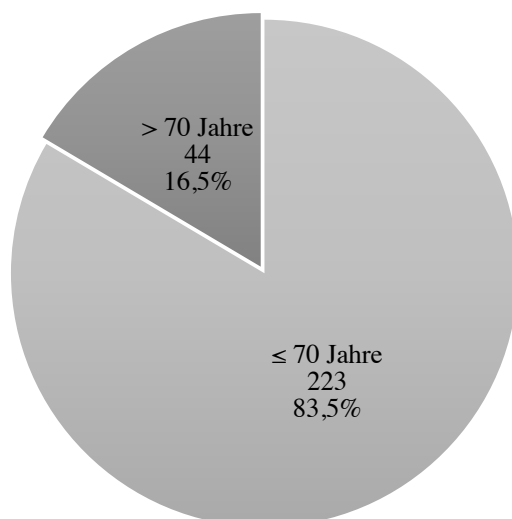


In der Experimentgruppe waren 27 (31,0%) Patienten weiblich und 60 (69,0%)

männlich. In der Kontrollgruppe (keine Infektion) waren 74 (41,1%) Patienten weiblich und 106 (58,9%) Patienten männlich (vgl. Abbildung 8).

Alter

Abbildung 9 - Altersverteilung in Gruppen ≤ 70 Jahre und > 70 Jahre



44 Patienten (16,5%) waren bei der Erstdiagnose älter als 70 Jahre. 223 Patienten (83,5%) waren 70 Jahre oder jünger (vgl. Abbildung 9).

Tabelle 2 - Alter bei Erstdiagnose nach Tumorentität

WHO-Grad bei Erstdiagnose	Alter bei Erstdiagnose (Median in Jahren)
WHO-Grad II	37,0
WHO-Grad III	40,5
WHO-Grad IV	63,0
Insgesamt	55,0

Das Durchschnittsalter im Median bei Erstdiagnose aller Gliompatienten betrug 55 Jahre.

Bei den Glioblastompatienten lag das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei 63 Jahren (vgl. Tabelle 2).

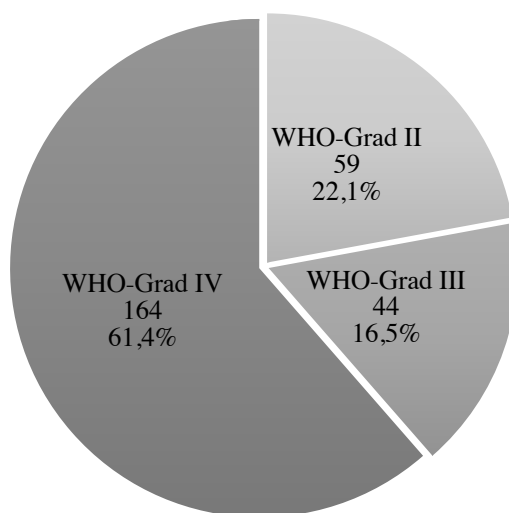
Tabelle 3 - Alter bei Erstdiagnose nach Gruppenzugehörigkeit

Alter bei Erstdiagnose (Median in Jahren)	
Keine Infektion	55,5
Infektion	53,0
Insgesamt	55,0

In der Kontrollgruppe (keine Infektion) betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose 55,5 Jahre, in der Experimentgruppe 53,0 Jahre (vgl. Tabelle 3).

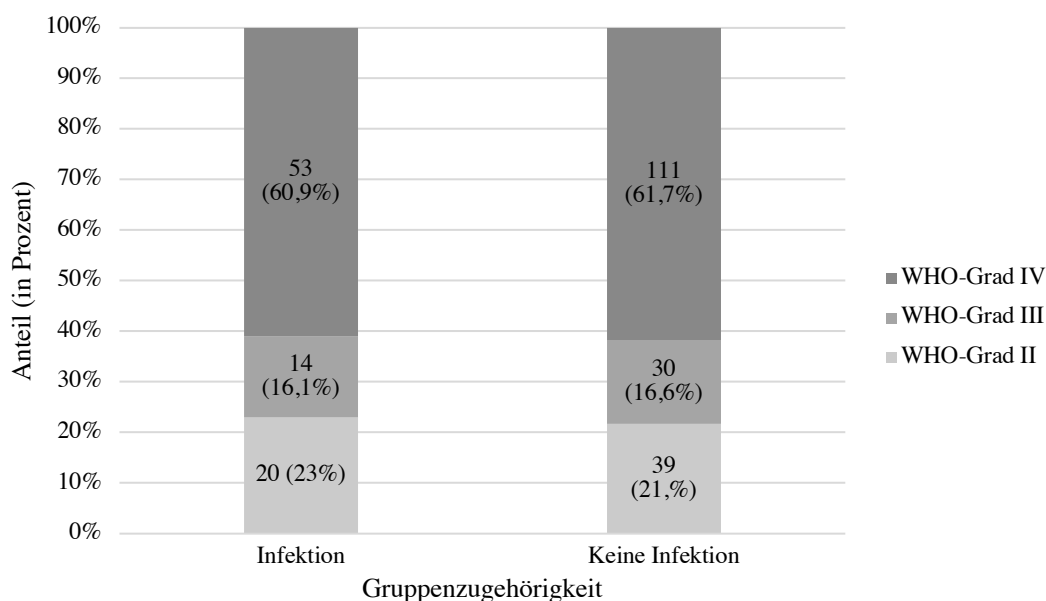
3.1.2 Verteilung der Tumorentitäten

Abbildung 10 - Tumorentität



In Abbildung 10 ist die Verteilung der Primärtumore (bei Erstdiagnose) zu sehen. 59 (22,1%) der Patienten hatten bei Erstdiagnose einen WHO-Grad II Tumor, 44 (16,5%) einen WHO-Grad III Tumor und 164 (61,4 %) einen WHO-Grad IV Tumor.

Abbildung 11 - Gruppenzugehörigkeit nach WHO Klassifikation



Die Verteilung der einzelnen WHO-Grade innerhalb der beiden Gruppen war sehr ähnlich. In der Infektionsgruppe hatten 60,9%, in der Kontrollgruppe 61,7% einen WHO-Grad IV Tumor (vgl. Abbildung 11).

Tabelle 4 - Histologische Primärdiagnosen (entsprechend WHO-Klassifikation 2007 (Louis et al., 2007))

WHO-Grad bei Erstdiagnose		Anzahl	Anzahl (in %)
WHO-Grad II	Choroides Gliom	1	1,7%
	Diffuses Astrozytom	44	74,5%
	Fibrilläres Astrozytom	1	1,7%
	Oligoastrozytom	8	13,6%
	Oligodendrogliom	5	8,5%
WHO-Grad III	Anaplastisches Astrozytom	33	75,0%
	Anaplastisches Oligoastrozytom	10	22,7%
	Anaplastisches Oligodendrogliom	1	2,3%
WHO-Grad IV	GBM	154	93,9%
	Gliosarkom	9	5,5%
	Riesenzellglioblastom	1	0,6%

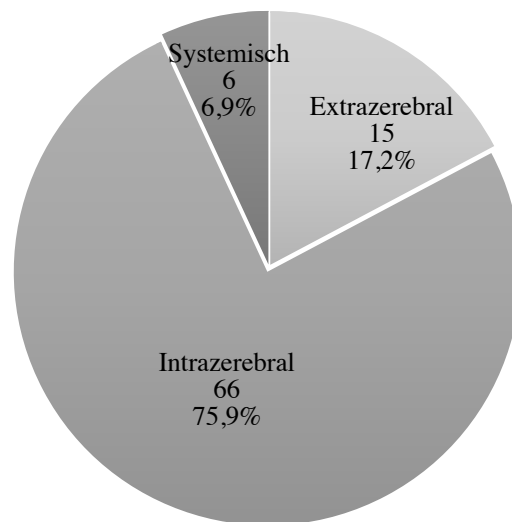
Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der einzelnen histologischen Subtypen in den einzelnen WHO-Graden. Bei den WHO-Grad II Tumoren kam am häufigsten das diffuse

Astrozytom (74,5%) vor, bei den WHO-Grad III Tumoren das anaplastische Astrozytom (75,0%) und bei den WHO-Grad IV Tumoren das Glioblastom (93,9%).

3.1.3 Verteilung der Infektionen

Häufigkeit der Infektionen

Abbildung 12 - Lokalisation der Infektion



Die Infektionen wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt: Extrazerebral lokalisiert, intrazerebral lokalisiert und systemische Infektionen.

Zu den intrazerebral lokalisierten Infektionen gehörten Meningitiden, Wundinfektionen, intrazerebrale Abszesse und Shuntinfektionen. Diese wurden bei der Mehrheit der Patienten mit einer Infektion (75,9%) gefunden.

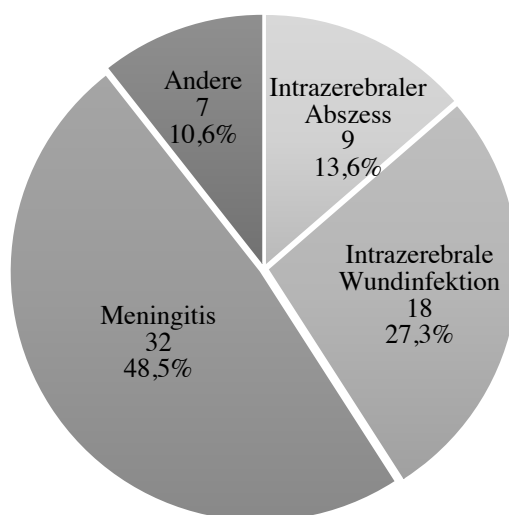
Zu den extrazerebral lokalisierten Infektionen gehörten Pneumonien, ZVK-Besiedelungen und Harnwegsinfekte. Diese fanden sich bei knapp einem Fünftel der Patienten mit einer Infektion (17,2%).

Die Sepsis wurde zu den systemischen Infektionen gezählt. Diese machten knapp 7% aus (vgl. Abbildung 12 und Tabelle 5).

Tabelle 5 -Aufschlüsselung der einzelnen Infektionen nach Lokalisation

Lokalisation	Art	Anzahl	Anteil an allen Infektionen (in %)
Extrazerebral	Harnwegsinfektion	1	1,1%
	Pneumonie	13	14,9%
	ZVK-Besiedelung	1	1,1%
Intrazerebral	Empyem	1	1,1%
	Intrazerebraler Abszess	9	10,3%
	Intrazerebrale Wundinfektion	18	20,7%
	Meningitis	32	36,8%
	Osteomyelitis	3	3,4%
	Shuntinfektion	1	1,1%
	Subgaleatische Phlegmone	1	1,1%
	Ventrikulitis	1	1,1%
Systemisch	Sepsis	6	6,9%

Abbildung 13 - Intrazerebrale Infektionen

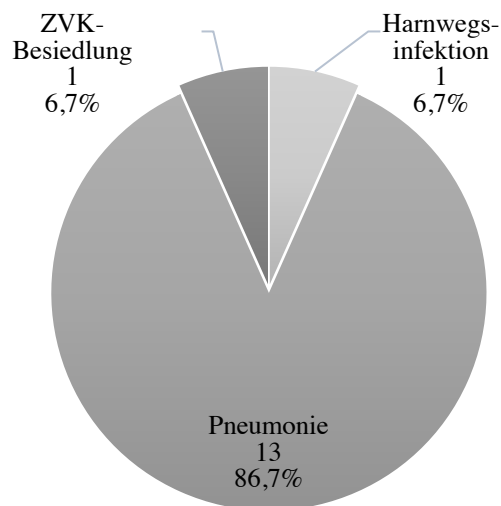


Die mit Abstand am häufigsten beobachtete Infektion intrazerebral war die Meningitis. Sie trat bei fast jedem zweitem Patienten (48,5%) dieses Kollektivs auf. Insgesamt machte sie 36,8% aller Infektionen aus (vgl. Tabelle 5). An zweiter Stelle der intrazerebralen Infektionen befand sich die Wundinfektion mit 27,3%.

Ein intrazerebraler Abszess fand sich bei 9 Patienten (13,6%). Empyeme, Phlegmonen

und Shuntinfektionen kamen vereinzelt vor und wurden daher als „Andere“ zusammengefasst (s. Abbildung 13).

Abbildung 14 - Extrazerebrale Infektionen

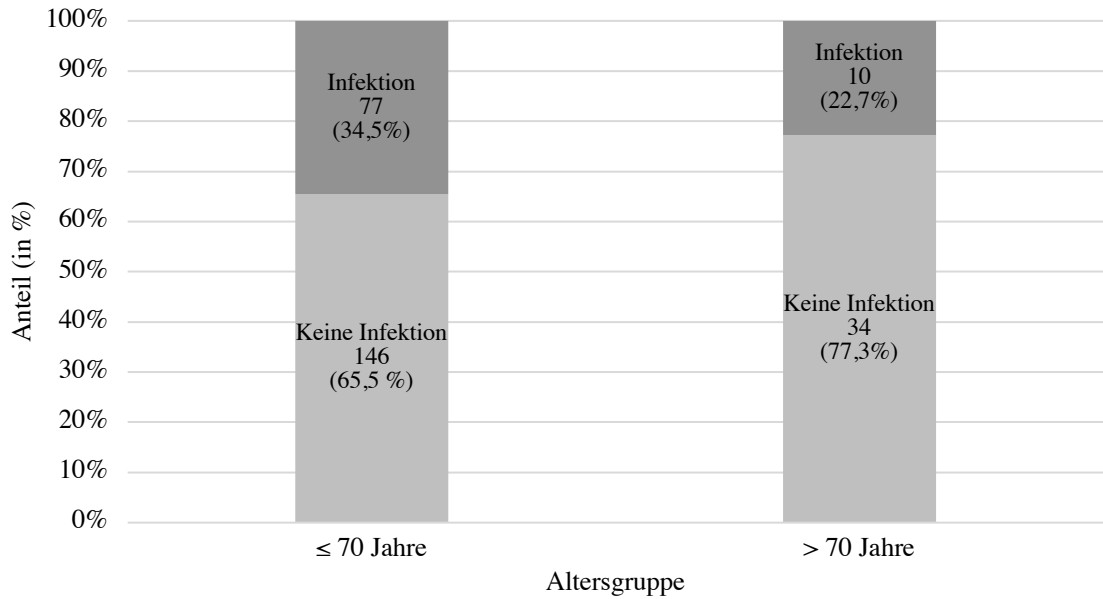


Die häufigste extrazerebrale Infektion war die Pneumonie, die bei 13 Patienten auftrat. Unter den extrazerebralen Infektionen machte sie 86,7% aus, insgesamt betrug sie 14,9%. Die anderen extrazerebralen Infektionen machten im Gesamtkollektiv nur etwa je 1% aus (vgl. Tabelle 5).

6 Patienten hatten eine Sepsis und somit eine systemische Infektion (vgl. Tabelle 5). Andere systemische Infektionen traten in dem Patientenkollektiv nicht auf.

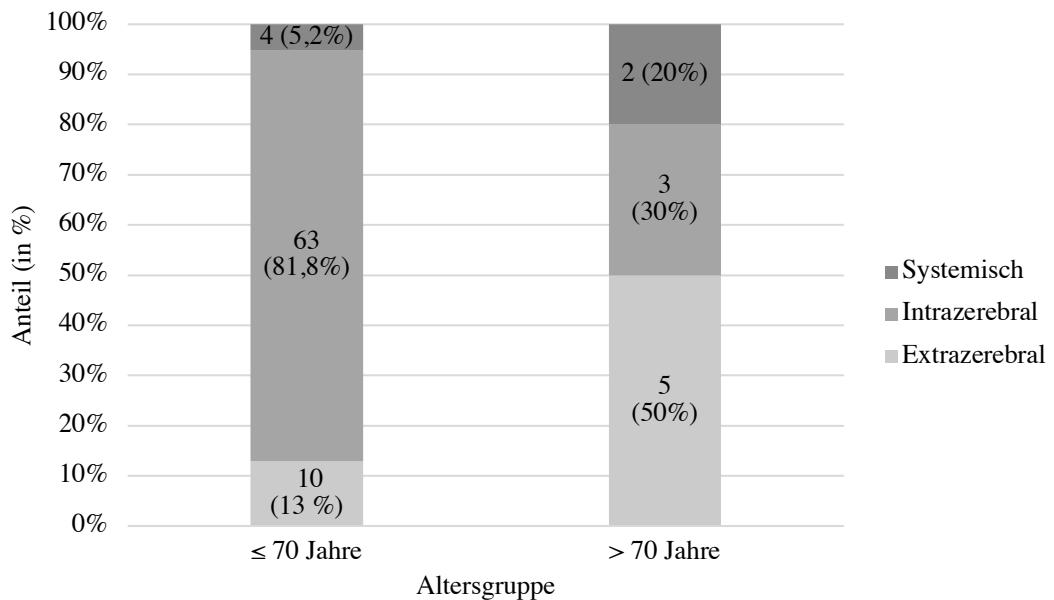
Vorkommen der Infektionen nach Altersgruppen

Abbildung 15 - Altersverteilung und Gruppenzugehörigkeit



In der Gruppe der ≤70-Jährigen erlitten 77 Patienten (34,5%) eine Infektion, in der Gruppe der >70-Jährigen 10 Patienten (22,7%) (vgl. Abbildung 15).

Abbildung 16 - Vorkommen der Infektionskategorien nach Alter



Von den Patienten, die eine Infektion erlitten hatten, hatten 13 % der Patienten ≤70

Jahren eine extrazerebrale Infektion. Bei den Patienten <70 Jahren waren es 50%. Über 80% der Patienten ≤70 wiesen eine intrazerebrale Infektion auf. Bei den <70-Jährigen lag die Häufigkeit bei 30 %.

Behandlung der Infektionen

Tabelle 6 - Behandlung der Infektionen

Art der Behandlung	Anzahl	Anzahl (in %)
Antibiose	34	39,1 %
Keine Angabe	24	27,5%
OP + Antibiose	29	33,4 %

Die häufigste Behandlung war die alleinige Antibiose in 34 Fällen (39,1 %).

In 29 Fällen (33,4%) wurde die Antibiose in Verbindung mit einer OP eingesetzt (vgl. Tabelle 6).

3.1.4 Verteilung der Tumorrezidive

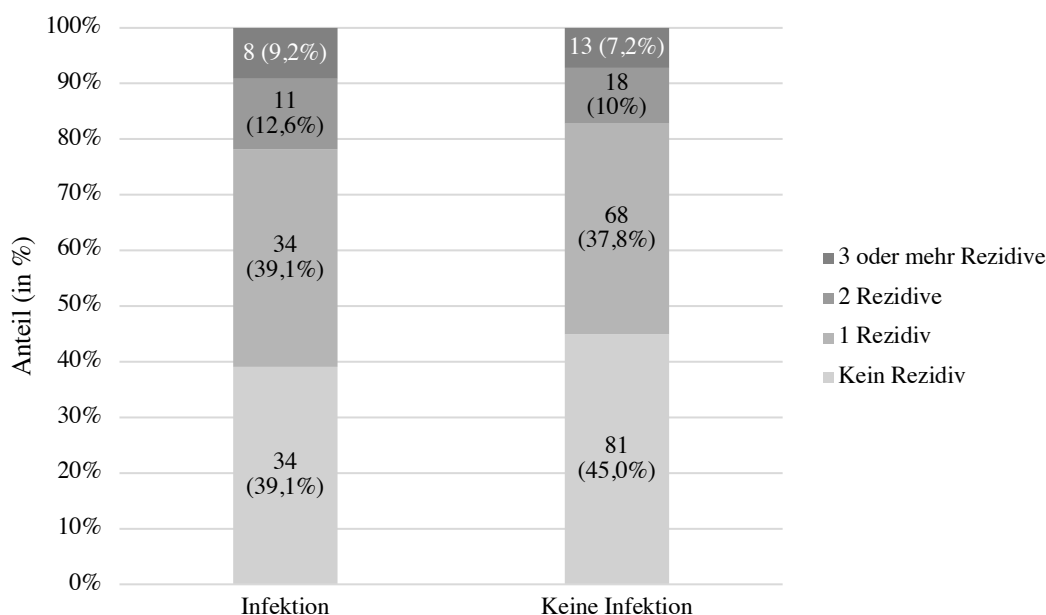
Die folgenden Tabellen zeigen, bei wie vielen Patienten es bis zum Auswertungszeitpunkt ein oder mehrere Rezidive gab.

Tabelle 7 - Häufigkeit der Rezidive

Rezidivhäufigkeit	Anzahl	Anzahl (in %)
Kein Rezidiv	115	43,1%
1 Rezidiv	102	38,2%
2 Rezidive	29	10,9%
3 oder mehr Rezidive	21	7,9%

115 Patienten hatten im Verlauf der Beobachtung kein diagnostiziertes Tumorrezidiv. 102 Patienten hatten ein Rezidiv, 29 Patienten zwei Rezidive und 21 Patienten drei Rezidive oder mehr (vgl. Tabelle 7).

Abbildung 17 - Rezidivhäufigkeit in beiden Gruppen



Die Anzahl der Tumorrezidive war in beiden Gruppen (Infektion versus keine Infektion) etwa gleich (vgl. Abbildung 17).

3.2 Überlebenszeit

3.2.1 Gesamtüberleben

Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen das Gesamtüberleben aller Gliompatienten. Diese sind nach WHO-Grad bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt. Ereignisse sind Todesfälle, die während des beobachteten Zeitraums geschehen sind. Als zensiert gelten Patienten, die während des Beobachtungszeitraums entweder nicht verstorben sind oder aus nicht näher bekannten Gründen der Nachbeobachtung verloren gegangen sind (sogenannte Lost to follow-up).

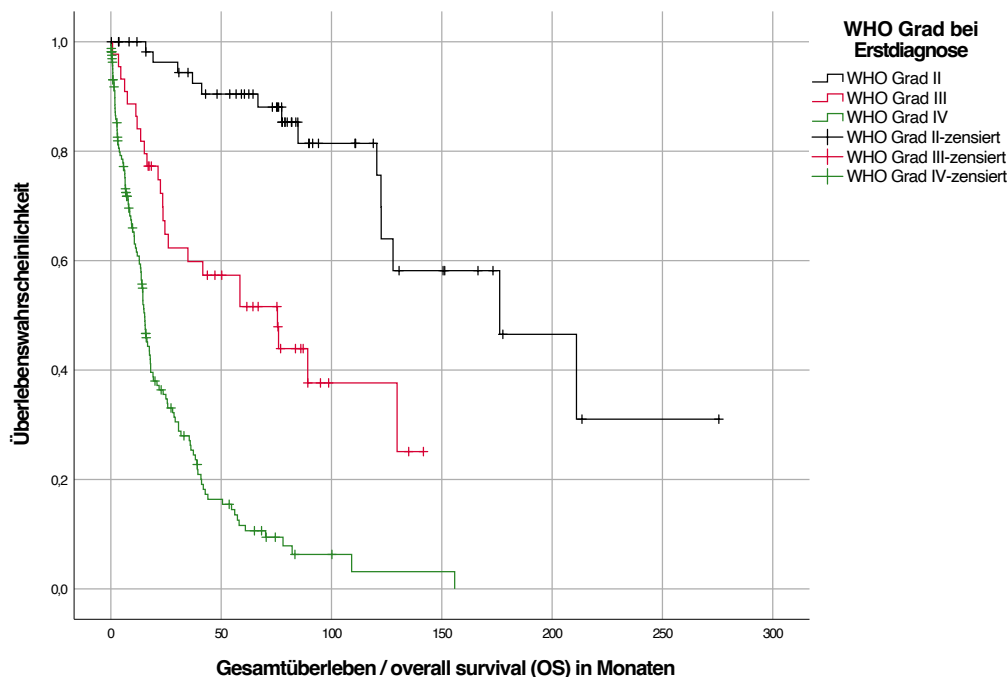
Tabelle 8 - Übersicht über Ereignisse und Zensierungen (OS)

WHO-Grad bei Erstdiagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der zensierten Patienten	Anzahl der zensierten Patienten (in %)
WHO-Grad II	59	14	45	76,3%
WHO-Grad III	44	24	20	45,5%
WHO-Grad IV	164	124	40	34,4%
Gesamt	267	162	105	39,3%

Tabelle 9 - Gesamtüberleben (OS) nach Tumorgradierung (Median)

WHO-Grad bei Erstdiagnose	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
WHO-Grad III	75,5	20,8
WHO-Grad IV	15,3	0,9
Gesamt	31,8	5,2

Abbildung 18 - Gesamtüberleben (OS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose



Insgesamt haben 162 Ereignisse (Anzahl der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum) stattgefunden (vgl. Tabelle 8).

Bei den 59 Patienten mit WHO-Grad II Tumoren haben insgesamt 14 Ereignisse stattgefunden und 45 Patienten (76,3%) waren zensiert. Daher ist das mediane Gesamtüberleben nicht zu bestimmen.

Bei den 44 Patienten mit WHO-Grad III Tumoren waren 24 Patienten verstorben und 20 (45,5%) zensiert. Das mediane Überleben betrug 75,5 Monate (entsprechend 6,2 Jahren).

Von 164 Patienten mit einem Glioblastom (WHO-Grad IV) starben bis zum Auswertungszeitpunkt 124 Patienten. 40 Patienten (24,4%) wurden zensiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,3 Monate (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9 und Abbildung 18).

3.2.2 Rezidivfreies Überleben

Die folgenden Tabellen und Abbildungen zeigen das rezidivfreie Überleben (PFS –

progression-free survival) aller Gliompatienten. Diese sind nach WHO-Grad bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt.

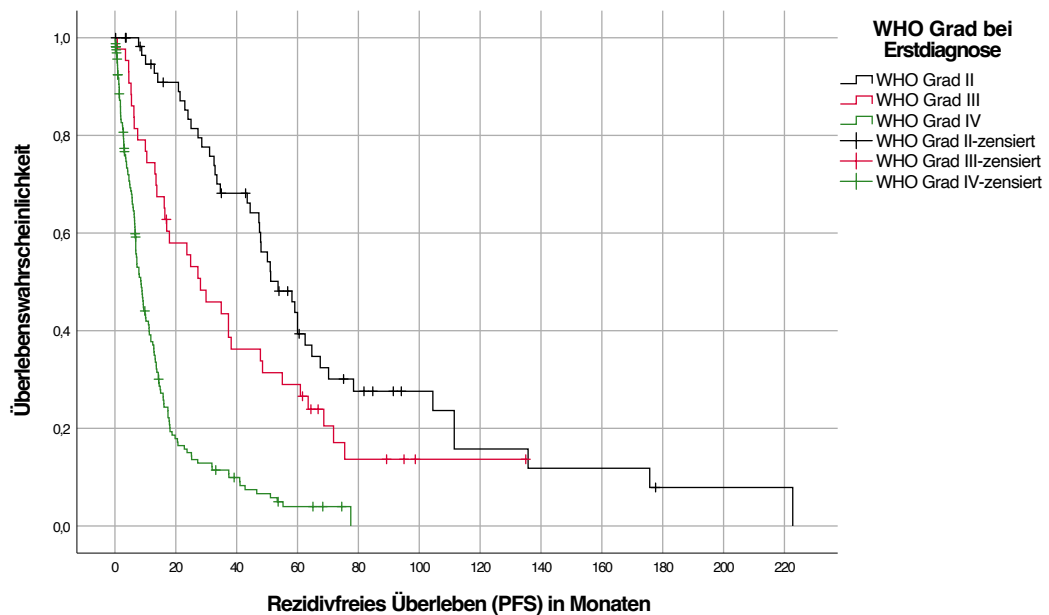
Tabelle 10 - Übersicht über Ereignisse und Zensierungen (PFS)

WHO-Grad bei Erstdiagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der zensierten Patienten	Anzahl der zensierten Patienten (in %)
WHO-Grad II	59	42	17	28,8%
WHO-Grad III	44	36	8	18,2%
WHO-Grad IV	164	140	24	14,6%
Gesamt	267	218	49	18,4%

Tabelle 11 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose

WHO-Grad bei Erstdiagnose	Rezidivfreies Überleben (PFS) im Median (in Monaten)	Std.-Fehler
WHO-Grad II	53,6	6,3
WHO-Grad III	27,3	4,0
WHO-Grad IV	8,6	0,9
Gesamt	14,5	1,4

Abbildung 19 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose



Bei den Gliompatienten mit WHO-Grad II waren 17 Patienten ohne ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Das mediane PFS betrug 53,6 Monate (=4,5 Jahre). Beim WHO-Grad III Gliom gab es 8 Patienten ohne Ereignis im Beobachtungszeitraum; das mediane PFS dort betrug 27,3 Monate (=2,3 Jahre). Beim WHO-Grad IV Tumor waren 24 Patienten ohne Ereignis, das mediane PFS betrug 8,6 Monate (vgl. Tabelle 10, Tabelle 11 und Abbildung 19).

3.2.3 Infektionen

Die folgenden Abbildungen und Tabellen zeigen das Gesamtüberleben (OS) sowie das rezidivfreie Überleben (PFS) in Abhängigkeit einer Infektion.

Tabelle 12 - Übersicht über Ereignisse und Zensurierungen nach Gruppenzugehörigkeit (OS)

Infektionsstatus	WHO-Grad bei Erstdiagnose	Gesamt-zahl	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der zensierten Patienten	Anzahl der zensierten Patienten (in %)
Keine Infektion	WHO-Grad II	39	8	31	79,5%
	WHO-Grad III	30	14	16	53,3%
	WHO-Grad IV	111	74	37	33,3%
	Gesamt	180	96	84	46,7%
Infektion	WHO-Grad II	20	6	14	70,0%
	WHO-Grad III	14	10	4	28,6%
	WHO-Grad IV	53	50	3	5,7%
	Gesamt	87	66	21	24,1%
Gesamt		267	162	105	39,3%

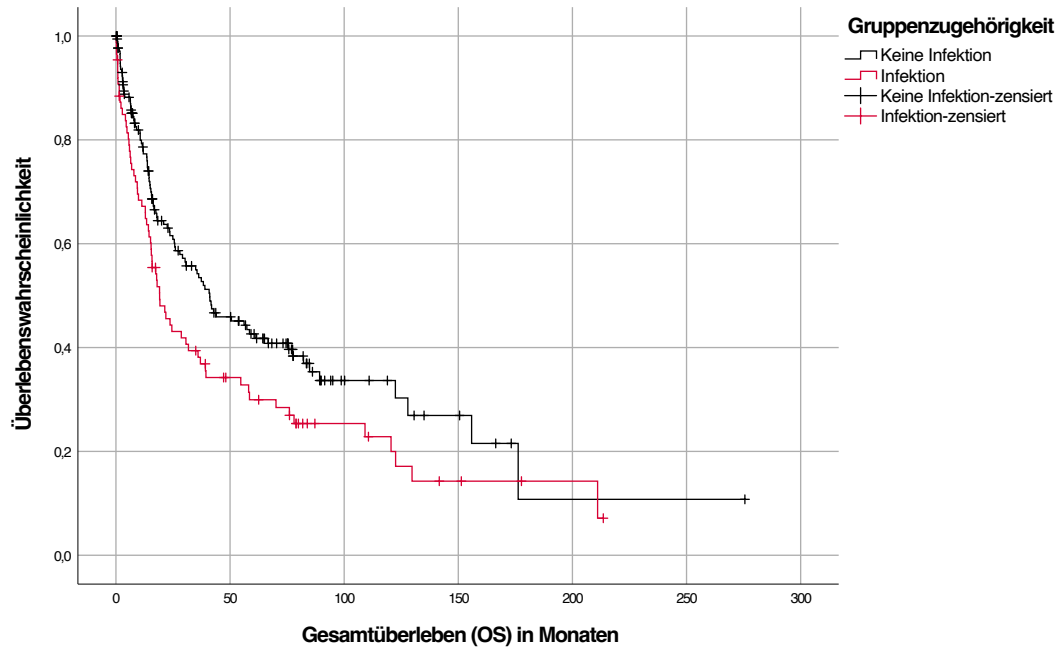
Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Anzahl der beobachteten Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Tumorgradierung und nach Gruppenzugehörigkeit.

In der Kontrollgruppe waren 53,3%, in der Infektionsgruppe 75,9% der Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Insgesamt verstarben 60,7% der Patienten des Gesamtkollektivs während des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 13 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten nach Gruppenzugehörigkeit

Infektionsstatus	WHO-Grad bei Erstdiagnose	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.- Fehler
Keine Infektion	WHO-Grad II	176,2	35,9
	WHO-Grad III	89,2	23,4
	WHO-Grad IV	16,4	1,5
	Gesamt	41,1	9,2
Infektion	WHO-Grad II	211,0	68,2
	WHO-Grad III	24,5	28,9
	WHO-Grad IV	12,9	3
	Gesamt	19,1	3,8
Gesamt		31,8	5,2

Abbildung 20 - Gesamtüberleben (OS) nach Gruppenzugehörigkeit



Das mediane Überleben betrug bei den Patienten aller Tumorentitäten ohne Infektion 41,1 Monate (entsprechend 3,4 Jahre). Bei den Patienten mit Infektion betrug es 19,1 Monate (entsprechend 1,6 Jahre) (vgl. Tabelle 13 und Abbildung 20). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,022$).

3.2.4 Infektionen: Unterteilung nach Lokalisation

Tabelle 14 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten nach Lokalisation der Infektion

Lokalisation der Infektion	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
Intrazerebrale Infektion	30,7	8,4
Extrazerebrale Infektion	4,5	2,1
Systemische Infektion	5,4	2,7
Keine Infektion	41,1	9,2
Gesamt	31,8	5,2

Abbildung 21 - Gesamtüberleben (OS) nach Lokalisation der Infektion

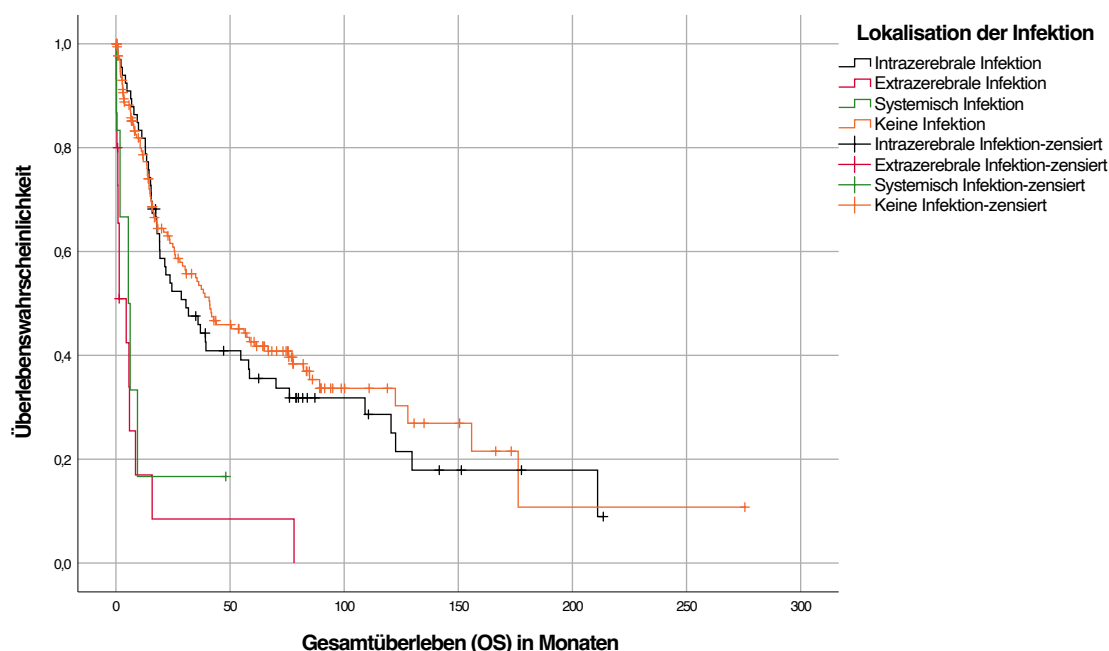


Tabelle 14 und Abbildung 21 zeigen Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Infektion und des Überlebens. Das mediane Überleben der Gruppe ohne Infektion betrug 41,1 Monate, das Überleben der Patienten mit intrazerebraler Infektion betrug 30,7 Monate. Das mediane Überleben der Patienten mit extrazerebraler Infektion betrug 4,5 Monate und das Überleben der Patienten mit systemischer Infektion 4,5 Monate. Tabelle 15 zeigt das Signifikanzniveau zwischen den einzelnen Subgruppen

an (Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 15 - Signifikanzniveau des OS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion

Subgruppenvergleich	Std.-Fehler	Angepasste Signifikanz
Extrazerebrale Infektion - Systemisch Infektion	37,301	1,000
Extrazerebrale Infektion - Keine Infektion	20,752	,000
Extrazerebrale Infektion - Intrazerebrale Infektion	22,088	,000
Systemisch Infektion - Keine Infektion	32,046	,220
Systemisch Infektion - Intrazerebrale Infektion	32,927	,050
Keine Infektion - Intrazerebrale Infektion	11,112	,446

Tabelle 16 - Rezidivfreie Zeit (PFS) nach Gruppenzugehörigkeit

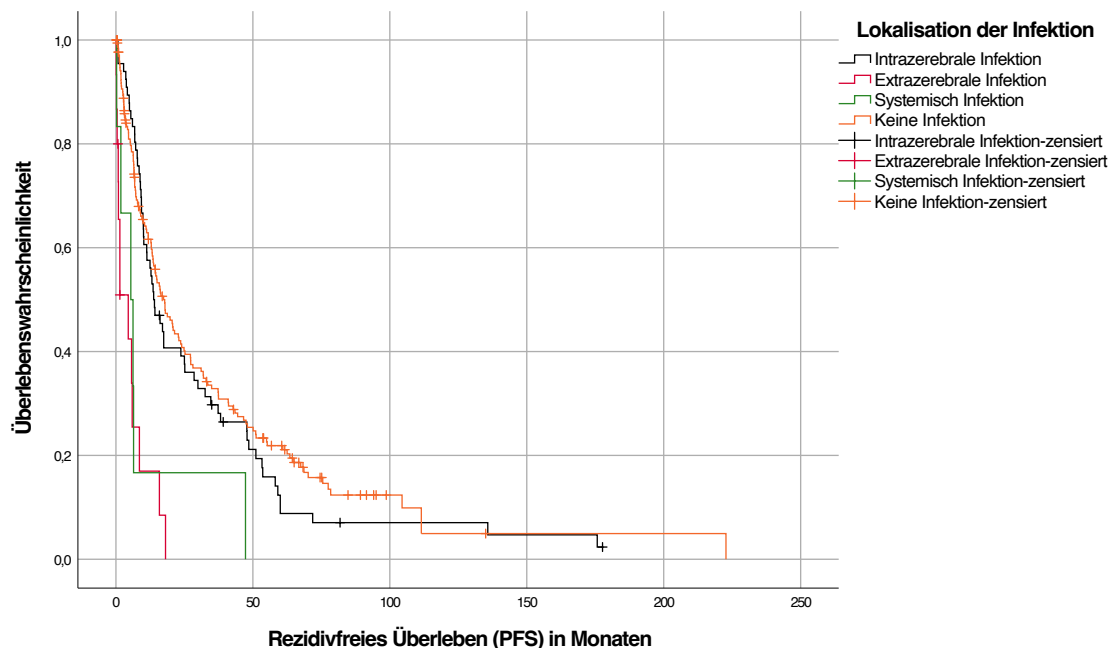
Infektionsstatus	Rezidivfreies Überleben im Median (in Monaten)	Std.-Fehler
Keine Infektion	17,8	2,3
Infektion	11,2	2,0
Gesamt	14,5	1,4

Bei den Patienten ohne Infektion betrug das rezidivfreie Überleben 17,8 Monate, bei den Patienten mit Infektion 11,2 Monate ($p=0,030$).

Tabelle 17 - Rezidivfreie Zeit (PFS) nach Lokalisation der Infektion

Lokalisation der Infektion	Rezidivfreies Überleben im Median (in Monaten)	Std.-Fehler
Intrazerebrale Infektion	13,8	2,3
Extrazerebrale Infektion	4,5	2,1
Systemische Infektion	5,4	2,7
Keine Infektion	17,8	2,3
Gesamt	14,5	1,3

Abbildung 22 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach Lokalisation der Infektion



In Tabelle 17 und Abbildung 22 sieht man die Unterschiede der einzelnen Infektions-Lokalisationen in Bezug auf die rezidivfreie Zeit (PFS).

Das PFS bei Patienten ohne Infektion betrug 17,8 Monate, jenes der Patienten mit intrazerebralen Infektionen 13,8 Monate. 4,5 Monate PFS waren es bei den extrazerebralen Infektionen und 5,4 Monate bei den systemischen Infektionen. Tabelle 18 zeigt das Signifikanzniveau zwischen den einzelnen Subgruppen an (Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 18 - Signifikanzniveau des PFS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion

Subgruppenvergleich	Std.-Fehler	Angepasste Signifikanz
Extrazerebrale Infektion - Systemisch Infektion	37,301	1,000
Extrazerebrale Infektion - Keine Infektion	20,752	,000
Extrazerebrale Infektion - Intrazerebrale Infektion	22,088	,000
Systemisch Infektion - Keine Infektion	32,046	,470
Systemisch Infektion - Intrazerebrale Infektion	32,927	,226

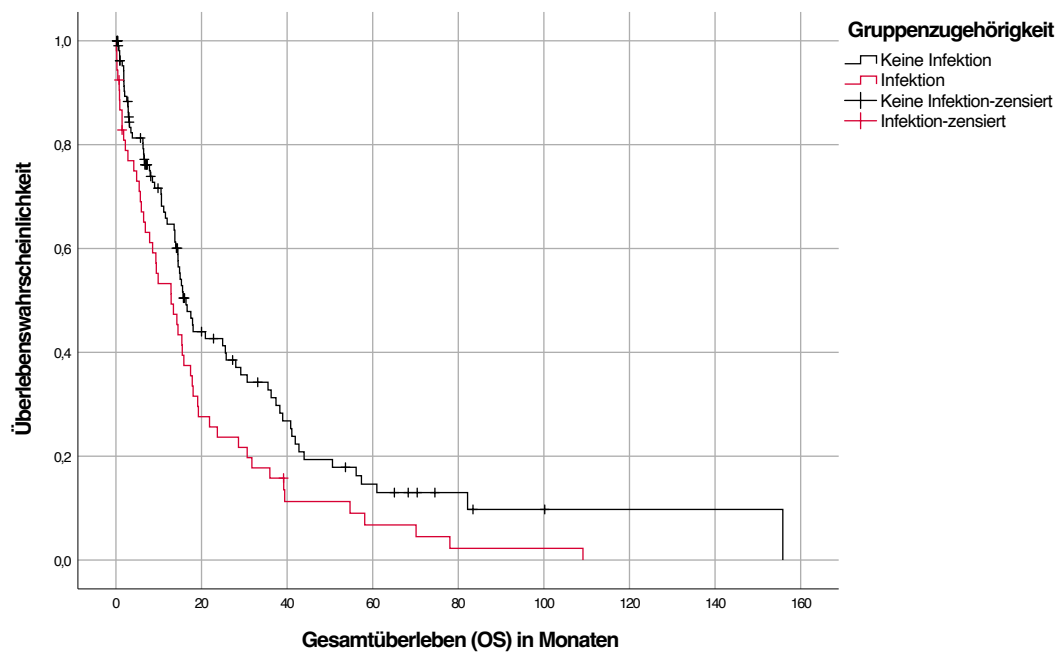
Keine Infektion - Intrazerebrale Infektion	11,112	1,000
---	--------	-------

3.2.5 Infektionen bei WHO-Grad IV Gliomen

Tabelle 19 - Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit WHO-Grad IV Tumor nach Gruppenzugehörigkeit

Infektionsstatus	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
Keine Infektion	16,4	1,5
Infektion	12,9	3,0
Gesamt	15,3	1,0

Abbildung 23 - Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit WHO-Grad IV Tumor nach Gruppenzugehörigkeit



Patienten ohne Infektion mit einem Glioblastom lebten im Median 16,4 Monate, Patienten mit Infektion 12,9 Monate (vgl. Tabelle 19 und Abbildung 23). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,017$).

3.2.6 Infektionen bei WHO-Grad IV Gliomen - Infektionslokalisierung

Tabelle 20 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV Patienten nach Lokalisation der Infektion

Lokalisation der Infektion	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
Intrazerebrale Infektion	17,4	2,1
Extrazerebrale Infektion	1,4	2,6
Systemische Infektion	1,8	2,6
Keine Infektion	16,4	1,5
Gesamt	15,3	1,0

Abbildung 24 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV Patienten nach Lokalisation der Infektion

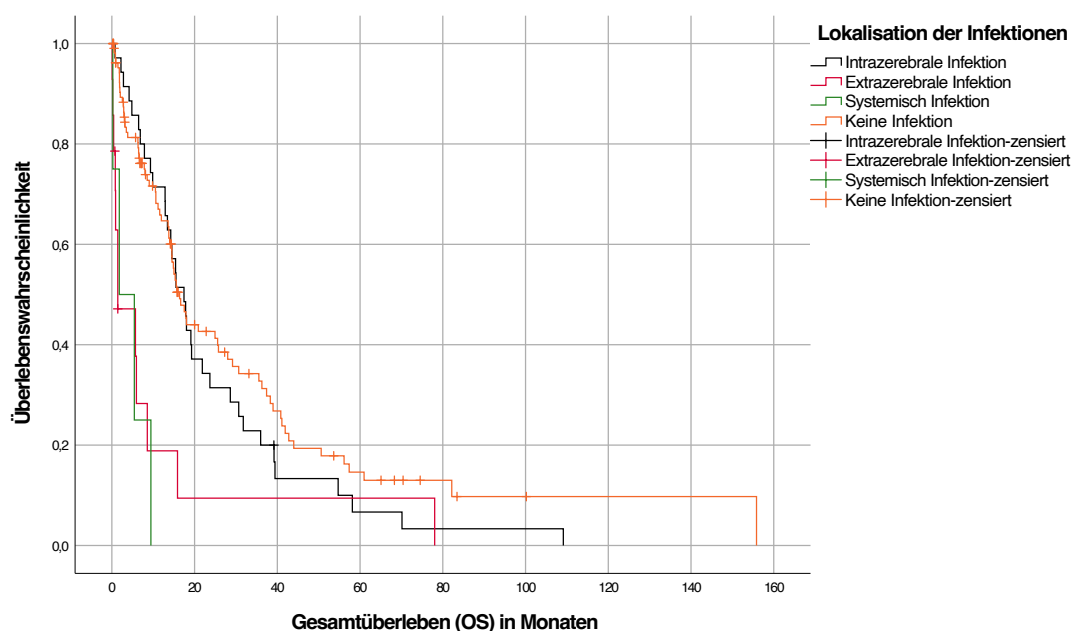


Tabelle 20 und Abbildung 24 zeigen die Überlebenszeiten der WHO-Grad IV Patienten, unterschieden nach Lokalisation bzw. Vorhandensein einer Infektion. Patienten ohne Infektion lebten im Median 16,4 Monate, Patienten mit intrazerebraler Infektion 17,4 Monate. Patienten mit extrazerebraler Infektion lebten 1,4 Monate und Patienten mit systemischer Infektion 1,8 Monate. Tabelle 21 zeigt das Signifikanzniveau zwischen den einzelnen Subgruppen an (Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 21 - Signifikanzniveau des OS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion bei WHO-Grad IV Patienten

Subgruppenvergleich	Std.-Fehler	Angepasste Signifikanz
Systemisch Infektion - Extrazerebrale Infektion	26,922	1,000
Systemisch Infektion - Keine Infektion	24,167	,342
Systemisch Infektion - Intrazerebrale Infektion	25,063	,078
Extrazerebrale Infektion - Keine Infektion	13,468	,007
Extrazerebrale Infektion - Intrazerebrale Infektion	15,016	,000
Keine Infektion - Intrazerebrale Infektion	9,206	,468

3.2.7 Infektionen nach Alter

Tabelle 22 - Gesamtüberleben (OS) Patienten aller WHO-Klassifikationen nach Infektionsstatus und Alter

Alter	Infektionsstatus	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
≤ 70 Jahre	Keine Infektion	57,4	15,7
	Infektion	23,7	6,6
	Gesamt	41,2	7,5
> 70 Jahre	Keine Infektion	6,3	2,2
	Infektion	1,8	1,9
	Gesamt	6,3	1,7
Gesamt		31,8	5,2

Tabelle 22 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten nach Alter aufgeteilt. Patienten, die bei Erstdiagnose 70 Jahre oder jünger waren, lebten ohne Infektion im Median 57,4 Monate und mit Infektion 23,7 Monate. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,008$). Patienten, die älter waren als 70 Jahre, lebten ohne Infektion 6,3 Monate und mit Infektion 1,8 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,125$).

3.2.8 Patienten mit WHO-Grad IV, Unterteilung nach Alter

In den folgenden Tabellen und Diagrammen wird das Überleben der Patienten mit und ohne Infektion nach Alter dargestellt. Die Patienten wurden sortiert nach ≤ 70 Jahre und >70 Jahre.

Tabelle 23 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV nach Alter und Gruppenzugehörigkeit

Alter	Infektionsstatus	Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	Std.-Fehler
≤ 70 Jahre	Keine Infektion	25,8	6,7
	Infektion	15,5	2,2
	Gesamt	17,9	2,7
> 70 Jahre	Keine Infektion	6,3	2,1
	Infektion	1,8	1,9
	Gesamt	4,2	2,2
Gesamt		15,3	1

Abbildung 25 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit WHO-Grad IV und ≤ 70 Jahre nach Gruppenzugehörigkeit

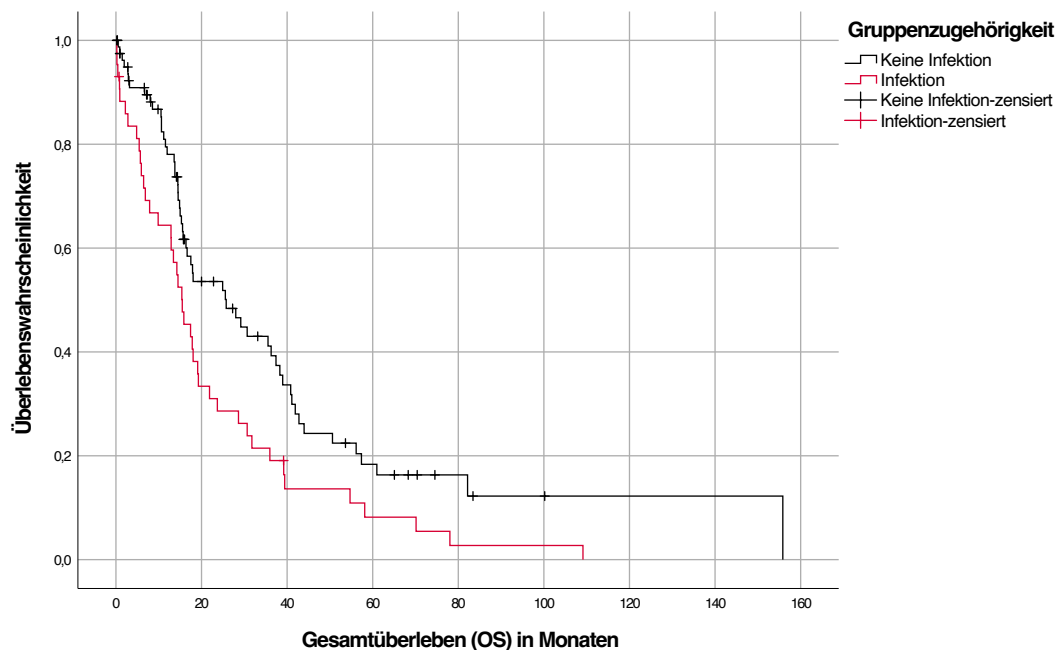


Abbildung 26 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit WHO-Grad IV und >70 Jahre nach Gruppenzugehörigkeit

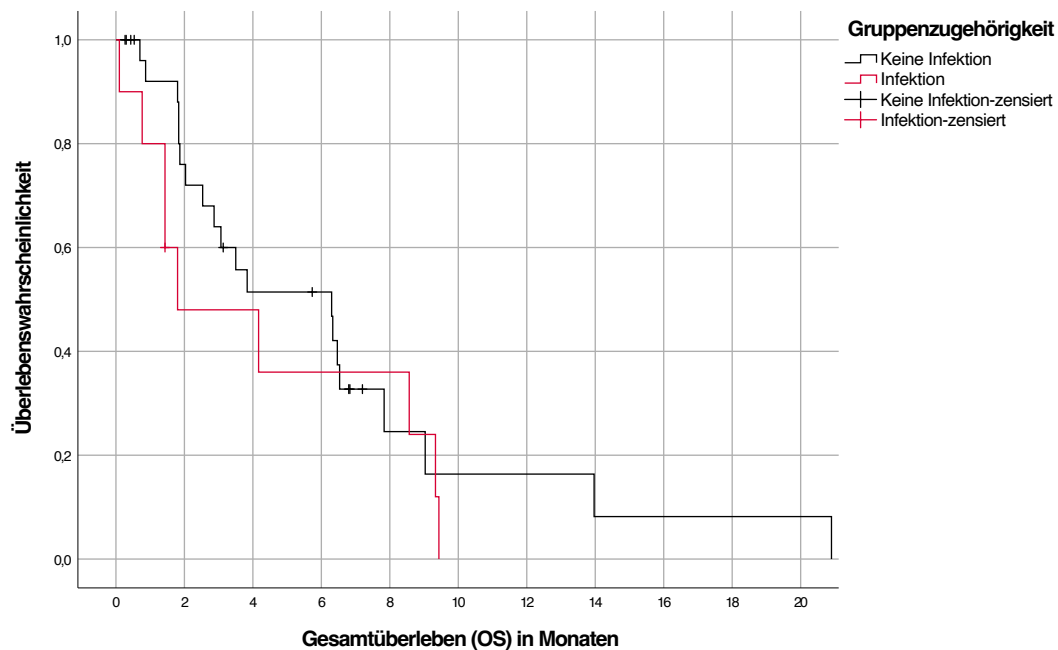


Tabelle 23, Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen das Gesamtüberleben der Patienten mit einem WHO-Grad IV Tumor aufgeteilt nach Alter. Patienten, die bei Diagnosestellung 70 Jahre oder jünger waren und keine Infektion aufwiesen, lebten im Median 25,7 Monate, Patienten mit Infektion hingegen 15,5 Monate. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,009$).

Patienten, die bei Diagnosestellung über 70 Jahre alt waren und keine Infektion aufwiesen, lebten im Median 6,3 Monate, Patienten mit Infektion 1,8 Monate. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,360$).

4 Diskussion

4.1 Verteilung von Ersterkrankungsalter und Geschlecht

In der vorliegenden Studie liegt das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung der Kontrollgruppe bei 55,5 Jahren, das der Experimentgruppe (Gliompatienten mit Infektion) bei 53,0 Jahren. Das Erkrankungsalter aller Patienten mit Gliom in dieser Arbeit beträgt im Median 55 Jahre; beim Glioblastom sind es 63 Jahre im Median. Im zentralen Hirntumorregister der USA (CBTRUS 2019) beträgt das Erkrankungsalter aller Gliompatienten im Median 56 Jahre; bei den Glioblastompatienten sind es 65 Jahre (Ostrom, Cioffi et al. 2019). Das Alter der Patienten dieser Arbeit ist damit vergleichbar mit größeren Kollektiven.

Dies spielt deshalb eine Rolle, da die Überlebenszeit der Patienten auch vom Alter bei Erstdiagnose abhängt (Siker, Wang et al. 2011). In Studien mit ähnlicher Fragestellung, zeigte sich ein vergleichbares Alter bei Erstdiagnose. Bei Bohman et al. betrug es im Durchschnitt 61,8 Jahre, bei De Bonis et al. im Durchschnitt 58 Jahre. Allerdings wurden im Vergleich zu dieser Arbeit in diesen Studien nur die intrazerebralen Infektionen betrachtet (Bohman, Gallardo et al. 2009, De Bonis, Albanese et al. 2011). Bohman et al. identifizierte eine Gruppe von 382 Patienten mit Glioblastom, von denen 18 Patienten eine nachgewiesene bakterielle Infektion erlitten hatten. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich in dieser Studie nicht (Bohman, Gallardo et al. 2009). De Bonis et al. schlossen 197 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom in die Studie ein, von denen 10 Patienten eine postoperative Infektion hatten. In dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil der Patienten mit postoperativer Infektion (30 Monate im Gegensatz zu 15 Monaten)(De Bonis, Albanese et al. 2011). Allerdings sind 10 Patienten ein zu kleines Kollektiv, um daraus sichere Folgerungen zu ziehen.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen, welches in dieser Arbeit 1,6:1 betrug, entspricht den Daten in der Literatur. Im CBTRUS ist es für Glioblastome bei 1,6:1

(m:w) und für alle anderen Astrozytome 1,3:1 (Ostrom, Gittleman et al. 2018).

4.2 Verteilung von Tumorentität

In der vorliegenden Studie hatten 59 Patienten (22,1%) die Erstdiagnose eines WHO-Grad II Tumors, 44 Patienten (16,5%) eines WHO-Grad III Tumors und 164 (61,4%) eines WHO-Grad IV Tumors (vgl. Abbildung 10).

Verglichen mit anderen epidemiologischen Erhebungen zu malignen Hirntumoren wurden in der vorliegenden Studie prozentual relativ betrachtet mehr diffuse und anaplastische Astrozytome diagnostiziert und weniger Glioblastome (Rasmussen, Hansen et al. 2017, Ostrom, Cioffi et al. 2019). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass im Klinikum Rechts der Isar als sehr großes und zertifiziertes interdisziplinäres neuroonkologisches Zentrum mit hoher Operationsfrequenz relativ mehr Patienten mit niedriggradigen Gliomen betreut und operiert wurden als im bundesweiten oder weltweiten Durchschnitt.

4.3 Verteilung von Infektionen

Von 267 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde bei 87 (32,6%) Patienten eine postoperative Infektion innerhalb von zwei Monaten nach einer zerebralen Operation registriert. Von den insgesamt 87 Patienten erlitten 66 (75,9%) eine intrazerebrale, 6 (6,9%) eine systemische und 15 (17,2%) eine extrazerebrale Infektion.

Vergleicht man diese Werte mit anderen Studien, so liegen die durchschnittlichen Werte stark auseinander (von 2-40%): Buang & Haspani untersuchten in einer prospektiven über 2 Jahre angelegten Studie die Wundinfektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach einer neurochirurgischen Operation. Sie kamen auf eine Rate von 7,7% Infektionen (Buang and Haspani 2012). Das Team um Zhong-Hua Shi untersuchte in einer retrospektiven Studie 5723 Patienten, die sich einer elektiven Tumoroperation unterzogen hatten. In dieser Studie wurden nur die intrazerebralen Infektionen, wie z.B. Meningitis, Hirnabszess oder subdurales Empyem betrachtet. Dort zeigte sich

eine Rate von 6,8% (Shi, Xu et al. 2017). Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten, die in den letzten 12 Monaten schon eine intrazerebrale Infektion erlitten hatten. De Bonis et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie nur Patienten mit einem Glioblastom, die innerhalb von zwei Monaten postoperativ eine intrazerebrale Infektion (Meningitis, etc.) oder eine Wundinfektion aufwiesen. Von 197 eingeschlossenen Patienten hatten 5% eine postoperative Infektion (De Bonis, Albanese et al. 2011). Bohman et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie Patienten mit Glioblastom auf Wundinfektionen, Hirnabszesse, Sinusitis oder Mastoiditis. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die schon verstorben waren und bei denen ein oder mehrere Erreger isoliert werden konnten. Hier zeigte sich eine Infektionsrate von 4,7% (Bohman, Gallardo et al. 2009). Kourbeti et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Inzidenz von Infektionen bei sämtlichen Arten von Hirnoperationen. Am häufigsten zeigte sich dort eine Pneumonie. Insgesamt wiesen 40% der Patienten eine postoperative Infektion auf (Kourbeti, Vakis et al. 2015). Die von uns beobachtete Häufigkeit von postoperativen Infektionen liegt mit 32,6% somit im oberen Bereich der Studien mit ähnlicher Fragestellung.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass die Kriterien der einzelnen Studien sich teilweise stark unterschieden, sowohl in Bezug auf Patienten, die teilweise von vornherein ausgeschlossen wurden, als auch auf die Art der registrierten Infektionen. Bei uns wurden nicht nur Infektionen im Operationsgebiet und in unmittelbarer Umgebung erhoben, sondern Infektionsgeschehen im gesamten Körper.

4.4 Gesamtüberleben

4.4.1 Gesamtüberleben (overall survival)

In der vorliegenden Arbeit betrug das Gesamtüberleben der WHO-Grad IV Patienten im Median 15,3 Monate (KI 95% 13,4-17,2). Dies ist vergleichbar mit einer der größten randomisierten Studien zum Überleben beim Glioblastom. Dort überlebten Patienten mit Bestrahlung und Temozolomid im Median 14,6 Monate (Stupp, Mason

et al. 2005).

Wenn man alle Tumorentitäten betrachtet, lebten im Median die Patienten der Kontrollgruppe 41,1 Monate (KI 95%, 22,9-59,2 Monate), die Patienten der Infektionsgruppe hingegen nur 19,1 Monate (KI 95%, 11,6-26,7 Monate). Dies zeigt einen Überlebensvorteil der Patienten ohne Infektion, der statistisch signifikant ist ($p=0.022$).

Bei der Gruppe der Patienten mit Glioblastom sieht es ähnlich aus. Die Patienten ohne Infektion lebten im Median 16,4 Monate (KI 95%, 13,4-19,3 Monate), diejenigen mit Infektion lebten im Median 12,9 Monate (KI 95%, 7,0-18,8 Monate). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,017$). Es zeigt sich also kein Überlebensvorteil im Rahmen immunologisch anzunehmender Prozesse bei Infektionen, sondern eine schlechtere Prognose der Patienten mit Infektion.

Schlüsselt man die Infektionen jedoch nach Lokalisation auf, so zeigt sich ein etwas anderes Ergebnis: Vergleicht man Gliompatienten mit intrazerebraler Infektion und Gliompatienten ohne Infektion zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OS ohne Infektion im Median 41,1 Monate, OS mit intrazerebraler Infektion im Median 30,6 Monate; $p=0,349$). Betrachtet man nur die Patienten mit einem WHO-Grad IV Tumor, so ist das Überleben der Infektionspatienten geringfügig höher als das der Patienten ohne Infektion (17,4 Monate Überlebenszeit im Median mit intrazerebraler Infektion und 16,3 Monate Überlebenszeit im Median ohne Infektion, $p=0,499$). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich zu den Patienten mit extrazerebralen und systemischen Infektionen. Diese weisen jeweils ein deutlich verringertes Überleben auf (4,5 Monate OS im Median bei extrazerebralen Infektionen und 5,4 Monate im Median bei systemischen Infektionen). Dies bedeutet konkret für den klinischen Alltag, dass Patienten mit lokalen Infektionen im direkten Zusammenhang mit der Operation zwar keinen Überlebensvorteil haben, sich jedoch gut von der Infektion erholen. Bei Patienten mit systemischen oder extrazerebralen Infektionen ist es sowohl denkbar, dass diese aufgrund der Infektion eine schlechtere Prognose haben, oder aber

auch, dass Patienten mit schlechterer Prognose eine höhere Infektanfälligkeit haben. Wenn man sich die unterschiedlichen Altersgruppen ansieht, so zeigt sich sowohl bei der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen, als auch bei den >70 -Jährigen ein deutlicher Überlebensvorteil ohne Infektion (die ≤ 70 -Jährigen lebten im Median 57,4 Monate ohne Infektion und 23,7 Monate mit Infektion; $p=0,008$), die >70 -Jährigen lebten im Median 6,3 Monate ohne Infektion und 1,8 Monate mit Infektion; $p=0,125$).

4.4.2 Progressions-freies Überleben (Progression-free Survival)

Patienten mit WHO-Grad II Tumor hatten im Median ein PFS von 53,6 Monaten, Patienten mit WHO-Grad III Tumor 27,3 Monate und WHO-Grad IV 8,6 Monate. Hier zeigt sich ein längeres progressions-freies Überleben des WHO-Grad IV Patienten im Vergleich zu Stupp (dort beträgt es 6,9 Monate)(Stupp, Mason et al. 2005). Dies ist am ehesten durch die gute Versorgung im interdisziplinären und zertifizierten neuroonkologischen Zentrum zu erklären.

Das Progressions-freie Überleben (PFS) betrug bei den Patienten ohne Infektion im Median 17,8 Monate und bei den Patienten mit Infektion 11,2 Monate ($p=0,030$). Schlüsselte man die Patienten mit Infektionen noch auf, beträgt das PFS bei den Patienten mit intrazerebralen Infektionen 13,7 Monate, mit extrazerebralen Infektionen 4,5 Monate und mit systemischen Infektionen 5,4 Monate. Auch hier zeigt sich ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben für Patienten ohne Infektion.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Unseres Wissens nach ist die vorliegende Studie die bisher umfangreichste Studie hinsichtlich des Vergleichs von Gliompatienten mit und ohne postoperative Infektionen.

Vorherige Studien (De Bonis, Alexiou, Bohman) haben zwar teilweise ein größeres Patientenkollektiv an „infektionsfreien“ Patienten gehabt; allerdings gab es jeweils nur 10-20 Patienten mit Infektionen. In unserem Kollektiv ist die Zahl der Infektions-

Patienten deutlich höher, was für eine bessere Verwertbarkeit der Ergebnisse spricht. Hier stellt sich jedoch die Frage, weswegen die Inzidenz an Infektionen in dieser Arbeit höher ist.

Einige der soeben zitierten Studien sind als prospektive Kohorten-Studien angelegt worden. Daher konnten dort im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie klare Kriterien für die Diagnose einer postoperativen Infektion erstellt werden. Auch wurden im Voraus Patienten durch das Studiendesign ausgeschlossen, die beispielsweise eine Grunderkrankung oder bereits Infektionen erlitten hatten. Dies ist in der vorliegenden Arbeit nicht geschehen.

Auch wurden in den bislang vorliegenden Untersuchungen meist nur Infektionen aufgenommen, die sich in unmittelbarer Nähe zum Tumorherd und der Eingriffsstelle befanden. Bei der vorliegenden Arbeit wurden alle unterschiedlichen Arten bzw. Lokalisationen von Infektionen miteingeschlossen und verglichen, so dass eine differenziertere Aussage getroffen werden konnte.

Des Weiteren wurden in einigen Studien nur Patienten mit Nachweis einer bakteriellen oder viralen Infektion eingeschlossen. Da es sich bei der hier vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt, wurde jede Infektion, die als solche im ICD-10 System kodiert wurde, in die Auswertung mit einbezogen. Oftmals gab es hierbei keine positiven Nachweise aus der Mikrobiologie oder Virologie. Die Diagnosestellung und -prüfung oblag damit dem zu der Zeit behandelnden Ärzteteam und richtete sich nach klinikinternen sowie internationalen Standards.

In einigen Studien wurden alle Patienten mit Hirnoperationen eingeschlossen, in anderen wiederum nur Tumorpatienten mit elektiven Operationen oder auch nur Patienten mit Glioblastom. Daher zeigte sich je nach Studiendesign ein unterschiedliches Patientenkollektiv. In der vorliegenden Studie sind nur Tumorpatienten beobachtet worden, in anderen Studien auch Trauma-Patienten, die im Schnitt deutlich jünger sind.

Auch wurden in der hier vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu anderen Studien, Patienten sehr engmaschig im eigenen Zentrum nachkontrolliert und Infektionen

wurden über einen Zeitraum von zwei Monaten und nicht nur unmittelbar postoperativ erfasst. Dies sind einige der möglichen Ursachen für die große Diskrepanz zwischen der Inzidenz postoperativen Infektionen bei neurochirurgischen Eingriffen. Abschließend kann dies nicht vollständig geklärt werden.

Wie schon erwähnt, ist die vorliegende Arbeit eine retrospektive Studie. Dies bedeutet, dass die Patienten über einen langen Zeitraum (2008-2016) beobachtet werden konnten. Durch die computergesteuerte Filterung aller Patienten mit Gliom und der Patienten mit erlittenen Infektionen gab es daher keinen *bias*, was die untersuchten Patienten angeht. Dieser *bias* kann bei prospektiven Studien sowohl aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien als auch durch organisatorische und sprachliche Hürden vorhanden sein.

Als nachteilig hat sich das Studiendesign bei der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Informationen und Parametern zu den einzelnen Patienten gezeigt. Insbesondere die häufig fehlenden Angaben zu den molekularen Markern, die heutzutage zur Standarddiagnostik bei Gliomen zählen, erschweren die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander sowie mit Kollektiven aus anderen Studien. Außerdem ist auch bekannt, dass Glioblastom-Patienten mit methyliertem MGMT bzw. mit IDH1/2-Mutation ein besseres Überleben haben. Daher wäre dies eine zusätzliche und sinnvolle Information für weitere Untersuchungen. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass diese beiden Marker einen zusätzlichen Einfluss auf Überleben und Prognose bei immunologischen Tumorabwehrprozessen haben.

Zusätzlich fehlen gelegentlich einzelne Daten, wie der KPS oder die Dexamethason-Gabe. Da viele Patienten mit Gliom zwischenzeitlich, insbesondere perioperativ, Dexamethason zur antiödematösen Behandlung einnehmen oder eingenommen haben, könnte dies aufgrund der immunsuppressiven Wirkung einen Begleiteffekt haben. Dies konnte aufgrund des retrospektiven Charakters und Erfassung der Patienten über einen längeren Zeitraum nicht suffizient dokumentiert werden und daher nicht in die Auswertung einfließen. Grundsätzlich wird in den letzten Jahren versucht, Dexamethason nur bei Notwendigkeit bedarfsabhängig einzusetzen, da die Wirkung

zeitlich deutlich begrenzt und die Nebenwirkungen insbesondere bei mittelfristiger oder längerer Gabe nicht unerheblich sind. Die Annahme, dass die Anzahl der postoperativen Infektionen insbesondere systemisch bzw. distant zum Tumor durch ein immunsuppressives Medikament wie Dexamethason noch erhöht werden und damit eher eine negative Auswirkung auf Prognose und Lebensqualität hat, unterstützt den Einsatz eines solchen Medikamentes nur bei klinisch notwendigen Indikationen. Ein Vorteil dieser Studie ist die ähnliche Verteilung der Studienteilnehmer der beiden Gruppen. Bezüglich Alter bei Erstdiagnose und der Verteilung der WHO-Gradierung bestehen kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Da dies zwei der wichtigsten Prognosemarker für Gliompatienten darstellen, sind die Gruppen gut miteinander vergleichbar.

Als Erstdiagnosedatum ist das Datum der ersten Operation genommen worden. Dies ist insofern ungenau, da die Patienten schon zum Teil Monate vorher Symptome aufgewiesen haben, der Tumor also mutmaßlich bereits vorher symptomatisch manifest war. Da die Angaben sowohl von Seiten der Patienten, als auch in den Arztbriefen häufig nicht genau waren („ich habe schon seit 3-4 Monaten Kopfschmerzen“), wurde dieses einheitliche Vorgehen mit Dokumentation des OP-Zeitpunkts, wie ebenso auch in anderen Gliom-Studien üblich, hier angewandt.

Allgemeine Risiken wie zum Beispiel Nikotin, Alkoholkonsum, chronische Krankheiten und Lebensstil sind in dieser Studie nicht berücksichtigt worden. Sie haben sicherlich immer auch Einfluss auf das Outcome einer Erkrankung, aber können aufgrund der Komplexität und der retrospektiven Auswertung nicht miterfasst werden. Spezielle mögliche Risiken in Bezug auf Gliome bzw. ein Glioblastom wie eine syndromale Erkrankung oder eine Hirnbestrahlung im Kindesalter ist bei keinem Patienten zu finden gewesen.

5 Zusammenfassung

Die malignen Gliome gehören zu den bösartigsten Hirntumoren und denjenigen mit der niedrigsten Gesamtüberlebenszeit. Trotz aufwendiger Forschung und Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten ist die Prognose der Gliom-Patienten, insbesondere Glioblastom-Patienten, noch immer sehr eingeschränkt.

In dieser retrospektiven Arbeit ist die Überlebenszeit von 267 Patienten mit Gliomen ausgewertet und das Vorhandensein von Infektionen dokumentiert worden. Hierfür wurden Patienten im Zeitraum von 2008 bis 2013 eingeschlossen und bis April 2016 nachverfolgt. 87 Patienten (32,6%) hatten innerhalb von 2 Monaten postoperativ eine Infektion, die anderen 180 nicht. Die Altersverteilung und die Häufigkeiten der WHO-Grade waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es wurde unterteilt in intrazerebrale, extrazerebrale und systemische Infektionen.

Es wurde das Gesamtüberleben sowie die progressionsfreie Zeit in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Infektion, von der Infektionslokalisation, dem Alter bei der Erstdiagnose und der WHO-Klassifikation des Tumors untersucht.

Primär ging es dabei um die Fragestellung, ob eine postoperative Infektion einen Einfluss auf das Überleben haben könnte, mit dem Gedanken, dass sich eine immunologische Reaktion auch positiv auf die Tumorabwehr auswirken könnte.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei allen Gliom-Patienten mit postoperativen Infektionen das Überleben nicht länger, sondern kürzer war als bei Patienten ohne Infektionen. Patienten aller WHO-Grade mit einer Infektion lebten im Schnitt 19,1 Monate, Patienten ohne Infektion 41,1 Monate ($p=0.022$). Auffallend war jedoch, dass die Lokalisation der Infektion einen Unterschied machte. Die intrazerebralen Infektionen hatten keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben, wohingegen die extrazerebralen und systemischen Infektionen eine stark verkürzte Überlebenszeit zeigten mit respektive 4,5 Monaten bzw. 5,4 Monaten versus 41,1 Monaten ohne Infektion. Betrachtet man nur die größte Gruppe, die der Glioblastome, konnte gezeigt werden, dass Glioblastompatienten mit intrazerebraler Infektion am

längsten lebten (17,4 Monate), ohne Infektion geringfügig kürzer (16,3 Monate). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,349$).

Auch Patienten, die im Alter von 70 Jahren oder jünger die Tumordiagnose erhalten haben, profitieren bei der Überlebenszeit, wenn sie an keiner Infektion postoperativ erkrankten. Bei Patienten über 70 Jahren zeigte sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abschließend kann für die aktuelle tägliche Praxis gefolgert werden, dass behandelnden Ärzte bei Gliompatienten jegliche Infektion, auch distant zur Tumorerkrankung, frühzeitig und konsequent beachten und behandeln sollten und suffiziente immunologische Abwehrmechanismen bei jedem Patienten zu unterstützen sind. Inwieweit immunologische Aspekte lokal die Tumorabwehr stärken und wie diese potenziert werden können, bleibt sicher ein anzustrebendes Ziel zukünftiger Forschung und weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

6 Anhang

Abbildungsverzeichnis– Vereinfachter Überblick der Gehirnzellen – (Quelle: Eigene Darstellung, frei nach Martin Trepel, 2017, Neuroanatomie – Struktur und Funktion)	10
Abbildung 1 - Vereinfachter Überblick der Gehirnzellen – (Quelle: Eigene Darstellung, frei nach Martin Trepel, 2017, Neuroanatomie – Struktur und Funktion)	11
Abbildung 2 - Makroskopisches Präparat eines Glioblastoms (Quelle: https://secure.health.utas.edu.au/intranet/cds/pathprac/Files/Cases/CNS/Case88/Pictures88/G1.jpg , aufgerufen am 18.08.2015)	13
Abbildung 3 - MRT Bild eines linkshemisphärischen Glioblastoms mit fokalem Ödem (Quelle: Neuroradiologie TU München).....	15
Abbildung 4 - Maßgeschneiderte Bestrahlungsmaske – (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bestrahlungsmaske_01.jpg).....	19
Abbildung 5 - Behandlungskonzept der intrazerebralen Gliome - (Quelle: PD Dr. F. Schmidt-Graf/ RHCCC München)	22
Abbildung 6 - Geschlechterverteilung	35
Abbildung 7 - Gruppenzugehörigkeit (Keine Infektion / Infektion)	36
Abbildung 8 - Geschlechterverteilung und Gruppenzugehörigkeit	36
Abbildung 9 - Altersverteilung in Gruppen ≤ 70 Jahre und > 70 Jahre	37
Abbildung 10 - Tumorentität	38
Abbildung 11 - Gruppenzugehörigkeit nach WHO Klassifikation	39
Abbildung 12 - Lokalisation der Infektion	40
Abbildung 13 - Intrazerebrale Infektionen	41
Abbildung 14 - Extrazerebrale Infektionen	42
Abbildung 15 - Altersverteilung und Gruppenzugehörigkeit	43
Abbildung 16 - Vorkommen der Infektionskategorien nach Alter	43
Abbildung 17 - Rezidivhäufigkeit in beiden Gruppen	45
Abbildung 18 - Gesamtüberleben (OS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose	47
Abbildung 19 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose	49
Abbildung 20 - Gesamtüberleben (OS) nach Gruppenzugehörigkeit	51
Abbildung 21 - Gesamtüberleben (OS) nach Lokalisation der Infektion	52
Abbildung 22 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach Lokalisation der Infektion.....	54
Abbildung 23 - Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit WHO-Grad IV Tumor nach Gruppenzugehörigkeit....	55
Abbildung 24 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV Patienten nach Lokalisation der Infektion.....	56
Abbildung 25 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit WHO-Grad IV und ≤ 70 Jahre nach Gruppenzugehörigkeit	58
Abbildung 26 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit WHO-Grad IV und > 70 Jahre nach Gruppenzugehörigkeit	59

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht der WHO Klassifikation (2007) – (Quelle: Eigene Darstellung, nach (Louis, Ohgaki et al. 2007)	10
Tabelle 2 - Alter bei Erstdiagnose nach Tumorentität	37
Tabelle 3 - Alter bei Erstdiagnose nach Gruppenzugehörigkeit	38
Tabelle 4 - Histologische Primärdiagnosen (entsprechend WHO-Klassifikation 2007 (Louis et al., 2007)).....	39
Tabelle 5 -Aufschlüsselung der einzelnen Infektionen nach Lokalisation.....	41
Tabelle 6 - Behandlung der Infektionen.....	44
Tabelle 7 - Häufigkeit der Rezidive.....	44
Tabelle 8 - Übersicht über Ereignisse und Zensierungen (OS).....	46
Tabelle 9 - Gesamtüberleben (OS) nach Tumorgradierung (Median)	46
Tabelle 10 - Übersicht über Ereignisse und Zensierungen (PFS)	48
Tabelle 11 - Rezidivfreies Überleben (PFS) nach WHO-Grad bei Erstdiagnose	48
Tabelle 12 - Übersicht über Ereignisse und Zensierungen nach Gruppenzugehörigkeit (OS)	50
Tabelle 13 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten nach Gruppenzugehörigkeit	50
Tabelle 14 - Gesamtüberleben (OS) der Patienten nach Lokalisation der Infektion.....	52
Tabelle 15 - Signifikanzniveau des OS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion.....	53
Tabelle 16 - Rezidivfreie Zeit (PFS) nach Gruppenzugehörigkeit	53
Tabelle 17 - Rezidivfreie Zeit (PFS) nach Lokalisation der Infektion.....	53
Tabelle 18 - Signifikanzniveau des PFS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion	54
Tabelle 19 - Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit WHO-Grad IV Tumor nach Gruppenzugehörigkeit.....	55
Tabelle 20 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV Patienten nach Lokalisation der Infektion	56
Tabelle 21 - Signifikanzniveau des OS der einzelnen Subgruppen nach Lokalisation der Infektion bei WHO-Grad IV Patienten	57
Tabelle 22 - Gesamtüberleben (OS) Patienten aller WHO-Klassifikationen nach Infektionsstatus und Alter	57
Tabelle 23 - Gesamtüberleben (OS) bei WHO-Grad IV nach Alter und Gruppenzugehörigkeit	58

6.2 Quellennachweis

Amarasingh, S., M. R. Macleod and I. R. Whittle (2009). "What is the translational efficacy of chemotherapeutic drug research in neuro-oncology? A systematic review and meta-analysis of the efficacy of BCNU and CCNU in animal models of glioma." *J Neurooncol* **91**(2): 117-125.

Arora, R. S., R. D. Alston, T. O. Eden, E. J. Estlin, A. Moran and J. M. Birch (2009). "Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England." Neuro Oncol **11**(4): 403-413.

Bergmann, N., C. Delbridge, J. Gempt, A. Feuchtinger, A. Walch, L. Schirmer, W. Bunk, T. Aschenbrenner, F. Liesche-Starnecker and J. Schlegel (2020). "The Intratumoral Heterogeneity Reflects the Intertumoral Subtypes of Glioblastoma Multiforme: A Regional Immunohistochemistry Analysis." Front Oncol **10**: 494.

Bette, S., M. Barz, B. Wiestler, T. Huber, J. Gerhardt, N. Buchmann, S. E. Combs, F. Schmidt-Graf, C. Delbridge, C. Zimmer, J. S. Kirschke, B. Meyer, Y. M. Ryang, F. Ringel and J. Gempt (2018). "Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection." Ann Surg Oncol **25**(2): 558-564.

Bohman, L. E., J. Gallardo, T. C. Hankinson, A. E. Waziri, C. E. Mandigo, G. M. McKhann, 2nd, M. B. Sisti, P. Canoll and J. N. Bruce (2009). "The survival impact of postoperative infection in patients with glioblastoma multiforme." Neurosurgery **64**(5): 828-834; discussion 834-825.

Buang, S. S. and M. S. Haspani (2012). "Risk factors for neurosurgical site infections after a neurosurgical procedure: a prospective observational study at Hospital Kuala Lumpur." Med J Malaysia **67**(4): 393-398.

Burnet, F. M. (1970). "The concept of immunological surveillance." Prog Exp Tumor Res **13**: 1-27.

Burnet, M. (1957). "Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications." Br Med J **1**(5023): 841-847.

Cairncross, G., M. Wang, E. Shaw, R. Jenkins, D. Brachman, J. Buckner, K. Fink, L. Souhami, N. Laperriere, W. Curran and M. Mehta (2013). "Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402." J Clin Oncol **31**(3): 337-343.

Cairncross, J. G., K. Ueki, M. C. Zlatescu, D. K. Lisle, D. M. Finkelstein, R. R. Hammond, J. S. Silver, P. C. Stark, D. R. Macdonald, Y. Ino, D. A. Ramsay and D. N. Louis (1998). "Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas." J Natl Cancer Inst **90**(19): 1473-1479.

Cassir, N., S. De La Rosa, A. Melot, A. Touta, L. Troude, A. Loundou, H. Richet and P. H. Roche (2015). "Risk factors for surgical site infections after neurosurgery: A focus on the postoperative period." Am J Infect Control **43**(12): 1288-1291.

Chinot, O. L., W. Wick, W. Mason, R. Henriksson, F. Saran, R. Nishikawa, A. F. Carpentier, K. Hoang-Xuan, P.

Kavan, D. Cernea, A. A. Brandes, M. Hilton, L. Abrey and T. Cloughesy (2014). "Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma." N Engl J Med **370**(8): 709-722.

Cole, W. H. (1981). "Efforts to explain spontaneous regression of cancer." J Surg Oncol **17**(3): 201-209.

Cruz-Munoz, M. E., L. Valenzuela-Vazquez, J. Sanchez-Herrera and J. Santa-Olalla Tapia (2019). "From the "missing self" hypothesis to adaptive NK cells: Insights of NK cell-mediated effector functions in immune surveillance." J Leukoc Biol **105**(5): 955-971.

De Bonis, P., A. Albanese, G. Lofrese, C. de Waure, A. Mangiola, B. L. Pettorini, A. Pompucci, M. Balducci, A. Fiorentino, L. Lauriola, C. Anile and G. Maira (2011). "Postoperative infection may influence survival in patients with glioblastoma: simply a myth?" Neurosurgery **69**(4): 864-868; discussion 868-869.

DeAngelis, L. M. (2001). "Brain tumors." N Engl J Med **344**(2): 114-123.

Dehdashti, A. R., M. E. Hegi, L. Regli, A. Pica and R. Stupp (2006). "New trends in the medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy." Neurosurg Focus **20**(4): E6.

Dincoglan, F., M. Beyzadeoglu, O. Sager, S. Demiral, H. Gamsiz, B. Uysal, C. Ebruli, M. Akin, K. Oysul, S. Sirin and B. Dirican (2015). "Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy." Tumori **101**(2): 179-184.

Donson, A. M., D. K. Birks, V. N. Barton, Q. Wei, B. K. Kleinschmidt-Demasters, M. H. Handler, A. E. Waziri, M. Wang and N. K. Foreman (2009). "Immune gene and cell enrichment is associated with a good prognosis in ependymoma." J Immunol **183**(11): 7428-7440.

Donson, A. M. and N. K. Foreman (2012). "Emerging evidence of anti-tumor immune control in the central nervous system." Oncoimmunology **1**(9): 1648-1649.

Dunn, G. P., A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old and R. D. Schreiber (2002). "Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape." Nat Immunol **3**(11): 991-998.

Dunn, G. P., A. T. Bruce, K. C. Sheehan, V. Shankaran, R. Uppaluri, J. D. Bui, M. S. Diamond, C. M. Koebel, C. Arthur, J. M. White and R. D. Schreiber (2005). "A critical function for type I interferons in cancer immunoediting." Nat Immunol **6**(7): 722-729.

Dunn, G. P., P. E. Fecci and W. T. Curry (2012). "Cancer immunoediting in malignant glioma." Neurosurgery

71(2): 201-222; discussion 222-203.

Ehrlich, P. (1909). Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie: 117-164.

Faguer, R., J. Y. Tanguy, A. Rousseau, A. Clavreul and P. Menei (2014). "Early presentation of primary glioblastoma." Neurochirurgie **60**(4): 188-193.

Gilbert, M. R., J. J. Dignam, T. S. Armstrong, J. S. Wefel, D. T. Blumenthal, M. A. Vogelbaum, H. Colman, A. Chakravarti, S. Pugh, M. Won, R. Jeraj, P. D. Brown, K. A. Jaeckle, D. Schiff, V. W. Stieber, D. G. Brachman, M. Werner-Wasik, I. W. Tremont-Lukats, E. P. Sulman, K. D. Aldape, W. J. Curran and M. P. Mehta (2014). "A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma." New England Journal of Medicine **370**(8): 699-708.

Gilbert, M. R., M. Wang, K. D. Aldape, R. Stupp, M. E. Hegi, K. A. Jaeckle, T. S. Armstrong, J. S. Wefel, M. Won, D. T. Blumenthal, A. Mahajan, C. J. Schultz, S. Erridge, B. Baumert, K. I. Hopkins, T. Tzuk-Shina, P. D. Brown, A. Chakravarti, W. J. Curran, Jr. and M. P. Mehta (2013). "Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial." J Clin Oncol **31**(32): 4085-4091.

Gramatzki, D., S. Dehler, E. J. Rushing, K. Zaugg, S. Hofer, Y. Yonekawa, H. Bertalanffy, A. Valavanis, D. Korol, S. Rohrmann, M. Pless, J. Oberle, P. Roth, H. Ohgaki and M. Weller (2016). "Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009." Cancer **122**(14): 2206-2215.

Grasso, R. J., C. E. Johnson, R. K. Boler and N. A. Moore (1977). "Combined growth-inhibitory responses and ultrastructural alterations produced by 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and dexamethasone in rat glioma cell cultures." Cancer Res **37**(2): 585-594.

Grell, K., K. Frederiksen, J. Schuz, E. Cardis, B. Armstrong, J. Siemiatycki, D. R. Krewski, M. L. McBride, C. Johansen, A. Auvinen, M. Hours, M. Blettner, S. Sadetzki, S. Lagorio, N. Yamaguchi, A. Woodward, T. Tynes, M. Feychting, S. J. Fleming, A. J. Swerdlow and P. K. Andersen (2016). "The Intracranial Distribution of Gliomas in Relation to Exposure From Mobile Phones: Analyses From the INTERPHONE Study." Am J Epidemiol **184**(11): 818-828.

Griffin, D. E., J. L. Hess and T. R. Moench (1987). "Immune responses in the central nervous system." Toxicol Pathol **15**(3): 294-302.

Hau, P., R. Stupp and M. E. Hegi (2007). "MGMT methylation status: the advent of stratified therapy in

glioblastoma?" Dis Markers **23**(1-2): 97-104.

Heiland, D. H., W. Masalha, P. Franco, M. R. Machein and A. Weyerbrock (2015). "Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine." J Neurooncol.

Henriksson, R., T. Asklund and H. S. Poulsen (2011). "Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review." J Neurooncol **104**(3): 639-646.

Hochberg, F. H. and A. Pruitt (1980). "Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma." Neurology **30**(9): 907-911.

Hoption Cann, S. A., J. P. van Netten and C. van Netten (2003). "Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future." Postgrad Med J **79**(938): 672-680.

Hui, C. Y., S. Rudra, S. Ma, J. L. Campian and J. Huang (2019). "Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients." J Neurooncol **143**(1): 129-136.

Ino, Y., M. C. Zlatescu, H. Sasaki, D. R. Macdonald, A. O. Stemmer-Rachamimov, S. Jhung, D. A. Ramsay, A. von Deimling, D. N. Louis and J. G. Cairncross (2000). "Long survival and therapeutic responses in patients with histologically disparate high-grade gliomas demonstrating chromosome 1p loss." J Neurosurg **92**(6): 983-990.

Inskip, P. D., L. Mellemkjaer, G. Gridley and J. H. Olsen (1998). "Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark)." Cancer Causes Control **9**(1): 109-116.

Jesionek-Kupnicka, D., M. Szybka, P. Potemski, D. Kulczycka-Wojdala, D. Jaskolski, M. Bienkowski, W. Skowronski, W. Papierz, R. Kordek and I. Zawlik (2013). "Association of loss of heterozygosity with shorter survival in primary glioblastoma patients." Pol J Pathol **64**(4): 268-275.

Jessy, T. (2011). "Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer." J Nat Sci Biol Med **2**(1): 43-49.

Jovcevska, I., N. Kocevar and R. Komel (2013). "Glioma and glioblastoma - how much do we (not) know?" Mol Clin Oncol **1**(6): 935-941.

Kamiya-Matsuoka, C. and M. R. Gilbert (2015). "Treating recurrent glioblastoma: an update." CNS Oncol **4**(2): 91-104.

Kaplan, S., I. Novikov and B. Modan (1997). "Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol." Am J Epidemiol **146**(10): 832-841.

Khan, I., M. Waqas and M. S. Shamim (2017). "Prognostic significance of IDH 1 mutation in patients with glioblastoma multiforme." J Pak Med Assoc **67**(5): 816-817.

Kim, C. Y., S. H. Paek, D. H. Nam, J. H. Chang, Y. K. Hong, J. H. Kim, O. L. Kim and S. H. Kim (2020). "Tumor treating fields plus temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a sub-group analysis of Korean patients in the EF-14 phase 3 trial." J Neurooncol **146**(3): 399-406.

Kleihues, P., P. C. Burger and B. W. Scheithauer (1993). "The new WHO classification of brain tumours." Brain Pathol **3**(3): 255-268.

Kleihues, P. and H. Ohgaki (2000). "Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors." Toxicol Pathol **28**(1): 164-170.

Koshy, M., J. L. Villano, T. A. Dolecek, A. Howard, U. Mahmood, S. J. Chmura, R. R. Weichselbaum and B. J. McCarthy (2012). "Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries." J Neurooncol **107**(1): 207-212.

Kourbeti, I. S., A. F. Vakis, P. Ziakas, D. Karabetsos, E. Potosidis, S. Christou and G. Samonis (2015). "Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis." J Neurosurg **122**(5): 1113-1119.

Kucerova, P. and M. Cervinkova (2016). "Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection--possibilities for cancer treatment." Anticancer Drugs **27**(4): 269-277.

Lamm, D. L., G. Griffith, L. L. Pettit and U. O. Nseyo (1992). "Current perspectives on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer." Urology **39**(4): 301-308.

Laperriere, N., L. Zuraw, G. Cairncross and G. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site (2002). "Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review." Radiother Oncol **64**(3): 259-273.

Liesche-Starnecker, F., K. Mayer, F. Kofler, S. Baur, F. Schmidt-Graf, J. Kempter, G. Prokop, N. Pfarr, W. Wei, J. Gempt, S. E. Combs, C. Zimmer, B. Meyer, B. Wiestler and J. Schlegel (2020). "Immunohistochemically Characterized Intratumoral Heterogeneity Is a Prognostic Marker in Human Glioblastoma." Cancers (Basel)

12(10).

Lippert, H. (2006). Wundatlas.

Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvett, B. W. Scheithauer and P. Kleihues (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.

Louis, D. N., A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues and D. W. Ellison (2016). "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary." Acta Neuropathol **131**(6): 803-820.

Mager, D. L. (2006). "Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review." J Transl Med **4**: 14.

Maier, J. (2016). So wirkt die Immuntherapie gegen Krebs. ZEIT Wissen.

Mandel, J. J., D. Cachia, D. Liu, C. Wilson, K. Aldape, G. Fuller and J. F. de Groot (2016). "Impact of IDH1 mutation status on outcome in clinical trials for recurrent glioblastoma." J Neurooncol **129**(1): 147-154.

Mangram, A. J., T. C. Horan, M. L. Pearson, L. C. Silver and W. R. Jarvis (1999). "Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee." Am J Infect Control **27**(2): 97-132; quiz 133-134; discussion 196.

McCutcheon, B. A., D. S. Ubl, M. Babu, P. Maloney, M. Murphy, P. Kerezoudis, M. Bydon, E. B. Habermann and I. Parney (2016). "Predictors of Surgical Site Infection Following Craniotomy for Intracranial Neoplasms: An Analysis of Prospectively Collected Data in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database." World Neurosurg **88**: 350-358.

Mildenberger, I., L. Bunse, K. Ochs and M. Platten (2017). "The promises of immunotherapy in gliomas." Curr Opin Neurol **30**(6): 650-658.

Millward, C. P., A. R. Brodbelt, B. Haylock, R. Zakaria, A. Baborie, D. Crooks, D. Husband, A. Shenoy, H. Wong and M. D. Jenkinson (2016). "The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy." Acta Neurochir (Wien) **158**(10): 1943-1953.

Molenaar, R. J., D. Verbaan, S. Lamba, C. Zanon, J. W. Jeuken, S. H. Boots-Sprenger, P. Wesseling, T. J. Hulsebos, D. Troost, A. A. van Tilborg, S. Leenstra, W. P. Vandertop, A. Bardelli, C. J. van Noorden and F. E. Bleeker

(2014). "The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone." Neuro Oncol **16**(9): 1263-1273.

Niculescu, C. E., L. Stanescu, M. Popescu and D. Niculescu (2010). "Supratentorial pilocytic astrocytoma in children." Rom J Morphol Embryol **51**(3): 577-580.

Nilsson, J., G. Holgersson, T. Carlsson, R. Henriksson, S. Bergstrom and M. Bergqvist (2017). "Incidence trends in high-grade primary brain tumors in males and females." Oncol Lett **13**(4): 2831-2837.

Ning, J. and H. Wakimoto (2014). "Oncolytic herpes simplex virus-based strategies: toward a breakthrough in glioblastoma therapy." Front Microbiol **5**: 303.

Ning, J., H. Wakimoto and S. D. Rabkin (2014). "Immunovirotherapy for glioblastoma." Cell Cycle **13**(2): 175-176.

Ohgaki, H., P. Burger and P. Kleihues (2014). "Definition of primary and secondary glioblastoma--response." Clin Cancer Res **20**(7): 2013.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2005). "Epidemiology and etiology of gliomas." Acta Neuropathologica **109**(1): 93-108.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2005). "Epidemiology and etiology of gliomas." Acta Neuropathol **109**(1): 93-108.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2007). "Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma." Am J Pathol **170**(5): 1445-1453.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2013). "The definition of primary and secondary glioblastoma." Clin Cancer Res **19**(4): 764-772.

Ostrom, Q. T., G. Cioffi, H. Gittleman, N. Patil, K. Waite, C. Kruchko and J. S. Barnholtz-Sloan (2019). "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016." Neuro Oncol **21**(Suppl 5): v1-v100.

Ostrom, Q. T., H. Gittleman, J. Fulop, M. Liu, R. Blanda, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko and J. S. Barnholtz-Sloan (2015). "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012." Neuro-Oncology **17**(suppl 4): iv1-iv62.

Ostrom, Q. T., H. Gittleman, G. Truitt, A. Boscia, C. Kruchko and J. S. Barnholtz-Sloan (2018). "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015." Neuro Oncol **20**(suppl_4): iv1-iv86.

Patwardhan, R. V., C. Shorter, B. K. Willis, P. Reddy, D. Smith, G. C. Caldito and A. Nanda (2004). "Survival trends in elderly patients with glioblastoma multiforme: resective surgery, radiation, and chemotherapy." Surg Neurol **62**(3): 207-213; discussion 214-205.

Peeples, W. J. and A. M. El-Mahdi (1980). "Cancer trends: glioblastoma multiforme and radiation therapy." Va Med **107**(2): 113-116, 120-111.

Pitter, K. L., I. Tamagno, K. Alikhanyan, A. Hosni-Ahmed, S. S. Pattwell, S. Donnola, C. Dai, T. Ozawa, M. Chang, T. A. Chan, K. Beal, A. J. Bishop, C. A. Barker, T. S. Jones, B. Hentschel, T. Gorlia, U. Schlegel, R. Stupp, M. Weller, E. C. Holland and D. Hambarzumyan (2016). "Corticosteroids compromise survival in glioblastoma." Brain **139**(Pt 5): 1458-1471.

Quail, D. F. and J. A. Joyce (2017). "The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors." Cancer Cell **31**(3): 326-341.

Rasmussen, B. K., S. Hansen, R. J. Laursen, M. Kosteljanetz, H. Schultz, B. M. Norgard, R. Guldberg and K. O. Gradel (2017). "Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry." J Neurooncol **135**(3): 571-579.

Ren, X., D. Ai, T. Li, L. Xia and L. Sun (2020). "Effectiveness of Lomustine Combined With Bevacizumab in Glioblastoma: A Meta-Analysis." Front Neurol **11**: 603947.

Renner, C. Z., A.; Riethmüller, G.; Knuth, A. (2010). Die Onkologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Hiddemann, W.; Bartram, C.

Rink, L. K., A.; Haase, H. (2015). Immunologie für Einsteiger, Springer-Verlage.

Russell, S. J., K. W. Peng and J. C. Bell (2012). "Oncolytic virotherapy." Nat Biotechnol **30**(7): 658-670.

Sandmann, T., R. Bourgon, J. Garcia, C. Li, T. Cloughesy, O. L. Chinot, W. Wick, R. Nishikawa, W. Mason, R. Henriksson, F. Saran, A. Lai, N. Moore, S. Kharbanda, F. Peale, P. Hegde, L. E. Abrey, H. S. Phillips and C. Bais (2015). "Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial." J Clin

Oncol **33**(25): 2735-2744.

Saria, M. G. and S. Kesari (2016). "Efficacy and Safety of Treating Glioblastoma With Tumor-Treating Fields Therapy." Clin J Oncol Nurs **20**(5): S9-S13.

Schijns, V. E., C. Pretto, L. Devillers, D. Pierre, F. M. Hofman, T. C. Chen, P. Mespouille, P. Hantos, P. Glorieux, D. A. Bota and A. Stathopoulos (2015). "First clinical results of a personalized immunotherapeutic vaccine against recurrent, incompletely resected, treatment-resistant glioblastoma multiforme (GBM) tumors, based on combined allo- and auto-immune tumor reactivity." Vaccine.

Schneider, T., C. Mawrin, C. Scherlach, M. Skalej and R. Firsching (2010). "Gliomas in adults." Dtsch Arztebl Int **107**(45): 799-807; quiz 808.

Shi, Z. H., M. Xu, Y. Z. Wang, X. Y. Luo, G. Q. Chen, X. Wang, T. Wang, M. Z. Tang and J. X. Zhou (2017). "Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients." Br J Neurosurg **31**(1): 5-9.

Siker, M. L., M. Wang, K. Porter, D. F. Nelson, W. J. Curran, J. M. Michalski, L. Souhami, A. Chakravarti, W. K. Yung, J. Delrowe, C. T. Coughlin and M. P. Mehta (2011). "Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: a Radiation Therapy Oncology Group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison." J Neurooncol **104**(1): 351-356.

Sizoo, E. M., L. Braam, T. J. Postma, H. R. Pasman, J. J. Heimans, M. Klein, J. C. Reijneveld and M. J. Taphoorn (2010). "Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients." Neuro Oncol **12**(11): 1162-1166.

Soltys, S. G., N. N. Laack, L. M. Halasz, G. Minniti, M. D. Chan and J. P. Kirkpatrick (2019). "Treatment of WHO Grade 2 and 3 Gliomas With Potentially Favorable Survival: Is Monotherapy Obsolete?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **103**(3): 533-536.

Steiner, H. H., M. M. Bonsanto, P. Beckhove, M. Brysch, K. Geletneky, R. Ahmadi, R. Schuele-Freyer, P. Kremer, G. Ranaie, D. Matejic, H. Bauer, M. Kiessling, S. Kunze, V. Schirmacher and C. Herold-Mende (2004). "Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit." J Clin Oncol **22**(21): 4272-4281.

Stewart, L. A. (2002). "Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials." Lancet **359**(9311): 1011-1018.

Straube, C., K. A. Kessel, C. Zimmer, F. Schmidt-Graf, J. Schlegel, J. Gempt, B. Meyer and S. E. Combs (2019). "A Second Course of Radiotherapy in Patients with Recurrent Malignant Gliomas: Clinical Data on Re-irradiation, Prognostic Factors, and Usefulness of Digital Biomarkers." Curr Treat Options Oncol **20**(9): 71.

Strowd, R. E., I. Abuali, X. Ye, Y. Lu and S. A. Grossman (2016). "The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide." J Neurooncol **127**(1): 165-171.

Stummer, W., A. Novotny, H. Stepp, C. Goetz, K. Bise and H. J. Reulen (2000). "Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients." J Neurosurg **93**(6): 1003-1013.

Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, R. European Organisation for, T. Treatment of Cancer Brain, G. Radiotherapy and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-996.

Stupp, R., S. Taillibert, A. A. Kanner, S. Kesari, D. M. Steinberg, S. A. Toms, L. P. Taylor, F. Lieberman, A. Silvani, K. L. Fink, G. H. Barnett, J. J. Zhu, J. W. Henson, H. H. Engelhard, T. C. Chen, D. D. Tran, J. Sroubek, N. D. Tran, A. F. Hottinger, J. Landolfi, R. Desai, M. Caroli, Y. Kew, J. Honnorat, A. Idbaih, E. D. Kirson, U. Weinberg, Y. Palti, M. E. Hegi and Z. Ram (2015). "Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial." JAMA **314**(23): 2535-2543.

Stupp, R. and D. C. Weber (2005). "The role of radio- and chemotherapy in glioblastoma." Onkologie **28**(6-7): 315-317.

Surma-aho, O., M. Niemela, J. Vilkki, M. Kouri, A. Brander, O. Salonen, A. Paetau, M. Kallio, J. Pyykkonen and J. Jaaskelainen (2001). "Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients." Neurology **56**(10): 1285-1290.

Taal, W., H. M. Oosterkamp, A. M. Walenkamp, H. J. Dubbink, L. V. Beerepoot, M. C. Hanse, J. Buter, A. H. Honkoop, D. Boerman, F. Y. de Vos, W. N. Dinjens, R. H. Enting, M. J. Taphoorn, F. W. van den Berkmortel, R. L. Jansen, D. Brandsma, J. E. Bromberg, I. van Heuvel, R. M. Vernhout, B. van der Holt and M. J. van den Bent (2014). "Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." Lancet Oncol **15**(9): 943-953.

Taphoorn, M. J., R. Stupp, C. Coens, D. Osoba, R. Kortmann, M. J. van den Bent, W. Mason, R. O. Mirimanoff, B. G. Baumert, E. Eisenhauer, P. Forsyth, A. Bottomley, R. European Organisation for, G. Treatment of Cancer Brain Tumour, E. R. Group and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2005). "Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial." Lancet Oncol **6**(12): 937-944.

Tonn, J.-C. W., Manfred; Rutka, J. T. (2010). Oncology of CNS Tumors, Springer.

Trepel, M. (2015). Neuroanatomie Struktur und Funktion. M^onchen, Elsevier.

Visser, O., E. Ardanaz, L. Botta, M. Sant, A. Tavilla, P. Minicozzi and E.-W. Group (2015). "Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EURO CARE-5 study." Eur J Cancer **51**(15): 2231-2241.

von Rosenstiel, C., B. Wiestler, B. Haller, F. Schmidt-Graf, J. Gempt, M. Bettstetter, L. Rihani, W. Wu, B. Meyer, J. Schlegel and F. Liesche-Starnecker (2020). "Correlation of the quantitative level of MGMT promoter methylation and overall survival in primary diagnosed glioblastomas using the quantitative MethyQESD method." J Clin Pathol **73**(2): 112-115.

Walbert, T. and M. Khan (2014). "End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: a systematic literature review." J Neurooncol **117**(2): 217-224.

Wang, Y. and X. Guo (2016). "Meta-analysis of association between mobile phone use and glioma risk." J Cancer Res Ther **12**(Supplement): C298-C300.

Weller, M. (2014) "Leitlinien Gliome."

Weller, M., C. Schmidt, W. Roth and J. Dichgans (1997). "Chemotherapy of human malignant glioma: prevention of efficacy by dexamethasone?" Neurology **48**(6): 1704-1709.

Weller, M., R. Stupp, G. Reifenberger, A. A. Brandes, M. J. van den Bent, W. Wick and M. E. Hegi (2010). "MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine?" Nat Rev Neurol **6**(1): 39-51.

Wilson, A. P., C. Gibbons, B. C. Reeves, B. Hodgson, M. Liu, D. Plummer, Z. H. Krukowski, J. Bruce, J. Wilson and A. Pearson (2004). "Surgical wound infection as a performance indicator: agreement of common definitions of wound infection in 4773 patients." BMJ **329**(7468): 720.

Woller, N., E. Gurlevik, C. I. Ureche, A. Schumacher and F. Kuhnel (2014). "Oncolytic viruses as anticancer vaccines." Front Oncol **4**: 188.

Yang, M., W. Guo, C. Yang, J. Tang, Q. Huang, S. Feng, A. Jiang, X. Xu and G. Jiang (2017). "Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis." PLoS One **12**(5): e0175136.

Zhu, P. and J. J. Zhu (2017). "Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives." Chin Clin Oncol **6**(4): 41.

Zwiener, I., M. Blettner and G. Hommel (2011). "Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **108**(10): 163-169.