

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Dirk Vordermark)

**Analyse der Lebensqualität bei Patienten mit Hirntumoren vor und nach
einer Strahlentherapie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Claudia Rita Bitterlich, geb. Schubert
geboren am 15.04.1986 in Erlabrunn

Gutachter/Gutachterin: 1. Herr Prof. Dr. med. D. Vordermark
 2. Herr Prof. Dr. med. W. Mau
 3. Herr PD Dr. med. Ch. Schäfer

16.02.2016

08.11.2016

Referat

Zur Erhebung aktueller Daten zur Lebensqualität wurde ein Patientenkollektiv mit Hirntumoren vor und nach einer Strahlentherapie zu definierten Zeitpunkten befragt. Im Zeitraum von März 2009 bis Juni 2010 wurden an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums in Halle (Saale) 30 Patienten in die Studie aufgenommen und ein Jahr nachbeobachtet. Unter den Teilnehmern waren 16 Frauen und 14 Männer, das durchschnittliche Alter betrug 60,2 Jahre (Minimum 25 Jahre, Maximum 80 Jahre). Von den 30 Patienten hatten 14 ein Gliom und 16 ein Nicht-Gliom. Einschlusskriterien waren ausreichende Compliance, Verständnis der Patienteninformation und Vorhandensein eines Hirntumors. Ausschlusskriterien waren eine bereits stattgefundene Hirnbestrahlung. Zur Erhebung der Lebensqualität wurden den Patienten vor der Bestrahlung (t0), nach der Bestrahlung (t1), nach 3 Monaten (t2), nach 6 Monaten (t3) und nach 12 Monaten (t4) der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und der Modulfragebogen QLQ-BN20 ausgehändigt. Zum Zeitpunkt t1 erfolgte parallel die Einschätzung von unerwünschten Nebenwirkungen mit Hilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der 3. Version. Zum Befragungszeitpunkt t4 waren 6 Patienten verstorben, 10 Patienten hatten den Fragebogen nicht ausgefüllt, die Rücklaufquote zu t4 betrug 63,6%.

Bei der Analyse der globalen Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Veränderungen, es kam jedoch zu einer kontinuierlichen Zunahme der Lebensqualität (t0=49, t4=65). Zum Zeitpunkt t1 kam es zu signifikanten Verschlechterungen von Fatigue, Appetitverlust und Haarverlust. Die Symptome gingen im Verlauf wieder zurück, die globale Lebensqualität wurde dadurch nicht beeinflusst. Die objektiven Einschätzungen mittels CTCAE waren mit den Symptomskalen der Fragebögen weitestgehend vergleichbar. Die finanziellen Probleme nahmen in den Gruppen „Ganzes Kollektiv“ und „Glioblastom“ zu, während sie in der Gruppe „Meningeom“ ein Jahr nach Bestrahlung wieder abnahmen.

Insgesamt kam es zu keiner Verschlechterung der globalen Lebensqualität durch die Bestrahlung. In den Gruppen „Meningeom“ und „Benigne“ ist von einer Steigerung der Lebensqualität durch die Therapie auszugehen. In den Gruppen „Glioblastom“ und „Maligne“ kann die verbesserte Lebensqualität durch eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes zustande kommen oder durch den Selektionseffekt.

Bitterlich, Claudia: Analyse der Lebensqualität bei Patienten mit Hirntumoren vor und nacheiner Strahlentherapie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 66 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	1
1.1	Lebensqualität	1
1.1.1	Definition der Lebensqualität	1
1.1.2	Messung der Lebensqualität	2
1.1.3	Fragebögen zur Lebensqualitätsmessung	2
1.1.4	Lebensqualität bei Tumorpatienten	3
1.2	Hirntumore	4
1.2.1	Einteilung	4
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2.3	Klinik und Diagnostik	6
1.2.4	Therapie bei Hirntumoren	7
1.2.5	Therapie beim Glioblastom	10
1.2.6	Therapie beim Meningeom	11
2.	Zielstellung	13
3.	Material und Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv	14
3.2	Methoden und Durchführung	16
3.3	Auswertung der Ergebnisse	19
4.	Ergebnisse	20
4.1	Rücklaufquote	20
4.2	Betrachtung des ganzen Kollektivs	21
4.2.1	Vergleich t0 zu t1	24
4.2.2	Vergleich t0 zu t2	24
4.2.3	Vergleich t0 zu t3	25
4.2.4	Vergleich t0 zu t4	25
4.3	Betrachtung der Gruppe „Maligne“	26
4.3.1	Vergleich t0 zu t1	29
4.3.2	Vergleich t0 zu t2	29
4.3.3	Vergleich t0 zu t3	29
4.3.4	Vergleich t0 zu t4	30
4.4	Betrachtung der Gruppe „Benigne“	31
4.4.1	Vergleich t0 zu t1	33
4.4.2	Vergleich t0 zu t2	34
4.4.3	Vergleich t0 zu t3	34
4.4.4	Vergleich t0 zu t4	35
4.5	Betrachtung der Gruppe „Glioblastom“	35

4.5.1	Vergleich t0 zu t1	38
4.5.2	Vergleich t0 zu t2	38
4.5.3	Vergleich t0 zu t3	39
4.5.4	Vergleich t0 zu t4	39
4.6	Betrachtung der Gruppe „Meningeom“	40
4.6.1	Vergleich t0 zu t1	43
4.6.2	Vergleich t0 zu t2	43
4.6.3	Vergleich t0 zu t3	43
4.6.4	Vergleich t0 zu t4	44
4.7	Objektive Nebenwirkungen zum Zeitpunkt t1	44
5.	Diskussion	46
5.1	Interpretation der Ergebnisse	46
5.1.1	Ganzes Kollektiv	46
5.1.2	Glioblastom	46
5.1.3	Maligne	47
5.1.4	Meningeom	47
5.1.5	Benigne	48
5.2	Therapieergebnisse der Bestrahlung	48
5.3	Vergleich mit Daten der deutschen Normalbevölkerung	49
5.4	Vergleich eigener Daten zum Zeitpunkt t0 mit aktuellen Studien von Taphoorn 2015 und Steinmann 2012	50
5.5	Vergleich der objektiven Nebenwirkungen zu t1 mit den erhobenen Daten zur Lebensqualität	53
5.6	Grenzen und Probleme der Studie	55
5.7	Fazit	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Thesen	66
9.	Eidesstattliche Erklärung	IV
10.	Lebenslauf	V
11.	Danksagung	VII

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

*	signifikanter Unterschied
Abb.	Abbildung
bzw	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	clinical target volume = klinisches Zielvolumen
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii, et aliae, et alia
etc.	et cetera
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
GBM	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray
HRQOL	Health-Related Quality of Life
KI	Karnofsky Index
LQ	Lebensqualität
MGMT-Gen	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gen
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
p	p-Wert
PRO	Patient-reported outcome
PTV	planning target volume = Planungszielvolumen
QLQ-BN20	EORTC Brain Cancer Modul
QLQ-C30	Quality of Life – Core Questionnaire (EORTC Kernfragebogen)
QoL	Quality of life
RT	Radiotherapie
SD	Standartabweichung
SF36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
t0	Zeitpunkt vor der Strahlentherapie
t1	Zeitpunkt direkt nach der Strahlentherapie
t2	Zeitpunkt 3 Monate nach der Strahlentherapie
t3	Zeitpunkt 6 Monate nach der Strahlentherapie
t4	Zeitpunkt 12 Monate nach der Strahlentherapie
Tab.	Tabelle
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich in den vergangenen Jahren zu einem wichtigen Kriterium für die Therapieentscheidung in der Onkologie entwickelt. Gerade bei malignen Hirntumoren wie dem Glioblastom (GBM) steht aufgrund der geringen Gesamtüberlebensdauer eine Verbesserung bzw. Konstanthaltung der Lebensqualität im Vordergrund.

Gleichzeitig zeigen Studien, dass die Lebensqualität auch als prognostischer Faktor für das Überleben herangezogen werden kann (Montazeri, 2009). Es können individuelle Probleme des Patienten durch die Datenerhebung noch vor dem Beginn der Therapie herausgefiltert und entsprechende Interventionen oder Begleittherapien eingeleitet werden. Dies ermöglicht einen auf den Patienten individuell abgestimmten Therapieplan.

1.1 Lebensqualität

1.1.1 Definition der Lebensqualität

Die WHO definiert Gesundheit folgendermaßen: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“ (World Health Organization, 1997).

Diese Definition macht bereits deutlich, dass auch Lebensqualität nicht nur mit dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Krankheiten gleichzusetzen ist. In den 80er Jahren versuchte man sich an eine Begriffserklärung anzunähern. Calman stellte die Hypothese auf, dass die aktuelle Lebensqualität abhängig ist von den Erwartungen einer Person und den aktuellen Erfahrungen der selbigen (Calman, 1984). Die Einschätzung der aktuellen Lebensqualität ist daher subjektiv und abhängig von vielen Teilbereichen des Lebens, sie kann sich durch neue Erfahrungen mit der Zeit ändern.

Die WHO sieht „Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (World Health Organization, 1997).

Angewendet auf medizinische Bereiche entwickelte sich im Laufe der Zeit der Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Health-Related Quality of Life, HRQOL). Diese ist ein multidimensionales Konstrukt, welches die Auswirkungen einer Erkrankung und

therapieassoziiertes Symptome auf die Lebensqualität einbezieht. Berücksichtigt werden die physische, psychologische und soziale Funktionsfähigkeit aus der subjektiven Sicht der Betroffenen (Velikova et al., 2012).

1.1.2 Messung der Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität stellt uns vor verschiedene Probleme. Patienten haben unterschiedliche Erwartungen an ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand. Ein objektiv leicht erkrankter Patient kann seine Lebensqualität aufgrund seiner bisherigen Erfahrungen und seiner aktuellen Erwartungen an seine Gesundheit negativer einschätzen als ein schwer erkrankter Patient, welcher sich im Laufe der Zeit mit seiner Krankheit arrangiert hat. Durch diese Unterschiede kommt es bei der Messung der Lebensqualität und ihrer Unterpunkte zum Teil zu erheblichen Standardabweichungen. Verwertbare signifikante Unterschiede sind oft nur bei sehr großen Patientenzahlen zu erwarten (Küchler, 2007).

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist rein subjektiv, was eine objektive Messung schwierig macht (Carr et al., 2001). Die Einschätzung der Lebensqualität muss durch den Befragten selbst erfolgen (Alesii et al., 2006) – als Patient-reported outcome – PRO (Montazeri, 2009).

Abhängig ist die HRQOL eines Patienten von dessen persönlichem Bewertungsmaßstab. Bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen wie einem malignen Tumorleiden kann sich dieser Bewertungsmaßstab durch neue Erfahrungen und Anpassungsvorgänge verändern, was als „response shift“ bezeichnet wird. Auch die aktuelle Stimmung des Patienten zum Befragungszeitpunkt kann dessen Einschätzung der Lebensqualität beeinflussen (Schumacher et al., 2003). Zwischen einzelnen Patienten können sich die Ergebnisse der Befragungen zur Lebensqualität auch bei ähnlichen Ausgangsbedingungen erheblich unterscheiden.

Aufgrund dessen erfordert die Messung der Lebensqualität einen multimodalen Ansatz, in den verschiedene Bereiche des Lebens des Patienten (somatische Funktionen, psychische und soziale Bereiche) mit einbezogen werden.

1.1.3 Fragebögen zur Lebensqualitätsmessung

In den vorhandenen Fragebögen zur Lebensqualitätsmessung werden einzelne Teilaspekte der Lebensqualität abgefragt. Dabei wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität indirekt über Indikatoren gemessen. Es werden Fragen zur emotionalen Befindlichkeit, zu körperlichen Problemen, zu sozialen und kognitiven Funktionen und zur globa-

len Lebenszufriedenheit gestellt (Schumacher et al., 2003). Die Fragebögen werden durch den Patienten selbst ausgefüllt und im Anschluss standardisiert ausgewertet.

Die gebräuchlichsten Fragebögen sind der EORTC QLQ C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), der SF36 (Short Form 36 Gesundheitsfragebogen) und der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General).

Der EORTC QLQ C30 (Aaronson et al., 1993; Velikova et al., 2012) stellt in Europa den Standardfragebogen zur Lebensqualitätsmessung in der Onkologie dar und wird auch in dieser Studie zur Datenerhebung verwendet. Der Kernfragebogen C30 besteht aus 30 Fragen zur allgemeinen Lebensqualität und zu körperlichen, psychischen sowie sozialen Aspekten des Lebens. Ergänzt wird dieser Fragebogen durch zahlreiche Zusatzmodule für verschiedene Tumorarten. Der Fragebogen wurde in über 60 Sprachen übersetzt.

Der FACT-G (Kemmler et al., 1999) ist ähnlich wie der EORTC C30 aufgebaut und stellt in Nordamerika das Standardinstrument zur Erhebung der Lebensqualität onkologischer Patienten dar. Auch der FACT-G ist in verschiedenen Sprachen erhältlich und wird weltweit in Studien verwendet.

Der SF36 (Alesii et al., 2006) hingegen misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei nicht-onkologischen Patienten, wodurch eine Vielzahl von Normwerten auch gesunder Personen zur Verfügung steht. Er besteht aus 36 Fragen, welche in 8 Skalen aufgeteilt werden.

Allen Fragebögen gemeinsam ist das Ziel, den subjektiven Charakter der Lebensqualität in eine numerische Größe umzuwandeln und eine standardisierte Auswertung in klinischen Studien zu ermöglichen.

1.1.4 Lebensqualität bei Tumorpatienten

Bei der Behandlung onkologischer Patienten spielen sowohl „cancer outcomes“ als auch „patient outcomes“ für die Beurteilung des Therapieerfolges eine Rolle (American Society of Clinical Oncology, 1996). Cancer outcomes sind der Grad der Remission des Tumors durch eine Therapie, die Zeit bis zum Progress sowie die Höhe der Tumormarker. Weitgehende oder vollständige Remission, langes progressionsfreies Überleben und Absinken der Tumormarker werden als Therapieerfolg gewertet.

Patient outcomes sind das Gesamtüberleben des Patienten, therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität des Patienten. Durch neue Therapiemöglichkeiten und die daraus resultierende Verlängerung des Lebens ist die Lebensqualität des Patienten immer mehr in den Fokus der Therapiebewertung geraten. Bei einer Therapie geht es sowohl um die Maximierung der Lebensqualität als auch um eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Symptomreduktion (Schumacher et al., 2003). Bei palliativen Fällen und eingeschränkter Lebenserwartung wird die Verbesserung oder Konstanthaltung der Lebensqualität auf möglichst hohem Niveau sogar zum primären Ziel (Jocham et al., 2006).

Zur Bewertung einer onkologischen Therapie muss auf Veränderungen der Lebensqualität durch die Therapie selbst (Fatigue, Übelkeit, Appetitverlust, Haarverlust etc.), durch den Tumor oder durch andere Begleitumstände des Patienten geachtet werden (American Society of Clinical Oncology, 1996). Messungen der Lebensqualität vor und nach einer Therapie sowie die Kenntnis über therapieassoziierte Nebenwirkungen sind notwendig, um optimale Therapiestandards zu entwickeln.

Die initial gemessene Lebensqualität scheint außerdem als Prädiktor für das Gesamtüberleben onkologischer Patienten zu fungieren (Küchler, 2007; Montazeri, 2009). Dabei ist jedoch unklar, ob eine verminderte Lebensqualität die Schwere der Erkrankung und damit eine schlechtere Prognose aufzeigt oder ob eine besser eingeschätzte Lebensqualität durch den Patienten sich positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt (Mauer et al., 2007). Es gibt Studien, die einen prädiktiven Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Gesamtüberleben aufzeigen, aber auch solche, die keinen relevanten Zusammenhang fanden (Cheng et al., 2008). Ein negativer Prädiktor für das durchschnittliche Überleben ist beispielsweise die Fatigue (Brown et al., 2006), welche sich ebenfalls auf die Lebensqualität auswirkt.

1.2 Hirntumore

1.2.1 Einteilung

Intrazerebrale Tumore werden in primäre und sekundäre Tumore (Metastasen extrakranieller Tumore) eingeteilt. Primäre Hirntumore werden wiederum in maligne und benigne unterteilt.

Zu den primären benignen Tumoren gehören unter anderem Meningeome (ca. 15-20% aller Hirntumore), Schwannome (6-7%, Akustikusneurinome), Hypophysentumore (Kraniopharyngeome, Hypophysenadenome) und Neurozytome (Berlit, 2001).

Zu den primären malignen Tumoren zählen die Gliome (Astrozytome, Ependymome, Oligodendrogliome). Diese werden wiederum in Low-grade Gliome und High-grade Gliome unterteilt. High-grade Gliome machen über 80% aller primären Hirntumore aus (Efficace and Bottomley, 2002), hierzu gehören das Glioblastom und das anaplastische Astrozytom. Während die mittleren Überlebensraten bei Low-grade Gliomen zwischen 6 und 15 Jahren liegen, liegt das mittlere Überleben von High-grade Gliomen wie dem Glioblastom bei durchschnittlich 15 Monaten (Dirven et al., 2014).

Zur Systematisierung der Hirntumore wird die WHO-Klassifikation genutzt (Louis et al., 2007). Diese basiert auf Beobachtungen hinsichtlich des Wachstumsverhaltens von Tumoren sowie histologischen und zytogenetischen Erkenntnissen (Kernatypien und – polymorphien, Zelldichte, Endothelproliferation, Nekrosebildung, mitotische Aktivität als Zeichen von Anaplasie). Mit steigendem WHO-Grad erhöht sich die Malignität sowie die Progressions- und Rezidivneigung der Tumore.

Tab. 1: WHO Klassifikation der Hirntumore nach Louis et al., 2007

Grad I	Pilozytisches Astrozytom, Akustikusneurinom, Kraniopharyngeom, Meningeom
Grad II	gut differenziertes Oligodendrogliom, diffuses Astrozytom, Neurozytom, atypisches Meningeom
Grad III	Anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, anaplastisches Meningeom
Grad IV	Glioblastom

WHO-Grad-I-Tumore gelten als benigne und zeigen ein langsames, nichtinfiltratives Wachstum. Eine kurative Therapie ist möglich.

WHO-Grad-II-Tumore gelten ebenfalls als benigne, können jedoch infiltrativ wachsen und neigen zu Rezidiven. Eine kurative Therapie ist möglich.

WHO-Grad-III-Tumore gelten als maligne, sie sind gekennzeichnet durch ein infiltratives Wachstum, Kernatypien sowie eine erhöhten Mitoserate.

WHO-Grad-IV-Tumore gelten als hochmaligne und erfordern eine palliative Therapie.

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die aktuellen epidemiologischen Daten des Robert Koch-Institutes (Robert Koch-Institut, 2013) zeigen, dass im Jahr 2010 in Deutschland knapp 7000 Menschen an einem Tumor des zentralen Nervensystems erkrankten - davon waren etwa 4000 Männer und 3000 Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern bei 61 Jahren

und bei Frauen bei 67 Jahren. Dies ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren für alle Krebserkrankungen in Deutschland. Hirntumore können jedoch in jedem Alter auftreten. Männer erkranken durchschnittlich früher und häufiger.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen aktuell bei 22% für Tumore des zentralen Nervensystems. Patienten mit Glioblastom liegen lediglich bei Werten um die 8% und haben somit eine deutlich schlechtere Prognose.

Hirntumore machen ungefähr 1% aller Tumore im Erwachsenenalter und 20% aller Tumore im Kindesalter aus. Die häufigsten Hirntumore sind Glioblastome und Meningeome (Wenz und Lohr, 2007). Glioblastome machen 60-70% der malignen Gliome aus, anaplastische Astrozytome nur 10-15% (Wen and Kesari, 2008). Es gibt primäre und sekundäre Glioblastome (Wen and Kesari, 2008). Primäre Glioblastome kommen vor allem bei älteren Patienten vor. Sekundäre Glioblastome entstehen aus Low-grade Gliomen oder anaplastischen Astrozytomen, welche bei jüngeren Patienten diagnostiziert wurden. Glioblastome mit oligodendrogialen Anteilen werden mit einer besseren Prognose verbunden (Wen and Kesari, 2008).

Konkrete Risikofaktoren für die Entstehung von Hirntumoren konnten bisher nicht gefunden werden. Es existieren seltene erbliche Syndrome (Neurofibromatose Typ 1 und 2, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot's Syndrom (Wen and Kesari, 2008)), welche mit einem erhöhten Hirntumorrisiko verbunden sind. Eine Bestrahlung des Kopfes im Kindesalter oder Verwandtschaft 1. Grades zu einem Hirntumorpatienten erhöhen ebenfalls gering das Erkrankungsrisiko. Es existieren Hinweise, dass Patienten mit Atopie ein geringeres Erkrankungsrisiko für maligne Gliome aufweisen. Zudem scheinen Glioblastompatienten mit erhöhten IgE-Titern ein längeres Überleben zu zeigen (Wen and Kesari, 2008).

1.2.3 Klinik und Diagnostik

Neben allgemeinen Zeichen für erhöhten Hirndruck (Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen, Übelkeit, Schwindel, Bewusstseinsstrübung) können je nach Tumorlokalisation Symptome auftreten wie Persönlichkeitsveränderungen, neurologische Herdsymptome (Paresen, Gefühlsstörungen, Hirnnervenausfälle etc.) und fokale oder epileptische Anfälle.

Bei klinischem Verdacht auf eine intrazerebrale Raumforderung erfolgt die Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (mit und ohne Kontrastmittel). Die klinischen Symptome und die Bildgebung geben erste Hinweise auf die Tumorart. Zur Diagnosesicherung sind jedoch die Entnahme einer Gewebeprobe und die anschließende histologische Aufarbeitung notwendig.

1.2.4 Therapie bei Hirntumoren

Die Therapie maligner und benigner Hirntumore erfordert eine individuelle Abwägung zwischen Risiko und Nutzen für den Patienten. Für eine Therapieentscheidung sind der Allgemeinzustand, das Alter sowie Begleiterkrankungen des Patienten wichtig. Auch die Lokalisation, Größe, Ausdehnung und Histologie des Tumors entscheiden über die Therapie (Reiser et al., 2011).

Wenn möglich, wird operativ die komplette Tumoresektion angestrebt. Bei Tumoren, die aufgrund ihrer Größe, ihrer Lokalisation oder anderer Gründe nicht operabel sind oder eine operative Entfernung für den Patienten zu riskant wäre, ist eine alleinige oder zusätzliche Strahlentherapie möglich. Bei einigen malignen Hirntumorarten hat sich eine begleitende Chemotherapie bewährt. Eine Übersicht über die Therapie von Hirntumoren gibt Tabelle 2.

Die Radiotherapie primärer Hirntumore erfolgt entweder als 3D-konformale Strahlentherapie oder als stereotaktische Strahlentherapie.

Bei der 3D-konformalen Bestrahlung erfolgt eine komplexe dreidimensionale Bestrahlungsplanung, wobei das Dosismaximum direkt im Zielvolumen liegt und benachbarte Risikoorgane (Sehnerv, Hypophyse, Chiasma opticum) sowie umliegendes gesundes Gewebe geschont werden. Nach erfolgreicher Planung erfolgt die Mehrfelderbestrahlung, bei welcher durch Multileaf-Kollimatoren eine optimale geometrisch differenzierte Dosisapplikation gewährleistet wird. Die 3D-konformale Strahlentherapie wird vorrangig bei größeren Hirntumoren verwendet.

Die stereotaktische Strahlentherapie wird hingegen für kleine Hirntumore genutzt. Das umliegende Gewebe wird hier noch besser geschont. Man unterscheidet die stereotaktische Radiochirurgie (einzeitige Bestrahlung mit sehr hohen Dosen) von der stereotaktischen Radiotherapie (fraktionierte Bestrahlung mit geringeren Dosen). Bei der Radiochirurgie wird zwar eine geringere Gesamtdosis verwendet, doch wird bei der fraktionierten Behandlung durch Reparationsprozesse in den Bestrahlungspausen die Schonung des umliegenden Normalgewebes erreicht. Im Gegensatz zur 3D-konformalen Bestrahlung, bei welcher vor jeder Behandlung eine Lagerungskontrolle mittels eines Lasersystems und einer angefertigten Maske, die der Patient trägt, erfolgt, wird bei der stereotaktischen Bestrahlung durch eine genaue radiologischer Bildgebung vor der Behandlung die Lage des Tumors kontrolliert und somit eine exakte Bestrahlung gewährleistet. Eine feste Fixierung des Patienten ist notwendig. Die stereotaktische Bestrahlung intrakranieller Tumore erfolgt mittels spezieller Linearbeschleuniger, welche über sehr feine Multileaf-Kollimatoren verfügen und somit eine exakte Eingrenzung des

zu bestrahlenden Tumors ermöglichen. Maligne Gliome sind für eine stereotaktische Bestrahlung aufgrund ihrer schlechten Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe nicht geeignet.

Voraussetzung für die Behandlung ist die Festlegung des Zielvolumens (cancer target volume, CTV), dies wird durch den Einsatz bildgebender Verfahren ermöglicht (CT, MRT etc.). Das Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) besteht neben dem CTV aus einem Sicherheitsabstand (2-5 mm, beim GBM 2 cm) um den Tumor.

Unter Einbeziehung der Toleranzdosen von Risikoorganen (Sehnerv, Chiasma opticum, Hirnstamm) sowie des Zielvolumens des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 2-5 mm wird ein individueller Bestrahlungsplan entwickelt (Reiser et al., 2011).

Bei höhergradigen Gliomen kann eine begleitende Chemotherapie sinnvoll sein. Je nach klinischem Befinden erfolgt eine zusätzliche symptomorientierte Behandlung des Patienten (Wen and Kesari, 2008). Bei einer symptomatischen Epilepsie empfiehlt sich die Gabe von Antikonvulsiva. Eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva hat sich nicht bewährt. Bei Hirndrucksymptomen und dem Hinweis auf ein peritumoröses Hirn-ödem erfolgt die Therapie mittels Kortikosteroiden, vorzugsweise Dexamethason. Hirntumorpatienten, die begleitend Kortikosteroide erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. Eine prophylaktische antibiotische Behandlung kann bei diesen Patienten sinnvoll sein. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass sowohl Antikonvulsiva als auch Kortikosteroide sich negativ auf die kognitive Funktionen des Patienten auswirken, was wiederum die Lebensqualität verschlechtert (Henriksson et al., 2011). Eine individuelle Anpassung der Therapie an den jeweiligen Patienten ist daher wichtig.

Tab. 2: Therapie Hirntumore nach (Wenz und Lohr, 2007) und (Weller et al., 2014)

Tumor	Primärtherapie
Meningeom	komplette Resektion, bei subtotaler Resektion postoperative Radiotherapie, bei inoperablen Meningeomen oder Rezidiven primäre Radiotherapie bzw. kombinierte Therapie aus Bestrahlung und Operation
Akustikusneurinom	bei fehlender Klinik "wait and see", sonst Resektion oder primäre Radiotherapie
Hypophysenadenom	Resektion oder medikamentöse Therapie, bei Rezidiv oder inkompletter Resektion ggf. Radiotherapie
Kraniopharyngeom	Resektion, bei subtotaler Resektion Radiotherapie
Astrozytom WHO I	komplette Resektion, bei Inoperabilität Radiotherapie
Astrozytom WHO II	komplette Resektion, ggf. zusätzliche Radiotherapie
Oligodendrogliom WHO II	komplette Resektion, ggf. zusätzlich Radio- oder Chemotherapie
Anaplastisches Astrozytom WHO III	Resektion und Radiotherapie oder Chemotherapie (oder Kombination)
Glioblastom	radikale Resektion und postoperative Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie

1.2.5 Therapie beim Glioblastom

Glioblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumore und führen unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode. Als negative prognostische Faktoren konnten erhöhtes Lebensalter, geringer Karnofsky-Status sowie Inoperabilität nachgewiesen werden (Wen and Kesari, 2008). Durch eine adäquate Therapie können die mittlere Überlebenszeit erhöht und tumorbedingte Symptome reduziert werden.

An erster Stelle bei der Therapie des Glioblastoms steht die operative Entfernung (Weller et al., 2014). Ziele sind die Beseitigung von Hirndruck und die Reduktion der Tumormasse. Eine vollständige operative Entfernung von Glioblastomen ist aufgrund der diffusen Infiltration in das umliegende Gewebe meist nicht möglich. Eine Verbesserung der OP-Radikalität kann jedoch durch das Sichtbarmachen von Tumorzellen bei der 5-ALA-Fluoreszenzresektion erzielt werden. Eine radikale Operation verlängert die Überlebenszeit und verbessert die Lebensqualität des Patienten (Taphoorn et al., 2010b).

Die postoperative Bestrahlung in Dosierungen von 54-60 Gray (Gy) ist Standard in der Therapie des Glioblastoms (Laperriere et al., 2002) und erhöht die mediane Überlebensdauer um etwa 6 Monate. Eine Fraktionierung in Einzeldosen von 1,8-2 Gy ermöglicht eine Schonung des umliegenden Normalgewebes (Reiser et al., 2011). Bei älteren Patienten sowie Patienten mit schlechter Prognose ist eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30-45 Gy in 2,5-3 Gy-Fraktionen möglich, um die Therapiedauer insgesamt zu verkürzen und eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten (Wen and Kesari, 2008). Es konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten von einer Bestrahlung profitieren, ohne dass die Lebensqualität relevant beeinträchtigt wird (Keime-Guibert et al., 2007; Minniti et al., 2013). Eine kombinierte Radiochemotherapie nach initialer Operation ist die heutige Therapie der Wahl. Die 2-Jahres-Überlebensrate kann dadurch auf 27% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 10% gesteigert werden (Henriksson et al, 2011).

Medikament der Wahl für eine Chemotherapie ist beim Glioblastom Temozolomid. Dieses wird den Patienten während der laufenden Strahlentherapie einmal täglich oral in einer Dosierung von 75 mg/m² verabreicht, gefolgt von 6 Zyklen in einer Dosierung von 150-200 mg/m² nach Ende der Bestrahlung (Preiß et al., 2012). Besonders Patienten mit einem methylierten O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gen (MGMT-Gen) scheinen von der Chemotherapie zu profitieren (Weller et al., 2014). Bei älteren Patienten (ab 65 - 70 Jahre) sollte daher der MGMT-Status überprüft werden und danach

zwischen einer alleinigen postoperativen Bestrahlung oder einer postoperativen Chemo- oder Radiochemotherapie entschieden werden (Weller et al., 2014). Durch die Behandlung mit Temozolomid konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, ohne dass die Lebensqualität sich verschlechterte (Marosi, 2006). Neue Studien zeigen, dass ebenfalls die Gabe von Bevacizumab (ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF) zusätzlich zu Temozolomid das rezidivfreie Überleben verlängern kann, ohne die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu vermindern (Taphoorn et al., 2015). Während einer Bevacizumab scheinen geringere Dosen einer begleitenden Kortikosteroid-Gabe notwendig zu sein (Henriksson et al., 2011).

1.2.6 Therapie beim Meningeom

Meningeome machen etwa 20 % der primären Hirntumore aus. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Wiemels et al., 2010). Je nach Lokalisation fallen Meningeome durch neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen oder epileptische Anfälle auf. Die meisten Meningeome sind benigne (WHO Grad I, 65-80 %), atypische und maligne Meningeome machen nur einen kleinen Teil (circa 5 %) aus (Wiemels et al., 2010).

Zufällig entdeckte, asymptomatische Meningeome können zunächst beobachtet werden. Eine Therapie sollte dann erfolgen, wenn ein Größenwachstum zu verzeichnen ist, neurologische Symptome auftreten oder es Hinweise auf Malignität (Histologie, Wachstumsverhalten) gibt (Rogers et al., 2015).

Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung (Wenz und Lohr, 2007). Auch bei einer kompletten Resektion besteht die Möglichkeit des Rezidivs. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist beim atypischen (WHO Grad II) sowie beim anaplastischen Meningeom (WHO Grad III) um ein Vielfaches höher. Auch das Ausmaß der Resektion beeinflusst die Rezidivwahrscheinlichkeit. Liegt diese bei einer kompletten Resektion mit anliegender Dura sowie des veränderten Knochens nur bei 9 %, so steigt sie bei einer inkompletten Resektion bereits auf 44 % (Rogers et al., 2015). Nach subtotaler Resektion empfiehlt sich eine postoperative Radiatio mit einer Gesamtdosis von 50-54 Gy (Wenz und Lohr, 2007), hierdurch lässt sich die Rezidivrate deutlich verringern. Ist ein Meningeom aufgrund seiner Lage oder aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten nicht operabel, erfolgt eine primäre Radiotherapie. Bei einer Tumorgröße bis 3 cm bzw. einem Volumen von 10 cm³ kann die Bestrahlung einzeitig stereotaktisch erfolgen mit einer Dosis von 12-16 Gy. Bei größeren Meningeomen erfolgt eine fraktionierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von über 52 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy) (Rogers et al., 2015). Nachteil bei der alleinigen Radiotherapie ist die fehlende Histologie, welche

für die Einteilung in WHO Grad I – III notwendig ist, um eine Aussage zur Rezidivwahrscheinlichkeit machen zu können.

Weniger als 3% aller Meningeome sind anaplastische Meningeome (WHO Grad III). Diese haben eine sehr hohe Rezidivwahrscheinlichkeit (78% in 5 Jahren) wobei die mittlere Überlebensdauer 2-3 Jahre beträgt (Rogers et al., 2015). Eine aggressive Therapie bestehend aus Operation und Bestrahlung (einzeitig oder fraktioniert) ist notwendig, um Rezidive zu vermindern und das Überleben zu verlängern (Walcott et al., 2013).

Eine zytostatische Therapie gehört noch nicht zur Standardtherapie bei Meningeomen. Ein Therapieversuch kann bei höhergradigen oder therapierefraktären Meningeomen z.B. mit Hydroxyurea versucht werden (Moazzam et al., 2013).

2. Zielstellung

Ziel dieser Dissertation ist es, folgende Fragen in Bezug auf die Lebensqualitätsmessung bei den Patienten mit Hirntumoren vor und nach einer Bestrahlung zu beantworten:

Lassen sich signifikante Unterschiede in bestimmten Bereichen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf (vor Strahlentherapie, nach Strahlentherapie, im Verlauf von einem Jahr) nachweisen?

Welche Unterschiede einzelner Parameter der Lebensqualität existieren in den Subgruppen „Maligne“, „Benigne“, „Glioblastom“ und „Meningeom“ über die Zeit?

Welche objektiven Therapieebenenwirkungen lassen sich zum Zeitpunkt t1 (direkt nach der Bestrahlung) erheben?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von März 2009 bis Juni 2010 wurden insgesamt 30 Patienten an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) in die Studie zur Untersuchung der Lebensqualität aufgenommen.

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 16 Frauen und 14 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 60,2 Jahre.

Unter den Patienten befanden sich 14 Patienten mit einem neu diagnostizierten Gliom (GBM, Astrozytom und Oligodendrogliom) sowie 16 Patienten mit einem neu diagnostizierten Nicht-Gliom (Neurozytom, Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom, Meningeom sowie Akustikusneurinom). Entsprechend der Dignität der Tumore ließen sich die Patienten anhand der 4 WHO-Grade einteilen. Hierbei konnten 15 Patienten dem WHO Grad I, 2 Patienten dem WHO Grad II, 3 Patienten dem WHO Grad III und 10 Patienten dem WHO Grad VI zugeordnet werden.

Von den 30 Patienten erhielten 9 während der Strahlentherapie parallel eine Chemotherapie mit Temodal. Stereotaktisch wurden 15 der Patienten bestrahlt, die anderen 3D-konformal.

Vor Beginn der Strahlentherapie sowie nach Beendigung dieser konnten bei allen 30 Patienten Daten zur Lebensqualität erhoben werden. Nach 3 Monaten war ein Patient verstorben, 7 weitere hatten die Fragebögen nicht ausgefüllt. Nach 6 Monaten waren 2 Patienten verstorben, 6 Patienten füllten den Fragebogen nicht aus. Nach 12 Monaten waren insgesamt 6 Patienten verstorben und 10 hatten den Fragebogen nicht ausgefüllt, waren jedoch nach Rückfrage an die entsprechenden Einwohnermeldeämter noch am Leben.

Tab. 3: Patientencharakteristika aller Studienpatienten dieser Arbeit (n = 30)

Alter in Jahren	Median (Range)	64,8 (25,9-80,4)
Geschlecht	weiblich	16 (53%)
	männlich	14 (47%)
Tumorart	Glioblastom	10 (33%)
	Astrozytom WHO III	3 (10%)
	Oligodendrogliom	1 (3%)
	Neurozytom	1 (3%)
	Kraniopharyngeom	1 (3%)
	Hypophysenadenom	2 (7%)
	Meningeom	11 (37%)
Dignität	benigne	16 (53%)
	maligne	14 (47%)
WHO Stadium	I	15 (50%)
	II	2 (7%)
	III	3 (10%)
	VI	10 (33%)
Chemotherapie	ja	9 (30%)
	nein	21 (70%)
Bestrahlungsart	3D-konformal	15 (50%)
	stereotaktisch	15 (50%)
PTV in ml	Median (Range)	106,72 (9,33 - 476,40)
Dosis in Gray	Median (Range)	54 (45 - 60)
Bestrahlungsdauer in Tagen	Median (Range)	42 (14 - 50)
Karnofsky Index vor Bestrahlung in %	Median (Range)	85 (60 - 100)
Karnofsky Index nach Bestrahlung in %	Median (Range)	80 (50 - 100)

PTV (planning target volume = Planungszielvolumen)

3.2 Methoden und Durchführung

Zur Erfassung und strukturierten Auswertung der Lebensqualität wurden der EORTC QLQ-C30-Fragebogen Version 3.0 (Aaronson et al., 1993) in deutscher Sprache sowie der entsprechende Modulfragebogen QLQ - BN20 für Hirntumorpatienten verwendet (Chow et al., 2014). Beide Fragebögen wurden von der European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group entwickelt, einer Subgruppe der EORTC, welche die Lebensqualität bei Krebspatienten in klinischen Studien untersucht. Der Zusatzfragebogen BN20 wurde speziell für Hirntumorpatienten entwickelt, die eine Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten. Die Gütekriterien Reliabilität und Validität konnten für den Kernfragebogen C30 sowie den Zusatzfragebogen BN20 bestätigt werden (Aaronson et al., 1993; Taphoorn et al., 2010a).

Die Messung der Lebensqualität erfolgt in den beiden Fragebögen durch ein multidimensional angelegtes Fragenkonzept. Die Patienten beantworten die Fragen dabei selbst (self-reported). Die Beantwortung der Fragen (Datensätze) wird in verschiedenen Skalen repräsentiert. Die Skalen werden dabei aus unterschiedlich vielen Datensätzen errechnet.

Die Skala der „globalen Lebensqualität“ errechnet sich aus den Datensätzen zweier Einzelfragen. Die fünf Funktionsskalen: „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“, „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ nutzen die Daten aus 15 Fragen. Die drei Symptomskalen: „Fatigue“, „Erbrechen/Übelkeit“ und „Schmerz“ berechnen sich aus 7 Datensätzen. Sechs weitere Symptomskalen „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Verstopfung“, „Durchfall“ und „finanzielle Probleme“ nutzen jeweils die Daten aus einem Datensatz.

Mittels des gehirnspezifischen Modulfragebogens QLQ – BN20 werden weitere vier Symptomskalen: „Zukunftsunsicherheit“ (4 Datensätze) „Sehstörungen“ (3 Datensätze) „körperliche Störungen“ (3 Datensätze) und „Kommunikationsprobleme“ (3 Datensätze) berechnet. Den Skalen „Kopfschmerzen“, „Krampfanfälle“, „Benommenheit“, „Haarverlust“, „Hautjucken“, „Beinschwäche“, „Blasenkontrolle“ liegt jeweils ein Datensatz zugrunde.

Bei jeder Frage kann der Patient in 4 Stufen angeben, wie sehr die Frage in Bezug auf die vergangene Woche auf ihn persönlich zutrifft: (1) „nicht“, (2) „wenig“, (3) „mäßig“, (4) „sehr“. Lediglich die 2 Fragen zur globalen Lebensqualität werden mittels einer numerischen Skala beantwortet von (1) „sehr schlecht“ bis (7) „ausgezeichnet“. Diese zeigen somit eine erste Grundtendenz der aktuellen Lebensqualität.

Die Auswertung erfolgt mittels des EORTC QLQ C30 Scoring Manuals (Fayers et al, 2001). Die einzelnen Skalenwerte werden mittels einer Formel für jeden Patienten berechnet.

Die Funktionsskalen und Symptomskalen werden von 0 bis 100 angegeben. Bei den Funktionsskalen zeigt ein höherer Wert eine gut erhaltene Funktion an, bei Symptomskalen zeigt ein hoher Wert ein stärker ausgeprägtes Symptom an.

Die Befragungen wurden vor Beginn der Strahlentherapie begonnen und über ein Jahr fortgeführt. Einschlusskriterien waren ausreichende Compliance, die Fähigkeit zum Verständnis der ausgehändigten Patienteninformationen sowie das Vorhandensein eines Hirntumors ohne Vorbestrahlung. Ausschlusskriterien waren eine bereits stattgefundene Hirnbestrahlung sowie nicht ausreichend kognitive Fähigkeiten zur Beantwortung der Fragebögen. Jeder Patient wurde vor der Befragung ausführlich über die Studie sowie die anonyme Datenverarbeitung durch den Doktoranden aufgeklärt und gab seine Einverständniserklärung anschließend schriftlich ab.

Insgesamt gab es 5 Befragungszeitpunkte: t0 (vor Beginn der Strahlentherapie), t1 (direkt nach Beendigung der Strahlentherapie), t2 (3 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie), t3 (6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie) und t4 (12 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie). Die Befragungen zu t0 und t1 wurden in der Klinik für Strahlentherapie durchgeführt. Die Befragung zu t0 wurde frühestens eine Woche vor der ersten Bestrahlung und spätestens ein Tag nach der ersten Bestrahlung durchgeführt. Die Fragebögen wurden den Patienten zusammen mit der Einverständniserklärung nach einem persönlichen Informationsgespräch durch den Doktoranden ausgehändigt. Für die Befragungen zu den Zeitpunkten t2 bis t4 wurden den Patienten die Fragebögen zusammen mit einem frankierten Rückumschlag nach Hause geschickt. Die Studienteilnahme erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg lag vor.

Parallel zu den Befragungen zum Zeitpunkt t1 erfolgte die Fremdeinschätzung von unerwünschten Nebenwirkungen mithilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0 „Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen“). Auf Grundlage der englischsprachigen Variante der CTCAE wurden deutschsprachige Checklisten in den Sparten Haarverlust, Übelkeit, Fatigue sowie Kopfschmerzen erstellt, welche eine objektive sowie standardisierte Einschätzung von unerwünschten Nebenwirkungen nach Beendigung der Bestrahlung ermöglichten.

Prinzipiell ist eine Einteilung von Grad 1 bis Grad 5 vorgesehen (Grad 1 – mild, Grad 2 – moderat, Grad 3 – schwerwiegend, Grad 4 – lebensbedrohend, Grad 5 – Tod). In den abgewandelten Checklisten wurde sich für eine Unterteilung in Grad 0 (Nebenwirkung nicht vorhanden) bis Grad 4 entschieden.

Tab. 4: Unerwünschte Nebenwirkungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haarverlust	ausgedünnt oder lückenhaft	kompletter Haarverlust	-	-
Übelkeit	Appetitverlust ohne Änderung Essgewohnheiten	verminderte orale Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydration oder Mangelernährung	inadäquate orale kalorische oder flüssige Aufnahme	lebensbedrohliche Konsequenzen
Kopfschmerz	leicht, Funktionen nicht beeinträchtigt	mäßig; Schmerz oder Schmerzmittel beeinflussen Funktionen, aber nicht Aktivitäten des alltäglichen Lebens	stark, Schmerz oder Schmerzmittel beeinflussen Aktivitäten des alltäglichen Lebens	blockierend, inaktiv
Fatigue	milde Fatigue	mäßige Fatigue oder bedingt durch Ausführung schwieriger Aktivitäten des täglichen Lebens	starke Fatigue, die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflusst	blockierend, inaktiv

Soziodemographische und medizinische Daten wurden aus der Patientenakte sowie im Rahmen des Aufnahmegesprächs erhoben. Anhand dieser Kontrollvariablen konnten die Patienten in Subgruppen unterteilt werden, um die Lebensqualität im Verlauf der Therapie zu vergleichen und eventuelle Einflussvariablen zu detektieren.

3.3 Auswertung der Ergebnisse

Es wurden Gruppen gebildet: „Ganzes Kollektiv“, „Maligne“, „Benigne“, „Glioblastom“ sowie „Meningeom“. Die einzelnen Messzeitpunkte wurden gegeneinander verglichen. Mittelwert, Median und Standardabweichung wurden berechnet.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten aus dem Fragebogen QLQ C30 sowie dem Zusatzmodul BN20 erfolgte mittels des Statistikprogrammes Statistica (STATISTICA Version 10, Hersteller: StatSoft, Tulsa Oklahoma, USA). Aufgrund des nicht normalverteilten Patientengutes erfolgten die Berechnungen mit dem Mann-Whitney-U-Test, einem nichtparametrischen Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den betrachteten Subgruppen. Wegen der geringen Patientenzahl und der multiplen Vergleiche wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ festgelegt, um zufällige signifikante Ergebnisse zu vermeiden.

Des Weiteren wurde die klinische Relevanz von Veränderungen einzelner Parameter der Lebensqualität in den beobachteten Gruppen über die Zeit betrachtet. Die Interpretation erfolgte analog zu den Veröffentlichungen von David Osoba (Osoba et al., 1998). Eine Abweichung der einzelnen Scores um 5-10 bedeutet hier eine geringe Veränderung, von 10-20 eine moderate und von über 20 eine starke. Eine starke Veränderung der Parameter bedeutet somit eine hohe klinische Relevanz.

4. Ergebnisse

4.1 Rücklaufquote

Die Befragungen der 30 Patienten zum Zeitpunkt t0 und t1 wurden in der Klinik für Strahlentherapie durchgeführt, hier sind Rücklaufquoten von 100 Prozent zu verzeichnen.

Zum Zeitpunkt t2 waren zwei Patienten (3,3%) verstorben, 22 der 28 verbliebenen Studienteilnehmer sendeten den Fragebogen zurück (78,57%). Zum Zeitpunkt t3 waren 3 Patienten verstorben (6,7%), 22 der verbliebenen 27 Patienten sendeten den Fragebogen zurück (81,48%). Zum Zeitpunkt t4 waren 8 Patienten verstorben (20%, 1 mal Astrozytom WHO Grad 3, 7 mal GBM), 14 der 22 verbliebenen Patienten sendeten die Fragebögen zurück (63,63 %).

Die Rücklaufquoten des ganzen Kollektivs sowie der Subgruppen können der folgenden Tabelle 5 entnommen werden. Die Prozentangaben ergeben sich aus dem Verhältnis zurückgesendeter Fragebögen zur Anzahl noch lebenden Patienten der Gruppe.

Tab. 5: Rücklauf der Fragebögen in den Subgruppen zu den Zeitpunkten t0 bis t4

	t0 (vor RT)	t1 (nach RT)	t2 (3 Monate)	t3 (6 Monate)	t4 (12 Monate)
ganzes Kollektiv (n=30)	100% (30/30)	100% (30/30)	78,6% (22/28)	81,5% (22/27)	63,6% (14/22)
benigne (n=16)	100% (16/16)	100% (16/16)	81,3% (13/16)	87,5% (14/16)	68,8% (11/16)
maligne (n=14)	100% (14/14)	100% (14/14)	75% (9/12)	72,7% (8/11)	50% (3/6)
Meningeom (n=11)	100% (11/11)	100% (11/11)	90,9% (10/11)	90,9% (10/11)	72,7% (8/11)
GBM (n=10)	100% (10/10)	100% (10/10)	78,8% (7/9)	62,5% (5/8)	66,7% (2/3)

RT (Radiotherapie)

Zu allen Zeitpunkten und in allen Subgruppen betrug die Rücklaufquote mindestens 50%. 5 Patienten nahmen nur an den Befragungen zu den Zeitpunkten t0 und t1 teil. Zwei Patienten meldeten sich nach Beendigung der Therapie nur zum Zeitpunkt t3. Zu allen Zeitpunkten war die Rücklaufquote in den Subgruppen „Meningeom“ sowie „Benigne“ höher als in den Subgruppen „GBM“ und „Maligne“. Bei 4 Patienten ergab

sich ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Sterbedatum und dem letzten zurückgesendeten Fragebogen. Bei einem Patienten mit GBM war zu eruieren, dass er sich bereits zum Zeitpunkt t2 im Wachkoma befand und zum Zeitpunkt t4 verstorben war.

Eine Anfrage bei den Einwohnermeldeämtern ergab, dass alle Patienten der Gruppen „Benigne“ und „Meningeom“ nach 12 Monaten am Leben waren und noch die gleiche Adresse hatten. Konkrete Gründe für den Abbruch der Studie einzelner Patienten sind nicht bekannt.

4.2 Betrachtung des ganzen Kollektivs

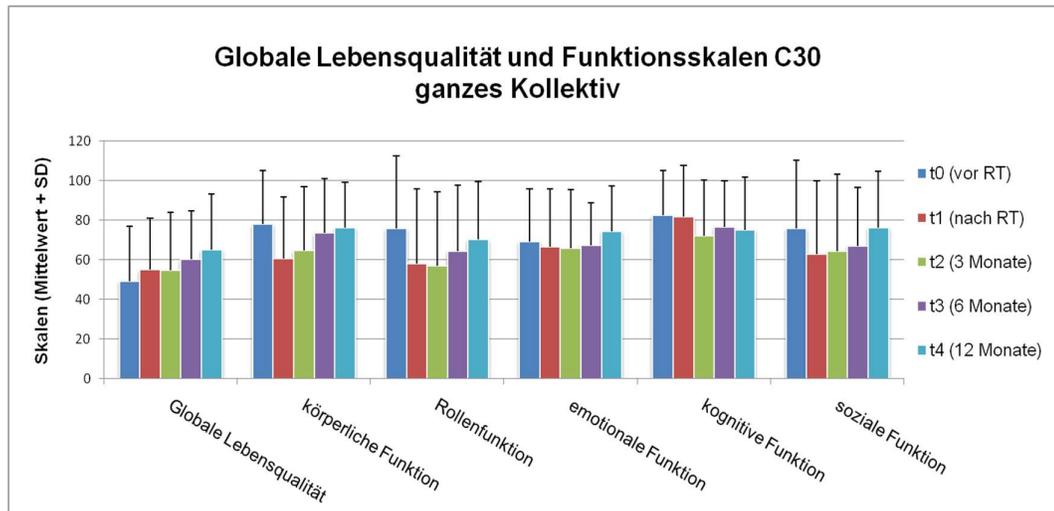


Abb. 1: Globale Lebensqualität und Funktionsskalen QLQ C30 aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 6: Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen QLQ C30 aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Globale Lebensqualität	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
t0	49 (± 28)	78 (± 27)	76 (± 37)	69 (± 27)	82 (± 23)	76 (± 35)
t1	55 (± 26)	60 (± 31)	58 (± 38)	66 (± 29)	82 (± 26)	63 (± 37)
t2	55 (± 29)	65 (± 32)	57 (± 37)	66 (± 30)	72 (± 28)	64 (± 39)
t3	60 (± 25)	74 (± 27)	64 (± 33)	67 (± 22)	77 (± 23)	67 (± 30)
t4	65 (± 28)	76 (± 23)	70 (± 29)	74 (± 23)	75 (± 27)	76 (± 28)

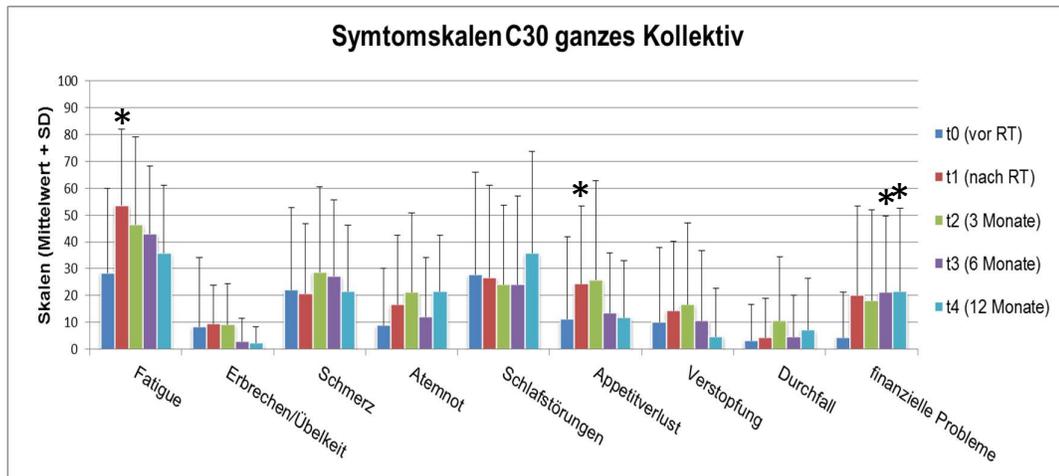


Abb. 2: Symptomskalen QLQ C30 aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 7: Werte der Symptomskalen (Teil 1) QLQ C30 aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Fatigue	Erbrechen/ Übelkeit	Schmerz	Atemnot	Schlafstörungen
t0	29 (± 31)	8 (± 26)	22 (± 30)	9 (± 21)	28 (± 38)
t1	54 (± 28) *	9 (± 14)	21 (± 26)	17 (± 26)	27 (± 34)
t2	46 (± 32)	9 (± 15)	29 (± 32)	21 (± 29)	24 (± 29)
t3	43 (± 25)	3 (± 8)	27 (± 28)	12 (± 22)	24 (± 33)
t4	36 (± 25)	2 (± 6)	21 (± 25)	21 (± 21)	36 (± 38)

Tab. 8: Werte der Symptomskalen (Teil 2) QLQ C30 aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Appetitverlust	Verstopfung	Durchfall	finanzielle Probleme
t0	11 (± 31)	10 (± 28)	3 (± 13)	4 (± 17)
t1	24 (± 29) *	14 (± 26)	4 (± 14)	20 (± 33)
t2	26 (± 37)	17 (± 30)	11 (± 24)	18 (± 34)
t3	14 (± 22)	11 (± 26)	5 (± 16)	21 (± 28) *
t4	12 (± 21)	5 (± 18)	7 (± 19)	21 (± 31) *

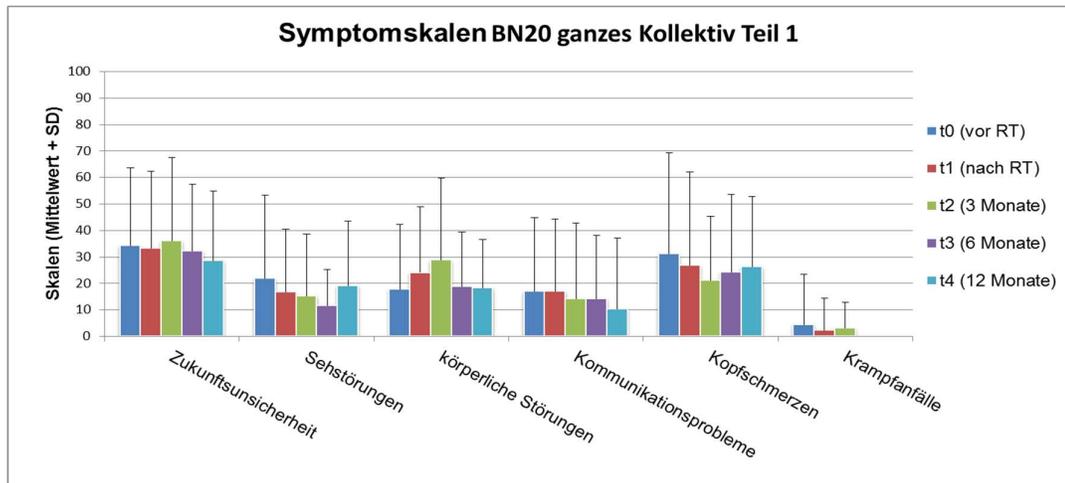


Abb. 3: Symptomskalen BN20 (Teil 1) aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 9: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 1) aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Zukunftsunsicherheit	Sehstörungen	körperliche Störungen	Kommunikationsprobleme	Kopfschmerzen	Krampfanfälle
t0	34 (± 29)	22 (± 31)	18 (± 25)	17 (± 28)	31 (± 38)	4 (± 19)
t1	33 (± 29)	17 (± 24)	24 (± 25)	17 (± 27)	27 (± 35)	2 (± 12)
t2	36 (± 31)	15 (± 23)	29 (± 31)	14 (± 29)	21 (± 24)	3 (± 10)
t3	32 (± 25)	12 (± 13)	19 (± 21)	14 (± 24)	24 (± 29)	0
t4	29 (± 26)	19 (± 24)	18 (± 18)	10 (± 27)	26 (± 27)	0

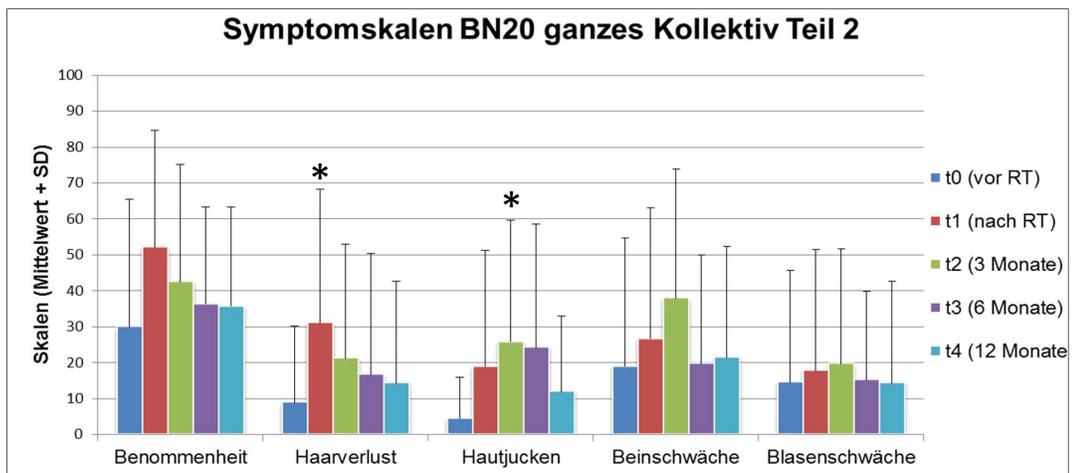


Abb. 4: Symptomskalen BN20 (Teil 2) aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 10: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 2) aller Patienten zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW \pm SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Benommenheit	Haarverlust	Hautjucken	Beinschwäche	Blasenschwäche
t0	30 (\pm 35)	9 (\pm 21)	4 (\pm 12)	19 (\pm 36)	14 (\pm 31)
t1	52 (\pm 32)	31 (\pm 37)*	19 (\pm 32)	27 (\pm 37)	18 (\pm 34)
t2	42 (\pm 33)	21 (\pm 32)	26 (\pm 34)*	38 (\pm 36)	20 (\pm 32)
t3	36 (\pm 27)	17 (\pm 34)	24 (\pm 34)	20 (\pm 30)	15 (\pm 25)
t4	36 (\pm 28)	14 (\pm 28)	12 (\pm 21)	21 (\pm 31)	14 (\pm 28)

4.2.1 Vergleich t0 zu t1

Beim Vergleich der einzelnen Parameter der Lebensqualität aller Studienteilnehmer vor und direkt nach der Strahlentherapie konnten sowohl signifikante Unterschiede als auch klinisch relevante Veränderungen nachgewiesen werden.

Ein statistisch signifikanter Anstieg konnte für die Unterpunkte Fatigue ($p=0,002$), Appetitverlust ($p=0,008$) sowie Haarverlust ($p=0,006$) nachgewiesen werden.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: nicht nachweisbar

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: körperliche Funktion ($t_0=78$, $t_1=60$), Rollenfunktion ($t_0=76$, $t_1=58$), soziale Funktion ($t_0=76$, $t_1=63$), Appetitverlust ($t_0=11$, $t_1=24$), finanzielle Probleme ($t_0=4$, $t_1=20$) sowie Hautjucken ($t_0=4$, $t_1=19$)

Starke Verschlechterung: Fatigue ($t_0=29$, $t_1=54$), Benommenheit ($t_0=30$, $t_1=52$) und Haarverlust ($t_0=9$, $t_1=31$)

4.2.2 Vergleich t0 zu t2

Drei Monate nach erfolgter Bestrahlung gab es im Vergleich zum Therapiebeginn folgende Unterschiede: Eine statistisch signifikante Verschlechterung zeigte sich nur bei dem Symptom Hautjucken ($p=0,006$).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Kopfschmerzen ($t_0 = 31$, $t_2 = 21$)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: körperlichen Funktion (t0=78, t2=65), Rollenfunktion (t0=76, t2=57), kognitive Funktion (t0=82, t2=72), soziale Funktion (t0=76, t2=64), Fatigue (t0=29, t2=46), Atemnot (t0=9, t2=21), Appetitverlust (t0=11, t2=26), finanzielle Probleme (t0=4, t2=18), körperliche Störungen (t0=18, t2=29), Benommenheit (t0=30, t2=42), Haarverlust (t0=9, t2=21) und Beinschwäche (t0=19, t2=38)
Starke Verschlechterung: Hautjucken (t0=4, t2=26)

4.2.3 Vergleich t0 zu t3

Sechs Monate nach erfolgter Bestrahlung zeigten sich im Vergleich zum Therapiebeginn signifikant mehr finanzielle Probleme (p=0,002).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=49, t3=60), Sehstörungen (t0=22, t3=12)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Rollenfunktion (t0=76, t3=64), Fatigue (t0=29, t3=43), finanzielle Probleme (t0=4, t3=21)

Starke Verschlechterung: Hautjucken (t0=4, t3=24).

4.2.4 Vergleich t0 zu t4

Ein Jahr nach erfolgter Bestrahlung waren weiterhin die finanziellen Probleme statistisch signifikant schlechter im Vergleich zum Therapiebeginn (p=0,007).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=49, t4=65)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Atemnot (t0=9, t4=21), finanzielle Probleme (t0=4, t4=21)

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar

4.3 Betrachtung der Gruppe „Maligne“

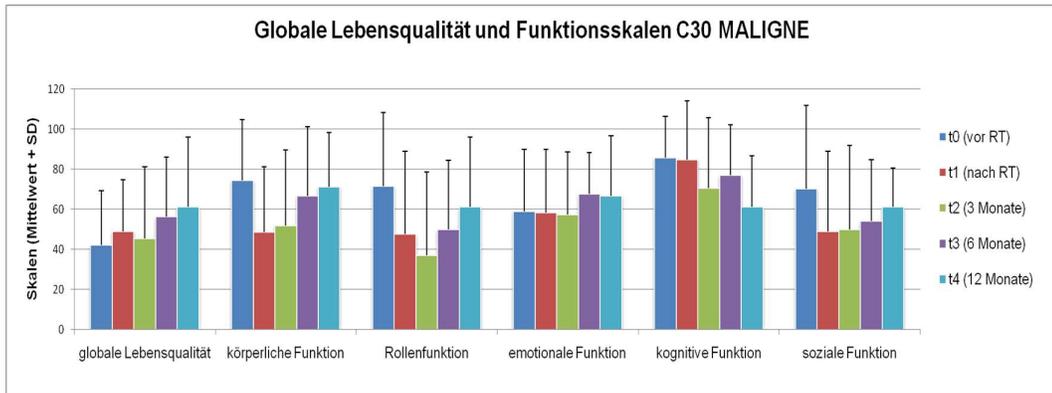


Abb. 5: Globale Lebensqualität und Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 11: Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	globale Lebensqualität	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
t0	42 (± 27)	74 (± 30)	71 (± 37)	59 (± 31)	86 (± 21)	70 (± 41)
t1	49 (± 26)	49 (± 33)	48 (± 41)	58 (± 31)	85 (± 30)	49 (± 10)
t2	45 (± 36)	52 (± 38)	37 (± 41)	57 (± 31)	70 (± 35)	50 (± 42)
t3	56 (± 30)	67 (± 35)	50 (± 35)	68 (± 21)	77 (± 25)	54 (± 31)
t4	61 (± 35)	71 (± 27)	61 (± 35)	67 (± 30)	61 (± 25)	61 (± 19)

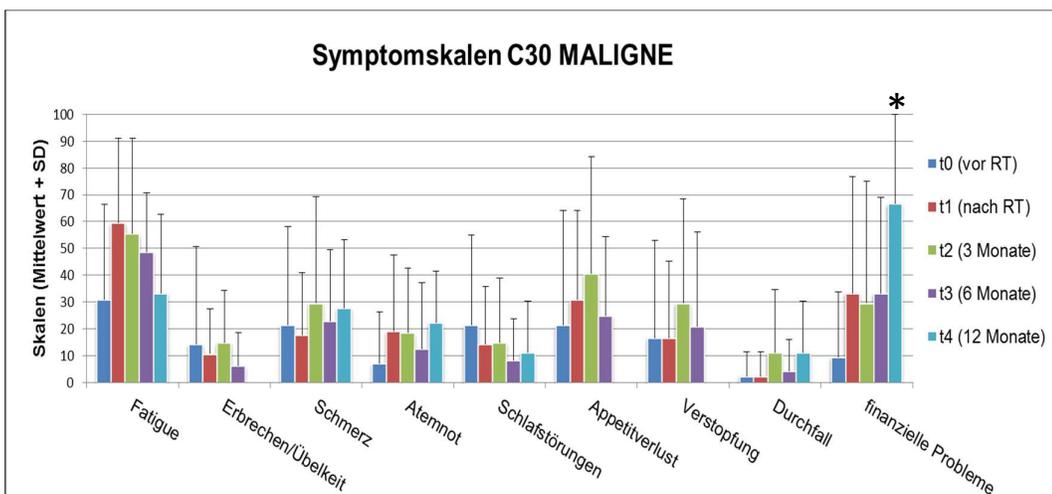


Abb. 6: Symptomskalen QLQ C30 der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 12: Werte der Symptomskalen (Teil 1) QLQ C30 der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Fatigue	Erbrechen/ Übelkeit	Schmerz	Atemnot	Schlafstörungen
t0	31 (± 35)	14 (± 36)	21 (± 37)	7 (± 19)	21 (± 34)
t1	60 (± 32)	11 (± 17)	18 (± 23)	19 (± 28)	14 (± 22)
t2	56 (± 36)	15 (± 19)	30 (± 40)	19 (± 24)	15 (± 24)
t3	49 (± 22)	6 (± 12)	23 (± 27)	13 (± 25)	8 (± 15)
t4	33 (± 29)	0	28 (± 25)	22 (± 19)	11 (± 19)

Tab. 13: Werte der Symptomskalen (Teil 2) QLQ C30 der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Appetitverlust	Verstopfung	Durchfall	finanzielle Probleme
t0	21 (± 43)	17 (± 36)	2 (± 9)	10 (± 24)
t1	31 (± 33)	17 (± 28)	2 (± 9)	33 (± 43)
t2	41 (± 43)	30 (± 39)	11 (± 24)	30 (± 45)
t3	25 (± 30)	21 (± 35)	4 (± 12)	33 (± 36)
t4	0	0	11 (± 19)	67 (± 33) *

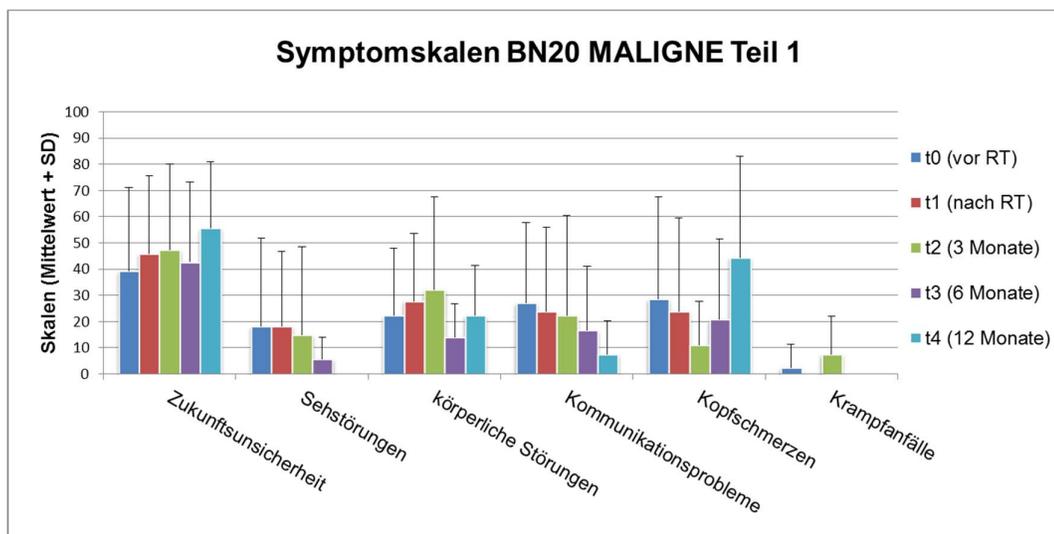


Abb. 7: Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

Tab. 14: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Zukunftsun- sicherheit	Sehstö- rungen	körperliche Störungen	Kommunika- tionsprobleme	Kopf- schmerzen	Krampf- anfälle
t0	39 (± 32)	18 (± 33)	22 (± 26)	27 (± 31)	29 (± 39)	2 (± 9)
t1	46 (± 30)	18 (± 28)	28 (± 26)	24 (± 32)	24 (± 36)	0
t2	47 (± 33)	15 (± 34)	32 (± 35)	22 (± 38)	11 (± 17)	7 (± 15)
t3	43 (± 30)	6 (± 8)	14 (± 13)	17 (± 24)	21 (± 31)	0
t4	56 (± 25)	0	22 (± 19)	7 (± 13)	44 (± 38)	0

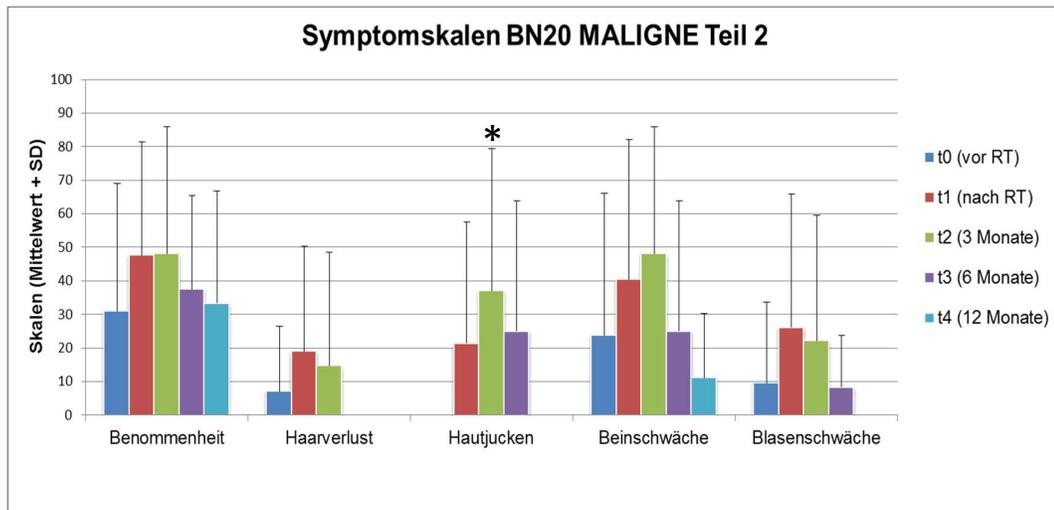


Abb. 8: Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 15: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Maligne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Benommenheit	Haarverlust	Hautjucken	Beinschwäche	Blasenschwäche
t0	31 (± 38)	7 (± 19)	0	24 (± 42)	10 (± 24)
t1	48 (± 34)	19 (± 31)	21 (± 36)	40 (± 42)	26 (± 40)
t2	48 (± 38)	15 (± 34)	37 (± 42)*	48 (± 38)	22 (± 37)
t3	38 (± 28)	0	25 (± 39)	25 (± 39)	8 (± 15)
t4	33 (± 33)	0	0	11 (± 19)	0

4.3.1 Vergleich t0 zu t1

Bei der Betrachtung der Patienten der Subgruppe „Maligne“ konnten vor und nach der Bestrahlung keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: nicht nachweisbar

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Atemnot (t0=7, t1=19), Appetitverlust (t0=21, t1=31), Benommenheit (t0=31, t1=48), Haarverlust (t0=7, t1=19), Beinschwäche (t0=24, t1=40), Blasenschwäche (t0=10, t1=26).

Starke Verschlechterung: körperliche Funktion (t0=74, t1=49), Rollenfunktion (t0=71, t1=48), soziale Funktion (t0=70, t1=49), Fatigue (t0=31, t1=60), finanzielle Probleme (t0=10, t1=33), Hautjucken (t0=0, t1=21).

4.3.2 Vergleich t0 zu t2

Drei Monate nach Bestrahlung hatte sich das Symptom Hautjucken signifikant verstärkt im Vergleich zum Therapiebeginn ($p=0,003$).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Kopfschmerzen (t0=29, t2=11)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: kognitive Funktion (t0=86, t2=70), Atemnot (t0=7, t2=19), Verstopfung (t0=17, t2=30), körperliche Störungen (t0=22, t2=32), Benommenheit (t0=31, t2=48), Blasenschwäche (t0=10, t2=22).

Starke Verschlechterung: körperliche Funktion (t0=74, t2=52), Rollenfunktion (t0=71, t2=37), soziale Funktion (t0=70, t2=50), Fatigue (t0=31, t2=56), Appetitverlust (t0=21, t2=41), finanzielle Probleme (t0=10, t2=30), Hautjucken (t0=0, t2=37), Beinschwäche (t0=24, t2=48).

4.3.3 Vergleich t0 zu t3

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen in der Gruppe „Maligne“ ein halbes Jahr nach der Bestrahlung.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=42, t3=56), Schlafstörungen (t0=21, t3=8), Sehstörungen (t0=18, t3=6), Kommunikationsprobleme (t0=27, t3=17)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: soziale Funktion (t0=70, t3=54), Fatigue (t0=31, t3=49).

Starke Verschlechterung: Rollenfunktion (t0=71, t3=50), Hautjucken (t0=0, t3=25), finanzielle Problemen (t0=10, t3=33).

4.3.4 Vergleich t0 zu t4

Ein Jahr nach der Strahlentherapie zeigten sich in der Subgruppe „Maligne“ signifikant mehr finanzielle Probleme als zu Beginn der Therapie (p=0,006).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Globale Lebensqualität (t0=42, t4=61), Erbrechen/Übelkeit (t0=14, t4=0), Schlafstörungen (t0=21, t4=11), Verstopfung (t0=17, t4=0), Sehstörungen (t0=18, t4=0), Beinschwäche (t0=24, t4=11), Blasenschwäche (t0=10, t4=0).

Starke Verbesserung: Appetitverlust (t0=21, t4=0), kommunikative Probleme (t0=27, t4=7).

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Rollenfunktion (t0=71, t4=61), Atemnot (t0=7, t4=22), Zukunftsunsicherheit (t0=39, t4=56), Kopfschmerzen (t0=29, t4=44).

Starke Verschlechterung: kognitive Funktion (t0=86, t4=61), finanziellen Probleme (t0=10, t4=67).

4.4 Betrachtung der Gruppe „Benigne“

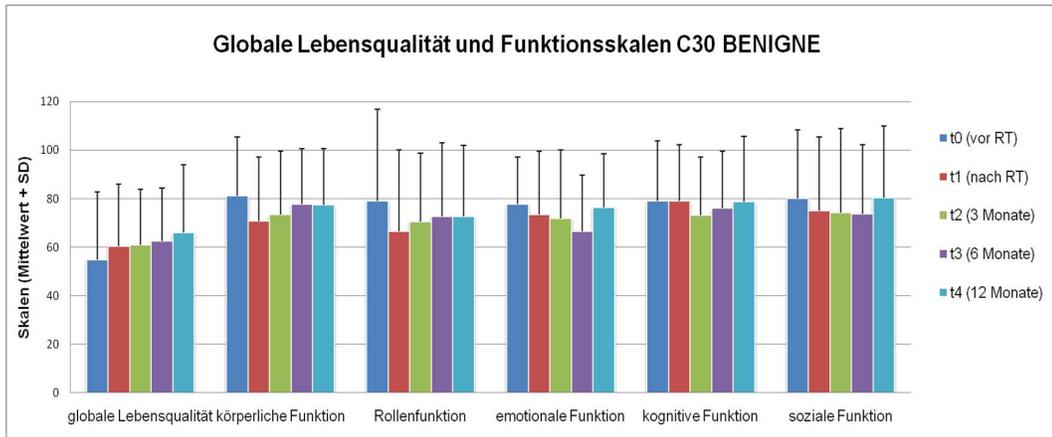


Abb. 9: Globale Lebensqualität und Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 16: Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	globale Lebensqualität	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
t0	55 (± 28)	81 (± 24)	79 (± 38)	78 (± 20)	79 (± 25)	80 (± 28)
t1	60 (± 26)	71 (± 26)	67 (± 33)	73 (± 26)	79 (± 23)	75 (± 30)
t2	61 (± 23)	73 (± 26)	71 (± 28)	72 (± 28)	73 (± 24)	74 (± 34)
t3	63 (± 22)	78 (± 23)	73 (± 30)	67 (± 23)	76 (± 23)	74 (± 28)
t4	66 (± 28)	78 (± 23)	73 (± 29)	77 (± 22)	79 (± 27)	80 (± 30)

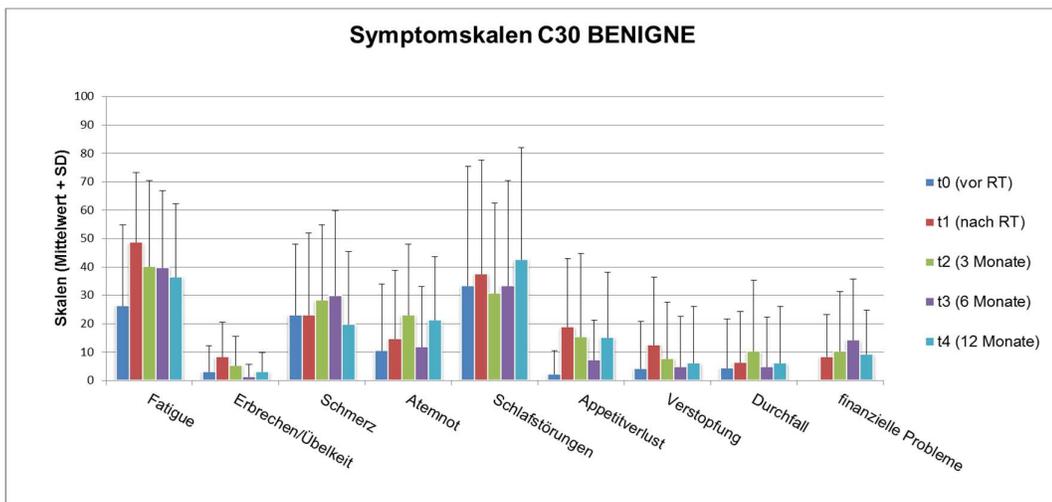


Abb. 10: Symptomskalen QLQ C30 der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 17: Werte der Symptomskalen (Teil 1) QLQ C30 der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Fatigue	Erbrechen/ Übelkeit	Schmerz	Atemnot	Schlafstörungen
t0	26 (± 28)	3 (± 9)	23 (± 25)	10 (± 23)	33 (± 42)
t1	49 (± 25)	8 (± 12)	23 (± 29)	15 (± 24)	38 (± 10)
t2	40 (± 30)	5 (± 11)	28 (± 27)	23 (± 25)	31 (± 32)
t3	40 (± 27)	1 (± 4)	30 (± 30)	12 (± 21)	33 (± 37)
t4	36 (± 26)	3 (± 7)	20 (± 26)	21 (± 22)	42 (± 40)

Tab. 18: Werte der Symptomskalen (Teil 2) QLQ C30 der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Appetitverlust	Verstopfung	Durchfall	finanzielle Probleme
t0	2 (± 8)	4 (± 17)	4 (± 17)	0
t1	19 (± 24)	13 (± 24)	6 (± 18)	8 (± 15)
t2	15 (± 29)	8 (± 20)	10 (± 25)	10 (± 21)
t3	7 (± 14)	5 (± 18)	5 (± 18)	14 (± 22)
t4	15 (± 23)	6 (± 20)	6 (± 20)	9 (± 16)

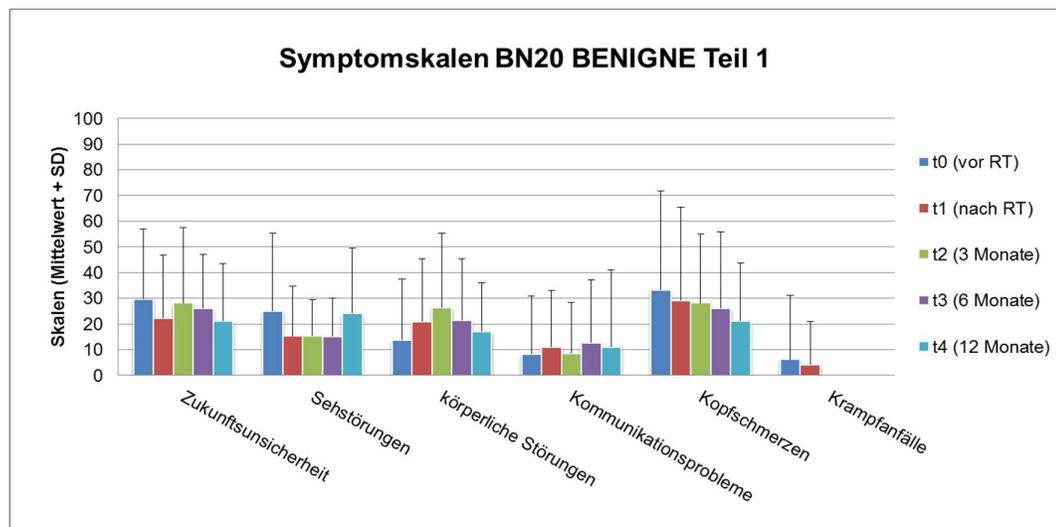


Abb. 11: Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

Tab. 19: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Zukunftsunsicherheit	Sehstörungen	körperliche Störungen	Kommunikationsprobleme	Kopfschmerzen	Krampfanfälle
t0	30 (± 27)	25 (± 30)	14 (± 23)	8 (± 22)	33 (± 38)	6 (± 25)
t1	22 (± 24)	15 (± 19)	21 (± 25)	11 (± 22)	29 (± 36)	4 (± 17)
t2	28 (± 29)	15 (± 14)	26 (± 29)	9 (± 20)	28 (± 27)	0
t3	26 (± 21)	15 (± 15)	21 (± 24)	13 (± 25)	26 (± 30)	0
t4	21 (± 22)	24 (± 25)	17 (± 19)	11 (± 30)	21 (± 22)	0

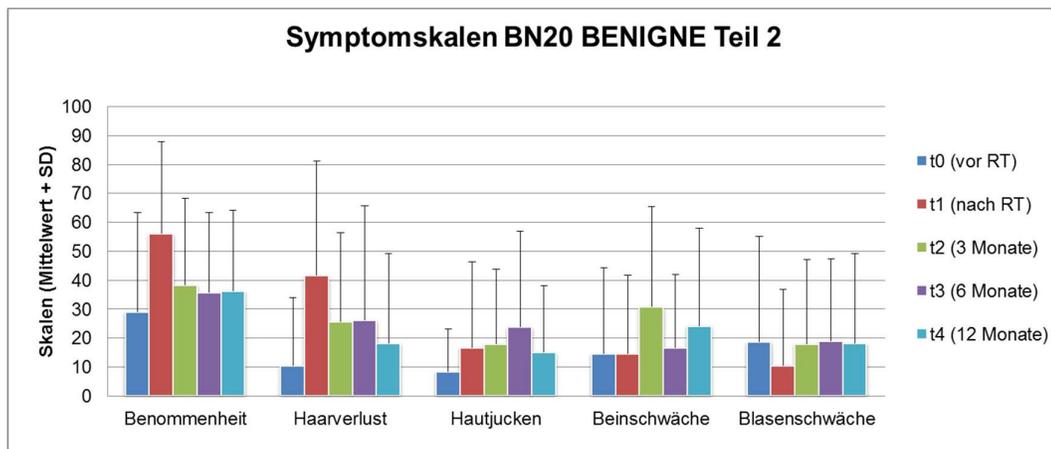


Abb. 12: Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

Tab. 20: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Benigne“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Benommenheit	Haarverlust	Hautjucken	Beinschwäche	Blasenschwäche
t0	29 (± 34)	10 (±23)	8 (± 15)	15 (± 30)	19 (± 36)
t1	56 (± 32)	42 (± 39)	17 (± 30)	15 (± 27)	10 (± 26)
t2	38 (± 30)	26 (± 31)	18 (± 26)	31 (± 35)	18 (± 29)
t3	36 (± 28)	26 (± 40)	24 (± 33)	17 (± 25)	19 (± 28)
t4	36 (± 28)	18 (± 31)	15 (± 23)	24 (± 34)	18 (± 31)

4.4.1 Vergleich t0 zu t1

Bei der Betrachtung der Gruppe „Benigne“ konnten vor und nach Bestrahlung keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Sehstörungen (t0=25, t1=15).

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: körperliche Funktion (t0=81, t1=71), Rollenfunktion (t0=79, t1=67), Appetitverlust (t0=2, t1=19).

Starke Verschlechterung: Fatigue (t0=26, t1=49), Benommenheit (t0=29, t1=56), Haarverlust (t0=10, t1=42).

4.4.2 Vergleich t0 zu t2

Auch drei Monate nach Bestrahlung gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Sehstörungen (t0=25, t2=15)

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Fatigue (t0=26, t2=40), Atemnot (t0=10, t2=23), Appetitverlust (t0=2, t2=15), finanzielle Probleme (t0=0, t2=10), körperliche Störungen (t0=14, t2=26), Haarverlust (t0=10, t2=26), Hautjucken (t0=8, t2=18), Beinschwäche (t0=15, t2=31)

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar

4.4.3 Vergleich t0 zu t3

Nach sechs Monaten gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Sehstörungen (t0=25, t4=15).

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: emotionale Funktion (t0=78, t3=67), Fatigue (t0=26, t3=67), finanzielle Probleme (t0=0, t3=14), Haarverlust (t0=10, t3=26), Hautjucken (t0=8, t3=24).

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar.

4.4.4 Vergleich t0 zu t4

Ein Jahr nach Bestrahlung gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=55, t4=66).

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Fatigue (t0=26, t4=36), Atemnot (t0=10, t4=21), Appetitverlust (t0=2, t4=15).

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar.

4.5 Betrachtung der Gruppe „Glioblastom“

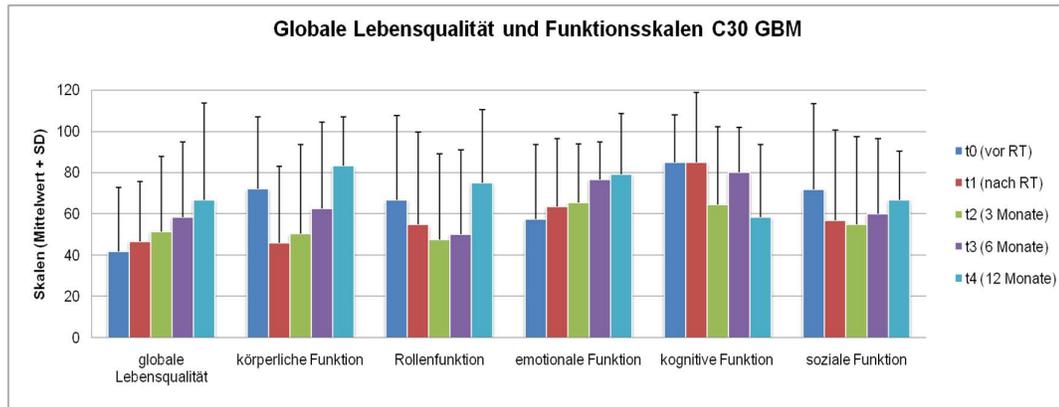


Abb. 13: Globale Lebensqualität und Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 21: Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	globale Lebensqualität	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
t0	42 (± 31)	72 (± 35)	67 (± 41)	58 (± 36)	85 (± 23)	72 (± 42)
t1	47 (± 29)	46 (± 37)	55 (± 44)	63 (± 33)	85 (± 34)	57 (± 44)
t2	51 (± 36)	50 (± 43)	48 (± 41)	65 (± 28)	64 (± 38)	55 (± 43)
t3	58 (± 36)	63 (± 42)	50 (± 41)	77 (± 18)	80 (± 22)	60 (± 37)
t4	67 (± 47)	83 (± 24)	75 (± 35)	79 (± 29)	58 (± 35)	67 (± 24)

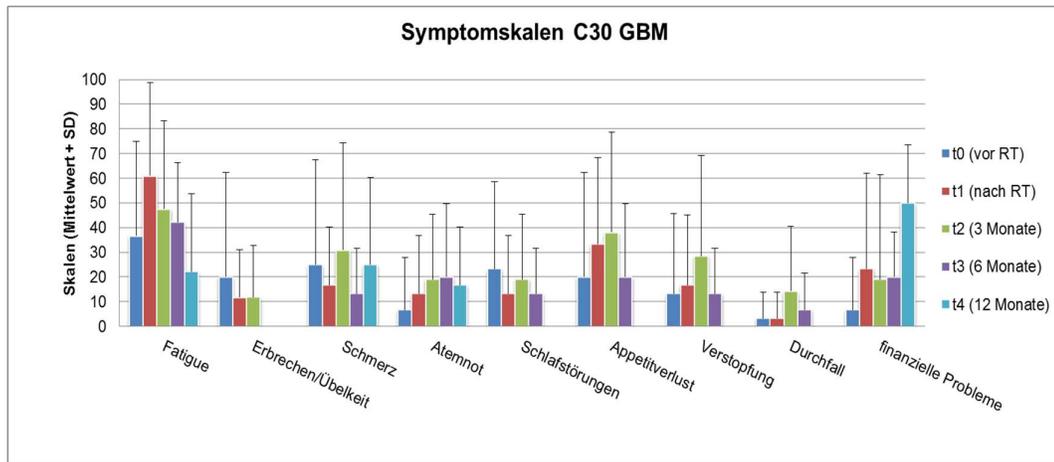


Abb. 14: Symptomskalen QLQ C30 der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 22: Werte der Symptomskalen (Teil 1) QLQ C30 der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Fatigue	Erbrechen/ Übelkeit	Schmerz	Atemnot	Schlafstörungen
t0	37 (± 38)	20 (± 42)	25 (± 42)	7 (± 21))	23 (± 35)
t1	61 (± 37)	12 (± 19)	17 (± 24)	13 (± 23)	13 (± 23)
t2	48 (± 36)	12 (± 21)	31 (± 43)	19 (± 26)	19 (± 26)
t3	42 (± 24)	0	13 (± 18)	20 (± 30)	13 (± 18)
t4	22 (± 31)	0	25 (± 35)	17 (± 24)	0

Tab. 23: Werte der Symptomskalen (Teil 2) QLQ C30 der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Appetitverlust	Verstopfung	Durchfall	finanzielle Probleme
t0	20 (± 42)	13 (± 32)	3 (± 11)	7 (± 21)
t1	33 (± 35)	17 (28)	3 (± 11)	23 (± 39)
t2	38 (± 40)	29 (± 40)	14 (± 26)	19 (± 42)
t3	20 (± 30)	13 (± 18)	7 (± 15)	20 (± 18)
t4	0	0	0	50 (± 24)

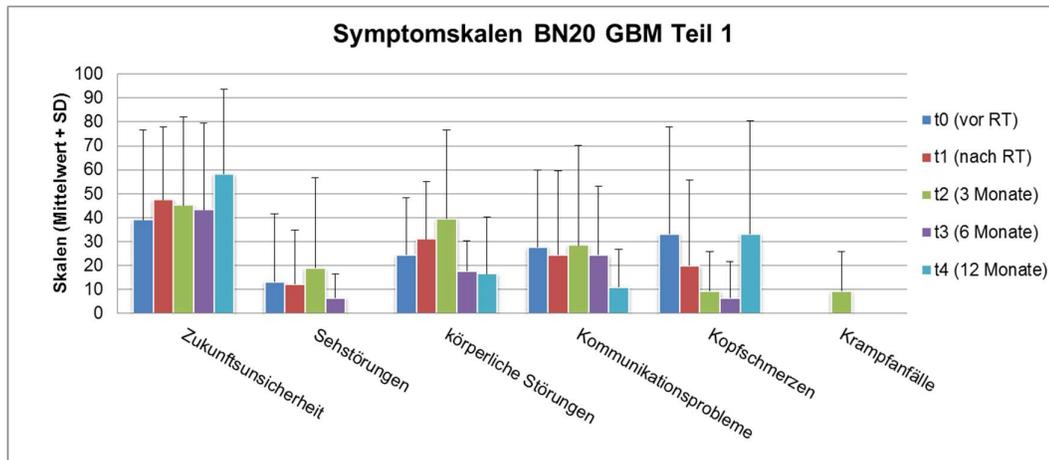


Abb. 15: Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 24: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Zukunftsunsicherheit	Sehstörungen	körperliche Störungen	Kommunikationsprobleme	Kopfschmerzen	Krampfanfälle
t0	39 (± 37)	13 (± 28)	24 (± 24)	28 (± 32)	33 (± 44)	0
t1	48 (± 30)	12 (± 22)	31 (± 24)	24 (± 35)	20 (± 36)	0
t2	45 (± 37)	19 (± 38)	40 (± 37)	29 (± 42)	10 (± 16)	10 (± 16)
t3	43 (± 36)	7 (± 10)	18 (± 13)	24 (± 29)	7 (± 15)	0
t4	58 (± 35)	0	17 (± 24)	11 (± 16)	33 (± 47)	0

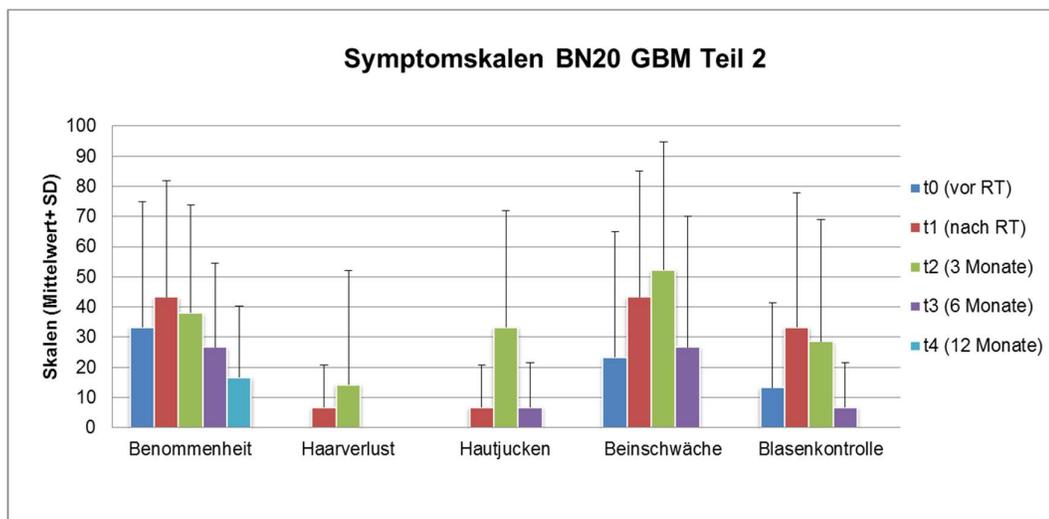


Abb. 16: Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 25: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „GBM“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	Benommenheit	Haarverlust	Hautjucken	Beinschwäche	Blasenkontrolle
t0	33 (± 42)	0	0	23 (± 42)	13 (± 28)
t1	43 (± 39)	7 (± 14)	7 (± 14)	43 (± 42)	33 (± 44)
t2	38 (± 36)	14 (± 38)	33 (± 38)	52 (± 42)	29 (± 40)
t3	27 (± 28)	0	7 (± 15)	27 (± 43)	7 (± 15)
t4	17 (± 24)	0	0	0	0

4.5.1 Vergleich t0 zu t1

In der Subgruppe „Glioblastom“ ließen sich vor und nach der Bestrahlung keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Schlaflosigkeit (t0=23, t1=13), Kopfschmerzen (t0=33, t1=20).

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Appetitverlust (t0=20, t1=33), finanzielle Problemen (t0=7, t1=23), Benommenheit (t0=33, t1=43), Rollenfunktion (t0=67, t1=55), soziale Funktion (t0=72, t1=57).

Starke Verschlechterung: Fatigue (t0=37, t1=61), Beinschwäche (t0=23, t1=43), Blasen Schwäche (t0=13, t1=33), körperliche Funktion (t0=72, t1=46).

4.5.2 Vergleich t0 zu t2

Nach drei Monaten zeigten sich in der Gruppe „Glioblastom“ keine signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: nicht nachweisbar.

Starke Verbesserung: Kopfschmerzen (t0=33, t2=10).

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Fatigue (t0=37, t2=48), Atemnot (t0=7, t2=19), Appetitverlust (t0=20, t2=38), Verstopfung (t0=13, t2=29), Durchfall (t0=3, t2=14), finanzielle Probleme (t0=7, t2=19), körperliche Störungen (t0=24, t2=40), Krampfanfälle (t0=0,

t2=10), Haarverlust (t0=0, t2=14), Blasenschwäche (t0=13, t2=29), Rollenfunktion (t0=67, t2=48), soziale Funktion (t0=72, t2=55).

Starke Verschlechterung: Hautjucken (t0=0, t2=33), Beinschwäche (t0=23, t2=52), körperliche Funktion (t0=72, t2=50), kognitive Funktion (t0=85, t2=64).

4.5.3 Vergleich t0 zu t3

Auch nach sechs Monaten gab es keine signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: emotionalen Funktion (t0=58, t3=77), globale Lebensqualität (t0=42, t3=58), Schmerzen (t0=25, t3=13), Schlafstörungen (t0=23, t3=13).

Starke Verbesserung: Erbrechen/Übelkeit (t0=20, t3=0), Kopfschmerzen (t0=33, t3=7).

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Atemnot (t0=7, t3=20), finanzielle Probleme (t0=7, t3=20), Rollenfunktion (t0=67, t3=50), soziale Funktion (t0=72, t3=60)

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar.

Vergleich t0 zu t4

Ein Jahr nach Bestrahlung gab es weiterhin keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: Fatigue (t0=37, t4=22), Verstopfung (t0=13, t4=0), Sehstörungen (t0=13, t4=0), Kommunikationsprobleme (t0=28, t4=11), Benommenheit (t0=33, t4=17), Blasenkontrolle (t0=13, t4=0), körperliche Funktion (t0=72, t4=83).

Starke Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=42, t4=67), Erbrechen/Übelkeit (t0=20, t4=0), Schlafstörungen (t0=23, t4=0), Appetitverlust (t0=20, t4=0), Beinschwäche (t0=23, t4=0), emotionale Funktion (t0=58, t4=79).

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Atemnot (t0=7, t4=17), Zukunftsunsicherheit (t0=39, t4=58).

Starke Verschlechterung: finanzielle Probleme (t0=7, t4=50), kognitive Funktion (t0=85, t4=58).

4.6 Betrachtung der Gruppe „Meningeom“

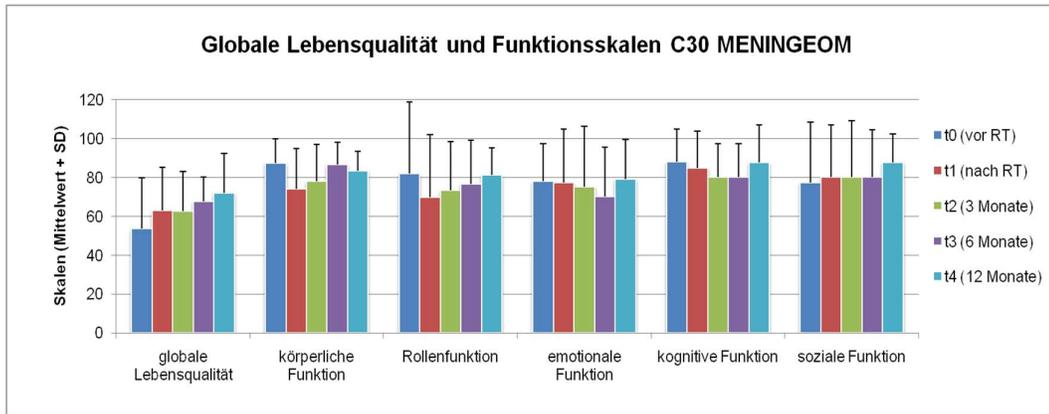


Abb. 17: Globale Lebensqualität und Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 26: Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen QLQ C30 der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

	globale Lebensqualität	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
t0	54 (± 26)	87 (± 12)	82 (± 37)	78 (± 19)	88 (± 17)	77 (± 31)
t1	63 (± 22)	74 (± 21)	70 (± 32)	77 (± 28)	85 (± 19)	80 (± 27)
t2	63 (± 21)	78 (± 19)	73 (± 25)	75 (± 31)	80 (± 17)	80 (± 29)
t3	68 (± 13)	87 (± 11)	77 (± 22)	70 (± 26)	80 (± 17)	80 (± 25)
t4	72 (± 20)	83 (± 10)	81 (± 14)	79 (± 20)	88 (± 19)	88 (± 15)

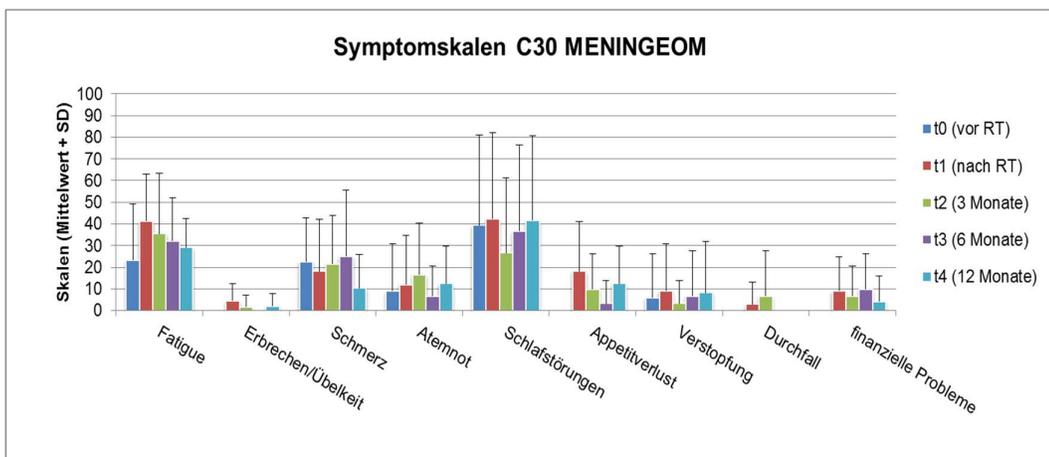


Abb. 18: Symptomskalen QLQ C30 der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, $p < 0,01$

Tab. 27: Werte der Symptomskalen (Teil 1) QLQ C30 der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Fatigue	Erbrechen/ Übelkeit	Schmerz	Atemnot	Schlafstörungen
t0	23 (± 26)	0	23 (± 20)	9 (± 22)	39 (± 42)
t1	41 (± 22)	5 (± 8)	18 (± 24)	12 (± 22)	42 (± 40)
t2	36 (± 28)	2 (± 5)	22 (± 22)	17 (± 24)	27 (± 34)
t3	32 (± 20)	0	25 (± 31)	7 (± 14)	37 (± 40)
t4	29 (± 13)	2 (± 6)	10 (± 15)	13 (± 17)	42 (± 39)

Tab. 28: Werte der Symptomskalen (Teil 2) QLQ C30 der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Appetitverlust	Verstopfung	Durchfall	finanzielle Probleme
t0	0	6 (± 20)	0	0
t1	18 (± 23)	9 (± 22)	3 (± 10)	9 (± 16)
t2	10 (± 16)	3 (± 11)	7 (± 21)	7 (± 14)
t3	3 (± 11)	7 (± 21)	0	10 (± 16)
t4	13 (± 17)	8 (± 14)	0	4 (± 12)

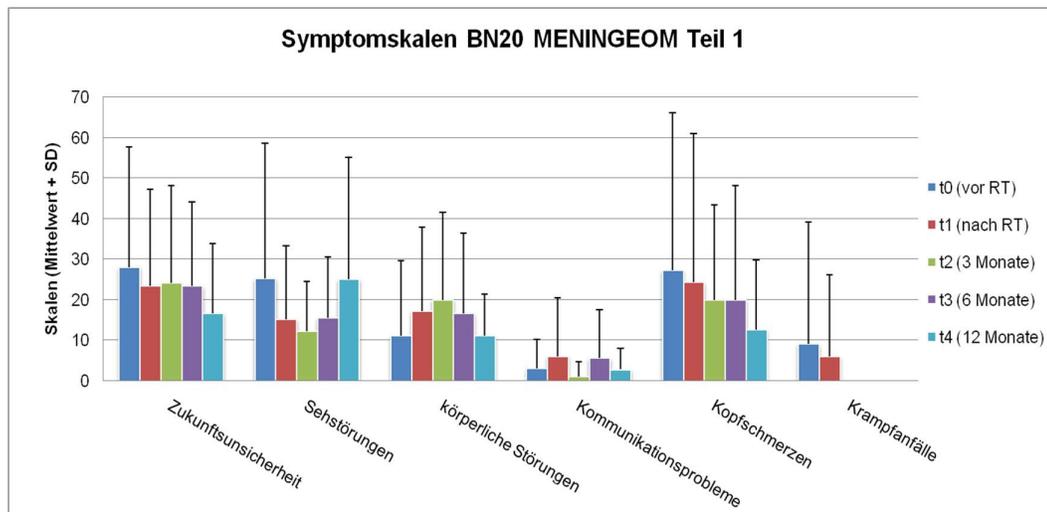


Abb. 19: Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

Tab. 29: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 1) der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Zukunftsunsicherheit	Sehstörungen	körperliche Störungen	Kommunikationsprobleme	Kopfschmerzen	Krampfanfälle
t0	28(± 30)	25 (± 33)	11 (± 19)	3 (± 7)	27 (± 39)	9 (± 30)
t1	23 (± 24)	15 (± 18)	17 (± 21)	6 (± 14)	24 (± 37)	6 (± 20)
t2	24 (± 24)	12 (± 12)	20 (± 21)	1 (± 4)	20 (± 23)	0
t3	23 (± 21)	16 (± 15)	17 (± 20)	6 (± 12)	20 (± 28)	0
t4	17 (± 17)	25 (± 30)	11 (± 10)	3 (± 5)	13 (± 17)	0

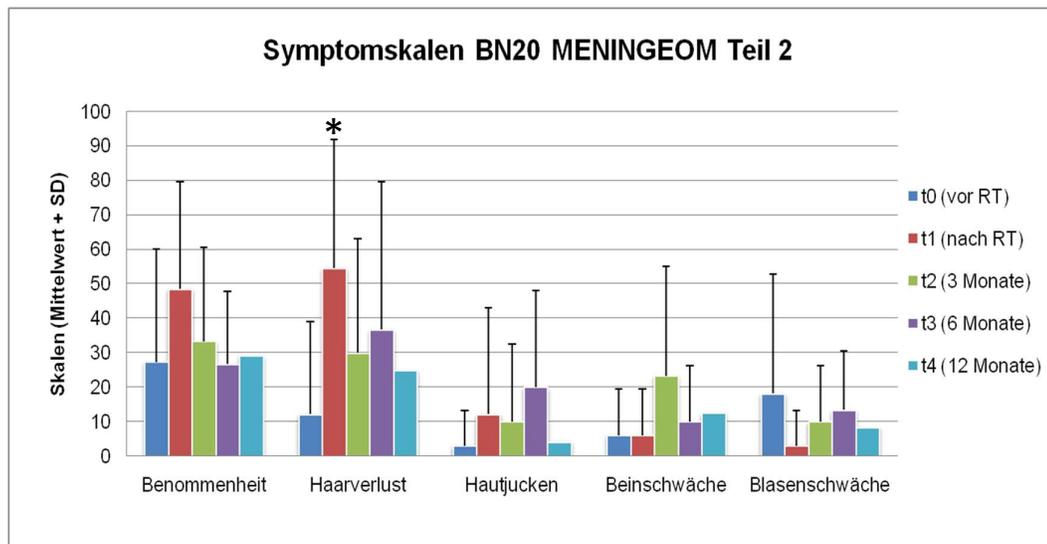


Abb. 20: Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW + SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

Tab. 30: Werte der Symptomskalen BN20 (Teil 2) der Gruppe „Meningeom“ zu den Zeitpunkten t0 bis t4 (MW ± SD); Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome; * signifikanter Unterschied, p < 0,01

	Benommenheit	Haarverlust	Hautjucken	Beinschwäche	Blasenschwäche
t0	27 (± 33)	12 (± 27)	3 (± 10)	6 (± 13)	18 (± 35)
t1	48 (± 31)	55 (± 37)*	12 (± 31)	6 (± 13)	3 (± 10)
t2	33 (± 27)	30 (± 33)	10 (± 22)	23 (± 32)	10 (± 16)
t3	27 (± 21)	37 (± 43)	20 (± 28)	10 (± 16)	13 (± 17)
t4	29 (± 21)	25 (± 35)	4 (± 12)	13 (± 17)	8 (± 15)

4.6.1 Vergleich t0 zu t1

Bei der Betrachtung der Subgruppe „Meningeom“ zeigte sich nach der Bestrahlung im Vergleich zum Zeitpunkt t0 statistisch signifikant verstärkter Haarverlust ($p=0,007$).

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:
Moderate Verbesserung: Sehstörungen ($t_0=25$, $t_1=15$), Blasenschwäche ($t_0=18$, $t_1=3$).
Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: körperliche Funktion ($t_0=87$, $t_1=74$), Rollenfunktion ($t_0=82$, $t_1=70$), Fatigue ($t_0=23$, $t_1=41$), Appetitverlust ($t_0=0$, $t_1=18$).
Starke Verschlechterung: Benommenheit ($t_0=27$, $t_1=48$), Haarverlust ($t_0=12$, $t_1=55$).

4.6.2 Vergleich t0 zu t2

Drei Monate nach Bestrahlung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:
Moderate Verbesserung: Schlaflosigkeit ($t_0=39$, $t_2=27$), Sehstörungen ($t_0=25$, $t_2=12$).
Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Fatigue ($t_0=23$, $t_2=36$), Appetitverlust ($t_0=0$, $t_2=10$), Haarverlust ($t_0=12$, $t_2=30$), Beinschwäche ($t_0=6$, $t_2=23$)
Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar.

4.6.3 Vergleich t0 zu t3

Auch nach sechs Monaten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:
Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität ($t_0=54$, $t_3=68$).
Starke Verbesserung: nicht nachweisbar

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: finanzielle Probleme ($t_0=0$, $t_3=10$), Hautjucken ($t_0=3$, $t_3=20$).
Starke Verschlechterung: Haarverlust ($t_0=12$, $t_3=37$).

4.6.4 Vergleich t0 zu t4

Ein Jahr nach Bestrahlung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gruppe „Meningeom“.

Folgende Verbesserungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verbesserung: globale Lebensqualität (t0=54, t4=72), soziale Funktion (t0=77, t4=88), Schmerz (t0=23, t4=10), Zukunftsunsicherheit (t0=28, t4=17), Kopfschmerzen (t0=27, t4=13), Blasenschwäche (t0=18, t4=8).

Starke Verbesserung: nicht nachweisbar.

Folgende Verschlechterungen zeigten sich bei der Betrachtung der klinischen Relevanz:

Moderate Verschlechterung: Appetitverlust (t0=0, t4=13), Haarverlust (t0=12, t4=25).

Starke Verschlechterung: nicht nachweisbar.

4.7 Objektive Nebenwirkungen zum Zeitpunkt t1

Tab. 31: Ausprägung der therapieassoziierten Nebenwirkungen des ganzen Kollektivs angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) zum Zeitpunkt t1 (nach Bestrahlung)

	Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
Grad 0	20%	76,7%	10%	63,3%
Grad 1	80%	20%	56,7%	20%
Grad 2	0	3,3%	20%	16,7%
Grad 3	0	0	13,3%	0
Grad 4	0	0	0	0

Am häufigsten traten bei den Patienten nach der Bestrahlung die Symptome Fatigue und Haarausfall auf. Haarausfall zeigte sich bei 80% der Patienten mit Grad 1, also ausgedünnt oder lückenhaft.

An Fatigue litten 90% der Patienten. Bei 56,7% war diese mild ausgeprägt, bei 13,3% war sie so stark, dass Aktivitäten des alltäglichen Lebens beeinflusst wurden.

Insgesamt hatten nur zwei Patienten keines der genannten Symptome zum Zeitpunkt t1 (entspricht 6,7%), 93,3 % der Patienten hatten mindestens eine der genannten therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Tab. 32: Ausprägung der therapieassoziierten Nebenwirkungen der Gruppe „Maligne“ angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) zum Zeitpunkt t1 (nach Bestrahlung)

	Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
Grad 0	0	78,6%	7,1%	71,4%
Grad 1	100 %	14,3%	50%	28,6%
Grad 2	0	7,1%	21,4%	0
Grad 3	0	0	21,4%	0
Grad 4	0	0	0	0

In der Gruppe „Maligne“ litten alle Patienten an Haarverlust 1. Grades. Übelkeit zeigte sich nur bei 20% der Gruppe, unter Fatigue litten jedoch über 90% der Patienten (20% sogar an starker Fatigue). Leichte Kopfschmerzen zeigten sich bei ungefähr 30% der Patienten der Gruppe „Maligne“ nach der Bestrahlung.

Tab. 33: Ausprägung der therapieassoziierten Nebenwirkungen der Gruppe „Benigne“ angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) zum Zeitpunkt t1 (nach Bestrahlung)

	Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
Grad 0	37,5%	75%	12,5%	56,3%
Grad 1	62,5%	25%	62,5%	12,5%
Grad 2	0	0	18,8%	31,3%
Grad 3	0	0	6,3%	0
Grad 4	0	0	0	0

In der Gruppe „Benigne“ zeigte sich bei ungefähr 60% leichter Haarausfall, leichte Übelkeit sah man bei 25% der Patienten und ungefähr 40% hatten leichte oder mäßige Kopfschmerzen. Fast 90% litten auch in dieser Gruppe an Fatigue, dabei aber nur 6% unter starker.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die Lebensqualität von Patienten mit malignen und benignen Hirntumoren, welche eine Kopfbestrahlung erhielten, im zeitlichen Verlauf untersucht. Hierfür wurden verschiedene Gruppen (Ganzes Kollektiv, Maligne, Benigne, GBM, Meningeom) gebildet. Die Ergebnisse werden nun mit dem aktuellen Stand der onkologischen Lebensqualitätsforschung verglichen.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Ganzes Kollektiv

Betrachtet man die Skalen der globalen Lebensqualität, verbessert sich die Lebensqualität von t0 zu t4. Dies kann durch die positive Wirkung der Bestrahlungstherapie, aber auch durch einen Selektionseffekt begründet sein. Patienten, die eine besonders schlechte Lebensqualität zu Beginn der Erhebung angaben, fallen im weiteren Verlauf durch Tod oder andere Gründe heraus und es kann dadurch zu einer scheinbaren Verbesserung der Lebensqualität kommen.

Zum Zeitpunkt t1 kommt es zu einer signifikanten Zunahme von Appetitverlust, Fatigue sowie Haarverlust, was als Therapienebenwirkung angesehen werden kann. Im weiteren Verlauf t2 bis t4 nehmen diese Symptome wieder ab. Zu t2 zeigt sich signifikant verstärktes Hautjucken, auch eine Nebenwirkung der Bestrahlung, die sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildet.

Zu den Zeitpunkten t3 und t4 fällt eine signifikante Erhöhung der finanziellen Probleme unter den Patienten auf. Ein Grund hierfür kann eine Erwerbsunfähigkeit bei den Patienten mit palliativer Diagnose oder schlechtem Allgemeinzustand sein.

5.1.2 Glioblastom

Auch in der Gruppe „Glioblastom“ kommt es zu einer scheinbaren Verbesserung der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf. Dies kann durch den bereits beschriebenen Selektionseffekt erklärt werden. Möglich wäre auch eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes durch die Behandlung und dadurch eine höher angegebene Lebensqualität. Im Vergleich zu den Gruppen „Meningeom“ (t0=54) und „Benigne“ (t0=55) zeigt sich zu t0 eine deutlich geringere globale Lebensqualität in der Gruppe „Glioblastom“ (t0=42).

Es gibt keine statistisch signifikanten Veränderungen, jedoch lassen sich klinisch relevante Trends ableiten. Auch in dieser Gruppe nehmen therapieassoziierte Nebenwirkungen wie Fatigue, Appetitlosigkeit und Haarverlust direkt nach der Therapie zunächst zu und im weiteren Verlauf wieder ab.

Zum Zeitpunkt t2 sind besonders die Symptomskalen des BN20 (Haarausfall, Hautjucken, Beinschwäche, körperliche Störungen, Sehstörungen) hoch.

5.1.3 Maligne

Die Ergebnisse der Gruppe „Maligne“ sind vergleichbar mit der Gruppe „Glioblastom“. Zum Zeitpunkt t2 bestand signifikant mehr Hautjucken, was am ehesten auf eine Therapie Nebenwirkung zurückzuführen ist. Zum Zeitpunkt t4 bestanden signifikant mehr finanzielle Probleme. Dies lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Erwerbsunfähigkeit bei palliativer Situation erklären.

5.1.4 Meningeom

In der Gruppe Meningeom steigt die globale Lebensqualität im Verlauf von t0 zu t4 stetig an. Da es in dieser Gruppe keine Todesfälle gab und die Rücklaufquote stets über 70% lag, kann man hier von einer Verbesserung der Lebensqualität ausgehen.

Zu keinem Zeitpunkt gab es signifikante Veränderungen. Eine klinisch relevante Zunahme konnte zum Zeitpunkt t1 bei den Symptomen Benommenheit und Haarverlust verzeichnet werden. Diese Symptome nehmen jedoch im Verlauf wieder ab und können als Therapie Nebenwirkung angesehen werden. Kopfschmerzen und Zukunftsunsicherheit gehen von t0 zu t4 kontinuierlich zurück, das stellt eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Bestrahlung und somit einen Therapieerfolg dar.

Im Gegensatz zu den Gruppen „Maligne“ und „GBM“ gehen in der Gruppe „Meningeom“ die finanziellen Probleme im Verlauf zurück. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Patienten der Gruppe „Meningeom“ zurück ins Arbeitsleben treten.

Die Funktionsskalen des C30-Fragebogens bleiben im zeitlichen Verlauf relativ konstant und scheinen durch die Therapie nicht wesentlich beeinflusst zu werden.

Es gibt wenige Studien, welche die Lebensqualität von Patienten mit Meningeom während einer Strahlentherapie untersuchen. Im Jahr 2013 wurde eine deutsche Studie der Marburger Universität zu diesem Thema veröffentlicht (Henzel et al., 2013). Zwischen 2005 und 2007 wurde bei 67 Patienten mit Meningeom die Lebensqualität mittels des SF36-Fragebogens vor und nach stereotaktischer Bestrahlung untersucht. Henzel et al. fand heraus, dass nach Beendigung der Bestrahlung fast alle Funktionsskalen (insbesondere die körperliche und die emotionale Funktion) zunächst abnahmen, um sich 12 Monate nach der Bestrahlung jedoch wieder zu normalisieren. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Gruppe „Meningeom“ gemacht. Laut der Studie von Henzel et al. wurden nach Beendigung der Bestrahlung weniger Schmerzen angegeben. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit, dass Kopfschmerzen im Verlauf

von t0 zu t4 kontinuierlich zurückgingen. Auch wenn bei der Studie von Henzel et al. der SF36 Fragebogen genutzt wurde, sind die Ergebnisse der Studie mit den Daten der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

5.1.5 Benigne

Die Ergebnisse dieser Gruppe sind vergleichbar mit der Gruppe „Meningeom“.

5.2 Therapieergebnisse der Bestrahlung

Um den Therapieerfolg der Bestrahlung beurteilen zu können, wurden Funktions- und Symptomskalen des ganzen Kollektivs zum Zeitpunkt t0 mit den Ergebnissen direkt nach der Bestrahlung (t1) verglichen.

Eine Verbesserung konnte bei den Sehstörungen (Abfall des Wertes von 22 auf 17) und bei den Kopfschmerzen (31 auf 27) verzeichnet werden. Auch im weiteren zeitlichen Verlauf verbesserten sich beide Symptome. Dies kann als Erfolg der Behandlung gewertet werden.

Eine Verschlechterung trat hingegen bei den folgenden Symptomskalen auf: Fatigue (Anstieg des Wertes von 29 auf 54), Appetitverlust (11 auf 24), finanzielle Probleme (4 auf 20), Haarverlust (9 auf 31) und Hautjucken (4 auf 19). Insbesondere die Fatigue stieg überdurchschnittlich stark an. Dies kann sowohl durch die Bestrahlung oder den Tumor selbst bedingt sein.

Gerade bei High-grade Gliomen tritt Fatigue vermehrt auf und beeinflusst damit die Lebensqualität negativ (Aprile et al., 2015). Appetitverlust, Haarverlust und Hautjucken können als eine Nebenwirkung der Bestrahlung angesehen werden. Im weiteren zeitlichen Verlauf nahm die Fatigue allmählich wieder ab, blieb aber immer über dem ersten Wert zu Therapiebeginn (29 zu t0; 36 zu t4). Bis zum Zeitpunkt t4 nahmen ebenfalls Appetitverlust, Hautjucken und Haarverlust wieder ab.

Auf den ersten Blick könnte man vermuten, die Bestrahlung hätte nur einen geringen Erfolg erzielt, da vermehrt Nebenwirkungen auftreten und tumorbedingte Symptome nur mäßig verbessert werden. Die globale Lebensqualität wurde von den befragten Patienten dennoch nach der Bestrahlung als besser eingeschätzt (Anstieg von 49 auf 55). Auch weiß man nicht, wie sich tumorassoziierte Symptome ohne eine Bestrahlung entwickelt hätten. So sind gerade beim Glioblastom eine Konstanthaltung des Allgemeinzustandes und ein Hinauszögern des Tumorprogresses bei möglichst guter Lebensqualität elementare Behandlungsziele. In einer aktuellen Studie konnte bei Patienten mit WHO Grad 2 Gliomen gezeigt werden, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität nicht durch eine vorangegangene Chemo- oder Radiotherapie bedingt ist, sondern meist durch ein Tumorrezidiv (Okita et al., 2015). Im Jahr 2012 konnte bei

High-grade Gliomen gezeigt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorprogression und den Veränderungen der Funktions- und Symptomskalen der Lebensqualität (Yavas et al., 2012) gibt. Ein verlängertes rezidivfreies Überleben ist dementsprechend ein relevantes Therapieziel.

5.3 Vergleich mit Daten der deutschen Normalbevölkerung

Als Vergleich für die hier erhobenen Daten soll die deutsche Studie von Waldmann, Schubert und Katalinic aus dem Jahre 2013 herangezogen werden (Waldmann et al., 2013). Ziel ist es, die Lebensqualität vor Beginn einer Therapie besser einschätzen zu können. In der Studie wurden knapp 10.000 Personen ab einem Alter von 16 Jahren in Norddeutschland gebeten den Kernfragebogen QLQ-C30 auszufüllen. So konnten Daten von 4684 Personen erhoben werden. Dabei betrug das durchschnittliche Alter 51,7 Jahre.

Die Ergebnisse des „Ganzes Kollektiv“ zum Zeitpunkt t0 (vor der Therapie) werden mit den Ergebnissen der norddeutschen Normalbevölkerung (Altersgruppe 60-69 Jahre) verglichen (siehe Tab. 34).

Die Ergebnisse für Frauen und Männer in der norddeutschen Bevölkerung sind ähnlich. Männer gaben dabei mehr Schmerzen an, Frauen litten deutlich häufiger an Schlafstörungen. Verglichen mit dem Patientengut der in dieser Dissertation vorgestellten Studie zeigt sich bei der Normalbevölkerung eine deutlich bessere globale Lebensqualität (ca. 15 Punkte mehr). Wenn auch nur gering, so sind doch sämtliche Funktionsskalen höher in der deutschen Normalbevölkerung als bei den Patienten dieser Studie. Erbrechen und Übelkeit werden zum Zeitpunkt t0 als doppelt so stark angegeben im Vergleich zu Waldmann et al. (4-6 Punkte höher als bei deutscher Normalbevölkerung), was eventuell auf Hirndrucksymptome in meinem Patientenkollektiv hinweist. Schmerzen und Dyspnoe hingegen sind bei den Patienten dieser Studie geringer ausgeprägt (durchschnittlich 10 Punkte weniger als bei deutscher Normalbevölkerung).

Tab. 34: Vergleich der norddeutschen Normalbevölkerung (Altersgruppe 60-69 Jahre) mit den Ergebnissen der Gruppe „Ganzes Kollektiv“ zu t0

	eigene Untersuchungen	Normalbevölkerung	
	ganzes Kollektiv zu t0 (n = 30)	Frauen (n = 412)	Männer (n = 360)
globale Lebensqualität	48,9	65,5	65,9
körperliche Funktion	78,0	81,0	83,0
Rollenfunktion	75,6	77,3	78,6
emotionale Funktion	68,9	72,8	75,7
kognitive Funktion	82,2	87,1	85,1
soziale Funktion	75,6	83,1	80,6
Fatigue	28,5	29,2	27,3
Erbrechen/Übelkeit	8,3	3,7	2,2
Schmerz	22,2	31,6	26,5
Atemnot	8,9	18,9	20,9
Schlafstörungen	27,8	34,1	25,9
Appetitverlust	11,1	7,0	7,3
Verstopfung	10,0	7,9	5,5
Durchfall	3,3	9,0	8,0
finanzielle Probleme	4,4	14,0	15,3

5.4 Vergleich eigener Daten zum Zeitpunkt t0 mit aktuellen Studien von Taphoorn 2015 und Steinmann 2012

Die hier erhobenen Daten werden mit internationalen Studienergebnissen verglichen. Hierfür soll zunächst eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2015 von Taphoorn et al. herangezogen werden (Taphoorn et al., 2015). Ziel der Studie war, es die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom unter Standardtherapie (Bestrahlung und Temozolomid) zu vergleichen mit einer Gruppe, die zusätzliche Bevacizumab erhielt. Es wurden 921 Patienten aus Europa, Asien und Amerika in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 458 Patienten Temozolomid und Bestrahlung sowie 463 Patienten zusätzlich Bevacizumab. Dabei konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab das progressionsfreie Überleben verlängert ohne die Lebensqualität einzuschränken.

Die Daten der Placebogruppe der Studie, welche nur Bestrahlung und Temozolomid erhielten, sollen mit den Daten der Gruppe „Glioblastom“ zum Zeitpunkt t0 (vor Bestrahlung) verglichen werden.

Tab. 35: Vergleich eigener Ergebnisse der Gruppe „Glioblastom“ zum Zeitpunkt t0 mit Daten von Taphoorn et al., (Taphoorn et al., 2015); Funktionsskalen: hoher Wert bedeutet bessere Funktion; Symptomskalen: hoher Wert bedeutet mehr Symptome

		eigene Untersu- chungen	Taphoorn et al., 2015
		n = 10	n = 463
Globale Lebens- qualität und Funktions- skalen	globale Lebensqualität	41,7	67,4
	körperliche Funktion	72,0	81,4
	Rollenfunktion	66,7	66,8
	emotionale Funktion	57,5	74,3
	kognitive Funktion	85,0	74,5
	soziale Funktion	71,7	71,6
Symptomskalen	Fatigue	36,7	30,9
	Erbrechen/Übelkeit	20,0	3,4
	Schmerz	25,0	13,8
	Atemnot	6,7	8,8
	Schlafstörungen	23,3	27,3
	Appetitverlust	20,0	9,4
	Verstopfung	13,3	11,3
	Durchfall	3,3	3,5
	finanzielle Probleme	6,7	23,3
	Zukunftsunsicherheit	39,2	33,4
	Sehstörungen	13,3	12,2
	körperliche Störungen	24,4	14,8
	Kommunikationsprobleme	27,8	17,6
	Kopfschmerzen	33,3	19,1
	Krampfanfälle	0,0	3,0
	Benommenheit	33,3	24,8
	Haarverlust	0,0	5,8
	Hautjucken	0,0	6,6
Beinschwäche	23,3	12,4	
Blasenschwäche	13,3	7,2	

Auffällig ist vor allem die deutlich schlechtere globale Lebensqualität in der Gruppe Glioblastom (Wert = 42) im Vergleich zur Referenzstudie (Wert 67). Die Patientenzahl

der Gruppe „Glioblastom“ (n = 10) ist im Gegensatz zu Taphoorn et al. (n = 463) sehr klein. Daher können Patienten mit besonders schlechter Lebensqualität in meiner Studie mehr ins Gewicht fallen und den Gesamtwert verschlechtern.

Bei den Funktionsskalen gaben die Patienten in meiner Studie eine schlechtere kognitive Funktion an (ca. 16 Punkte weniger), die soziale Funktion hingegen wurde besser eingeschätzt als bei der Referenzstudie (ca. 10 Punkte mehr).

Die Symptomskalen sind größtenteils vergleichbar mit den Daten von Taphoorn et al.. Übelkeit und Schmerzen wurden in der Gruppe „Glioblastom“ etwas häufiger angegeben. Geringfügig mehr wurden hier ebenfalls körperliche Störungen, Kommunikationsprobleme, Kopfschmerzen und Beinschwäche angegeben. Finanzielle Probleme fielen in dieser Studie dagegen deutlich geringer aus (ca. 16 Punkte weniger).

Die stärkste Abweichung zeigte die globale Lebensqualität mit 26 Punkten Differenz. Die sonstigen Unterschiede zwischen den Funktions- und Symptomskalen betragen nie mehr als 16 Punkte. Man kann die beiden Kollektive als vergleichbar ansehen, was trotz der geringen Patientenzahl in der Gruppe „Glioblastom“ für eine akzeptable Aussagekraft der erhobenen Daten in dieser Subgruppe spricht.

Zum weiteren Vergleich soll die Studie von Steinmann et al. aus dem Jahre 2012 herangezogen werden (Steinmann et al., 2012). In dieser prospektiven multizentrischen Studie wurden bei 151 Patienten mit Hirnmetastasen Lebensqualitätsparameter vor und nach einer palliativen Bestrahlung erhoben. Es wurde aufgrund der palliativen Situation eine gekürzte Version des C30-Kernfragebogens verwendet (EORTC-QLQ-C15 PAL) und wie in dieser Studie das Zusatzmodul BN20.

In der Studie von Steinmann et al. wurden unter anderem Funktions- und Symptomskalen vor Bestrahlung und drei Monate nach Bestrahlung verglichen. Die Daten werden eigenen Untersuchungen der Gruppe „Maligne“ gegenübergestellt. Bei den Patienten mit Hirnmetastasen nahmen besonders Fatigue und Haarausfall drei Monate nach der Bestrahlung mit über 20 Punkten zu. Auch in der Gruppe „Maligne“ waren das die Symptome, welche am stärksten nach der Bestrahlung zunahmen (Fatigue 25 Punkte mehr, Haarverlust 8 Punkte mehr). Zu beachten ist, dass einige Patienten meiner Studie zusätzlich Temozolomid erhielten, welches das Risiko für frühe therapieassoziierte Nebenwirkungen erhöht (Hart et al., 2013). Kopfschmerzen wurden sowohl bei Steinmann et al. als auch in dieser Studie nach 3 Monaten etwas weniger angegeben, wohingegen körperliche Störungen sowie Beinschwäche in beiden Studien nach drei Monaten zunahmen.

Auch die Ergebnisse von Steinmann et al. lassen sich mit den eigenen Ergebnissen vergleichen. Lediglich die globale Lebensqualität verschlechterte sich nach 3 Monaten

bei den Patienten mit Hirnmetastasen, wohingegen sie in der Gruppe „Maligne“ leicht anstieg (von 42 auf 49 Punkte). Es stellt sich die Frage, ob die Verschlechterung der Lebensqualität bei Steinmann et al. auf eine rasche Progression der Hirnmetastasen zurückzuführen ist oder ob die scheinbare Verbesserung der Lebensqualität in meiner Studie durch den Selektionseffekt bedingt ist. Die mittlere Überlebenszeit ist bei Patienten mit Hirnmetastasen mit 3-6 Monaten (Wong et al., 2015) deutlich kürzer als bei dem Patientenkollektiv „Maligne“. Dies kann ein Grund für die unterschiedliche Entwicklung der globalen Lebensqualität drei Monate nach der Bestrahlung sein.

Ähnliche Ergebnisse konnte 2012 Chiu et al., in einer Studie erzielen, in welcher die Unterschiede der Lebensqualität bei Patienten mit primären Hirntumor und Hirnmetastasen verglichen wurde (Chiu et al., 2012). In dieser retrospektiv angelegten Studie wurden aus 14 Studien die Lebensqualitätsparameter von 1260 Hirntumorpatienten und 183 Patienten mit Hirnmetastasen verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass sich bei beiden Kollektiven sehr ähnliche Angaben zur Lebensqualität darstellen ließen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen in der Gruppe „Maligne“ im Vergleich zu Steinmann et al..

5.5 Vergleich der objektiven Nebenwirkungen zu t1 (nach Bestrahlung) mit den erhobenen Daten zur Lebensqualität

Tab. 36: Vergleich objektiver therapieassoziiertes Nebenwirkungen des ganzen Kollektivs mit Symptomskalen des C30 und des BN20 zum Zeitpunkt t1

		Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
CTCAE	Grad 0	20,0%	76,7%	10,0%	63,3%
CTCAE	Grad 1	80,0%	20,0%	56,7%	20,0%
CTCAE	Grad 2	0,0%	3,3%	20,0%	16,7%
CTCAE	Grad 3	0,0%	0,0%	13,3%	0,0%
CTCAE	Grad 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Symptomskalen	Mittelwert	31	9	54	27

Tab. 37: Vergleich objektiver therapieassoziierter Nebenwirkungen der Gruppe „Maligne“ mit Symptomskalen des C30 und des BN20 zum Zeitpunkt t1

		Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
CTCAE	Grad 0	0,0%	78,6%	7,1%	71,4%
CTCAE	Grad 1	100,0%	14,3%	50,0%	28,6%
CTCAE	Grad 2	0,0%	7,1%	21,4%	0,0%
CTCAE	Grad 3	0,0%	0,0%	21,4%	0,0%
CTCAE	Grad 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Symptomskalen	Mittelwert	19	11	60	24

Tab. 38: Vergleich objektiver therapieassoziierter Nebenwirkungen der Gruppe „Benigne“ mit Symptomskalen des C30 und des BN20 zum Zeitpunkt t1

		Haarverlust	Übelkeit	Fatigue	Kopfschmerz
CTCAE	Grad 0	37,5%	75,0%	12,5%	56,3%
CTCAE	Grad 1	62,5%	25,0%	62,5%	12,5%
CTCAE	Grad 2	0,0%	0,0%	18,8%	31,3%
CTCAE	Grad 3	0,0%	0,0%	6,3%	0,0%
CTCAE	Grad 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Symptomskalen	Mittelwert	42	8	49	29

Betrachtet man die Ergebnisse der objektiven therapieassozierten Nebenwirkungen im Vergleich zu den Werten aus den Fragebögen C30 und BN20 lassen sich folgende Beobachtungen machen:

Im ganzen Kollektiv konnte Fatigue objektiv mittels des CTCAE nach der Bestrahlung bei 90% der Befragten festgestellt werden. Bei ungefähr 60% der Patienten jedoch nur in milder Form. Subjektiv gaben die Patienten im C30-Fragebogen mit 54 einen etwas höheren Wert an. Die objektiven und subjektiven Werte sind dennoch vergleichbar. Auch in den Gruppen „Maligne“ und „Benigne“ sind die objektiven und subjektiven Daten ähnlich. In der Gruppe „Maligne“ litten die Patienten subjektiv mehr an Fatigue (Wert = 60) im Vergleich zur Gruppe „Benigne“ (Wert = 49). Dies spiegelt sich auch in den objektiven erhobenen Daten wider, bei denen 20% der Patienten der Gruppe „Maligne“ an starker Fatigue litten, aber nur 6% der Patienten aus der Gruppe „Benigne“.

Haarausfall konnten objektiv bei 80% der Patienten des ganzen Kollektivs mit Grad 1 (ausgedünnt oder lückenhaft) beschrieben werden. Im Fragebogen BN20 wurde Haarausfall mit dem Wert 31 angegeben. Überraschenderweise konnten in der Gruppe

„Benigne“ mit 42 ein bedeutend höherer Wert, also subjektiv stärker ausgeprägter Haarausfall, erhoben werden als in der Gruppe „Maligne“ (Wert = 19). Objektiv zeigte sich bei allen Patienten mit malignem Hirntumor leichter Haarausfall. Nur 60% der Patienten mit benignem Tumor hatten leichten Haarausfall. Offensichtlich spielt diese Nebenwirkung in der Gruppe „Maligne“ im Rahmen der vorhandenen infausten Prognose eine eher untergeordnete Rolle im Vergleich zu den Patienten mit kurativem Behandlungsansatz.

Übelkeit und Kopfschmerzen wurden sowohl objektiv mit Hilfe des CTCAE als auch subjektiv durch die Patienten selbst als eher gering angegeben. Die Daten sind in den betrachteten Gruppen als vergleichbar anzusehen.

Die zum Teil vorhandenen Diskrepanzen zwischen den objektiv und subjektiv erhobenen Symptomen konnten ebenfalls in der Studie von Quinten et al. (Quinten et al., 2011) gezeigt werden. Hier wurden bei insgesamt 2279 Krebspatienten zu den Symptomen Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall und Verstopfung befragt. Die subjektiven Angaben aus dem Kernfragebogen QLQ-C30 wurden mit den objektiven Angaben aus dem CTCAE-Katalog verglichen. Es konnten nur geringe Übereinstimmungen zwischen den subjektiven und objektiven Daten gewonnen werden. Besonders bei der Fatigue gaben die Patienten subjektiv deutlich mehr Beschwerden an. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der simultanen Erhebung therapieassoziierter Nebenwirkung mittels objektiver Methoden sowie als Patient-reported outcome, um eine individuell angepasste Therapie zu ermöglichen. Quinten et al. konnte ebenfalls nachweisen, dass die Kombination aus subjektiven und objektiv erhobenen Nebenwirkungen einen prognostischen Wert für die durchschnittlichen Überlebensraten hat.

Bis auf die therapieassoziierte Nebenwirkung Haarausfall sind die objektiven und subjektiven Einschätzungen in den betrachteten Gruppen in dieser Studie als vergleichbar anzusehen.

5.6 Grenzen und Probleme der Studie

Ein Kritikpunkt der Studie ist die geringe Patientenzahl von 30 Studienteilnehmern. Eine Datenerhebung über einen längeren Zeitraum oder eine multizentrisch angelegtes Studiendesign hätten noch aussagekräftigere Ergebnisse erzielen können.

Wegen der geringen Patientenzahl erfolgte keine weitere Unterteilung in Subgruppen. In zukünftigen Studien könnte eine Unterteilung nach Geschlecht, Alter oder applizierter Dosis interessante Zusatzinformationen einbringen. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Frauen und Männer die Bestrahlung unterschiedlich verarbeiten.

Frauen zeigten höhere Stresswerte als Männer (Sehlen et al., 2003), was sich auch auf die angegebenen Daten zur Lebensqualität auswirken kann. In einer Studie von Schwarz und Hinz (Schwarz and Hinz, 2001) zu den Referenzwerten der deutschen Bevölkerung für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnten Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie altersabhängige Unterschiede dargelegt werden. So gaben Männer im Vergleich zu Frauen weniger Symptome an und jüngere Befragte gaben eher geringere Symptome und bessere Funktionswerte an.

In einer aktuelleren Studie konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von jüngeren Patienten, Patienten mit minderjährigen Kindern sowie Patienten, die alleine leben (Porter et al., 2014) als schlechter eingeschätzt wird. Auch Patienten mit einer Depression und vermehrter Angst geben eine geringere Lebensqualität an (Lucchiari et al., 2015). Solche Begleitumstände wurden in dieser Studie nicht erhoben, sollten in Zukunft jedoch mit beachtet werden.

Als positiv zu werten ist die hohe Rücklaufquote. So konnten zu den Zeitpunkten t0 und t1 100% der Fragebögen ausgewertet werden und auch nach einem Jahr (t4) ist die Rücklaufquote mit 63,6% noch als gut zu bezeichnen. Die persönliche Übergabe der Fragebögen durch den Doktoranden zu den Zeitpunkten t0 und t1 trägt mit Sicherheit zu der hohen Compliance bei.

Eine Anfrage bei den Einwohnermeldeämtern ergab, dass ein Jahr nach Bestrahlung acht Patienten verstorben waren, acht weitere Patienten waren noch am Leben, hatten den Fragebogen jedoch nicht zurückgesendet. Unter diesen Befragten waren Patienten mit Glioblastom, die unter Umständen aufgrund einer Zustandsverschlechterung nicht geantwortet hatten – dies würde den sogenannten Selektionseffekt begünstigen, da die Daten der Patienten mit verschlechterter Lebensqualität bei der Auswertung fehlen. Aber auch Patienten mit kurativem Behandlungsansatz sendeten die Fragebögen nicht immer zurück, Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte vor der ersten Bestrahlung direkt in der Klinik für Strahlentherapie. Zu diesem Zeitpunkt kannten die Patienten bereits ihre Diagnose, einige hatten schon eine Hirnoperation hinter sich. Es gibt keine genauen Angaben dazu, wie lange die Patienten ihre Diagnose zum Einschlusszeitpunkt kannten und ob eine psychoonkologische Mitbehandlung bis dato erfolgt war. All das kann sich auf die erhobenen Daten zur Lebensqualität auswirken, je nachdem wie der Befragte mit seiner Erkrankung umgeht und ob dieser bereits Copingstrategien entwickelt hat.

Für die Beurteilung der klinischen Relevanz wurde sich auf die Veröffentlichungen von David Osoba (Osoba et al., 1998) bezogen. Abweichungen der einzelnen Skalenwerte um 5-10 Punkte zeigen hierbei eine geringe Veränderung, 10-20 Punkte eine moderate Veränderung und über 20 Punkte eine große Veränderungen mit hoher klinischer Relevanz.

Es gibt mehrere Studien, die sich mit klinisch relevanten Veränderungen der einzelnen Skalenwerte des QLQ-C30 und QLQ-BN20 Fragebogens beschäftigten und herausfanden, dass diese 10-Punkte-Unterteilung nicht auf jede Skala der Fragebögen anwendbar ist (Cocks et al., 2011; Maringwa et al., 2011; Wong et al., 2015). Oftmals hat jede einzelne Funktionsskala oder Symptomskala eigene Grenzen, ab wann eine Verschlechterung oder Verbesserung als klinisch relevant zu betrachten ist. Zudem ist unklar, ob die gleichen Grenzen für Verbesserung oder Verschlechterung einzelner Symptomskalen oder Funktionsskalen gelten (Maringwa et al., 2011). Aufgrund der Übersichtlichkeit wurde in dieser Studie die auch heute noch oft verwendete Methode von David Osoba verwendet. Eine Aufschlüsselung der klinischen Relevanz nach neueren Studien könnte jedoch interessante Zusatzinformationen bringen.

5.7 Fazit

Die Ergebnisse der Datenerhebung der 30 Patienten mit Hirntumor werden nun mit den zu Beginn gestellten Fragenstellungen verglichen.

Man suchte nach signifikanten Unterschieden in Bereichen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf von einem Jahr. Direkt nach Beendigung der Bestrahlung (t1) zeigte sich bei den befragten Patienten eine signifikante Zunahme von Fatigue, Appetitverlust und Haarverlust. Die globale Lebensqualität hingegen zeigte keine signifikanten Veränderungen, es war jedoch ein Positivtrend zu verzeichnen. Nach 3 Monaten (t2) gaben die Patienten signifikant mehr Hautjucken an, das Symptom nahm im weiteren Verlauf wieder ab und kann als Therapienebenwirkung bezeichnet werden. Nach 6 Monaten zeigten sich signifikant vermehrte finanzielle Probleme im Studienkollektiv. Im zeitlichen Verlauf von t0 zu t4 zeigten sich bei der globalen Lebensqualität zwar keine signifikanten Veränderungen, wohl aber eine positive Entwicklung.

Es konnten Unterschiede in den betrachteten Gruppen „Maligne“, „Benigne“, „Glioblastom“ und „Meningeom“ aufgezeigt werden. In den Gruppen „Meningeom“ und „Benigne“ nahmen die finanziellen Probleme zunächst zu und anschließend wieder ab. Die finanziellen Probleme in den Gruppen „Maligne“ und „Glioblastom“ wurden dagegen kontinuierlich mehr. Die Erkrankten der Gruppen „Benigne“ und „Meningeom“ litten subjektiv mehr unter Haarverlust als die Patienten der Gruppen „Maligne“ und „Glioblastom“. Die Studienteilnehmer aus den Gruppen mit kurativem Ansatz („Menin-

geom“: t0=54, t4=72; „Benigne“: t0=55, t4=66) gaben im Vergleich zur Gruppe mit palliativen Ansatz („Glioblastom“: t0=42, t4=67; „Maligne“: t0=42, t4=61) eine höhere globale Lebensqualität an.

Objektive Therapienebenwirkungen konnten nach der Bestrahlung (t1) mittels CTCAE bei 93% der Patienten nachgewiesen werden. Am stärksten war die Fatigue ausgeprägt, welche sich in ihrer Ausprägung noch konkretisieren lässt. Dabei litten 65,7 % an milder Fatigue, 20% an mäßiger und 13,3% an starker Fatigue, die das alltägliche Leben beeinflusst.

Bei 80% der Patienten konnte nach Bestrahlung ein leichter Haarverlust nachgewiesen werden. Übelkeit und Kopfschmerzen waren eher gering ausgeprägt.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Halle (Saale) 30 Patienten mit Hirntumor während einer Radio- bzw. Radiochemotherapie sowie im Verlauf eines Jahres zur Lebensqualität befragt.

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0 in deutscher Sprache sowie des Modulfragebogen QLQ - BN20 für Hirntumorpatienten. Das Kollektiv bestand aus Patienten mit benignen und malignen Hirntumoren. Für die Auswertung wurden die Gruppen „Ganzes Kollektiv“ (n=30), „Benigne“ (n=16), „Maligne“ (n=14), „Glioblastom“ (n=10) und „Meningeom“ (n=11) gebildet.

Zum Zeitpunkt t1 kam es in der Gruppe „Ganzes Kollektiv“ zu einer signifikanten Zunahme von Fatigue, Appetitverlust und Haarverlust, was am ehesten als Nebenwirkung der Bestrahlung angesehen werden kann. Die globale Lebensqualität blieb weitgehend konstant (Anstieg von 49 auf 55). Zum Zeitpunkt t2 kam es zu einer signifikanten Zunahme von Hautjucken und zum Zeitpunkt t3 gaben die Patienten signifikant mehr finanzielle Probleme an. Therapieassoziierte Nebenwirkungen wie Fatigue, Haarverlust und Appetitverlust nahmen im zeitlichen Verlauf wieder ab, wohingegen finanzielle Probleme im Kollektiv bis zum Zeitpunkt t4 weiter anstiegen. Verglichen mit Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung zeigten sich in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv eine geringere globale Lebensqualität sowie schlechtere Funktionskalen.

Objektive Therapienebenwirkungen wurden zum Zeitpunkt t1 bei 93% der Patienten nachgewiesen. 80% der Patienten hatten leichtgradigen Haarverlust, 90% der Patienten litten an Fatigue. Die objektiven Daten waren vergleichbar mit den eigenen Angaben der Patienten in den Fragebögen. Lediglich die Gruppe „Benigne“ litt subjektiv mehr unter Haarverlust als objektiv gezeigt werden konnte. Trotz der vermehrten therapieassoziierten Nebenwirkungen zum Zeitpunkt t1 wurde die globale Lebensqualität von den Befragten als eher besser eingeschätzt.

Unterschiede in den betrachteten Subgruppen zeigten sich zwischen den Gruppen „Meningeom“ und „Glioblastom“. In der Gruppe „Meningeom“ wurden finanzielle Probleme im Verlauf weniger angegeben, wohingegen in der Gruppe „Glioblastom“ die finanziellen Probleme kontinuierlich zunahmen. Haarverlust war für die Patienten der Gruppe „Meningeom“ ein größeres Problem als für die Patienten der Gruppe „Glioblastom“.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Bestrahlung zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität geführt hat. In den Gruppen „Meningeom“ und „Benigne“ ist

ein Anstieg der globalen Lebensqualität im Sinne eines Therapieerfolges zu verzeichnen. Der Anstieg der globalen Lebensqualität in den Gruppen „Glioblastom“ und „Maligne“ kann von einer Stabilisierung des Gesundheitszustandes durch die Bestrahlung herrühren oder durch den Selektionseffekt bedingt sein. Eine größere Patientenzahl sowie Zusatzinformationen zur psychischen Verfassung und zu den sozialen Begleitumständen könnten in zukünftigen Studien eine bessere Einschätzung der Lebensqualität ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Aaronson NK, Ahmedzai S, et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365–76.

Alesii A, Mazzarella F, Mastrilli E, Fini M (2006) The elderly and quality of life: current theories and measurements. *G Ital Med Lav Ergon* 28:99–103.

American Society of Clinical Oncology (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671–679.

Aprile I, Chiesa S, Padua L, et al (2015) Occurrence and predictors of the fatigue in high-grade glioma patients. *Neurol Sci* 36:1363–9.

Berlit P: Basiswissen Neurologie. 4. Aufl. Springer, New York-Berlin-Heidelberg, 2001, S.201–216.

Brown PD, Ballman K V, Rummans T A, et al (2006) Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol* 76:283–91.

Calman KC (1984) Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics* 10:124–7.

Carr A J, Gibson B, Robinson PG (2001) Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 322:1240–1243.

Cheng J -X, Zhang X, Liu B-L (2008) Health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 11:41–50.

Chiu L, Chiu N, Zeng L, et al (2012) Quality of life in patients with primary and metastatic brain cancer as reported in the literature using the EORTC QLQ-BN20 and QLQ-C30. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 12:831–7.

Chow R, Lao N, Popovic M, et al (2014) Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. *Support Care Cancer* 22:2593–2598.

Cocks K, King MT, Velikova G, et al (2011) Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European organisation for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30. *J Clin Oncol* 29:89–96.

Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJB (2014) Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chin J Cancer* 33:40–45.

Efficace F, Bottomley A (2002) Health related quality of life assessment methodology and reported outcomes in randomised controlled trials of primary brain cancer patients. *Eur J Cancer* 38:1824–31.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A O, Group behalf of the EQ of L (2001) *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels

Hart MG, Garside R, Rogers G, et al (2013) Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD007415.

Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS (2011) Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol* 104:639–46.

Henzel M, Fokas E, Sitter H, et al (2013) Quality of life after stereotactic radiotherapy for meningioma: A prospective non-randomized study. *J Neurooncol* 113:135–141.

Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R (2006) Quality of life in palliative care cancer patients: A literature review. *J Clin Nurs* 15:1188–1195.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527–1535.

Kemmler G, Holzner B, Kopp M, et al (1999) Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the Functional Assessment of Cancer Therapy-General and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J Clin Oncol* 17:2932–2940.

Küchler T (2007) Lebensqualitätsforschung - Stand 2007. *Forum DKG* 6:33–42.

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Group for the cancer care OPGIN-ODS (2002) Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64:259–273.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109.

Lucchiari C, Botturi A, Silvani A, et al (2015) Cognitive strategies and quality of life of patients with high-grade glioma. *Support Care Cancer* 23:3427–35.

Maringwa J, Quinten C, King M, et al (2011) Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Ann Oncol* 22:2107–12.

Marosi C (2006) Chemotherapy for malignant gliomas. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 156:346–350.

Mauer M, Stupp R, Taphoorn MJB, et al (2007) The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *Br J Cancer* 97:302–7.

Minniti G, Scaringi C, Baldoni A, et al (2013) Health-related quality of life in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma treated with short-course radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:285–91.

Moazzam A a, Wagle N, Zada G (2013) Recent developments in chemotherapy for meningiomas: a review. *Neurosurg Focus* 35:E18.

Montazeri A (2009) Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 7:102.

Okita Y, Narita Y, Miyahara R, et al (2015) Health-related quality of life in long-term survivors with Grade II gliomas: the contribution of disease recurrence and Karnofsky Performance Status. *Jpn J Clin Oncol* 45:906–13.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16:139–144.

Porter KR, Menon U, Vick NA, et al (2014) Assessment of clinical and nonclinical characteristics associated with health-related quality of life in patients with high-grade gliomas: a feasibility study. *Support Care Cancer* 22:1349–62.

Preiß J, Dornoff W, Hagmann F-G, Schmieder A: *Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2012/2013*. 16. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2012, S.106-109.

Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, et al (2011) Patient Self-Reports of Symptoms and Clinician Ratings as Predictors of Overall Cancer Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 103:1851–1858.

Reiser M, Kuhn F P, Debus J: Duale Reihe Radiologie. 3. Auflage Thieme, Stuttgart, 2011, S.106-121.

Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, Berlin, 2013, S.104-107.

Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al (2015) Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. J Neurosurg 122:4–23.

Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E: Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden - Eine Einführung. 1. Auflage. Hogrefe, Göttingen, 2003, S.9-24.

Schwarz R, Hinz A (2001) Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. Eur J Cancer 37:1345–51.

Sehlen S, Hollenhorst H, Schymura B, et al (2003) Psychosocial stress in cancer patients during and after radiotherapy. Strahlentherapie und Onkol 179:175–180.

Steinmann D, Paelecke-Habermann Y, Geinitz H, et al (2012) Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. BMC Cancer 12:283.

Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, et al (2015) Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. J Clin Oncol 33:2166–2175.

Taphoorn MJB, Claassens L, Aaronson NK, et al (2010a) An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients. Eur J Cancer 46:1033–40.

Taphoorn MJB, Sizoo EM, Bottomley A (2010b) Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. Oncologist 15:618–26.

Velikova G, Coens C, Efficace F, et al (2012) Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials - 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. Eur. J. Cancer, Suppl. 10:141–149.

Walcott BP, Nahed B V, Brastianos PK, Loeffler JS (2013) Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. Front Oncol 3:227.

Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013) Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. PLoS One 8:1–8.

Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al (2014) EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15:395–403.

Wen P, Kesari S (2008) Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 359:492–507.

Wenz F, Lohr F: *Strahlentherapie kompakt*. 2. Aufl. Elsevier, Urban&Fischer Verlag, München, 2007S.193-214.

Wiemels J, Wrensch M, Claus EB (2010) Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 99:307–314.

Wong E, Zhang L, Kerba M, et al (2015) Minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BN20 in patients with brain metastases. *Support Care Cancer* 23:2731–7.

World Health Organization: *WHOQOL : measuring quality of life*. Geneva, World Health Organization; 1997

Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, et al (2012) Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study. *Support Care Cancer* 20:2315–25.

8. Thesen

1. Bei den Patienten, die eine Bestrahlung aufgrund eines Hirntumors erhalten, haben Patienten mit einem kurativen Therapieansatz eine höhere globale Lebensqualität als Patienten mit einem palliativen Therapieansatz.
2. Im gemischten Gesamtkollektiv mit verschiedenen Hirntumoren führt die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie zu keiner signifikanten Verschlechterung der globalen Lebensqualität.
3. In der Subgruppe mit benignen Hirntumoren und der Subgruppe „Meningeom“ kommt es von t0 (vor der Bestrahlung) zu t4 (12 Monate nach der Strahlentherapie) zu einem Anstieg der globalen Lebensqualität im Sinne eines Therapieerfolges.
4. Im gemischten Gesamtkollektiv mit verschiedenen Hirntumoren nehmen zum Zeitpunkt t1 (direkt nach der Bestrahlung) therapieassoziierte Nebenwirkungen signifikant zu.
5. Objektiv mittels CTCAE-Checklisten erhobene Therapienebenwirkungen zum Zeitpunkt t1 (direkt nach Strahlentherapie) sind im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen „Maligne“ und „Benigne“ weitestgehend mit den subjektiv erhobenen Daten aus den Lebensqualitätsfragebögen vergleichbar.
6. Therapieassoziierte Nebenwirkungen nehmen im Gesamtkollektiv im zeitlichen Verlauf von t1 (direkt nach Strahlentherapie) zu t4 (12 Monate nach Strahlentherapie) wieder ab.
7. Trotz therapieassoziierte Nebenwirkungen kommt es im gemischten Gesamtkollektiv zu keiner Verschlechterung der globalen Lebensqualität.
8. Die Patienten der Gruppe „Meningeom“ leiden subjektiv mehr unter Haarverlust als die Patienten der Gruppe „Glioblastom“.
9. Finanzielle Probleme nehmen in den Gruppen „Glioblastom“ und „Maligne“ von t0 (vor der Bestrahlung) zu t4 (12 Monate nach der Bestrahlung) kontinuierlich zu.
10. Die Werte der globalen Lebensqualität und der Funktionsskalen des gemischten Studienkollektivs mit verschiedenen Hirntumoren sind im Vergleich zu den Werten der norddeutschen Normalbevölkerung schlechter.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Claudia Bitterlich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Gera, den 1. Februar 2016

10. Lebenslauf

Name: Bitterlich, Claudia Rita, geb. Schubert
Geburtsdatum und –ort: 15.04.1986, Erlabrunn
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulische Ausbildung

1992-1996 Grundschule Heide Schwarzenberg
1996-1997 Stadtschule Schwarzenberg (Mittelschule)
1997-2004 Bertolt-Brecht-Gymnasium Schwarzenberg (Abitur 1,4)

Akademischer Werdegang

2004-2005 Lehramt an Gymnasien für Physik und Deutsch (Universität Leipzig)
2005 Beginn Medizinstudium (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)
2007 Ärztliche Prüfung 1. Abschnitt
2008 Beginn wissenschaftlicher Arbeit Universitätsklinik für Strahlentherapie (Halle Saale) bei Professor Doktor med. Vordermark
08/2010 – 12/2010 Praktisches Jahr Innere Medizin Klinikum Bernburg
12/2010 – 03/2011 Praktisches Jahr Allgemein Chirurgie und Unfallchirurgie Klinikum Bernburg
03/2011 – 07/2011 Praktisches Jahr Allgemeinmedizin Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. J. Schleinitz, Lützen
15.11.2011 Ärztliche Prüfung 2. Abschnitt (Gesamtnote 2,16)

Anstellungen - Klinischer Werdegang (Weiterbildung Allgemeinmedizin)

2008-2010 studentische Hilfskraft und Leiterin mehrerer Tutorien im Julius-Bernstein-Institut für Physiologie an der MLU Halle-Wittenberg
02.2012 – 06.2015 **Anstellung als Assistenzärztin im SRH Waldklinikum Gera**
02/2011 – 06/2013 Klinik für Pneumologie, Infektiologie, Hämatologie, Onkologie, Akutgeriatrie und Diabetologie
07/2013 Hospitation Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie

08/2013 – 09/2013	Klinik für Palliativmedizin
10/2013 – 12/2013	Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin
01/2014 – 03/2014	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Allgemeine Innere Medizin
04/2014 – 06/2014	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
07/2014 – 09/2014	Klinik für Dermatologie und Allergologie
10/2014 – 12/2014	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
01/2015 – 03/2015	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
04/2015 – 06/2015	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
07/2015 – 09/2015	Anstellung als Assistenzärztin im Rudolf-Elle Wald- krankenhaus Eisenberg
07/2015 – 09/2015	Klinik für Anästhesie/Intensivmedizin/Schmerzmedizin
seit 10/2015	Anstellung als Assistenzärztin im MVZ der Ostthürin- ger Polikliniken GmbH.

Zusatzqualifikationen

03 – 04/2010	Grundlagen der Akupunktur - Einführungskurs
03/2013	Sonographie-Grundkurs nach Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
10/2013	Sonographie-Aufbaukurs nach Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
2015-2016	Weiterbildung im Rahmen der Erlangung der Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin“

Gera, 01. Februar 2016

Claudia Bitterlich

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Vordermark bedanken für die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Danke für Ihre Geduld und Ihre hilfreichen Kommentare.

Mein Dank gilt ebenfalls dem gesamten Team der Universitätsklinik für Strahlentherapie für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung.

Vielen Dank auch an die Patienten und deren Angehörige, welche sich in dieser schwierigen Lebensphase Zeit für meine Befragungen genommen haben.

Großer Dank gebührt meiner Familie, die mich immer wieder motiviert hat diese Dissertation fertigzustellen. Insbesondere möchte ich mich bei meinem Mann Martin Bitterlich bedanken sowie bei meiner Tochter.