

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt
Neuroonkologie

**Prädiktoren von präoperativen und frühen postoperativen
epileptischen Anfällen bei Patienten mit intraaxialen
primären Tumoren und Metastasen des zentralen
Nervensystems:
Eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Brendle geb. Rodina, Elina**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. Dr. G. Tabatabai

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

Tag der Disputation: 05.11.2021

Die vorliegende Arbeit widme ich meinem Ehemann Johannes und unseren
Kindern Marie-Louise und Sebastian

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	8
II	Tabellenverzeichnis	11
III	Abbildungsverzeichnis	13
1	Einleitung	15
1.1	Fragestellung der Arbeit	15
1.2	Ätiologien intraaxialer Tumore	16
1.3	Definition und Klassifikation häufiger intraaxialer Tumore	17
1.3.1	Gliome	17
1.3.2	Weitere seltenere primäre ZNS-Tumore	20
1.3.3	ZNS-Metastasen	21
1.3.4	Lymphome	21
1.4	Epileptische Anfälle bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien	21
1.5	Begriffsdefinitionen Epilepsie und epileptischer Anfall	22
1.6	Ätiologie und differentialätiologische Einteilung von epileptischen Anfällen	24
1.7	Erscheinungsform der epileptischen Anfälle	25
1.8	Antikonvulsiva bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien	26
1.9	Prädiktoren von epileptischen Anfällen bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien	28
2	Material und Methoden	30
2.1	Patienten und Datenerfassung	30
2.2	Votum der Ethikkommission und ethische Fragen	30
2.3	Auswahlkriterien	31
2.4	Erhobene Parameter	31
2.4.1	Prä- und perioperative antikonvulsive Medikation	32
2.4.2	Präoperative und frühe postoperative epileptische Anfälle	33

2.4.3	Natrium- Konzentration im Blut nach dem epileptischen Anfall	33
2.4.4	Tumorlokalisierung, Tumor- und Ödem-Volumen	33
2.4.5	Histologische und molekulargenetische Tumorentität	33
2.4.6	Ausmaß der Tumorresektion	34
2.4.7	Karnofsky-Performance-Score	34
2.4.8	Einnahme der Steroide im präoperativen Zeitraum	35
2.5	Studiendesign	35
2.6	Statistische Auswertungen	38
3	Ergebnisse	
3.1	Darstellung der erhobenen Parameter	40
3.1.1	Geburtsdatum/Alter zum Zeitpunkt der Operation	40
3.1.2	Geschlecht	41
3.1.3	Antikonvulsive Medikation prä- und perioperativ mit der jeweiligen Gesamttagesdosis der jeweiligen Medikation	42
3.1.3.1	Antikonvulsive Medikation präoperativ	42
3.1.3.2	Antikonvulsive Medikation postoperativ	43
3.1.4	Auftreten von präoperativen und frühen postoperativen epileptischen Anfällen	46
3.1.5	Natrium- Konzentration im Blut nach dem epileptischen Anfall	47
3.1.6	Tumorlokalisierung	47
3.1.7	Tumor- und Ödem-Volumen	49
3.1.8	Histologisch und molekulargenetisch charakterisierte Tumorentitäten	49
3.1.9	Grad der Tumorresektion	54
3.1.10	Karnofsky-Performance-Score	54
3.1.11	Einnahme der Steroide im präoperativen Zeitraum	55
3.2	Auswertung der erhobenen Daten	55
3.2.1	Risikofaktoren für ein Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen	55
3.2.2	Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten von postoperativen epileptischen Anfällen	60

3.2.3	Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten von prä- und postoperativen epileptischen Anfällen in der Subgruppe der Gliome	66
3.2.4	Verordnungsverhalten von Antikonvulsiva	71
3.2.5	Risikomodell und Bewertungssystem für das Auftreten von prä- und postoperativen epileptischen Anfällen	73
4	Diskussion	78
4.1	Limitationen der eigenen Methodik und Ergebnisse	78
4.2	Interpretation der Schlüsselergebnisse in Bezug auf die aktuelle Literatur	80
4.2.1	Korrelation der Rate der epileptischen Anfälle mit dem Patientenalter	80
4.2.2	Korrelation der Rate der epileptischen Anfälle mit der Tumorentität	81
4.2.3	Korrelation der Rate der epileptischen Anfälle mit der Tumoralage	81
4.2.4	IDH-Mutation als Prädiktor für epileptische Anfälle	82
4.2.5	Korrelation der Rate der epileptischen Anfälle mit der Tumorgroße	83
4.2.6	Vorkommen von epileptischen Anfällen und Korrelation der frühen postoperativen Rate der epileptischen Anfälle mit der Einnahme der Antikonvulsiva	84
4.2.7	Primäre Prophylaxe mit Antikonvulsiva bei Patienten mit ZNS-Tumoren	85
4.2.8	Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen bei Antikonvulsivaprofylaxe	89
4.3	Schlussfolgerungen	89
5	Zusammenfassung	91
6	Literaturverzeichnis	93

7	Erklärung zum Eigenanteil	100
8	Veröffentlichung	101
9	Danksagung	102

I Abkürzungsverzeichnis

AAN - *American Academy of Neurology*

α -KG - α -Ketoglutarat

AK - Antikonvulsivum

Abb. - Abbildung

bzw. - beziehungsweise

CI - Konfidenzintervall

ca. - zirka

C11orf95-RELA - Fusion positiv-positive Fusion zwischen den Genen C11orf95 und RELA (*v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A*)

CBTRUS - *Central Brain Tumor Registry of United States*

CART- *Classification and Regression Tree*

cm³ - Kubikzentimeter

Dd - Tagesdosis

DNET - dysembryoplastische neuronale Tumore

EA - epileptischer Anfall

et al. - *et alii* (lat: und andere)

etc. - *et cetera* (lat: und im Übrigen)

ggf. - gegebenenfalls

H3-K27M - Mutationen im Histon H3-K27M-Gen

IDH - Isocitrat-Dehydrogenase

JMP - *John's Macintosh Project*

KPS - *Karnofsky-Performance-Score*

LOH - *loss of heterozygosity*

MGMT - O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

MVA - Multivariate Analyse

Mg. - Milligramm

MRT - Magnetresonanztomographie

Mmol/l - Millimol pro Liter

n - Anzahl

NAD⁺ - Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

NADH - Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid in der reduzierten Form
NADP⁺ - Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH - Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat in der reduzierten Form
NMDA - N-Methyl-D-Aspartat
NOS - *not otherwise specified*
NIH - *National Cancer Institute*
NSCLC - nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
NC - *North Carolina*
OR - Odds Ratio
o. g. - oben genannte
OP - Operation
Pat. - Patient
präOP - präoperativ
postOP - postoperativ
PZNSL - primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
RR - *Risk Ratio*
SE - *Standard error*
SCLC - kleinzelliges Bronchialkarzinom
SAS - *Statistical Analysis Systems*
Tab. - Tabelle
TNM - Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen
u. a. - unter anderem
UVA - univariate Analyse
UAW - unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UKT - Universitätsklinikum Tübingen
v. a. - vor allem
vgl. - vergleiche
vs. - versus
WHO - *World Health Organization*
z. B. - zum Beispiel
ZNS - zentrales Nervensystem

1p/19q-Ko-Deletion - Verlust der Heterozygotität der Chromosomen 1p und 19q
2HG - 2-Hydroxyglutarat

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: WHO Klassifikation der Gliome von 2016

Tabelle 1-2: Ätiologie der epileptischen Anfälle

Tabelle 1-3: Erscheinungsform der epileptischen Anfälle

Tabelle 2-1: Karnofsky-Performance-Score

Tabelle 3-1: Altersverteilung der an der Studie beteiligten Patienten (n = 650, %)

Tabelle 3-2: Datenverteilung postoperativ aufgetretenen epileptischen Anfällen in Zusammenhang mit der Einnahme von Antikonvulsiva

Tabelle 3-3: Verteilung der Patienten mit und ohne perioperative epileptische Anfälle, aufgeteilt nach präoperativer Prophylaxe mit Antikonvulsiva und Auftreten von epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte (n = 650)

Tabelle 3-4: Molekulargenetische Charakterisierung bei den Patienten mit Gliomen (n = 429, %)

Tabelle 3-5: Gruppierung der Patientendaten für die univariate Analyse (n = 650)

Tabelle 3-6: Univariate Analyse der Daten; Bewertung der präoperativen Risikofaktoren für die Häufigkeit von epileptischen Anfällen

Tabelle 3-7: Patientenauswahl für die logistische Regression (n = 492)

Tabelle 3-8: Univariate Analyse zur Bewertung der postoperativen Risikofaktoren für das Auftreten der epileptischen Anfälle (n = 487)

Tabelle 3-9: Multivariate Analyse für das Auftreten der postoperativen epileptischen Anfälle (n = 338)

Tabelle 3-10: Univariate Datenanalyse und Ermittlung der prä- und postoperativen Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten der epileptischen Anfälle in der Subgruppe der Gliome (n = 384)

Tabelle 3-11: Datenbeschreibung und Bewertung der logistischen Regressionsanalyse bezüglich Risikofaktoren für das Auftreten präoperativer Anfälle in der Subgruppe der Gliome (n = 334)

Tabelle 3-12: Datenverteilung und Bewertung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Einflussfaktoren für die Behandlung mit Antikonvulsiva (n = 378)

Tabelle 3-13: Prognose-Score zur Messung der Risikofaktoren für einen präoperativen epileptischen Anfall (n = 492)

Tabelle 3-14: Prognose-Score zur Messung der Risikofaktoren für einen frühen postoperativen epileptischen Anfall (n = 338)

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Metaanalysen bezüglich der Inzidenz der epileptischen Anfälle und des Überlebens ohne epileptischen Anfall

Tabelle 4-2: Übersicht über Studien bezüglich Antikonvulsivaprohylaxe bei Patienten mit ZNS-Tumoren

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Inzidenz der primären ZNS-Tumoren (%)

Abbildung 1-2: Verteilung der primären ZNS-Tumoren gemäß Histologie (%).

Abbildung 1-3: IDH1 und IDH2 Mutation in Tumorgenese

Abbildung 2-1: Darstellung des Studiendesigns

Abbildung 3-1: Altersstruktur bei Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen (%)

Abbildung 3-2: Altersstruktur bei Patienten mit frühen postoperativen epileptischen Anfällen (%)

Abbildung 3-3: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit epileptischen Anfällen (%)

A: präoperativ, B: postoperativ

Abbildung 3-4: Relative Verteilung der präoperativen Antikonvulsivaeinnahme (%) in Bezug auf das Gesamtkollektiv

Abbildung 3-5: Präoperative epileptische Anfälle unter Einnahme von Antikonvulsiva (AK) (%)

Abbildung 3-6: Relative Verteilung der postoperativen Antikonvulsivaeinnahme (%) bei Patienten mit postoperativen epileptischen Anfällen (n = 37).

Abbildung 3-7: Relative Verteilung der postoperativen epileptischen Anfälle unter Antikonvulsivaeinnahme bei Patienten, die präoperativ keinen epileptischen Anfall erlitten haben (% , n = 24)

Abbildung 3-8: Art der epileptischen Anfälle im prä- und postoperativen Zeitraum (%)

Abbildung 3-9: Häufigkeit der epileptischen Anfälle (%) in der Gesamtpopulation der Studie

A: präoperativ, B: postoperativ

Abbildung 3-10: Tumorlokalisation (% , n = 650)

Abbildung 3-11: Tumorlokalisationen mit dem jeweiligen Krampfverhalten der Patienten prä/postoperativ (%)

Abbildung 3-12: Tumorzusatz (cm³) bei Patienten mit prä- und postoperativen epileptischen Anfällen (%)

Abbildung 3-13: Verteilung der histopathologischen Diagnosen bei den 429 (66%) Patienten mit primären ZNS-Tumoren (%)

Abbildung 3-14: Verteilung der Primärtumore bei Patienten (n = 221, 34%) mit ZNS-Metastasen (%)

Abbildung 3-15: Histologische Tumorentität bei den Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen (%)

Abbildung 3-16: Histologische Tumorentitäten bei den Patienten (n = 24, 5%) mit postoperativen epileptischen Anfällen, die präoperativ anfallsfrei waren (%).

Abbildung 3-17: KPS der teilnehmenden Patienten (%), n = 650

Abbildung 3-18: Patientenauswahl für die logistische Regression von Risikofaktoren für prä- und postoperative epileptische Anfälle (n = 650)

Abbildung 3-19: Tumorlokalisationen bei Patienten, welche präoperativ krampffrei waren, jedoch postoperativ ihren ersten epileptischen Anfall erlitten hatten (n = 24)

Abbildung 3-20: Postoperatives Krampfverhalten (%) bei den Patienten mit unterschiedlichen Ausmaßen der Tumorsektion (n = 19)

Abbildung 3-21: Patientenauswahl für die multivariate Analyse von präoperativen epileptischen Anfällen in der Subgruppe der Gliome (n = 384)

Abbildung 3-22: Profil für die multivariate logistische Regression der Verschreibung von Antikonvulsiva durch die behandelnden Ärzte

1 Einleitung

1.1 Fragestellung der Arbeit

Die Behandlung von Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems mit Antikonvulsiva zur prä- und perioperativen Prophylaxe von epileptischen Anfällen basiert nicht auf definierten prädiktiven Faktoren, sondern ist bis dato abhängig von den individuellen Entscheidungen der behandelnden Ärzte. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde der prädiktive Wert von definierten klinischen Parametern untersucht, um ein Modell der Risikoschätzungen für Subpopulationen von Patienten mit ZNS-Tumoren zu formulieren.

Die wissenschaftlichen Ziele dieser Studie waren es,

- a) die Faktoren für das Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen,
- b) die Faktoren für das Auftreten von frühen postoperativen epileptischen Anfällen und
- c) die Faktoren, die die Entscheidung der Ärzte für eine perioperative Antikonvulsivagabe beeinflussen,
zu identifizieren und zu überprüfen und
- d) die Effizienz der perioperativ gegebenen Antikonvulsiva zu untersuchen,
was dazu beitragen soll, künftig die Frequenz der frühen postoperativen epileptischen Anfälle zu reduzieren.

Darüber hinaus war das Ziel der Arbeit, Modelle anhand der identifizierten Prädiktoren aufzustellen, um gezielt jene Patienten zu identifizieren, die von einer medikamentösen antikonvulsiven Prophylaxe von epileptischen Anfällen profitieren würden.

1.2 Ätiologien intraaxialer Tumore

Unter intraaxialen ZNS-Tumoren werden Tumoren verstanden, die innerhalb vom Hirnparenchym lokalisiert sind. Diese können sowohl primär im Hirngewebe entstehen als auch sekundär, als Metastasen durch eingeschwemmte Tumorzellen.

In der vorliegenden Studie wurden folgende ZNS-Tumore berücksichtigt:

- Gliome
- ZNS-Metastasen
- Lymphome
- Andere Tumore (Neurozytome, Gangliogliome, Gliosarkome, Medulloblastome)

Laut des zentralen Hirntumorregisters der USA CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of United States) hinsichtlich der in der USA zwischen 2008 und 2012 diagnostizierten primären ZNS-Tumoren repräsentieren die Gliome etwa 27 % und das PZNSL (Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems) etwa 2 % der Inzidenzen aller primären ZNS-Tumoren [1] (siehe Abbildung 1-1):

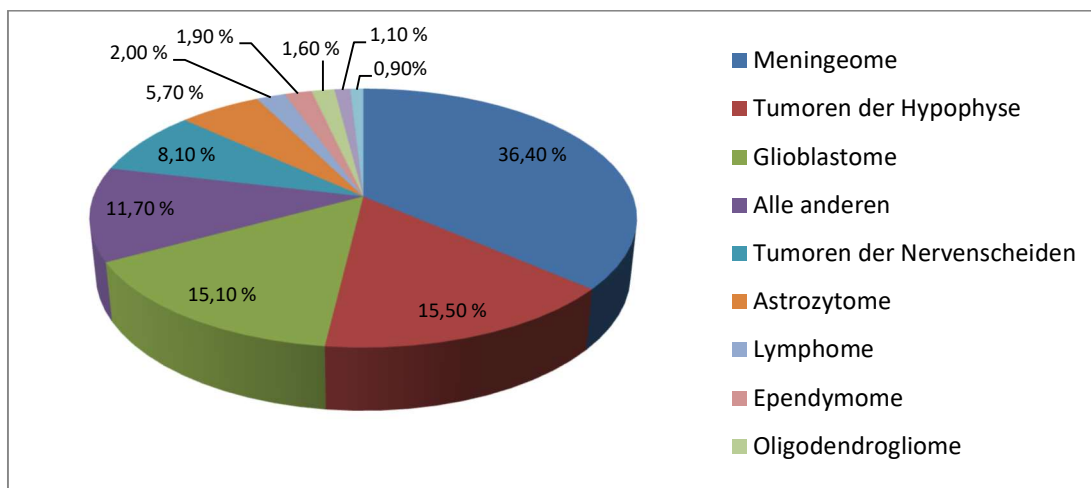


Abbildung 1-1: Inzidenz der primären ZNS-Tumoren (%)

Nach CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012, adaptiert und ins Deutsche übersetzt [1]

Die Meningeome sind mit ca. 36 % der intrakraniellen Tumoren die häufigste histologische Entität, die zweithäufigste Entität stellt mit 15,5 % das Glioblastom dar. Das Glioblastom wies mit 3,2 pro 100.000 Einwohner/Jahr die höchste Inzidenzrate unter den malignen Tumoren auf, gefolgt von anaplastischen Astrozytomen (0,53 pro 100.000 Einwohner/Jahr) und Lymphomen (0,44 pro 100.000 Einwohner/Jahr) [1]. Cerebrale Metastasen extracerebraler Tumoren machen etwa 15-20 % aller ZNS-Tumoren aus, ihre Inzidenz unabhängig vom Primärtumor beträgt laut des National Cancer Institute (NIH) in den USA in den letzten 40 Jahren ca. 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

1.3 Definition und Klassifikation häufiger intraaxialer Tumore

1.3.1 Gliome

Gliome sind ZNS-Tumoren neuroepithelialer Herkunft und stellen die häufigsten intraaxialen primären Tumoren des zentralen Nervensystems dar. Die Inzidenz der Gliome liegt bei ca. 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr [1]. Unter den Astrozytomen, die über 75 % aller Gliome ausmachen, sind etwa 55 % Glioblastome. Ependymome machen ca. 7 % aus, gefolgt von Mischgliomen mit etwa 3 % der Tumorentitäten (siehe Abbildung 1-2):

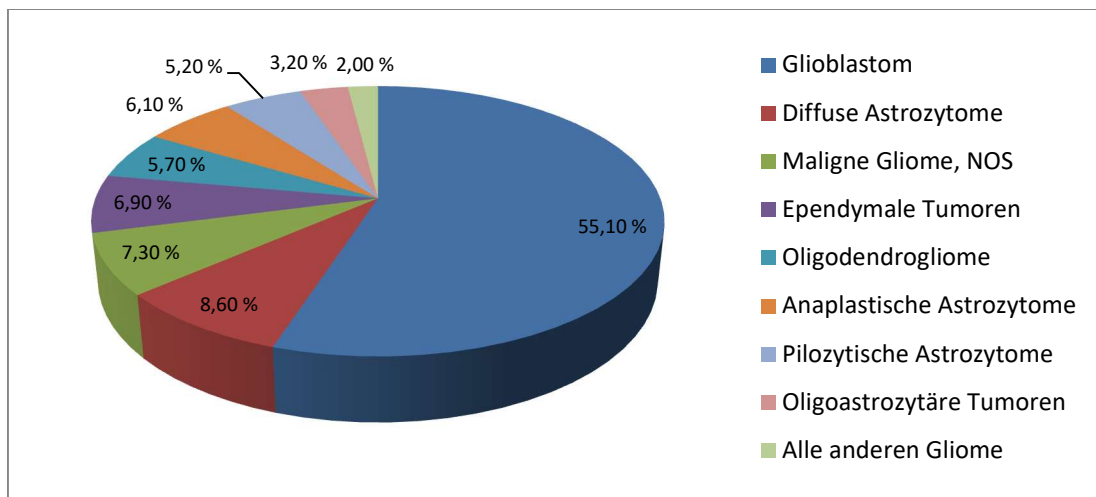


Abbildung 1-2: Verteilung der primären ZNS-Tumoren gemäß Histologie (%).

Nach CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012, adaptiert und ins Deutsche übersetzt [1]

Nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahr 2007 werden Gliome nach ihrem zytogenetischen Ursprung und nach neuropathologischen Kriterien eingeteilt [2].

Im Jahr 2016 wurde die WHO-Klassifikation der Gliome erweitert, so dass die Gliome zusätzlich zu den oben genannten Merkmalen auch unter Berücksichtigung von bestimmten molekularen Biomarkern klassifiziert werden (siehe Tabelle 1-1). Hierdurch kann sowohl die Tumorentität präzisiert werden als auch eine bessere Vorhersage der Prognose und eine bessere Abschätzung bezüglich einer bestimmten Therapie erreicht werden [3, 4]:

Tumor-Klassifikation	WHO-Grad
<u>Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumore</u>	
Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert – Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mutiert	II
Diffuses Astrozytom, IDH-Wildtyp	II
Diffuses Astrozytom, NOS	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp	III
Anaplastisches Astrozytom, NOS	III
Glioblastom, IDH-Wildtyp – Riesenzelliges Glioblastom – Gliosarkom – Epithelioides Glioblastom	IV
Glioblastom, IDH-mutiert	IV
Glioblastom, NOS	IV
Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M-mutiert	IV
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p19q-Ko-Deletion	II
Oligodendrogliom, NOS	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-Ko-Deletion	III

Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS	III
Oligoastrozytom, NOS	II
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS	III
<u>Andere astrozytäre Tumore</u>	
Pilozytisches Astrozytom – Pilomyxoides Astrozytom	I
Subependymales ‚giant-cell‘ Astrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
<u>Ependymale Tumore</u>	
Subependymom	I
Myxopapilläres Ependymom	I
Ependymom – Papilläres Ependymom – Klarzelliges Ependymom – Tanzytisches Ependymom	II II II II
Ependymom, C11orf95-RELA Fusion positiv	II oder III
Anaplastisches Ependymom	III
<u>Andere Gliome</u>	
Chordoides Gliom des dritten Ventrikels	II

Table 1-1: WHO-Klassifikation der Gliome 2016

Nach Louis et al.: *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary; adaptiert und ins Deutsche übersetzt [3]*

NOS („not otherwise specified“), keine molekulare Testung möglich; IDH, Isocitrat-Dehydrogenase

Gliome werden nicht nach dem TNM-Schema (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen) graduiert, sondern in WHO-Grade I-IV eingeteilt, wobei ein höherer WHO-Grad eine höhere Entdifferenzierung der Tumorzellen bedeutet:

- WHO-Grad I: histologisch benigne Tumoren. Nach vollständiger Entfernung ist kein Rezidiv zu erwarten.
- WHO-Grad II: histologisch benigne Tumoren. Häufig infiltratives Wachstum, weisen polymorphe Kerne auf, Tumorprogression und ein Rezidiv sind möglich. Die Überlebenszeit ist bei entsprechender Therapie nicht eingeschränkt.
- WHO-Grad III: histologisch maligne Tumoren. Kernpolymorphismen und eine erhöhte Mitoserate sind nachweisbar. Die Raumforderung ist schnellwachsend, neigt zum Rezidivieren und kann in ein Glioblastom übergehen. Sehr wahrscheinliche Reduktion der Überlebenszeit.
- WHO-Grad IV: hochmaligne Tumoren. Kernpolymorphismen, hohe Mitoserate, Nekrosen und/oder Gefäßendothelproliferationen sind nachweisbar. Die Überlebenszeit ist deutlich reduziert [2].

In der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2016 werden zusätzlich prognoserelevante molekulare Parameter berücksichtigt. Bei astrozytären Tumoren wirkt sich eine IDH-Mutation günstig auf den Erkrankungsverlauf aus, während astrozytäre Tumoren vom IDH-Wildtyp einen aggressiveren Subtyp darstellen. Das Vorhandensein einer 1p19q-Ko-Deletion grenzt Oligodendrogliome von astrozytären Tumoren ab [3].

1.3.2 Weitere seltenere primäre ZNS-Tumore

Als weitere primäre intraaxiale Tumore führt die WHO-Klassifikation Tumoren neuronalen bzw. gemischt neuronal-glialen Ursprungs auf, die seltener auftreten und zu denen zum Beispiel die meist gutartigen dysembryoplastischen neuronalen Tumoren (DNET), Gangliogliome und Neurozytome gehören. Das Medulloblastom gehört zu den ZNS-Tumoren embryonalen Ursprungs und ist ein häufiger ZNS-Tumor im Kindesalter.

1.3.3 ZNS-Metastasen

ZNS-Metastasen sind Absiedlungen von extraaxialen malignen Tumoren, die sich in der Regel auf dem hämatogenen Weg ausbreiten.

Die wichtigsten Primärtumoren mit cerebraler Metastasierung sind in absteigender Reihenfolge dargestellt:

- Bronchialkarzinom (40-60 %)
- Mammakarzinom (20 %)
- Malignes Melanom (10-15 %)
- Tumoren des Urogenitaltrakts
- Tumoren des Gastrointestinaltrakts
- Schilddrüsenkarzinom [5-7]

1.3.4 Lymphome

Als Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS-Lymphome) werden neoplastische Transformationen des zentralnervösen Lymphgewebes bezeichnet. Hierbei wird eine primäre Form, bei der ZNS-eigenes Lymphgewebe maligne entartet, von einer sekundären Form unterschieden, bei der extraaxiales entartetes Lymphgewebe sekundäre Manifestationen im ZNS aufweist.

1.4 Epileptische Anfälle bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien

Epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten klinischen Symptomen von primären und metastatischen sekundären ZNS-Tumoren. Die Häufigkeit der Anfälle vor der Diagnose beträgt zwischen 15-50 % und sie sind oft ein erstes klinisches Zeichen eines Tumors, 10-30 % der Anfälle treten erst im weiteren Krankheitsverlauf auf. Die Anfallshäufigkeit ist abhängig von der Tumorart, der Tumorlokalisation, dem Alter der Patienten und der Tumorgröße [8-10].

Bestimmte Tumorentitäten und Tumorlokalisationen sind häufiger mit Anfällen verbunden als andere. Epileptische Anfälle werden z. B. besonders häufig bei temporaler und frontaler Lage der Tumoren beobachtet [8, 9, 11 - 14], weiterhin neigen Patienten mit Oligodendrogliomen und Gangliogliomen (bis zu 75 %) sowie mit differenzierten Astrozytomen (60 bis 70 %) besonders häufig zu epileptischen Anfällen. Bei Patienten mit cerebralen Metastasen (15 bis 20 %) und mit primären ZNS-Lymphomen (15 %) werden dagegen seltener epileptische Anfälle beobachtet [15].

Allgemein bekannt ist, dass epileptische Anfälle für die betroffenen Patienten merkliche Einschränkungen im Alltag und im Berufsleben mit sich bringen sowie die Lebensqualität der Betroffenen deutlich negativ beeinträchtigen können. Unter anderem droht den betroffenen Patienten der Verlust der Fahrerlaubnis, dementsprechend können bestimmte Berufe nicht ausgeübt werden.

Zusätzlich weisen Patienten mit epileptischen Anfällen vor allem in der postoperativen Zeit ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Stürze mit assoziierten Verletzungen auf [19].

1.5 Begriffsdefinitionen Epilepsie und epileptischer Anfall

Das Wort Epilepsie geht auf das altgriechische ‚*ἐπιληψία (epilēpsia)*‘ zurück und bedeutet ‚Fallsucht‘. Die Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen [16] und betrifft weltweit ca. 50 Millionen Menschen [17]. Dabei wird zwischen dem Symptom ‚epileptischer Anfall‘ oder ‚Krampfanfall‘ und dem eigentlichen Krankheitsbild der ‚Epilepsie‘ unterschieden.

„Epileptische Anfälle sind in der Regel vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems, deren Phänomenologie auf abnormen neuronalen Entladungen der Hirnrinde basiert [18]. Es kommt zu hochsynchronen und hochfrequenten pathologischen, zeitlich begrenzten Entladungsfolgen topologisch variabler und unterschiedlich großer Gruppen von Nervenzellen. Die Phänomenologie variiert je nach Ursprungsort erheblich. Sie reicht von nur wenige Sekunden dauernden Aussetzern (Absenzen) über

Abläufe mit Zuckungen einer Extremität, komplexeren Bewegungsentäußerungen und Bewusstseinsphänomenen bis hin zu klassischen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit Bewusstseinsverlust. Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als zwei Minuten. Der Patient befindet sich dabei im iktalen (iktalen) Zustand. Vielen Anfällen folgt eine Nachphase (postiktal, postiktal), die vor allem im höheren Lebensalter auch 24 Stunden und länger anhalten kann. Obwohl die Neurone dann keine exzessiven Entladungen mehr aufweisen, können sich Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, aber auch psychische Störungen wie Depression oder selten psychotische Episoden oder aggressive Zustände zeigen.

Auren, häufig als Vorboten eines epileptischen Anfalls bezeichnet, sind bereits Teil des Anfalls oder der Anfall selbst und bestehen aus subjektiv veränderten Sinneswahrnehmungen (begrenzter Anfall mit psychischen, kognitiven oder sensorischen Sensationen). Nach Abklingen der postiktalen Phase befindet sich der Patient bis zum nächsten Anfall im interiktalen (interiktalen) Zustand. Die Leistungsfähigkeit und das Verhalten des Patienten werden hier vorwiegend durch die Ursache des jeweiligen epileptischen Anfalls geprägt [19].

Erstmalige epileptische Anfälle weisen oft eine akut-symptomatische Genese auf. Sekundäre Anfälle treten definitionsgemäß in engem zeitlichem Zusammenhang mit metabolischen, toxischen, vaskulären, traumatischen, infektiösen oder inflammatorischen Schädigungen des ZNS auf [20]. In einer Langzeitstudie über etwa 50 Jahre wurde in Minnesota bei einem repräsentativen Patientenkollektiv herausgefunden, dass bezogen auf das ganze Leben der Probanden die Inzidenz unprovoked epileptischen Anfälle bei 4,1 % [21] und die Inzidenz einer Erkrankung an Epilepsie bei 3 % lag [22].

„Bei der Epilepsie handelt es sich, im Gegensatz zum epileptischen Anfall, um einen Zustand des Gehirns, der gekennzeichnet ist durch eine andauernde Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Die Diagnose einer Epilepsie ist gerechtfertigt, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und Befunde vorliegen, die auf die

Prädisposition für weitere epileptische Anfälle hindeuten [18], [19]“. Mehr als 50 % der Patienten weisen nach dem ersten Anfall Anfallsrezidive auf [23].

1.6 Ätiologie und differentialätiologische Einteilung von epileptischen Anfällen

„Epileptische Anfälle haben eine Vielzahl von Ursachen. Diese reichen von genetischen Prädispositionen (z. B. Ionenkanal- oder Transmitterrezeptormutation) über verschiedene Stoffwechselerkrankungen, angeborene und perinatal erworbene Hirnmissbildungen/-schäden, über Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu ZNS-Tumoren, vaskulären Läsionen, tuberöser Sklerose et cetera. Aus pragmatischen Gründen teilte man die Epilepsien differentialätiologisch bislang in symptomatische, idiopathische und kryptogene Epilepsien ein. Im neuen Klassifikationsvorschlag von Berg et alii wird eine Änderung der differentialätiologischen Bezeichnung in ‚strukturell/metabolisch‘ statt ‚symptomatisch‘, ‚genetisch‘ statt ‚idiopathisch‘ und ‚ungeklärt‘ statt ‚kryptogen‘ vorgeschlagen [19, 24]“.

Eine Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat in den vergangenen Jahren weitere Vorschläge erarbeitet und den Klassifikationsvorschlag von Berg et al. 2010 entsprechend ergänzt [25] (siehe Tabelle 1-2):

ILAE 1989	Berg et al. 2010	ILAE 2017
Idiopathisch	Genetisch	Genetisch
Symptomatisch	Strukturell/metabolisch	Strukturell
		Infektiös
		Metabolisch
		Immunologisch
Kryptogen	Unbekannte Ursache	Unbekannt

Tabelle 1-2: Ätiologie der epileptischen Anfälle

Nach Elger et al.: S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [19]

1.7 Erscheinungsform der epileptischen Anfälle

Nach der Erscheinungsform werden epileptische Anfälle in:

- generalisierte,
- fokale, d. h. auf eine Hirnregion begrenzte, und
- unklassifizierbare eingeteilt [24, 25] (siehe Tabelle 1-3):

ILAE 1989	Berg et al. 2010	ILAE 2017
Generalisierte Anfälle Tonisch-klonisch (Grand-Mal) Absencen Myoklonisch Klonisch Tonisch Atonisch	Generalisierte Anfälle Tonisch-klonisch (Grand-Mal) Absencen -Typisch -Atypisch -Mit speziellen Merkmalen Myoklonische Absence Lidmyoklonien mit Absence Myoklonisch -Myoklonisch -Myoklonisch-atonisch -Myoklonisch-tonisch Klonisch Tonisch Atonisch	Generalisierte Anfälle Motorisch -tonisch-klonisch -klonisch -tonisch -myoklonisch-tonisch-klonisch -myoklonisch-atonisch -atonisch -epileptische Spasmen Nichtmotorisch (Absencen) -Typisch -atypisch -myoklonisch -Augenlidmyoklonien
Lokalisationsbezogene (fokale, partielle Anfälle) einfach-fokal (einfach-partiell) -fokal-motorisch -Aura -Automatismen komplex-fokal (komplex-partiell), psychomotorisch sekundär -generalisiert	Fokale Anfälle In Abhängigkeit von der Beeinträchtigung während des Anfalls: -Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit -mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten -mit nur subjektiven sensiblen/ sensorischen oder psychischen Phänomenen	Fokale Anfälle Mit erhaltenem Bewusstsein Mit eingeschränktem Bewusstsein Beginn mit motorischen Symptomen -Automatismen -atonisch -klonisch -epileptische Spasmen -hyperkinetisch -myoklonisch -tonisch

	<ul style="list-style-type: none"> -Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv) -Mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Komponenten) 	<p>Beginn mit nichtmotorischen Symptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> -autonome Symptom -Verhaltensarrest -kognitiv -emotional -sensorisch <p>Von fokal zu bilateral tonisch-klonisch</p>
		<p>Mit unklarem Beginn</p> <p>Motorisch</p> <ul style="list-style-type: none"> -tonisch-klonisch -epileptische Spasmen <p>Nichtmotorisch</p> <ul style="list-style-type: none"> -Verhaltensarrest
Nicht klassifizierbar	<p>Unbekannt</p> <ul style="list-style-type: none"> -Epileptische Spasmen -andere 	Unklassifizierbar

Tabelle 1-3: Erscheinungsform der epileptischen Anfälle

Nach Elger et al.: S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [19]

1.8 Antikonvulsiva bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien

Als ‚Antikonvulsivum‘ (von altgriechisch ‚ἀντί‘ ‚gegen‘ und lateinisch ‚convulsio‘ ‚Krampfanfall‘, vgl. den Begriff Konvulsion) wird ein Medikament bezeichnet, das sowohl bei der Behandlung akuter epileptischer Anfälle als auch zu deren Prophylaxe eingesetzt wird. Der häufig verwendete Begriff ‚Antiepileptikum‘ beschreibt die Tatsache, dass diese Medikamentengruppe nicht nur gegen die konvulsiven, sondern auch gegen die nichtkonvulsiven Anfallstypen wie Absencen etc. eingesetzt wird [26]. Antikonvulsiva werden als etablierte Therapie gegen epileptische Anfälle angewandt, weil diese Medikamente die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von epileptischen Anfällen reduzieren [10].

Bei ZNS-Tumoren hat sich der Einsatz von Antikonvulsiva als Primärprophylaxe nicht etabliert [10, 27, 28]. Die American Academy of Neurology (AAN) rät von der Verwendung von Antikonvulsiva als primäre Prophylaxe der epileptischen Anfälle bei Patienten mit neu diagnostizierten ZNS-Tumoren und ZNS-Metastasen ab, wobei diese Empfehlung auf einer Metaanalyse von Glantz et al. aus dem Jahr 2000 basiert [10].

- Die Metaanalyse von zwölf diesbezüglichen Studien hat keine Verringerung der Rate neu aufgetretener Anfälle bei Patienten mit ZNS-Tumoren unter antikonvulsiver ‚Prophylaxe‘ im Vergleich zum Verzicht auf Therapie erbracht, wobei einzelne Studien einen Vorteil gezeigt hatten.
- Alle Antikonvulsiva führen fakultativ zu zentralen Nebenwirkungen wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und andere. Die Nebenwirkungen können die Lebensqualität beeinträchtigen und sind bei Patienten mit ZNS-Tumoren und ZNS-Metastasen noch häufiger und schwerwiegender.
- Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde ebenfalls in der Metaanalyse von Glantz et al. in sechs von zwölf Studien dargestellt. Entsprechend wurden in diesen sechs Studien bei 23,8 % der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, weshalb die Medikation bei diesen Patienten geändert oder abgesetzt wurde.
- Durch pharmakologische Interaktion mit zahlreichen Chemotherapeutika kann durch Antikonvulsiva die Wirksamkeit von Chemotherapeutika beeinflusst werden, z. B. über Aktivierung von Cytochrom P450 [29].

Außerdem empfiehlt die AAN bei Patienten mit ZNS-Tumoren und antikonvulsiver Medikation nach dem chirurgischen Eingriff eine schrittweise Verringerung der Antikonvulsivadosis nach der ersten postoperativen Woche [10].

„Trotz der Empfehlung der AAN, der viele nationale Gesellschaften folgten, ordnen viele Neurochirurgen routinemäßig eine antikonvulsive Prophylaxe an [30, 31]. Die letzten retrospektiven [30, 32, 33] und prospektiven [34, 35] Studien zu frühen postoperativen Anfällen (innerhalb der ersten postoperativen Woche) zeigten eine Risikoreduktion zwischen 0 und 3% unter Verwendung von Antikonvulsiva; keine dieser Ergebnisse waren jedoch statistisch signifikant. Daher fehlen bis dato klare Entscheidungskriterien, die eine Einnahme von Antikonvulsiva zur Prophylaxe von perioperativen Anfällen rechtfertigen würden [36, 37].“

1.9 Prädiktoren von epileptischen Anfällen bei Patienten mit intraaxialen Neoplasien

Die genauen Mechanismen, die der Epileptogenese zu Grunde liegen, sind bisher nicht vollständig untersucht [9, 38, 39]. Als Einflussfaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Patienten mit ZNA-Tumoren sind jedoch die histologische Diagnose des Tumors, die Lage und Größe des Tumors sowie das Alter der Patienten bekannt [8 - 10]. Das Ausmaß der Resektion und die Einnahme von Antikonvulsiva sind weitere mögliche Faktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen in der frühen postoperativen Zeit. Alle diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie als mögliche Prädiktoren für epileptische Anfälle berücksichtigt.

Genetische Veränderungen des Tumors spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Epileptogenese von Patienten mit ZNS-Tumoren. Mutationen von Isocitrat-Dehydrogenase1 (IDH1) und Isocitrat-Dehydrogenase2 (IDH2) Genen kommen häufig bei Patienten mit Gliomen Grad II und III (70-80 %) vor [40], die mit einer besseren Prognose assoziiert sind [41] (siehe Abbildung 1-3):

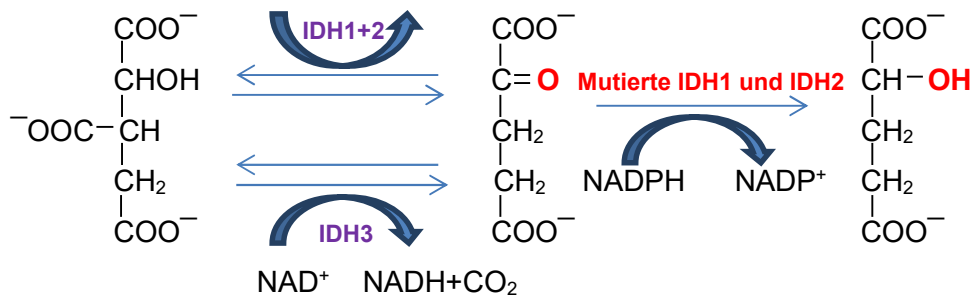


Abbildung 1-3: IDH1 und IDH2 Mutation in Tumorgenese, adaptiert nach Yang et al. 2015 [42]

IDH1-3, Isocitrat-Dehydrogenase1-3; NAD⁺, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid; NADH, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid in der reduzierten Form; NADP⁺, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat; NADPH, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat in der reduzierten Form

„Mutierte IDH-Proteine sind Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-abhängige Enzyme, die Isocitrat zu 2-Hydroxyglutarat (2HG) konvertieren, anstatt zu physiologischem α-Ketoglutarat. Folge ist eine 100-fache Erhöhung des 2HG Spiegels im Tumor [43]. Die Struktur 2HG ist sehr ähnlich zu Glutamat, was darauf hindeutet, dass durch 2HG N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren aktiviert werden und dadurch epileptische Anfälle provoziert werden können [44]. Aus diesem Grund haben wir als möglichen weiteren eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten von epileptischen Anfällen den IDH-Mutationsstatus der Tumoren in unserer Analyse mit untersucht [37].“

Die Definition von Risikoprofilen zur Identifizierung von Patienten, die von einer Prophylaxe mit Antikonvulsiva profitieren würden, wäre für die klinische Praxis sehr nützlich. Aus diesem Grund wurde hier eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie zur Bestimmung und Quantifizierung der Ausprägung von Risikofaktoren für das Vorkommen präoperativer und früh postoperativer epileptischen Anfälle bei Patienten mit primären hirneigenen Tumoren, ZNS-Metastasen und Lymphomen durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenerfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv der prä- und der frühe postoperative Verlauf (innerhalb 1 Woche postoperativ) von insgesamt 650 Patienten mit primären hirneigenen Tumoren, ZNS-Metastasen und Lymphomen analysiert. Dabei wurden Patienten in die Analyse eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) von Januar 2009 bis Oktober 2012 aufgrund der oben genannten intraaxialen Tumoren operiert und behandelt worden sind. Die in Frage kommenden Patienten wurden mit Hilfe der elektronischen Datenbank ausgewählt. Als Informationsquelle dienten die Akten aus dem elektronischen Archiv der Universitätsklinik Tübingen. Die elektronischen Akten beinhalten Arztbriefe, Berichte über ambulante Vorstellungen und/oder stationäre Aufenthalte in allen Abteilungen des Universitätsklinikums Tübingen und externen Kliniken, Operationsberichte sowie histologische Befunde, die im UKT erstellt wurden. Des Weiteren wurde die schriftliche Dokumentation der Pflegefachkräfte analysiert (Karteneinträge, Tagesverlaufblatt der Patientenakte), um eventuell vom ärztlichen Personal nicht dokumentierte epileptische Anfälle zu erfassen.

2.2 Votum der Ethikkommission und ethische Fragen

Von Seiten der Ethikkommission der Universität Tübingen bestanden keine ethisch-rechtlichen Bedenken, die diese retrospektive und anonymisierte Studie betreffen (Registrierungsnummer 269/2013R). Die Daten wurden ausschließlich in anonymisierter Form erfasst. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte auf eine Einverständniserklärung der Patienten verzichtet werden.

2.3 Auswahlkriterien

Um in die vorliegende retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie aufgenommen zu werden, waren für die Patienten folgende Einschlusskriterien zu erfüllen:

- Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein.
- Der Einschluss galt für Patienten, die zwischen 01/2009-10/2012 in der neurochirurgischen Abteilung des UKTs behandelt wurden.
- In die Studie wurden nur Patienten mit Gliomen, ZNS-Metastasen und Lymphomen eingeschlossen, die ihre erste Operation erhalten haben.

2.4 Erhobene Parameter

Pro Patient wurden folgende Parameter erhoben oder bestimmt:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- antikonvulsive Medikation prä- und perioperativ mit der Gesamttagesdosis der jeweiligen Medikation
- das Auftreten von präoperativen und nach der chirurgischen Therapie frühen postoperativen epileptischen Anfällen während der stationären Behandlung
- Natrium-Konzentration im Blut nach epileptischen Anfällen
- Tumorlokalisation
- Tumolvolumen

- histologische Tumorentität einschließlich molekularer Biomarker (Mutationen der *Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)* und *O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)* und 1p/19q Ko-Deletion)
- Grad der Tumorresektion
- Karnofsky-Performance-Score (KPS)
- Einnahme von Steroiden bei der stationären Aufnahme/während des präoperativen Zeitraums.

2.4.1 Prä- und perioperative antikonvulsive Medikation

Die Erfassung der Einnahme der antikonvulsiven Medikation erfolgte anhand der schriftlichen Dokumentation der Einnahmehäufigkeit und der Tagesdosis der jeweiligen Medikation. Folgende Antikonvulsiva wurden bei in die Studie aufgenommenen Patienten eingesetzt:

1. Levetiracetam
2. Valproat
3. Pregabalin
4. Carbamazepin
5. Oxcarbazepin
6. Gabapentin
7. Lamotrigin
8. andere Antikonvulsiva

Dabei wurde unterschieden, ob die Patienten unter der antikonvulsiven Medikation epileptische Anfälle bekamen oder ob sie anfallsfrei blieben.

2.4.2 Präoperative und frühe postoperative epileptische Anfälle

Es wurden alle sowohl vom ärztlichen Personal als auch von Pflegepersonal erfassten epileptischen Anfälle (fokal, generalisiert, fokal-und-generalisiert) in die Datenbank übertragen. Dabei wurden sowohl präoperative epileptische Anfälle dokumentiert als auch epileptische Anfälle, die perioperativ im Verlauf des stationären Aufenthaltes innerhalb einer Woche nach der Operation stattfanden.

2.4.3 Natrium- Konzentration im Blut nach dem epileptischen Anfall

Bei den Patienten, die prä-/ perioperativ einen epileptischen Anfall erlitten, wurde perikonvulsiv der Na⁺- Wert im venösen Blut ermittelt. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich der prä/perioperative Na⁺- Wert im venösen Blut erhoben.

2.4.4 Tumorlokalisierung, Tumor- und Ödem-Volumen

Die Erfassung der Tumorlokalisierung erfolgte mit Hilfe von präoperativ angefertigten Magnetresonanz-Tomografie(MRT)-Bildern. Folgende Tumorlokalisationen wurden definiert: frontal, parietal, okzipital, temporoinsulär, thalamisch, im Hirnstamm und im Kleinhirn. Zudem wurde die Seite der Tumorage (rechts/links/beidseits) erfasst. Das Tumor- und Ödem-Volumen wurde mit Hilfe von präoperativ angefertigten MRT-Bildern nach der Formel: Höhe x Breite x Länge/2 (jeweils maximaler Durchmesser) erfasst.

2.4.5 Histologische und molekulargenetische Tumorentität

Die Diagnose der einzelnen Tumorarten wurde dem Bericht der postoperativ durchgeführten histologischen Untersuchung entnommen. Histopathologisch wurden Gliome, Lymphome, Karzinome und ZNS-Metastasen von Melanomen in die multivariaten Analysen aufgenommen. Tumoren, die weniger als zehnmal vorkamen (Gliosarkom, Gangliogliom, Neurozytom, Medulloblastom), wurden als ‚andere Pathologie‘ zusammengefasst und von der multivariaten Analyse

ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Mutationen der IDH, der Methylierungsstatus der MGMT und die Ko-Deletionen von 1p/19q erfasst.

2.4.6 Ausmaß der Tumorresektion

Es wurde zwischen Biopsie, subtotaler und totaler Tumorresektion anhand des Operationsberichtes unterschieden. Das Ausmaß der Resektion wurde mittels MRT-Bildern überprüft, die 24 - 72 Stunden postoperativ angefertigt wurden. Der Begriff ‚Totalresektion‘ bezeichnet dabei eine makroskopische Tumorfreiheit im Operationsgebiet; da es sich um infiltrierende Tumoren handelt, ist der Begriff ‚Totalresektion‘ jedoch als relativ anzusehen.

2.4.7 Karnofsky-Performance-Score

Der Karnofsky-Performance-Score (KPS) wurde bei der stationären Aufnahme der Patienten entweder durch einen Stationsarzt erfasst und schriftlich dokumentiert oder anhand der schriftlichen Anamnese festgelegt.

Mittels KPS ist es möglich, den klinischen Status von Patienten mit malignen Erkrankungen zu erfassen und zu vergleichen. Er reicht von 100 % für Patienten ohne Beschwerden in 10 %-Schritten bis zum Tod (0 %). Es wird die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, die Fähigkeit zur Selbstversorgung und Selbstbestimmung bewertet und entsprechend der unten aufgeführten Tabelle gewichtet (siehe Tabelle 2-1):

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

Tabelle 2-1: Karnofsky-Performance-Score, adaptiert nach Karnofsky et al. 1949 [45].

2.4.8 Einnahme der Steroide im präoperativen Zeitraum

Die Erfassung der Steroideinnahme erfolgte anhand der schriftlichen Dokumentation der Einnahmehäufigkeit und der jeweiligen Tagesdosis.

Dabei wurde die Einnahme folgender Medikamente den Patientenakten entnommen:

1. Dexamethason
2. Methylprednisolon
3. Hydrocortison
4. Prednisolon

2.5 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie von insgesamt 650 Patienten mit intrakraniellen intraaxialen Neoplasien, die im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Oktober 2012 in der Abteilung für Neurochirurgie am UKT stationär aufgenommen und operiert worden sind. Nur Patienten, die keine präoperativen Anfälle hatten (487/650), wurden in die postoperative Analyse einbezogen, um den Fokus auf die OP-bedingten Risikofaktoren für epileptische Anfälle zu richten.

Als potenzielle Einflussfaktoren für die Entstehung der präoperativen epileptischen Anfälle wurden Geschlecht, Alter, Pathologie, Tumorlokalisation und Tumor-/ Ödem-Volumen definiert. Hinsichtlich der Entstehung der postoperativen epileptischen Anfälle wurden zusätzlich die beiden Variablen Antikonvulsiva-Einnahme und der Grad der Tumorentfernung analysiert. Aufgrund des hohen Anteils von Gliomen in der Kohorte konnte eine getrennte Subgruppenanalyse für Patienten mit Gliomen erfolgen, unter zusätzlicher Berücksichtigung einer Mutation in der IDH und des WHO-Grades als weitere Variablen für die Entstehung von epileptischen Anfällen. Darüber hinaus wurden die Parameter festgelegt, die die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische antikonvulsive Therapie bei Patienten mit ZNS-Tumoren beeinflussen können (Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation und Tumor-/ Ödem-Volumen).

In der Abbildung 2-1 wird das Studiendesign dargestellt:

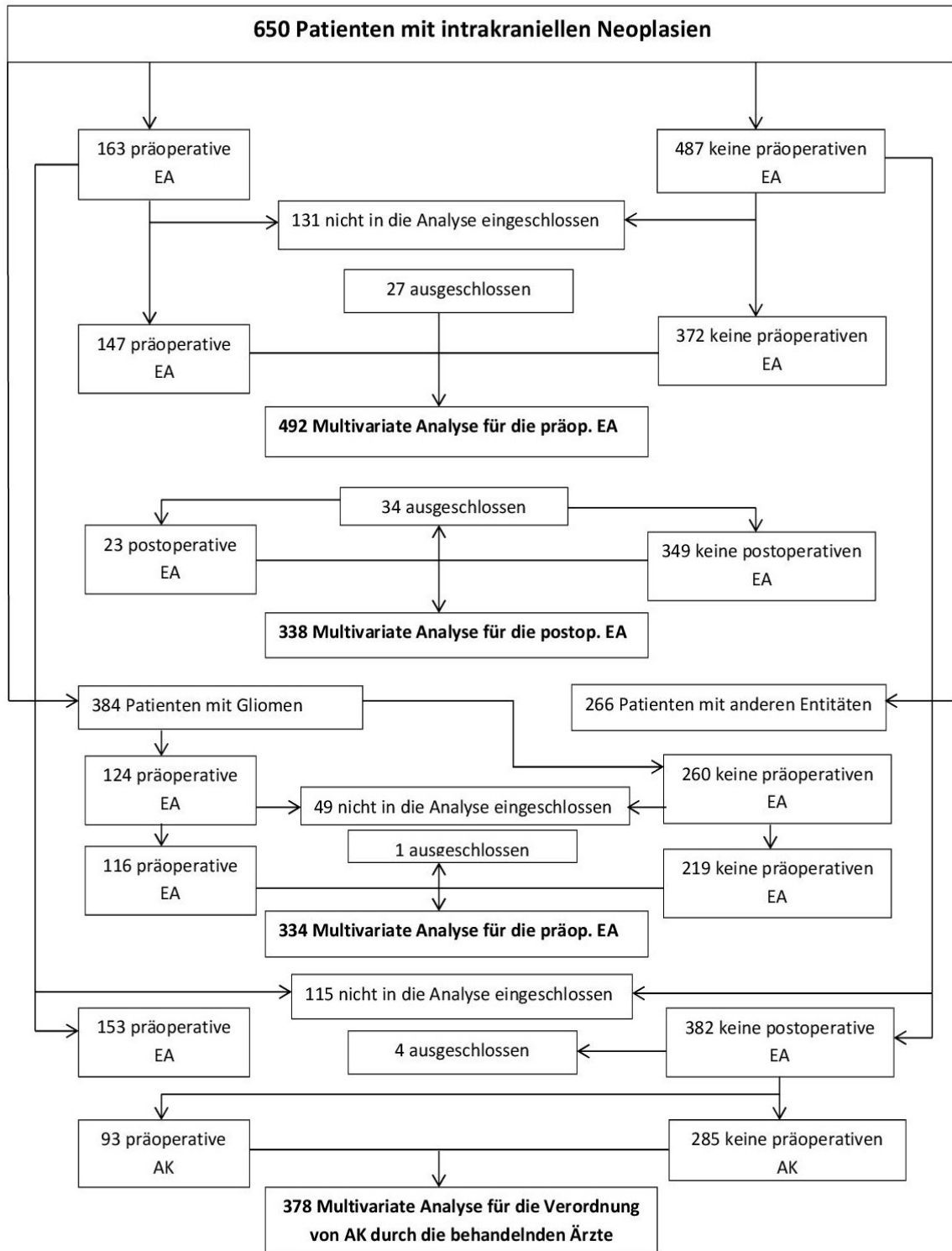


Abbildung 2-1: Darstellung des Studiendesigns, adaptiert nach Skardelly et al. [37]

Präop, präoperativ; Postop, postoperativ; EA, epileptischer Anfall; AK, Antikonvulsiva

2.6 Statistische Auswertungen

Die Ergebnisse wurden mit der Software Excel® Version 2010 (Microsoft Corporation) erfasst und in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen statistisch mit dem Programm JMP 11.0 ([John's Macintosh Project], SAS Institute [Statistical Analysis Systems], Cary, NC [North Carolina], USA) ausgewertet.

Beim Gesamttumor-/Ödem-Volumen wurde vor Einschluss der Variablen in die Regressionsanalysen die Kubikwurzel berechnet, um eine Gaußsche Normalverteilung zu gewinnen. Das Gesamttumor-/ Ödem-Volumen wurde für die statistische Auswertung dichotomisiert. Die optimale Schwelle für die Dichotomisierung wurde mittels einer Classification-and-Regression-Tree(CART)-Analyse identifiziert. Bezüglich des Patientenalters wurden zwei Gruppen, ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre, untersucht. Um eine ausreichend hohe Zuverlässigkeit der statistischen Auswertung zu gewährleisten, wurden einige Kategorien von Variablen mit sehr geringen Anzahlen gruppiert.

Zuerst wurden univariate Datenanalysen durchgeführt, um einen Überblick über die Datenverteilung zu erhalten. Dafür wurden Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervall (CI) für alle Variablen mit Bezug auf ihre Auswirkungen auf prä- und postoperative epileptische Anfälle berechnet. Für die anschließende multivariate logistische Regression wurden einzelne Subgruppen (Tumorentitäten und Tumorlokalisationen sowie Antikonvulsiva) mit einer geringen Patientenzahl (< 10 Patienten) ausgeschlossen, da diese die logistische Regression beeinflussen würden. In der multivariaten Analyse wurden ebenfalls die Odds Ratio (OR) mit 95 % CI und zusätzlich die Signifikanz einzelner Variablen für das Risiko prä- und postoperativer epileptischen Anfälle berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert < 0.05 festgelegt.

Für die Subgruppe der Gliome erfolgte zusätzlich eine separate statistische Auswertung, um die Auswirkungen der definierten Variablen auf das Auftreten von sowohl präoperativen als auch von postoperativen epileptischen Anfällen

und präoperativen Anfällen innerhalb der Subgruppe zu bestimmen. Darüber hinaus wurde eine logistische Regression durchgeführt, um die Ursache für die Verschreibung von Antikonvulsiva durch die behandelnden Ärzte bei Patienten ohne präoperative epileptische Anfälle zu identifizieren.

Abschließend wurden auf der Basis der multivariaten logistischen Regressionsanalysen Risikomodelle für das Auftreten sowohl von prä- als auch von postoperativen epileptischen Anfällen entwickelt. Die b-Koeffizienten aus den Risikomodellen wurden verwendet, um Prognose-Scores für die Anfallsrisikoberechnung zu bestimmen. Die Patienten wurden bezüglich präoperativer Anfälle in drei prognostische Gruppen und bezüglich der postoperativen epileptischen Anfälle in zwei prognostische Gruppen eingeteilt, jeweils entsprechend der spezifischen Prognose-Scores.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der erhobenen Parameter

Insgesamt sind 650 Patienten in diese Studie eingeschlossen und anschließend bis zum Tag der Entlassung (Median: 6. postoperativer Tag) beobachtet worden.

Erfasst wurden die nachfolgend vorgestellten Parameter, um festzustellen, ob diese als Einflussgrößen für

- a) das Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen,
- b) das Auftreten von frühen postoperativen epileptischen Anfällen und
- c) die Entscheidung der Ärzte für eine perioperative Antikonvulsivgabe eine Rolle spielen.

3.1.1 Geburtsdatum/Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 18 und 87 Jahren (Durchschnittsalter 58, Median 61) (siehe Tabelle 3-1):

	n = 650, %
Alter	
≤ 60	316 (49 %)
> 60	334 (51 %)

Tabelle 3-1: Altersverteilung der an der Studie beteiligten Patienten (n = 650, %) [37]

Insgesamt 487/650 Patienten (75 %) waren präoperativ anfallsfrei, davon waren 221/487 Patienten (45,4 %) jünger oder genau und 266/487 Patienten (54,6 %) älter als 60 Jahre. Dabei entwickelten 163 Patienten von insgesamt 650 (25 %) präoperativ epileptische Anfälle (siehe Abbildung 3-1):

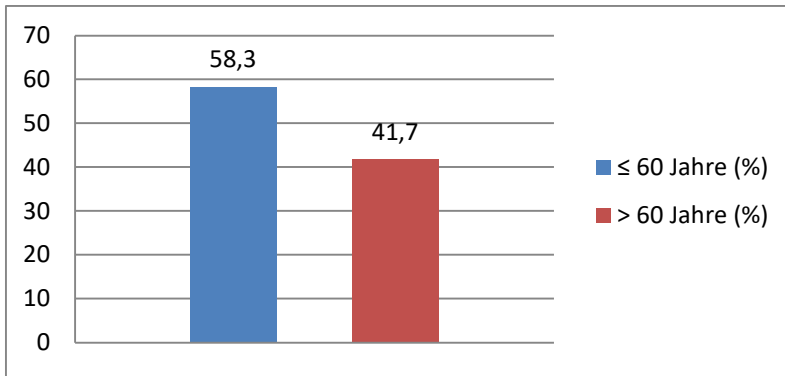


Abbildung 3-1: Altersstruktur bei Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen (%) [37]

Bei 14/487 Patienten (5 %), die präoperativ nicht durch epileptische Anfälle auffällig waren, sind postoperativ epileptische Anfälle aufgetreten (siehe Abbildung 3-2):

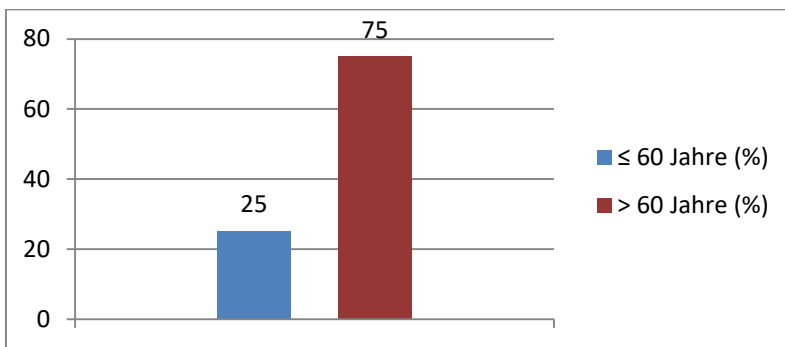


Abbildung 3-2: Altersstruktur bei Patienten mit frühen postoperativen epileptischen Anfällen (%) [37]

3.1.2 Geschlecht

Insgesamt waren unter den 650 untersuchten Patienten 287 Frauen (44,2 %) und 363 Männer (55,8 %). Davon entwickelten 163 von 650 Patienten (25 %) präoperativ epileptische Anfälle, insgesamt 63/163 (38,7 %) weibliche und 100/163 (61,3 %) männliche. Bei 37/650 Patienten (5,7 %) sind im frühen postoperativen Zeitraum epileptische Anfälle aufgetreten. Von 487 Patienten, die präoperativ nicht durch einen epileptischen Anfall auffällig wurden, erlitten 24/487 Patienten (5 %) im frühen perioperativen Zeitraum epileptische Anfälle. Davon waren 10/24 (42 %) weiblich und 14/24 (58 %) männlich (siehe Abbildung 3-3):

Pregabalin bekommen und einen epileptischen Anfall erlitten (siehe Abbildung 3-5):

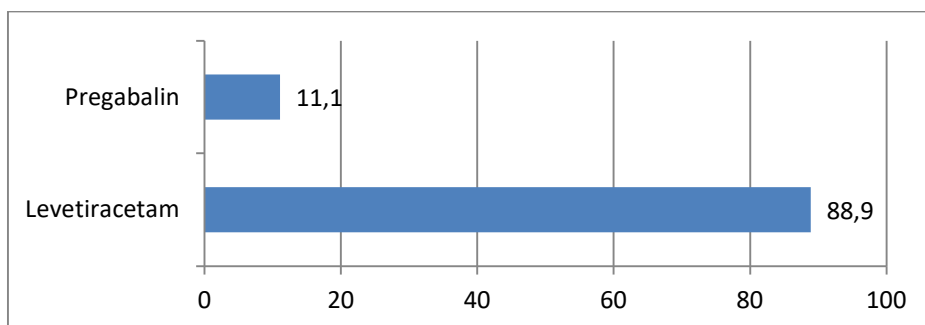


Abbildung 3-5: Präoperative epileptische Anfälle unter Einnahme von Antikonvulsiva (AK) (%) [37]

Levetiracetam-Dosen reichten von 500-2000 mg. pro Tag, die häufigste Dosis lag bei 1000 mg/Tag. Die Tagesdosis von Pregabalin lag bei 150 mg.

3.1.3.2 Antikonvulsive Medikation postoperativ

Insgesamt 487/650 Patienten (74,9 %) haben postoperativ Antikonvulsiva eingenommen. Davon erlitten 37/650 Patienten (6 %) epileptische Anfälle; hiervon hatten 16 Patienten (43,2 %) eine Prophylaxe mit Levetiracetam, 15 Patienten (40,6 %) keine antikonvulsive Prophylaxe und 6 Patienten (16,2 %) andere Antikonvulsiva als Prophylaxe eingenommen (siehe Abbildung 3-6):

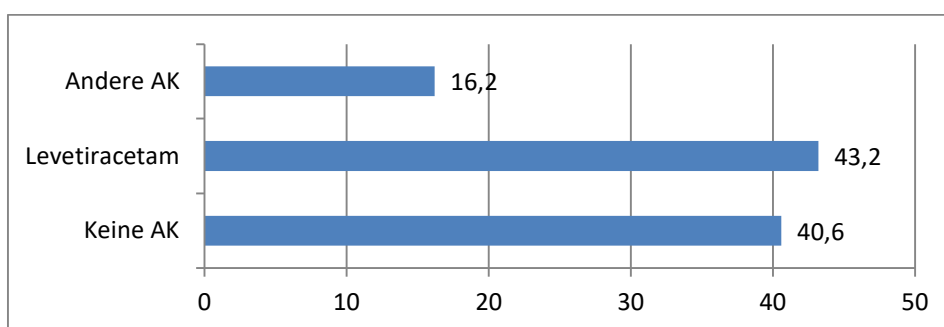


Abbildung 3-6: Relative Verteilung der postoperativen Antikonvulsivaeinnahme (%) bei Patienten mit postoperativen epileptischen Anfällen (n=37) [37]

AK, Antikonvulsivum;

Für die einzelnen Antikonvulsivagruppen hat sich in der univariaten Analyse folgende Risikoverteilung für epileptische Anfälle bei postoperativer Einnahme

ergeben. Dabei diente die Gruppe von Patienten ohne postoperative antikonvulsive Therapie als Referenz (siehe Tabelle 3-2):

AK postOP	Gesamt n = 487	EA postOP n = 24	Kein EA postOP n = 463	OR (95% CI) univariat
Keine	383 (79 %)	15 (4 %)	368 (96 %)	Referenz
Levetiracetam	92 (19 %)	5 (5 %)	87 (95 %)	1,41 (0,45-3,75)
Andere	12 (2 %)	4 (33 %)	8 (67 %)	12,3 (3,01-40,0)

Tabelle 3-2: Datenverteilung zu postoperativ aufgetretenen epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit der Einnahme von Antikonvulsiva [37]

AK, Antikonvulsivum; postOP, postoperativ; EA, epileptischer Anfall; n, Anzahl; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

Die Verabreichung von Levetiracetam reduzierte das Auftreten von frühen postoperativen epileptischen Anfällen (5 %) im Vergleich zu Patienten ohne Antikonvulsiva (4 %) nicht, die Odds Ratio war tendenziell sogar gering erhöht. Die Dosen von Levetiracetam lagen bei 500-4500 mg/Tag, die mediane Tagesdosis lag bei 1000 mg/Tag. Ein auffallend hoher Anteil an Patienten mit postoperativen epileptischen Anfällen wurde in der Gruppe beobachtet, die andere Antikonvulsiva einnahmen (33 %), hier war das Risiko für epileptische Anfälle deutlich höher als bei Patienten ohne antikonvulsive Therapie (Odds Ratio 12,3) (siehe Abbildung 3-7) [37]:

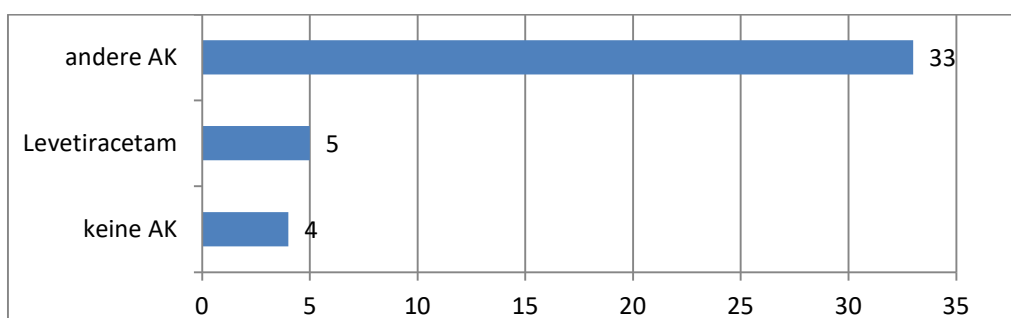


Abbildung 3-7: Relative Verteilung der postoperativen epileptischen Anfälle unter Antikonvulsivaeinnahme bei Patienten, die präoperativ keinen epileptischen Anfall erlitten haben (in %, n = 24) [37]

AK, Antikonvulsivum

In der Gruppe der Patienten, die ‚andere‘ Antikonvulsiva eingenommen haben, waren folgende Medikamente vertreten:

a) Carbamazepin (n = 4), dd (Tagesdosis): 400 mg, 400 mg, 600 mg oder 800 mg;

b) Gabapentin (n = 1), dd: 600 mg;

c) Phenytoin (n = 1), dd: 250 mg;

d) Pregabalin (n = 3), dd: 150 mg, 150 mg bzw. 450 mg;

e) Topamax (n = 1), dd: 100mg und

f) Valproat (n = 2), dd: 500 mg oder 1000 mg.

Zwei Patienten (50 %) mit Carbamazepin (jeweils 400 mg), ein Patient (33 %) mit Pregabalin (450 mg) und ein Patient (100 %) mit Phenytoin zeigten postoperative epileptische Anfälle.

Bei insgesamt 24/487 Patienten (5 %), die präoperativ keine epileptischen Anfälle erlitten hatten, wurde im postoperativen Verlauf mindestens ein epileptischer Anfall beobachtet. Dabei war bei 15 Patienten postoperativ ohne eine präoperative Prophylaxe mit Antikonvulsiva ein epileptischer Anfall aufgetreten, 9 Patienten hatten präoperativ Antikonvulsiva eingenommen, unabhängig von der postoperativen antikonvulsiven Therapie (siehe Tabelle 3-3):

Gruppen		Epileptischer Anfall postoperativ	
Epileptischer Anfall in der Vorgeschichte	Antikonvulsiva-Einnahme präoperativ	Nein	Ja
Nein	Nein	368	15
	Ja	95	9
Ja	Nein	20	1
	Ja	130	12

Tabelle 3-3: Verteilung der Patienten mit und ohne perioperative epileptische Anfälle, aufgeteilt nach präoperativer Prophylaxe mit Antikonvulsiva und Auftreten von epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte (n = 650).

3.1.4 Auftreten von präoperativen und frühen postoperativen epileptischen Anfällen

Es wurden sowohl fokale/generalisierte epileptische Anfälle als auch Kombinationen aus generalisierten und fokalen epileptischen Anfällen erfasst (siehe Abbildung 3-8):

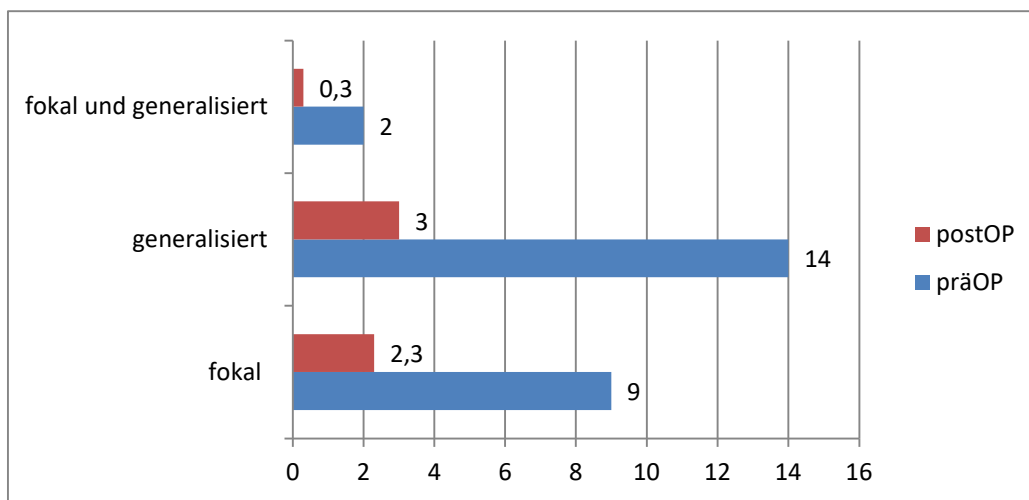


Abbildung 3-8 Art der epileptischen Anfälle im prä- und postoperativen Zeitraum (%) [37]

präOP, präoperativ; postOP, postoperativ

Bei 163/650 Patienten (25 %) sind präoperative und bei 37/650 Patienten (5,7 %) postoperative epileptische Anfälle aufgetreten (siehe Abbildung 3-9):

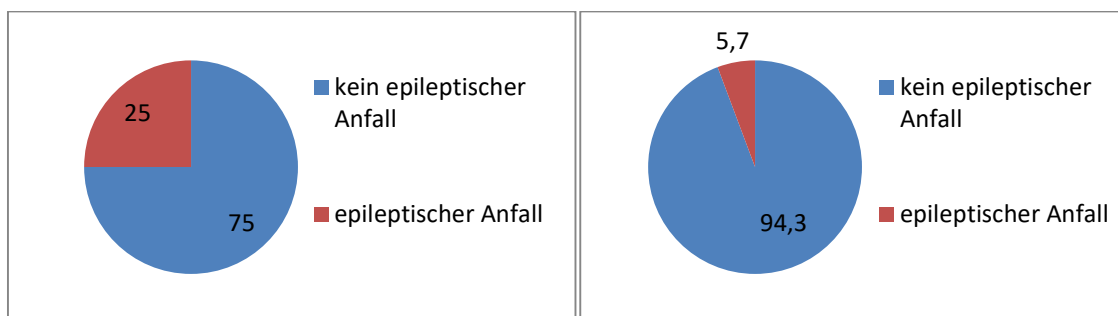


Abbildung 3-9: Häufigkeit der epileptischen Anfälle (%) in der Gesamtpopulation der Studie [37]

A: präoperativ

B: postoperativ

Dabei zeigten 24/487 Patienten, die präoperativ nicht durch einen epileptischen Anfall auffällig geworden waren, postoperativ erstmalig epileptische Anfälle.

3.1.5 Natrium- Konzentration im Blut nach dem epileptischen Anfall

Bei den Patienten, die im postoperativen Verlauf epileptische Anfälle entwickelten, wurde die Natrium- Konzentration im venösen Blut unmittelbar nach dem epileptischen Anfall gemessen, um eventuelle symptomatische epileptische Anfälle infolge einer Hypo-/ Hypernatriämie zu bestimmen. Dabei konnten weder eine extrem hohe noch eine extrem niedrige Natrium- Konzentration im Blut beobachtet werden, die die epileptischen Anfälle hätte auslösen können. Der Mittelwert der Natrium- Konzentration im venösen Blut lag bei 140 mmol/l (Standardserum Natrium- Konzentration 135 bis 147 mmol/l).

3.1.6 Tumorlokalisation

Am häufigsten befanden sich die Tumoren frontal (259/650 Patienten, 40 %), die Tumorlokalisation im Thalamus war mit 3/650 (0,5 %) die am seltensten vorkommende Tumorlokalisation (Einzelheiten zur Tumorlokalisation siehe Abbildung 3-10):

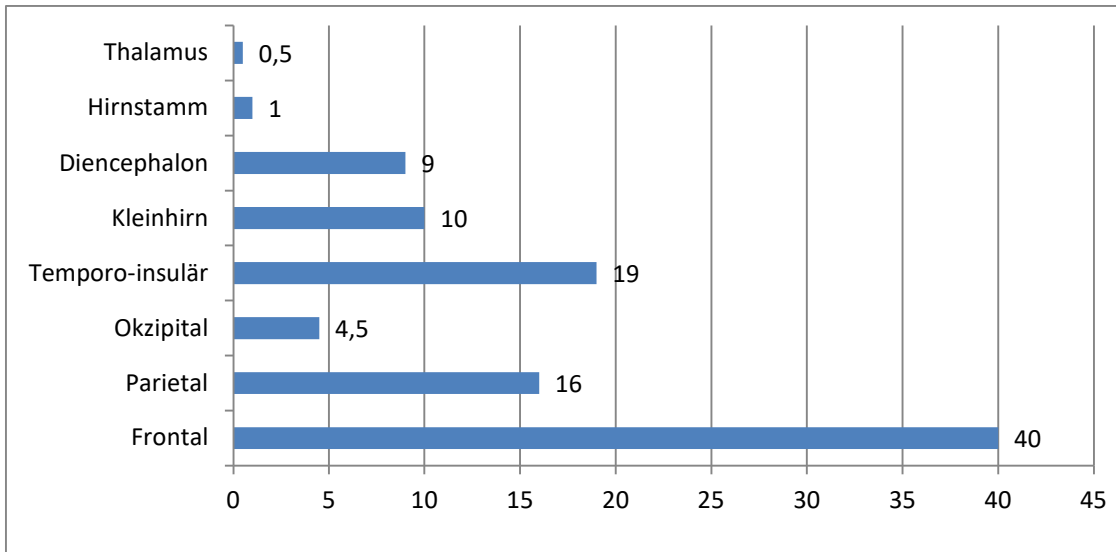


Abbildung 3-10: Tumorlokalisation (% , n = 650) [37]

Je nach Tumorlokalisation zeigte sich ein sehr unterschiedliches Risiko für das Auftreten von epileptischen Anfällen prä-/ postoperativ (siehe Abbildung 3-11):

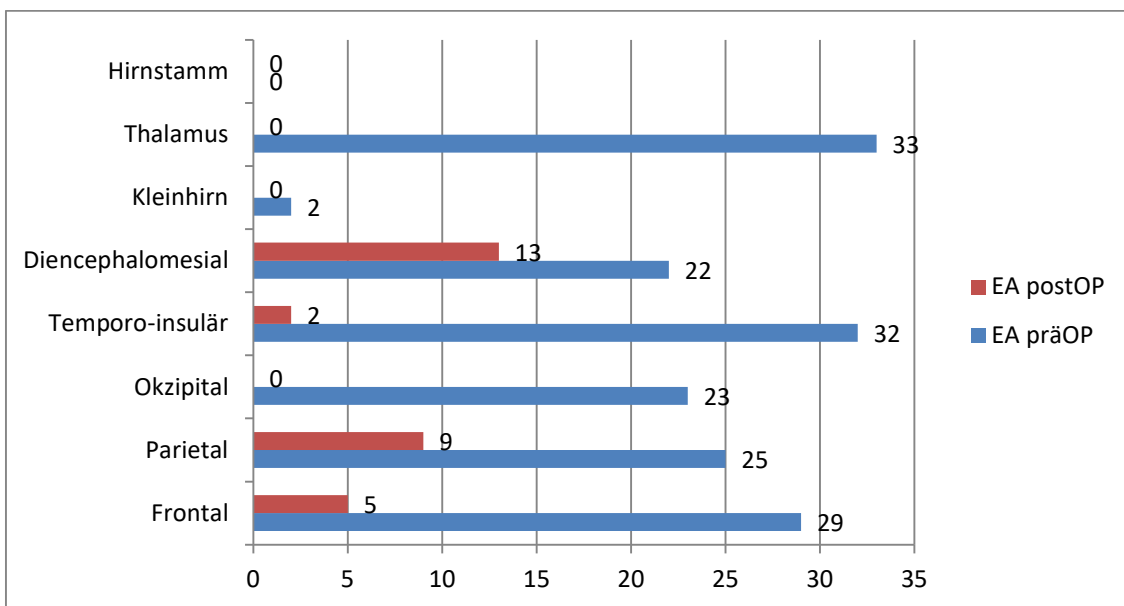


Abbildung 3-11: Tumorlokalisationen mit dem jeweiligen Krampfverhalten der Patienten prä/postoperativ (%) [37]

EA, epileptischer Anfall; postOP, postoperativ; präOP, präoperativ

3.1.7 Tumor- und Ödem-Volumen

Das Tumor- und Ödemvolumen wurde mit Hilfe von präoperativ angefertigten MRT-Bildern nach der Formel Höhe x Breite x Länge / 2 (jeweils maximaler Durchmesser) erfasst. Die CART-Analyse zeigte als beste diskriminierende Schwelle ein Tumor-/ Ödem-Volumen von 64 cm³ (4 cm Durchmesser). Bei 286/650 Patienten betrug das gesamte Tumor-/ Ödem-Volumen < 64 cm³, bei 256/650 Patienten war das gesamte Tumor-/ Ödem-Volumen ≥ 64 cm³, bei 108/650 Patienten fehlten die MRT-Daten. Patienten mit kleineren Tumoren (< 64 cm³) waren sowohl prä- als auch postoperativ häufiger durch epileptische Anfälle auffällig (siehe Abbildung 3-12):

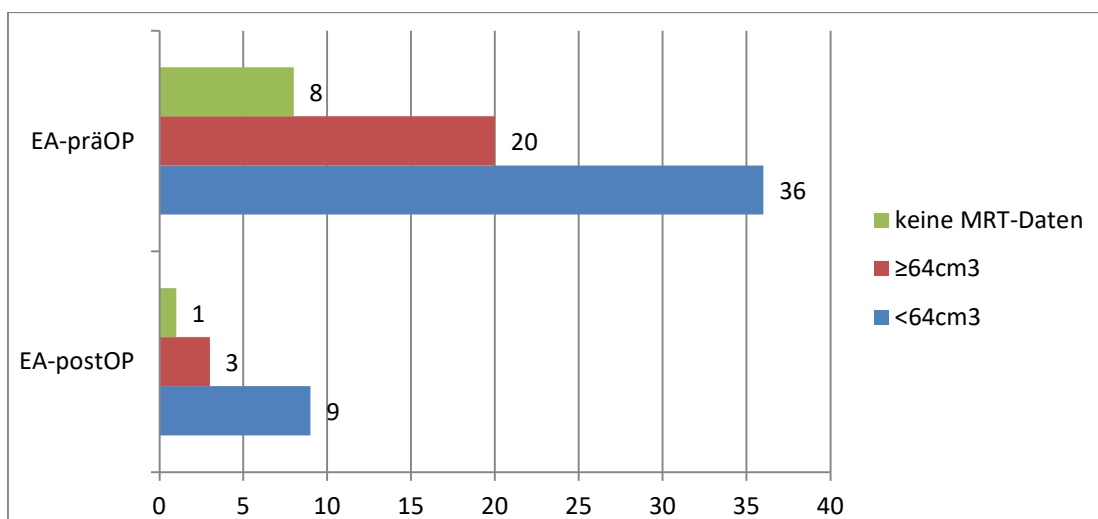


Abbildung 3-12: Tumolvolumen (cm³) bei Patienten mit prä- und postoperativen epileptischen Anfällen(%) [37]

EA-präOP, epileptischer Anfall präoperativ; EA-postOP, epileptischer Anfall postoperativ; MRT, Magnetresonanztomografie

3.1.8 Histologisch und molekulargenetisch charakterisierte Tumorentitäten

In der Subgruppe der Patienten mit primären hirneigenen Tumoren (n = 429, 66 % aller Patienten) ist die Diagnose Glioblastom mit Abstand am häufigsten aufgetreten (siehe Abbildung 3-13):

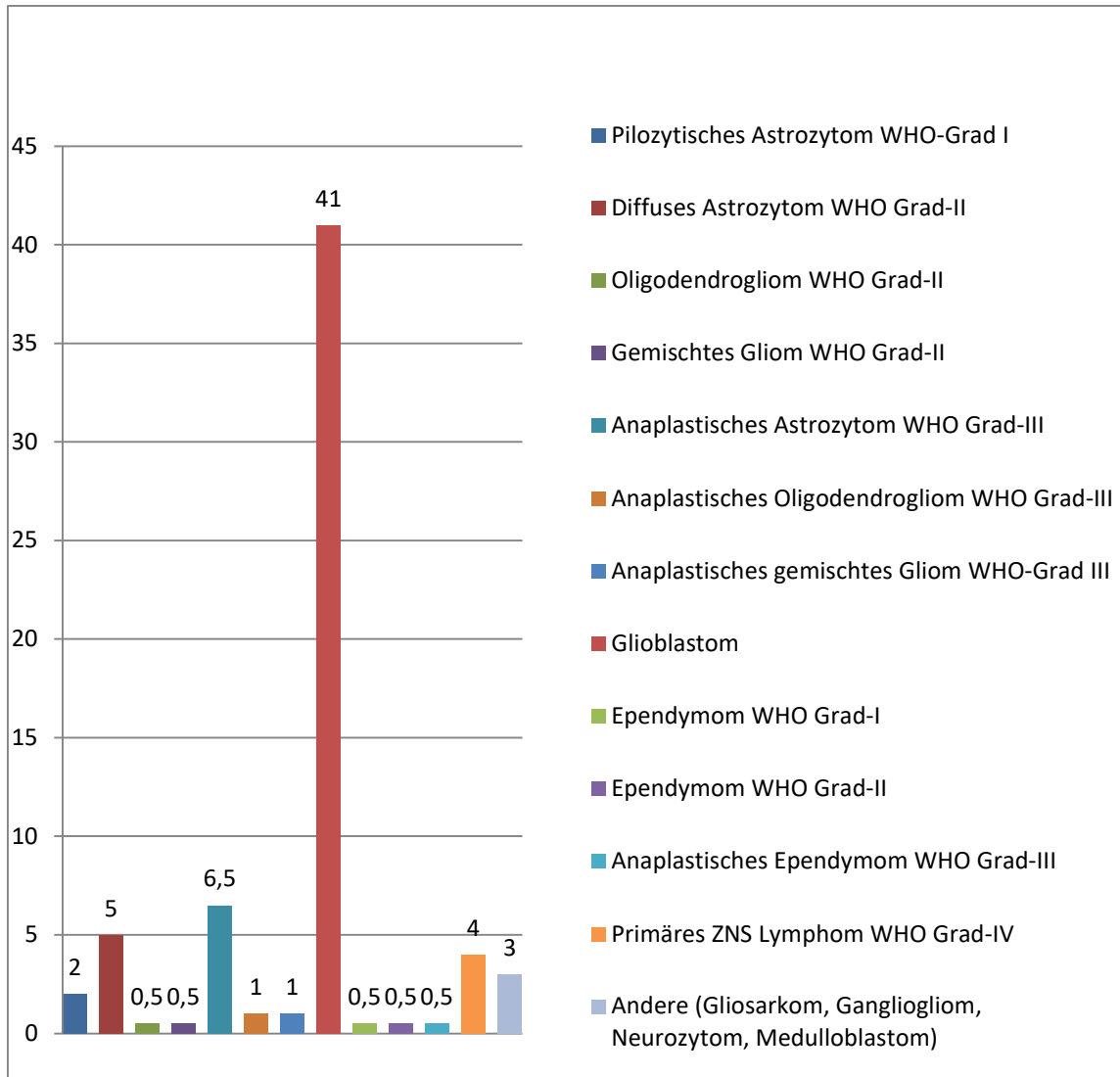


Abbildung 3-13: Verteilung der histopathologischen Diagnosen bei den 429 (66 %) Patienten mit primären ZNS-Tumoren (%) [37]

Selten vorkommende Tumoren mit einer Häufigkeit von weniger als 10 (Gliosarkom, Gangliogliom, Neurozytom, Medulloblastom) wurden für die weitere statistische Analyse unter ‚andere Pathologie‘ zusammengefasst.

Die molekulargenetischen Charakteristika der Gliome (n = 429) setzten sich wie folgt zusammen (siehe Tabelle 3-4):

Molekulare Marker (Patienten mit Gliomen)	n = 429 n, (%)
MGMT	
MGMT Gen Promoter methyliert	92 (24)
MGMT Gen Promoter unmethyliert	178 (46)
MGMT Gen Promoter Daten nicht erfasst	114 (30)
IDH-1	
IDH1 Mutation	49 (12,75)
R132H	46 (11,75)
Andere Mutation	3 (1)
IDH1 keine Mutation	333 (86,75)
IDH1 Daten nicht erfasst	2 (0,5)
LOH 1p/19q bei Astro-, Oligodendro-, oder Oligoastrozytom WHO-Grade I bis III	115
LOH 1p	1 (1)
LOH 19q	6 (5)
Ko-Deletion	8 (7)
Keine Mutation	8 (7)
Nicht erfasst	92 (80)

Tabelle 3-4: Molekulargenetische Charakterisierung bei den Patienten mit Gliomen (n = 429) [37]

n, Anzahl; MGMT, O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; IDH, Isocitrat-Dehydrogenase; LOH, loss of heterozygosity

Bei insgesamt 221 Patienten (34 %) wurden ZNS-Metastasen diagnostiziert (siehe Abbildung 3-14):

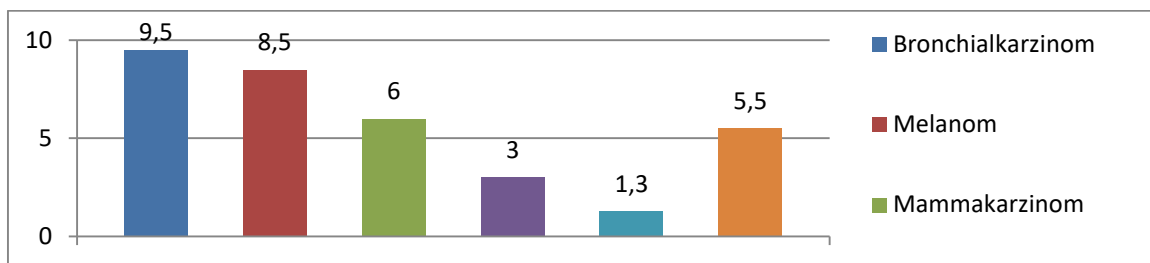


Abbildung 3-14: Verteilung der Primärtumore bei Patienten (n = 221, 34 %) mit ZNS-Metastasen (%) [37]

n, Anzahl

Unter den Patienten mit Bronchialkarzinomen (n = 61, 9,5 %) hatten 55 Patienten (8,5 %) ein nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom und 6 Patienten (1 %) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom. Bei Patienten (n = 19, 3 %) mit Karzinomen im Gastrointestinaltrakt konnten folgende Lokalisation des Primärtumors unterschieden werden: Ösophaguskarzinom (n = 5), Kolonkarzinom (n = 5), Rektumkarzinom (n = 7) und Hepatozelluläres Karzinom (n = 2).

Für die weitere univariate Analyse wurden die Gliome in niedriggradige (WHO-Grade I und II) und höhergradige (WHO-Grade III und IV) Gliome gruppiert. Die weiteren ausgewerteten Neoplasien waren Lymphome, ZNS-Metastasen und andere Tumore.

In der Gruppe ‚andere Tumore‘ wurden selten vorkommende Tumore mit einer Häufigkeit von weniger als 10 (Gliosarkom, Gangliogliom, Neurozytom, Medulloblastom) zusammengefasst (siehe Tabelle 3-5):

Histologische Tumorentität	n = 650
Metastasen	221
Lymphome	26
Niedriggradige Gliome	60
Hochgradige Gliome	324
Andere Tumore	19

Tabelle 3-5: Gruppierung der Patientendaten für die univariate Analyse (n = 650) [37]
n, Anzahl

Insgesamt 163/650 Patienten (25 %) erlitten präoperativ einen epileptischen Anfall. Das Risiko, einen epileptischen Anfall zu erleiden, war in den einzelnen Tumorgruppen unterschiedlich hoch (siehe Abbildung 3-15):

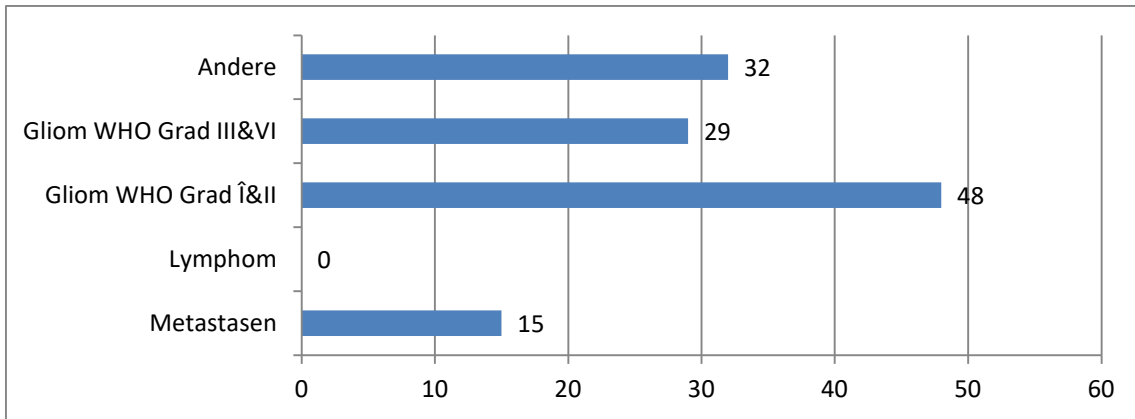


Abbildung 3-15: Histologische Tumorentität bei den Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen (%) [37]

Keiner der Patienten mit der histologischen Diagnose eines Lymphoms (26/650) oder mit einem Tumor im Hirnstamm (7/650) wurde präoperativ durch einen epileptischen Anfall auffällig. Die häufigsten Anfälle wurden bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen (48 %) beobachtet. Nur ein Patient (2 %) mit einem Kleinhirntumor hatte präoperativ einen epileptischen Anfall.

Vierundzwanzig von 487 Patienten, die präoperativ nicht durch einen epileptischen Anfall symptomatisch wurden, erlitten postoperativ einen epileptischen Anfall. Dabei wird ersichtlich, dass kein Patient mit der histologischen Tumorentität ‚andere‘ postoperativ einen epileptischen Anfall hatte; hingegen zeigt die Gruppe der höhergradigen Gliome die häufigste postoperative Anfallsrate (siehe Abbildung 3-16):

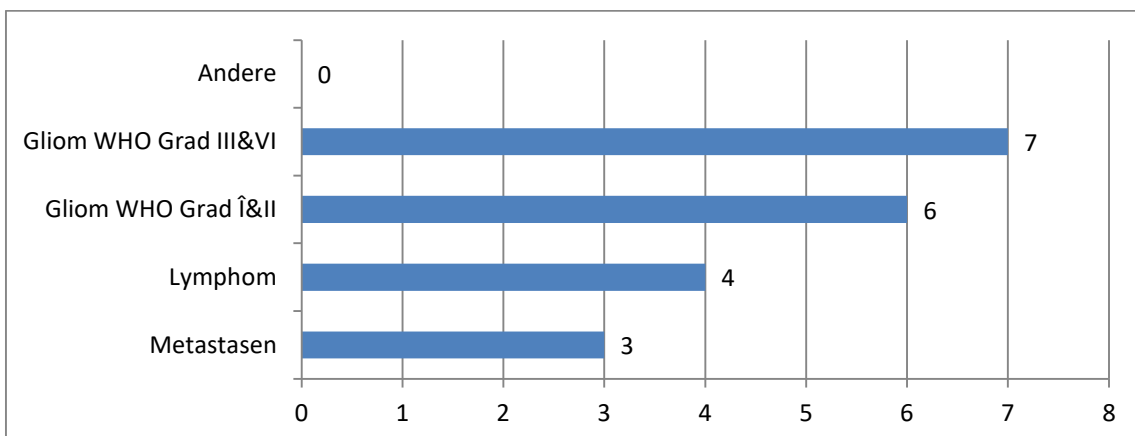


Abbildung 3-16: Histologische Tumorentitäten bei den Patienten (n = 24, 5 %) mit postoperativen epileptischen Anfällen, die präoperativ anfallsfrei waren (%) [37]

n, Anzahl

3.1.9 Grad der Tumorresektion

Diesbezüglich wurde anhand des Operationsberichtes und der postoperativen Bildgebung zwischen Biopsie, subtotaler und makroskopisch totaler Tumorresektion unterschieden. Das Ausmaß der Resektion wurde mittels MRT-Bildern überprüft, die 24- 72 Stunden postoperativ angefertigt wurden. Von insgesamt 650 Patienten konnte bei 391 Patienten eine Totalresektion des Tumors durchgeführt werden, bei 127 Patienten eine Tumorteilresektion und bei 132 Patienten erfolgte lediglich eine Biopsie des Tumors.

Unter den Patienten, die präoperativ nicht durch epileptische Anfälle auffällig geworden sind (487/650), erlitten 24 Patienten einen erstmaligen postoperativen epileptischen Anfall. Von diesen 487 Patienten wurde bei 103 Patienten eine Biopsie durchgeführt, dabei zeigten 3 Patienten (3 %) einen epileptischen Anfall. Bei 92 Patienten wurde eine subtotale Resektion durchgeführt, wobei bei 5 Patienten (5 %) ein epileptischer Anfall aufgetreten ist. Von den 292 Patienten mit Totalresektion haben insgesamt 16 Patienten (5 %) in der frühen postoperativen Zeit einen epileptischen Anfall erlitten.

3.1.10 Karnofsky-Performance-Score

Der KPS wurde bei der stationären Aufnahme der Patienten entweder durch einen Stationsarzt erfasst und schriftlich dokumentiert oder anhand der schriftlichen Anamnese festgelegt. Bezüglich der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, ergibt sich folgende Darstellung (siehe Abbildung 3-17):

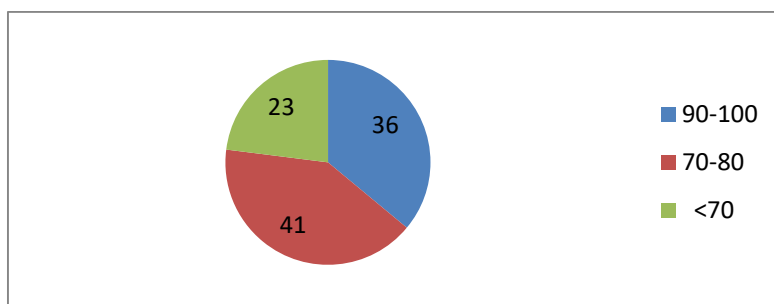


Abbildung 3-17: KPS der teilnehmenden Patienten (%), n = 650 [37]

KPS, Karnofsky-Performance-Score; n, Anzahl

3.1.11 Einnahme der Steroide im präoperativen Zeitraum

Etwa die Hälfte der Patienten (51 %) hat präoperativ Steroide eingenommen, hierunter wurden folgende Steroide subsummiert:

1. Dexamethason
2. Methylprednisolon
3. Hydrocortison
4. Prednisolon

3.2 Auswertung der erhobenen Daten

3.2.1 Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen

Im ersten Schritt wurde eine univariate Analyse durchgeführt, um die Risikofaktoren für die Entwicklung der präoperativ entstehenden epileptischen Anfälle zu ermitteln (siehe Tabelle 3-6):

	n = 650	EA präOP n = 163	Keine EA präOP n = 487	OR (95%CI) univariat
Alter				
≤ 60 Jahre	316	95 (30 %)	221 (70 %)	1,68 (1,18-2,41)
> 60 Jahre	334	68 (20 %)	266 (80 %)	0,59 (0,41-0,85)
Geschlecht				
Weiblich	287	63 (22 %)	224 (78 %)	0,74 (0,51-1,06)
Männlich	363	100 (28 %)	263 (72 %)	1,35 (0,94-1,95)
Histologische Tumorentität				
Metastasen	221	33 (15 %)	188 (85 %)	Referenz

Lymphom	26	0 (0 %)	26 (100 %)	Nein*
Gliom niedriggradig	60	29 (48 %)	31 (52 %)	5,33 (2,85-10,0)
Gliom hochgradig	324	95 (29 %)	229 (71 %)	2,36 (1,54-3,71)
Andere	19	6 (32 %)	13 (68 %)	2,63 (0,87-7,17)
Tumorlokalisation				
Frontal	259	75 (29 %)	184 (71 %)	25,3 (5,42-450)
Parietal	104	26 (25 %)	78 (75 %)	20,7 (4,20-373)
Okzipital	30	7 (23 %)	23 (77 %)	18,9 (3,12-363)
Temporoinsulär	125	40 (32 %)	85 (68 %)	29,2 (6,08-524)
Dicephalomesial	59	13 (22 %)	46 (78 %)	17,5 (3,31-324)
Cerebellär	63	1 (2 %)	62 (98 %)	Referenz
Thalamus	3	1 (33 %)	2 (66 %)	31 (1,0-1037)
Hirnstamm	7	0 (0 %)	7 (100 %)	Nein*
Tumor-/Ödem-Volumen				
< 64 cm ³	286	103 (36 %)	183 (64 %)	2,26 (1,54-3,36)
≥ 64 cm ³	256	51(20 %)	205 (80 %)	0,44 (0,30-0,65)
Daten nicht erfasst	108	9 (8 %)	99 (92 %)	

Tabelle 3-6: Univariate Analyse der Daten; Bewertung der präoperativen Risikofaktoren für die Häufigkeit von epileptischen Anfällen, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

n, Anzahl; EA präOP, epileptische Anfälle präoperativ; EA postOP, epileptische Anfälle postoperativ; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall;

Nein*, kein Auftreten von epileptischen Anfällen, somit Odds Ratio nicht berechenbar

Um das Risiko bezüglich des Auftretens von epileptischen Anfällen auszuwerten, wurde aufgrund des geringen Anteils an epileptischen Anfällen und repräsentativer Patientenzahlen bei den verschiedenen Tumorentitäten die

Patientengruppe mit Metastasen als Referenz ausgewählt, als Tumorlokalisierung galt eine cerebelläre Lokalisation als Referenz.

Abbildung 3-18 zeigt den Verlauf der Patientenauswahl für die logistische Regression von Risikofaktoren für die prä- und postoperativen epileptischen Anfälle:

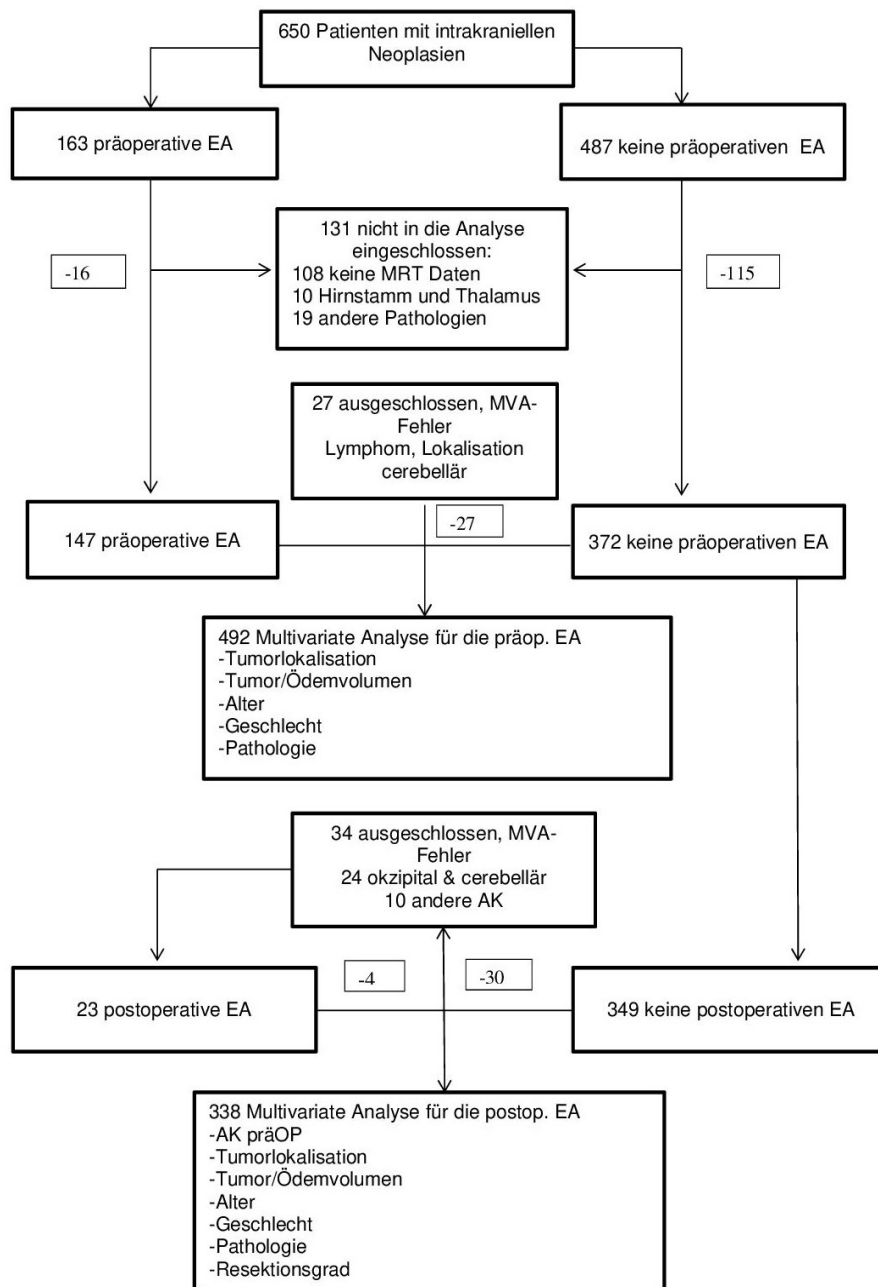


Abbildung 3-18: Patientenauswahl für die logistische Regression von Risikofaktoren für prä- und postoperative epileptische Anfälle, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37] MRT, Magnetresonanztomografie; MVA, multivariate Analyse; präOP, präoperativ; EA, epileptischer Anfall; AK, Antikonvulsivum

Wegen fehlender MRT-Daten (108/650) oder niedriger Anzahl der Patienten in den Gruppen Tumorentität (andere Pathologie 19/650) oder Tumorlokalisierung (Hirnstamm 7/650 und Thalamus 3/650) wurden 131 Patienten (16 in der Gruppe mit präoperativen Anfällen und 115 in der Gruppe ohne präoperative Anfälle) für die multivariaten Analysen ausgeschlossen. Demnach standen 147 Patienten mit und 372 Patienten ohne präoperativ aufgetretene epileptische Anfälle für die multivariaten Analysen zur Verfügung. Aufgrund der niedrigen Anzahl der aufgetretenen epileptischen Anfälle wurden zusätzlich Lymphome und Tumoren des Kleinhirns ausgeschlossen, um eine stabile Regressionsanalyse zu ermöglichen.

Die multivariate logistische Regression von 492 Patienten wurde für folgende im Rahmen der univariaten Analysen erfassten Parameter durchgeführt: Alter, Geschlecht, Pathologie, Tumorlokalisierung und Tumor-/Ödem-Volumen. Insgesamt hat sich gezeigt, dass sich das Risiko für präoperative epileptische Anfälle in Abhängigkeit von allen Parametern signifikant unterscheidet (p -Wert gesamt $< 0,0001$). Abgesehen von Geschlecht erwiesen sich alle anderen Parameter als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines epileptischen Anfalls; sie werden nachfolgend in absteigender Reihenfolge ihres Einflusses aufgeführt:

- Art der Pathologie (niedriggradige Gliome und hochgradige Gliome)
- Frontale Lage
- Gesamttumor-/ Ödem-Volumen $\leq 64\text{cm}^3$
- Alter ≤ 60 Jahre.

Obwohl die Tumorlokalisation in der Gesamtanalyse nicht signifikant zu sein scheint ($p = 0,27$), zeigt die Subgruppenanalyse innerhalb der ‚Tumorlokalisation‘, dass die frontale Lage des Tumors ($p = 0,034$) als Risikofaktor für das Auftreten eines epileptischen Anfalls angesehen werden kann (siehe Tabelle 3-7):

	n = 492	EA präOP (n = 147)	Keine EA präOP (n = 345)	OR (95%CI) multivariat	p-Wert
Alter					0,020 ^a
≤ 60 Jahre	244	87 (36 %)	157 (64 %)	1,66 (1,08-2,55)	
> 60 Jahre	248	60 (24 %)	188 (76 %)	0,60 (0,39-0,92)	
Geschlecht					0,29
Weiblich	283	90 (32 %)	193 (68 %)	1,25 (0,82-1,91)	
Männlich	209	57 (27 %)	152 (73 %)	0,80 (0,52-1,21)	
Pathologie					0,0003 ^a
Metastasen	158	31 (20 %)	127 (80 %)	Referenz	
WHO-Grade I & II Gliom	47	27 (57 %)	20 (43 %)	4,00 (1,93-8,48)	0,0002 ^a
WHO-Grade III & IV Gliom	287	89 (31 %)	198 (69 %)	2,00 (1,24-3,30)	0,0045 ^a
Tumorlokalisation					0,27
Diencephalon	44	11 (25 %)	33 (75 %)	Referenz	
Frontal	223	72 (32 %)	151 (68 %)	2,28 (1,06-5,26)	0,034 ^a
Parietal	92	23 (25 %)	69 (75 %)	1,71 (0,71-4,29)	0,23
Okzipital	27	7 (26 %)	20 (74 %)	1,74 (0,52-5,65)	0,36
Temporoinsulär	106	34 (32 %)	72 (68 %)	2,22 (0,97-5,41)	0,06

Tumor-/Ödem Volumen (cm³)					0,0003 ^a
< 64	257	97 (38 %)	160 (63 %)	2,18 (1,43-3,37)	
≥ 64	235	50 (21 %)	185 (79 %)	0,46 (0,30-0,70)	

Tabelle 3-7: Patientenauswahl für die logistische Regression (n = 492), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^a -statistisch signifikant

n, Anzahl; EA präOP, epileptischer Anfall präoperativ; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall
Als Referenz in der multivariaten Analyse wurde bei den Tumorentitäten die Gruppe mit Metastasen und bei der Tumorlokalisation die Gruppe mit Lokalisation im Diencephalon gewählt.

3.2.2 Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten von postoperativen epileptischen Anfällen

Bei 163/650 Patienten ist präoperativ ein epileptischer Anfall aufgetreten; bei den restlichen 487/650 Patienten ohne präoperative epileptische Anfälle wurde eine univariate Analyse durchgeführt, um die Häufigkeit der operationsbedingten epileptischen Anfälle zu ermitteln.

Dabei haben 24/487 Patienten (5 %) im postoperativen Zeitraum einen epileptischen Anfall entwickelt. Dagegen wies kein Patient mit der Raumforderung okzipital (n = 23), cerebellär (n = 62), im Thalamus (n = 2) oder im Hirnstamm (n = 7) gelegen oder auch mit ‚anderen‘ Pathologien (n = 13) einen epileptischen Anfall auf (siehe Abbildung 3-19):

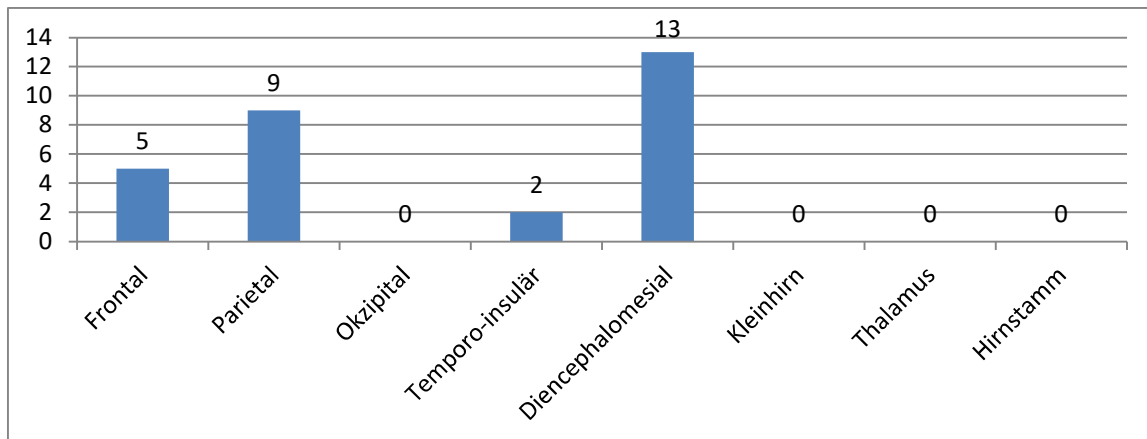


Abbildung 3-19: Tumorlokalisation bei Patienten, die präoperativ krampffrei waren, jedoch postoperativ ihren ersten epileptischen Anfall erlitten haben (n = 24) [37]
n, Anzahl

Die höchste Zahl der epileptischen Anfälle wurde bei den Patienten in der Gruppe ‚andere AK‘ beobachtet (33 %), gefolgt von den Patienten mit den Raumforderungen im Diencephalon (13 %), parietal (9 %) und bei den Patienten mit einem Tumolvolumen $\leq 64 \text{ cm}^3$ (9 %). Die Verabreichung von Levetiracetam reduzierte das Auftreten von postoperativen Anfällen (5 %) im Vergleich zu den Patienten, die keine Antikonvulsiva erhalten hatten (4 %), nicht.

Tabelle 3-8 zeigt die univariate Analyse der Daten bezüglich der Bewertung der postoperativen Risikofaktoren für das Auftreten der epileptischen Anfälle:

	n = 487	EA postOP n = 24	Keine EA postOP n = 463	OR (95%CI) univariat
Alter				
≤ 60 Jahre	221	6 (3 %)	215 (97 %)	0,38 (0,14-0,94)
> 60 Jahre	266	18 (7 %)	248 (93 %)	2,60 (1,07-7,28)
Geschlecht				
Weiblich	224	10 (4 %)	214 (96 %)	0,83 (0,35-1,90)
Männlich	263	14 (5 %)	249 (95 %)	1,20 (0,53-2,84)
Histologische Tumorentität				
Metastasen	188	5 (3 %)	183 (97 %)	Referenz
Lymphom	26	1 (4 %)	25 (96 %)	1,46 (0,07-9,58)

Gliom niedriggradig	31	2 (6 %)	29 (94 %)	2,52 (0,35-12,3)
Gliom hochgradig	229	16 (7 %)	213 (93 %)	2,75 (1,05-8,54)
Andere	13	0 (0 %)	13 (100 %)	Nein*
Tumorlokalisation				
Frontal	184	9 (5 %)	175 (95 %)	2,13 (0,54-14,2)
Parietal	78	7 (9 %)	71 (91 %)	4,09 (0,95-28,0)
Okzipital	23	0 (0 %)	23 (100 %)	Nein*
Temporoinsulär	85	2 (2 %)	83 (98 %)	Referenz
Dicephalomesial	46	6 (13 %)	40 (87 %)	6,22 (1,37-43,8)
Cerebellär	62	0 (0 %)	62 (100 %)	Nein*
Thalamus	2	0 (0 %)	2 (100 %)	Nein*
Hirnstamm	7	0 (0 %)	7 (100 %)	Nein*
Tumor-/Ödem-Volumen				
< 64 cm ³	183	16 (9 %)	168 (91 %)	2,71 (1,13-7,19)
≥ 64 cm ³	205	7 (3 %)	198 (97 %)	0,37 (0,14-0,87)
Daten nicht erfasst	99	1 (1 %)	98 (99 %)	
Antikonvulsivum				
Keines	383	15 (4 %)	368 (96 %)	Referenz
Levetiracetam	92	5 (5 %)	87 (95 %)	1,41 (0,45-3,75)
Andere	12	4 (33 %)	8 (67 %)	12,3 (3,01-40,0)
Grad der Tumorresektion				
Biopsie	103	3 (3 %)	100 (97 %)	Referenz
Teilresektion	92	5 (5 %)	87 (95 %)	1,92 (0,46-8,43)
Totalresektion	292	16 (5 %)	276 (95 %)	1,93 (0,63-9,55)

Tabelle 3-8: Univariate Analyse zur Bewertung der postoperativen Risikofaktoren für das Auftreten der epileptischen Anfälle, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

Nein*, kein Auftreten von epileptischen Anfällen, somit Odds Ratio nicht berechenbar

n, Anzahl; EA postOP, epileptischer Anfall postoperativ; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

Für die univariate Analyse wurden bei den Parametern mit mehreren Kategorien die Tumorentität Metastasen, temporoinsuläre Tumorlokalisation, keine Antikonvulsivaeinnahme und Biopsie als Referenz gewählt.

Von den 487 Patienten ohne präoperative epileptische Anfälle konnten 115 aufgrund fehlender MRT-Daten und geringer Patientenzahlen mit Tumorlokalisationen in Hirnstamm und Thalamus sowie histologische Zuordnung zu anderen Tumoren nicht für die multivariate Analyse verwendet werden (siehe Abbildung 3-18). Von den verbleibenden 372 Patienten ohne präoperative epileptische Anfälle wurden 34 Patienten mit den Tumorlokalisationen okzipital und cerebellär sowie Therapie mit anderen Antikonvulsiva von der postoperativen multivariaten logistischen Regression ausgeschlossen, weil in den jeweiligen Kategorien keine epileptischen Anfälle auftraten oder die Patientenzahlen sehr gering waren.

Die multivariate logistische Regression der verbleibenden 338 Patienten wurde für die folgenden Parameter durchgeführt: Alter, Geschlecht, Pathologie, Tumorlokalisation, Tumor-/Ödem-Volumen, Therapie mit Levetiracetam und Ausmaß der Resektion. Das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen epileptischen Anfalls war für Patienten mit Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Kategorien der einzelnen Parameter insgesamt signifikant unterschiedlich ($p = 0,0132$).

Zusätzlich zum Alter > 60 Jahre und dem Tumor-/Ödem-Volumen $\leq 64 \text{ cm}^3$ ließ sich das Ausmaß der Resektion als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von frühen postoperativen epileptischen Anfällen nach einer chirurgischen Tumorresektion feststellen. Die vollständige Resektion ergab die stärkste Auswirkung im Hinblick auf die Entstehung eines postoperativen epileptischen Anfalls (OR 15,50, 95 % CI [2,73-171,6]; $p = 0,0009$) (siehe Abbildung 3-20):

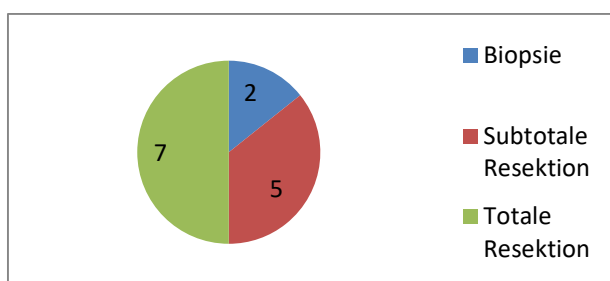


Abbildung 3-20: Postoperatives Krampfverhalten (%) bei den Patienten mit unterschiedlichen Ausmaßen der Tumorresektion ($n = 19$) [37]

n, Anzahl

Obwohl die histologische Diagnose ($p = 0,074$) und die Tumorlokalisierung ($p = 0,106$) in der Gesamtanalyse nicht statistisch signifikant waren, ergaben die Subgruppenanalysen der beiden Faktoren ein signifikant erhöhtes Risiko, dass sich ein Anfall bei Patienten mit Tumoren im Diencephalon und mit hochgradigen Gliomen entwickeln würde. Die Verabreichung von Levetiracetam ($p = 0,60$) hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von frühen postoperativen epileptischen Anfällen (siehe Tabelle 3-9):

	n = 338	EA postOP (n = 19)	Kein EA postOP (n = 319)	OR (95 % CI) multivariat	p - Wert
Alter					0,041 ^a
≤ 60 Jahre	154	6 (4 %)	148 (96 %)	0,30 (0,08- 0,95)	
> 60 Jahre	184	13 (7 %)	171 (93 %)	3,32 (1,05- 12,94)	
Geschlecht					0,83
Weiblich	154	8 (5 %)	146 (95 %)	0,89 (0,31- 2,47)	
Männlich	184	11 (6 %)	173 (94 %)	1,12 (0,40- 3,19)	
Pathologie					0,074
Metastasen	112	3 (3 %)	109 (97 %)	Referenz	
Lymphom	23	1 (4 %)	22 (96 %)	7,18 (0,26- 107,1)	0,21
WHO-Grade I & II Gliom	19	2 (11 %)	17 (89 %)	6,67 (0,68- 58,97)	0,097
WHO-Grade III & IV Gliom	184	13 (7 %)	171 (93 %)	5,67 (1,41- 29,89)	0,013 ^a
Tumorlokalisierung					0,106

Temporoinsulär	71	2 (3 %)	69 (97 %)	Referenz	
Frontal	162	8 (5 %)	154 (95 %)	2,78 (0,61-20,07)	0,20
Parietal	67	5 (7 %)	62 (93 %)	2,53 (0,46-19,94)	0,30
Diencephalon	38	4 (11 %)	34 (89 %)	12,2 (1,68-119,8)	0,013 ^a
Tumor-/ Ödem-Volumen cm³					0,034 ^a
< 64	157	14 (9 %)	143 (91 %)	3,17 (1,09-10,57)	
≥ 64	181	5 (3 %)	176 (97 %)	0,32 (0,09-0,92)	
Antikonvulsivum					0,73
Keines	258	14 (5 %)	244 (95 %)	0,80 (0,25-2,92)	
Levetiracetam	80	5 (6 %)	75 (94 %)	1,24 (0,34-4,04)	0,60
Tumorresektion					0,0037 ^a
Biopsie	85	2 (2 %)	83 (98 %)	Referenz	
Teilresektion	76	4 (5 %)	72 (95 %)	5,00 (0,75-51,61)	0,097
Totalresektion	177	13 (7 %)	164 (93 %)	15,50 (2,73-171,6)	0,0009

Tabelle 3-9: Multivariate Analyse für das Auftreten der postoperativen epileptischen Anfälle ($n = 338$), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^a-statistisch signifikant

n , Anzahl; EA postOP, epileptischer Anfall postoperativ; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall
Bei den Parametern mit mehreren unterschiedlichen Kategorien wurden die histologische Entität Metastasen, die temporoinsuläre Tumorlokalisierung und die Biopsie als Referenz gewählt.

3.2.3 Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten von prä- und postoperativen epileptischen Anfällen in der Subgruppe der Gliome

Die univariate Subgruppenanalyse von 384 Patienten mit Gliomen ergab eine erhöhte Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen (61 %), IDH-mutierten Gliomen (61 %) und bei Patienten mit Tumolvolumen < 64 cm³ (42 %). Patienten mit Tumorlokalisierung cerebellär (11/384) und im Hirnstamm (6/384) zeigten keine epileptischen Anfälle (0 %). In Tabelle 3-10 ist die Datenverteilung in der Subgruppe der Gliome enthalten:

	n = 384	EA (n = 124)	Kein EA (n = 260)	OR (95 % CI) univariat
Alter				
≤ 60	185	70 (38 %)	115 (62 %)	1,63 (1,6-2,52)
> 60	199	54 (27 %)	145 (73 %)	
Geschlecht				
weiblich	155	46 (30 %)	109 (70 %)	
männlich	229	78 (34 %)	151 (66 %)	1,22 (0,79-1,91)
WHO-Grad Gliom				
I	16	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	Referenz
II	44	27 (61 %)	17 (39 %)	11,1 (2,68-76,6)
III	55	20 (36 %)	35 (64 %)	4,00 (0,98-27,1)
IV	269	75 (28 %)	194 (72 %)	2,71 (0,73-17,5)
Tumorlokalisierung				
Frontal	151	55 (35 %)	96 (65 %)	1,16 (0,37-3,40)
Parietal	77	22 (29 %)	55 (71 %)	1,67 (0,59-1,80)
Okzipital	15	6 (40 %)	9 (60 %)	Referenz
Temporoinsular	84	30 (36 %)	54 (64 %)	1,20 (0,37-3,66)
Diencephalomesial	37	10 (27 %)	27 (73 %)	1,80 (0,50-6,39)

Cerebelär	11	0 (0 %)	11 (100 %)	Nein*
Thalamus	3	1 (33 %)	2 (67 %)	1,33 (0,10-32,6)
Hirnstamm	6	0 (0 %)	6 (100 %)	Nein*
Tumor-/Ödem-Volumen cm³				
< 64	191	81 (42 %)	110 (58 %)	2,35 (1,48-3,80)
≥ 64	151	36 (24 %)	115 (76 %)	
Nicht erfasst	42	7 (17 %)	35 (83 %)	Nein*
IDH-Status				
Wildtyp	333	94 (28 %)	239 (72 %)	
Mutiert	49	30 (61 %)	19 (39 %)	4,01 (2,17-7,59)
Nicht erfasst	2	0 (0 %)	2 (100 %)	Nein*

Tabelle 3-10: Univariate Datenanalyse und Ermittlung der prä- und postoperativen Risikofaktoren für ein erhöht häufiges Auftreten der epileptischen Anfälle in der Subgruppe der Gliome (n = 384), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

Nein*, kein Auftreten von epileptischen Anfällen, somit Odds Ratio nicht berechenbar
n, Anzahl; EA, epileptischer Anfall; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

Bei Parametern mit mehreren Kategorien wurden der WHO-Grad I und die okzipitale Lokalisation als Referenz gewählt.

Die Abbildung 3-21 skizziert das Profil für die multivariate logistische Regression der präoperativen Anfälle in der Subgruppe der Gliome.

Insgesamt 260/384 Patienten zeigten keine präoperativen epileptischen Anfälle, 124/384 Patienten dagegen hatten präoperativ epileptische Anfälle. Dabei wurden 49 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, da bei 2 Patienten keine Daten zum IDH-Status vorlagen, bei 42 Patienten kein Tumor-/ Ödem-Volumen ermittelt werden konnte, da keine MRT-Daten vorlagen und bei insgesamt 9 Patienten der Tumor im Hirnstamm (6 Patienten) und im Thalamus (3 Patienten) lokalisiert war, wobei bei diesen aufgrund der geringen Anzahl (weniger als 10 Fälle) eine stabile Regressionsanalyse statistisch nicht möglich

gewesen wäre. Daher standen schließlich 335 Patienten für die weiteren multivariaten Analysen zur Verfügung:

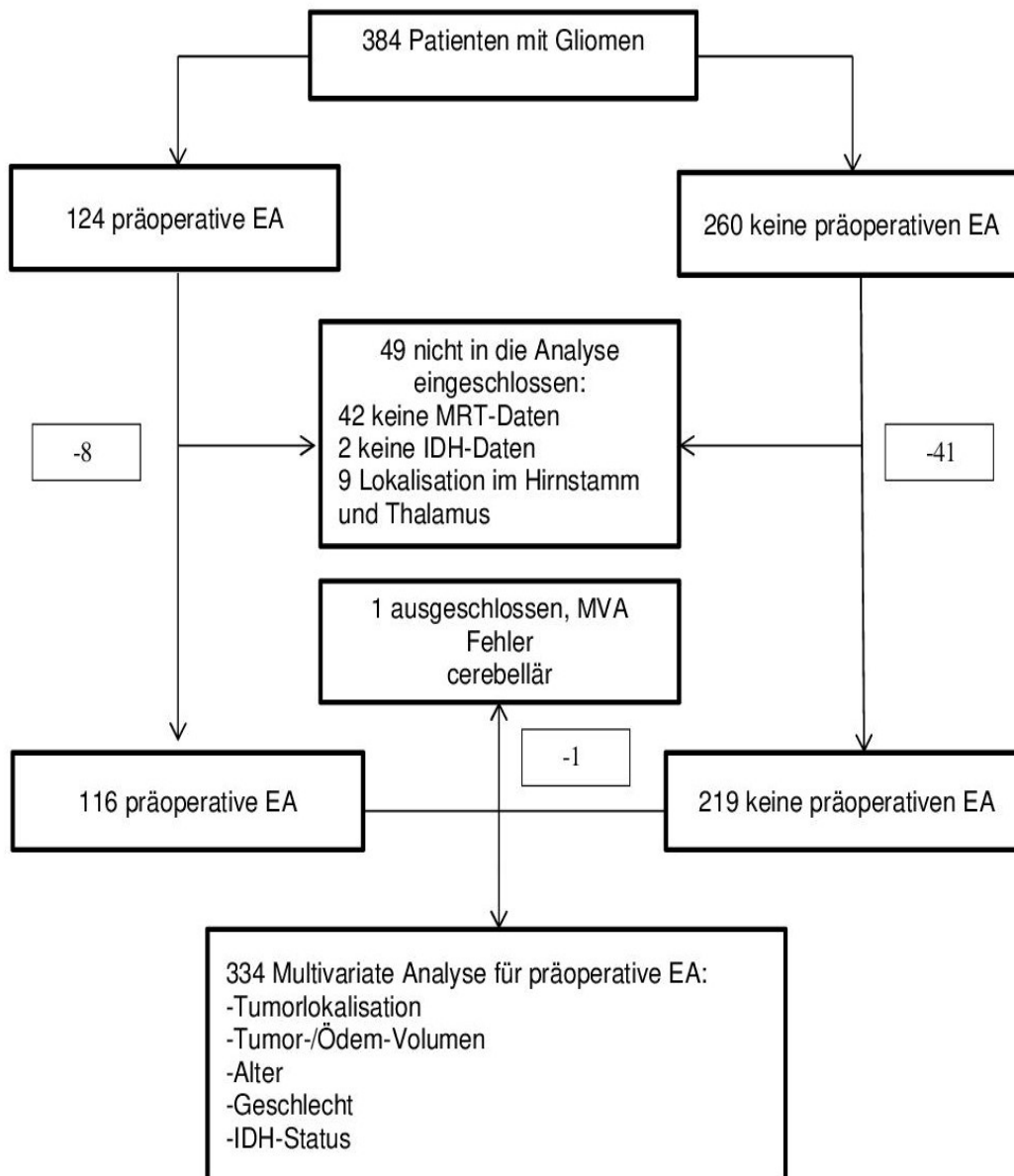


Abbildung 3-21: Patientenauswahl für die multivariate Analyse von präoperativen epileptischen Anfällen in der Subgruppe der Gliome ($n=384$), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

n, Anzahl; EA, epileptischer Anfall; MRT, Magnetresonanztomografie; IDH, Isocitrat-Dehydrogenase; MVA, multivariate Analyse

Nach dem Ausschluss eines Patienten mit einem cerebellär lokalisierten Gliom wurde eine logistische Regression mit 334 Patienten in der Gliom-Subgruppe, mit den gleichen Parametern wie in der Hauptgruppe, aber mit zusätzlichem IDH-Mutationsstatus durchgeführt (siehe Abbildung 3-21). Die IDH-Mutation erweist sich als unabhängiger Risikofaktor für die Anfallsentwicklung. Außerdem konnten eine temporoinsuläre Lage des Tumors und ein Tumor-/Ödem-Volumen $< 64 \text{ cm}^3$ als zusätzliche Risikofaktoren in der Subgruppe der Gliome für die Entwicklung von präoperativen epileptischen Anfällen festgestellt werden (Tabelle 3-11).

Unter Berücksichtigung der IDH-Mutation zeigt sich, dass der WHO-Grad II und die frontale Tumorlokalisierung keine signifikanten Risikofaktoren darstellen, sondern mit dem Auftreten der IDH-Mutation korrelieren.

	Multivariate Analyse			IDH-Wildtyp		IDH-Mutation	
	n=334	EA (n=116)	Keine EA (n=218)	OR (95% CI)	p=0,0002 ^a	OR (95%CI)	p < 0,0001 ^a
Alter					0,08		0,18
≤ 60	160	67 (42 %)	93 (58 %)	1,60 (0,95- 2,67)		1,43 (0,84- 2,44)	
> 60	174	49 (28 %)	125 (72 %)				
Geschlecht					0,39		0,50
Weiblich	131	43 (33 %)	88 (67 %)				
Männlich	203	73 (36 %)	130 (64 %)	1,24 (0,76- 2,05)		1,19 (0,72- 1,97)	
WHO-Grad					0,09		0,63
I	6	2 (33 %)	4 (67 %)	1,06 (0,13- 6,31)	0,95	1,75 (0,12- 5,48)	0,95
II	41	25	16 (39 %)	2,43 (1,14- 5,26)	0,02 ^a	1,75 (0,71- 3,87)	0,24

		(61 %)					
III	45	18 (40%)	27 (60 %)	1,70 (0,84-3,40)	0,14	1,37 (0,23-11,9)	0,41
IV	242	71 (29 %)	171 (71 %)	Referenz		Referenz	
Tumor-lokalisierung					0,24		0,35
Frontal	140	52 (37 %)	88 (63 %)	2,49 (1,03-6,47)	0,043 ^a	2,04 (0,83-5,35)	0,12
Parietal	70	20 (29 %)	50 (71 %)	2,06 (0,76-5,89)	0,15	1,83 (0,67-5,24)	0,24
Okzipital	15	6 (40 %)	9 (60 %)	3,05 (0,75-12,3)	0,12	2,79 (0,69-11,3)	0,15
Temporoinsulär	76	29 (38 %)	47 (62 %)	2,88 (1,11-7,97)	0,030 ^a	2,62 (1,01-7,24)	0,049 ^a
Diencephalo-mesial	33	9 (27%)	24 (73 %)	Referenz		Referenz	0,35
Tumor-/Ödem-Volumen cm³					0,0003 ^a		0,0003 ^a
< 64	183	80 (44 %)	103 (56 %)	2,55 (1,54-4,31)		2,58 (1,54-4,36)	
≥ 64	151	36 (24 %)	115 (76 %)				
IDH-Status							0,026 ^a
Wildtyp	290	88 (30 %)	202 (70 %)			2,52 (1,12-5,81)	
Mutiert	44	28 (64 %)	16 (36 %)				

Tabelle 3-11: Datenbeschreibung und Bewertung der logistischen Regressionsanalyse bezüglich Risikofaktoren für das Auftreten präoperativer Anfälle in der Subgruppe der Gliome ($n = 334$), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^a -statistisch signifikant

n, Anzahl; EA, epileptischer Anfall; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; IDH, Isocitrat-Dehydrogenase

Tumore mit dem WHO-Grad IV wurden für den Parameter WHO-Grad und diencephalomesiale Lokalisation für den Parameter Tumorlokalisierung als Referenz gewählt.

3.2.4 Verordnungsverhalten von Antikonvulsiva

Die Abbildung 3-22 zeigt das Profil für die multivariate logistische Regression der Verschreibung von Antikonvulsiva durch die behandelnden Ärzte:

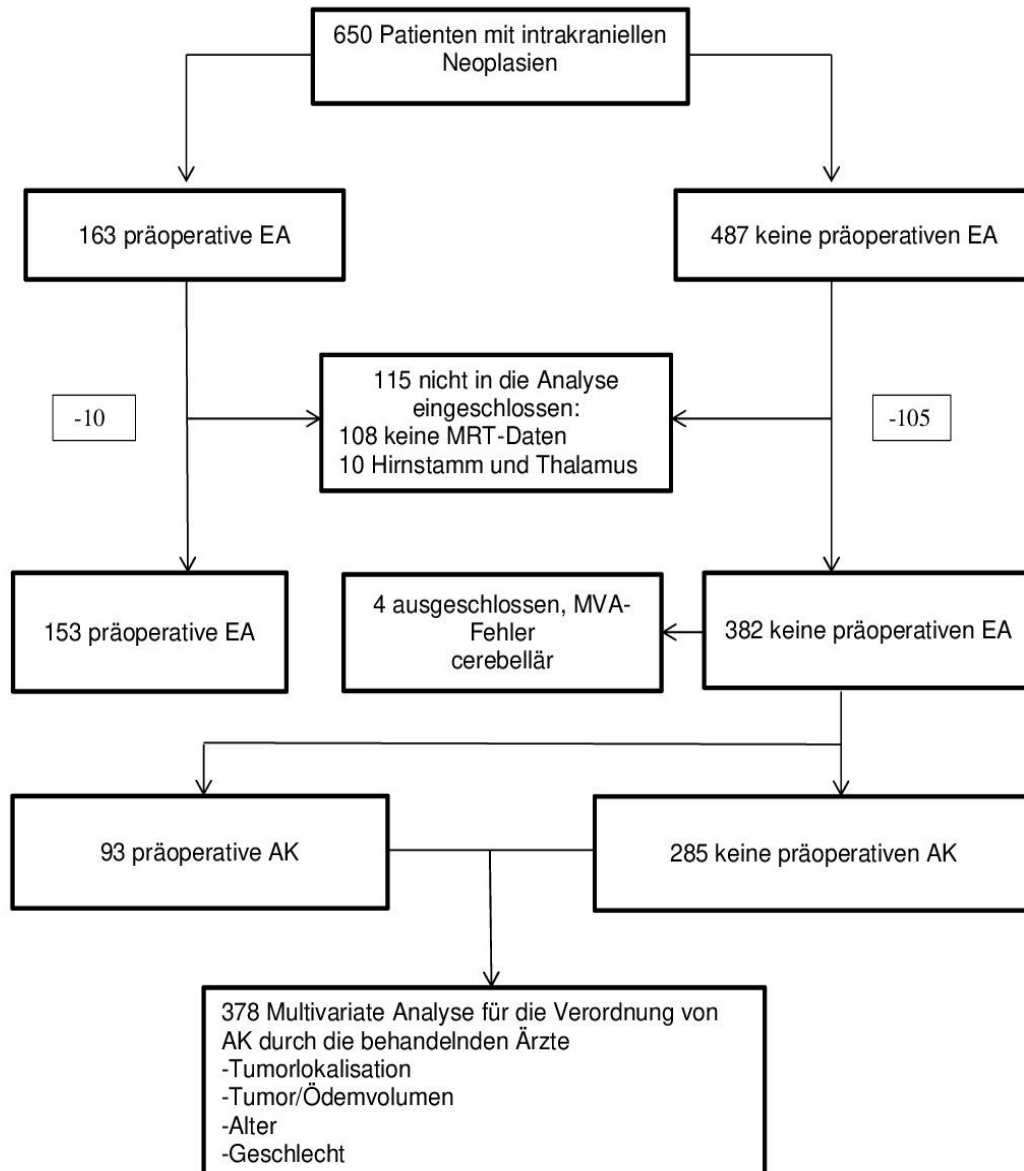


Abbildung 3-22: Profil für die multivariate logistische Regression der Verschreibung von Antikonvulsiva durch die behandelnden Ärzte, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

MRT, Magnetresonanztomografie; MVA, multivariate Analyse; AK, Antikonvulsivum

Wegen fehlender präoperativer MRT-Daten (108 Patienten) und der kleineren Patientenzahl in der Gruppe Tumorlokalisierung in den Subgruppen Thalamus (3/650) und Hirnstamm (7/650) wurden insgesamt 115 Patienten von dieser logistischen Regression ausgeschlossen. Nach Ausschluss von vier weiteren Patienten wegen der niedrigen Anfallsfrequenz in der Kleinhirngruppe wurde die logistische Regression von 378 Patienten mit den Parametern Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung und Gesamttumor-/Ödem-Volumen durchgeführt. Die temporoinsuläre Lage des Tumors sowie das Gesamttumor-/Ödem-Volumen $\geq 64 \text{ cm}^3$ sind Parameter, die das Ordnungsverhalten von Antikonvulsiva durch die behandelnden Ärzte signifikant beeinflussen (siehe Tabelle 3-12):

	n = 378	AK präOP (n = 93)	Keine AK präOP (n = 285)	OR (95%CI) multivariat	p 0,0023
Alter					
≤ 60 Jahre	169	41 (24 %)	128 (76 %)	0,89 (0,54-1,45)	0,64
> 60 Jahre	209	52 (25 %)	157 (75 %)	1,12 (0,69-1,84)	
Geschlecht					
Weiblich	171	39 (23 %)	132 (77 %)	0,92 (0,56-1,50)	0,74
Männlich	207	54 (26 %)	153 (74 %)	1,09 (0,67-1,79)	
Tumorlokalisierung					0,0074 ^a
Okzipital	20	1 (5 %)	19 (95 %)	Referenz	
Frontal	168	46 (27 %)	122 (73 %)	7,64 (1,49-140)	0,01 ^a
Parietal	72	12 (17 %)	60 (83 %)	3,79 (0,67-71,5)	0,15
Temporoinsulär	76	27 (36 %)	49 (64 %)	10,75 (2,02-199)	0,0026 ^a
Diencephalon	42	7 (17 %)	35 (83 %)	5,30 (0,82-104)	0,084
Tumor-/Ödem- Volumen cm³					0,011 ^a

< 64	174	31 (18 %)	143 (82 %)	0,52 (0,31-0,86)	
≥ 64	204	62 (30 %)	142 (0 %)	1,93 (1,16-3,27)	

Tabelle 3-12: Datenverteilung und Bewertung der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Einflussfaktoren für die Behandlung mit Antikonvulsiva (n = 378), adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^a -statistisch signifikant

n, Anzahl; AK, Antikonvulsivum; präOP, präoperativ; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

Als Referenz in der multivariaten Analyse wurde bei der Tumorlokalisierung die Gruppe mit der Lokalisation okzipital gewählt.

3.2.5. Risikomodell und Bewertungssystem für das Auftreten von prä- und postoperativen epileptischen Anfällen

Das Risikomodell und das Bewertungssystem für präoperative Anfälle werden in Tabelle 3-13 und jene für die frühen postoperativen epileptischen Anfälle in der Tabelle 3-14 gezeigt. Der Prognose-Score zur Messung der Risikofaktoren, einen epileptischen Anfall zu erleiden, reicht für präoperative Anfälle von 0 bis 6,5 und für frühe postoperative Anfälle von 0 bis 4,5 (Patientenauswahl Abb. 3-18).

Für präoperative Anfälle wurden die Patienten nach:

- geringem Risiko (Gesamtpunktzahl 0-2,5)
- moderatem Risiko (Gesamtpunktzahl 3-4)
- und hohem Risiko (Gesamtpunktzahl 4-6,5) in prognostische Gruppen eingeteilt.

Der Prognose-Score umfasst folgende Variablen:

- Alter
- Gesamttumor-/Ödem-Volumen cm³
- Pathologie
- Tumorlokalisierung

Die Zuordnungen von Patienten zu den prognostischen Gruppen und Anfallsfrequenzen gehen aus Tabellen 3-13 und 3-14 hervor:

Variablen	n = 492	β-Koeffizient (SE) (95% CI)	p - Wert	Punkt Skala	Häufigkeit der EA
Alter					
≤ 60 Jahre	244	0,46 (0,21)	0,033 ^b	1	36 %
> 60 Jahre	248	Referenz		0	24 %
Gesamttumor-/ Ödem- Volumen cm³					
< 64	257	0,72 (0,22)	<0,001 ^b	1,5	38 %
≥ 64	235	Referenz		0	21 %
Pathologie					
Metastasen	158	Referenz	Referenz	0	20 %
WHO-Grade I & II Gliom	287	0,70 (0,25)	0,004 ^b	1,5	31 %
WHO-Grade III & IV Gliom	47	1,38 (0,37)	< 0,001 ^b	3,0	57 %
Tumorlokalisierung					
Mesial, okzipital parietal, temporoinsulär	269	Referenz		0	25 %
Frontal	223	0,44 (0,23)	0,051	1	32 %

Prognostische Kategorie					
Niedriges Risiko	215 (43 %)	Referenz		0-2,5 ^a	17 %
Moderates Risiko	205 (42 %)	0,93 (0,24), OR 2,5 (1,6-4,0)	< 0,0001 ^b	3-4 ^a	34 %
Hohes Risiko	72 (15 %)	1,94 (0,30), OR 7,0 (3,9-12,6)	< 0,0001 ^b	4,5-6,5 ^a	58 %

Tabelle 3-13: Prognose-Score zur Messung der Risikofaktoren für einen präoperativen epileptischen Anfall, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^aGesamtpunktzahl

^bStatistisch signifikant

n, Anzahl, SE, standard error, ; CI, Konfidenzintervall; EA, epileptischer Anfall; OR, Odds Ratio

Für die Zuordnungen von Patienten zu den prognostischen Gruppen und Anfallsfrequenzen wurden die Parameter Alter > 60 Jahre, Gesamttumor-/Ödem-Volumen $\geq 64 \text{ cm}^3$, Metastasen als Tumorentität, Tumorlokalisation mesial, okzipital, parietal, temporoinsulär, niedriges Risiko in der prognostischen Kategorie ausgewählt.

Für die Risikoeinschätzung der frühen postoperativen epileptischen Anfälle wurden die Patienten in zwei prognostische Gruppen mit geringem Risiko (Gesamtpunktzahl 0-3,5) und moderatem Risiko (Gesamtpunktzahl 4,5) eingeteilt.

Der Prognose-Score umfasst folgende Variablen:

- Gesamttumor-/ Ödem-Volumen cm^3
- Pathologie
- Ausmaß der Tumorsektion

Die Zuordnungen von Patienten zu den prognostischen Gruppen und Anfallsfrequenzen sind in der Tabelle 3-14 zusammengefasst:

Variablen	n= 338	β-Koeffizient (SE) (95%CI)	p-Wert	Punkt Skala	Häufigkeit der EA
Gesamttumor-/ Ödem- Volumen cm³					
≥ 64	181	Referenz		0	3 %
< 64	157	1,26 (0,54)	< 0,020 ^b	1,0	9 %
Pathologie					
Metastasen	112	Referenz	Referenz	0	3 %
Gliom	226	1,56 (0,67)	0,021 ^b	1,5	7 %
Ausmaß der Tumorresektion					
Biopsie	85	Referenz		0	2 %
Subtotale Resektion	76	0,98 (0,89)	0,269	1,0	5 %
Totale Resektion	177	1,83 (0,80)	0,021 ^b	2,0	7 %
Prognostische Kategorie					
Niedriges Risiko	271 (80 %)	Referenz		0-3,5 ^a	3 %
Moderates Risiko	67 (20 %)	2,11 (0,50), OR 8,2 (3,1-21,8)	< 0,0001 ^b	4,5 ^a	18 %

Tabelle 3-14: Prognose-Score zur Messung der Risikofaktoren für einen frühen postoperativen epileptischen Anfall, adaptiert nach Skardelly et al. 2015 [37]

^aGesamtpunktzahl

^bStatistisch signifikant

n, Anzahl, SE, standard error; CI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; EA, epileptischer Anfall

Für die Zuordnungen von Patienten zu den prognostischen Gruppen und Anfallsfrequenzen wurden die Parameter Gesamttumor-/Ödem-Volumen $\geq 64 \text{ cm}^3$, Metastasen als Tumorentität, Biopsie als Tumorentität und niedriges Risiko in der prognostischen Kategorie ausgewählt.

Mit diesem Punktesystem kann man jeden einzelnen Patienten in eine entsprechende Risikogruppe einordnen. Zusätzlich ist es möglich anhand dieses Punktesystems Patienten, welche ein hohes Risiko haben einen epileptischen Anfall zu erleiden, zu identifizieren. Dadurch wäre es möglich, bei Patienten, die ein deutlich erhöhtes Risiko für die Anfallsentwicklung aufweisen, gezielt Antikonvulsiva einzusetzen, da bei ihnen durch eine Reduktion der Anfallshäufigkeit der klinische Benefit im Vergleich zu auftretenden Nebenwirkungen überwiegen würde.

4 Diskussion

Die Identifizierung von prädiktiven Faktoren, anhand derer sich das Risiko für das Auftreten von präoperativen und frühen postoperativen epileptischen Anfällen vorhersagen lassen könnte, wäre hilfreich, um jene Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für einen epileptischen Anfall aufweisen und so von einer antikonvulsiven Prophylaxe profitieren könnten. Aus diesem Grund wurde eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie bei 650 Patienten mit primären und sekundären ZNS-Tumoren durchgeführt, wobei eine Reihe von klinischen Parametern als mögliche Prädiktoren mit Hilfe von multivariaten Analysen bestimmt werden konnte. Folgende Risikofaktoren für die Entwicklung von präoperativen epileptischen Anfällen konnten identifiziert werden: Ein Alter ≤ 60 Jahre, die histologische Diagnose eines Glioms, ein Tumor-/Ödem-Volumen $\leq 64 \text{ cm}^3$ und eine frontale Lage des Tumors. Als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von epileptischen Anfällen in der Gliom-Subgruppe hat sich zusätzlich eine Isocitrat-Dehydrogenase-Mutation erwiesen. Signifikante Risikofaktoren für einen frühen postoperativen epileptischen Anfall waren das Alter ≥ 60 Jahre, ein Tumor-/Ödem-Volumen $\leq 64 \text{ cm}^3$, die vollständige Resektion, eine diencephalische Lokalisation des Tumors und die histologische Diagnose von höhergradigen Gliomen. Die Einnahme von Antikonvulsiva hatte keinen Einfluss auf die Anfallshäufigkeit. Basierend auf den identifizierten Prädiktoren, epileptische Anfälle zu entwickeln, konnten Patienten in drei prognostische präoperative und zwei prognostische frühe postoperative Gruppen eingeteilt werden, womit sich das Risiko, epileptische Anfälle zu erleiden, individuell vorhersagen lässt.

4.1 Limitationen der eigenen Methodik und Ergebnisse

Die Einschränkungen der Studie ergeben sich in erster Linie aus dem retrospektiven Design: So war es z. B. nicht möglich, ein standardisiertes Protokoll anzuwenden, um die dokumentierten epileptischen Anfälle zu bestätigen oder um die Medikamentenspiegel im peripheren Blut zu überwachen. Daher kann die Erfassung von falsch-positiven oder falsch-negativen Ereignissen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die große

Anzahl an Patienten ($n = 650$) und das Design der vorliegenden Studie, das einen Vergleich von behandelten und unbehandelten Patienten beinhaltet, sollte jedoch ein Bias hinsichtlich einer Fehlklassifikation auf nur eine der beiden Patientengruppen verhindern. Die Limitationen, die durch das Fehlen eines standardisierten Protokolls entstanden sind, sollten die Vorhersagekraft der ermittelten Prädiktoren dennoch nicht wesentlich beeinträchtigen. Dass keine Langzeitbeobachtung der Arzneimittelspiegel im Blut durchgeführt wurde, sollte die logistische Regression ebenfalls nicht signifikant beeinflussen, da die Patienten die Medikamentendosen nach einheitlichen klinischen Regeln erhielten, die so auch in anderen Studien angewandt wurden und dem klinischen Standard entsprechen [32, 33, 35, 46, 47].

„Aus der logistischen Regression wurden insgesamt 108 Patienten wegen fehlender MRT-Daten ausgeschlossen. Die Verschreibung der Antikonvulsiva unterlag einem deutlichen Selektionsbias, weil die behandelnden Ärzte häufiger eine Prophylaxe mit Antikonvulsiva sowohl bei frontaler und temporoinsulärer Tumorage als auch bei großen Tumoren angewandt hatten, was zum Teil schon von Lwu et al. [30] beobachtet wurde. Dieser Selektionsbias wurde in der vorliegenden Studie durch die Anwendung der multivariaten logistischen Regression berücksichtigt.

In der retrospektiven monozentrischen Beobachtungstudie wurde das Auftreten von präoperativen und frühen postoperativen Anfällen bei 650 Patienten mit intraaxialen ZNS-Tumoren untersucht, was hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenquantität die bisherigen Metaanalysen zu diesem Thema übertrifft, wie die von Glantz et al. aus dem Jahr 2000 ($n = 318$) [10], jene von Sirven et al. aus dem Jahr 2004 ($n = 403$) [28] und jene von Tremont-Lukats et al. aus dem Jahr 2008 ($n = 404$) [48]. Im Jahr 2013 haben Pulman et al. das bis dato größte Cochrane-Review über das Auftreten von epileptischen Anfällen nach Kraniotomie publiziert ($n = 1398$) [36].

Weitere größere retrospektive monozentrische Studien über supratentorielle Kraniotomien und epileptische Anfälle haben Milligan et al. im Jahr 2008

(n = 315) [35] und Lwu et al. im Jahr 2010 (n = 164) [30] für maligne Gliome veröffentlicht.“ [37]

4.2 Interpretation der Schlüsselergebnisse in Bezug auf die aktuelle Literatur

4.2.1 Korrelation der Anfallsrate mit dem Patientenalter

Jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) haben in der vorliegenden Studie ein erhöhtes Risiko gezeigt, präoperativ epileptische Anfälle zu entwickeln (OR = 1,66; $p = 0,020$), was auch schon in früheren Untersuchungen nachgewiesen wurde [8, 13, 32].

In der Studie von Hwang et al., die 190 Patienten berücksichtigt, wurde ebenfalls beobachtet, dass Patienten unter 40 Jahren ein signifikant höheres Risiko aufweisen, präoperativ einen epileptischen Anfall zu erleiden (OR = 3,076; $p = 0,013$), als Patienten über 40 Jahre [13].

Lee et al. haben in ihrer univariaten Analyse eine Risikoreduktion von 23 % pro Lebensjahrzehnt ($p = 0,02$) identifiziert, wiesen aber darauf hin, dass in ihrem Patientenkollektiv die Patienten mit hochgradigen Tumoren im Schnitt auch älter waren als jene mit niedriggradigen Tumoren [8]. Dieser Unterschied erklärt jedoch die vorliegende Beobachtung nicht, denn das Alter war im hier untersuchten Patientenkollektiv ein unabhängiger Risikofaktor, wie mittels multivariater logistischer Regression ermittelt werden konnte. Bemerkenswert ist, dass das Alter in diesem Patientenkollektiv für die präoperativen Anfälle in der Subgruppe der Gliome keinen unabhängigen Risikofaktor darstellte (OR = 1,43; $p = 0,18$). Frühe postoperative epileptische Anfälle traten hingegen häufiger bei älteren Patienten in der vorliegenden Kohorte auf (≥ 60 Jahre; OR = 3,32; $p = 0,041$). Diese Beobachtung kann jedoch nicht durch Störungen des Natriumhaushalts erklärt werden, da diese ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 4-1). In der Studie von Garbossa et al. aus dem Jahr 2013 wurde hingegen ebenfalls beobachtet, dass das Patientenalter ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von postoperativen epileptischen Anfällen war, allerdings war hier das Risiko, postoperativ einen epileptischen Anfall zu

entwickeln, bei jüngeren Patienten signifikant höher (OR = 0,952; p = 0,042). In diesem Zusammenhang wurde beobachtet, dass das Risiko, postoperativ einen epileptischen Anfall zu erleiden, pro Lebensjahrzehnt um jeweils 39 % zunahm (OR = 0,613). Möglicherweise sind diese Ergebnisse mit den vorliegenden nicht direkt vergleichbar, da in der o. g. Studie nur die höhergradigen Gliome analysiert wurden [32].

4.2.2 Korrelation der Anfallsrate mit der Tumorentität

Die höchste präoperative Anfallsrate wurde bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen (61 %) festgestellt, gefolgt von hochgradigen Gliomen (29 %), Metastasen (15 %) und Lymphomen (0 %), was mit früheren Studien von van Breemen und Glantz et al. übereinstimmt (siehe Tabellen 3-6 und 3-10) [9, 10]. Eine weitere Studie, die sich ausschließlich auf Gliome fokussiert, zeigt wie die vorliegende, dass die präoperative Anfallsrate bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen signifikant höher ist als bei jenen mit hochgradigen Gliomen (p = 0,0079) [49].

4.2.3 Korrelation der Anfallsrate mit der Tumoralage

Epileptische Anfälle traten in der vorliegenden Studie am häufigsten in frontaler (29 %) und temporoinsulärer (32 %) Tumoralage auf (siehe Tabelle 3-6), was auch schon in früheren Studien beobachtet wurde [8, 9, 12 - 14]. Diese Daten deuten auf eine erhöhte Epileptogenität in diesen Regionen hin, was in der Studie von Lee et al. ebenfalls beschrieben wurde [8]. Das vermehrte Auftreten von IDH-Mutationen im Frontallappen (89 %) wurde als Grund für die erhöhte Epileptogenität der niedriggradigen Gliomen in dieser Region diskutiert, wie etwa bei Stockhammer et al. [12]. Auch in der vorliegenden Studie wurde eine deutlich erhöhte Anfallshäufigkeit bei frontaler (OR = 2,49; p = 0,043) und temporoinsulärer Tumoralage in der Gliom-Subgruppe beobachtet (OR = 2,88; p = 0,030), wenn der IDH-Mutationsstatus nicht berücksichtigt wurde. Die logistische Regression einschließlich IDH-Mutationsstatus hat jedoch gezeigt, dass die frontale Tumoralage im Vergleich zu den anderen Lokalisationen der Gliome (13 %) keinen eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten der

epileptischen Anfälle ($p = 0,12$) darstellt, was durch das vermehrte Auftreten von IDH-Mutationen im Frontallappen (22 %) erklärt werden kann. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass nur die temporoinsuläre Lage ($OR = 2,62$; $p = 0,049$) einen unabhängigen Risikofaktor für das Vorkommen von epileptischen Anfällen bei Gliomen darstellt, was mit den Beobachtungen von Stockhammer übereinstimmt [12].

Frühe postoperative epileptische Anfälle sind am häufigsten bei Patienten mit Tumoren im Dienzephalon aufgetreten ($OR = 12,2$; $p = 0,013$). Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Dienzephalon tiefer im Gehirn liegt und bei der Tumorentfernung daher größere Schäden am umliegenden Hirngewebe entstehen. Eine erhöhte Epileptogenität als Folge eines höheren Schadens am tumorumgebenden Hirngewebe würde auch eine erhöhte Anfallshäufigkeit bei Tumoren mit erhöhter Hirninvasktivität (hochgradige Gliome vs. Metastasen $OR = 5,67$; $p = 0,013$) sowie größerem Ausmaß der Resektion erklären (Totalresektion vs. stereotaktische Biopsie, $OR = 15,5$; $p = 0,0009$). Folglich konnten in der vorliegenden Studie drei neue Risikofaktoren für das Auftreten früher postoperativer epileptischer Anfälle identifiziert (1. Histologische Entität; 2. Lage des Tumors und 3. Ausmaß der Resektion) und deren Effektgrößen bestimmt werden.

4.2.4 IDH-Mutation als Prädiktor für epileptische Anfälle

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine IDH-Mutation einen unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Epileptogenität darstellt ($OR = 2,52$; $p = 0,026$), was ebenfalls mit den Beobachtungen aus zwei früheren Studien korreliert [12, 50].

In der Studie von Liang et al. [50] wurden insgesamt 60 chinesische Patienten mit niedriggradigen Gliomen untersucht. Bei 46 Patienten (76,7 %) wurde eine IDH-1 Mutation festgestellt. Davon erlitten 32 Patienten (53,3 %) einen präoperativen epileptischen Anfall ($p = 0,023$). Diese Studie zeigt zudem, dass die präoperative Anfallsrate mit der IDH-1-Mutation korreliert ($OR = 6,130$; $p = 0,011$) [50]. In einer weiteren Studie von Stockhammer et al. wurden 79 Patienten mit Astrozytomen WHO-Grad II beobachtet. Davon erlitten

57 Patienten (72 %) einen epileptischen Anfall als Tumorerstmanifestation, bei allen Patienten wurde entweder eine IDH-1-oder eine IDH-2-Mutation nachgewiesen (OR = 22,563; p = 0,0019) [12].

Darüber konnte hier gezeigt werden, dass die verschiedenen Anfallsraten innerhalb der Subgruppe der Gliome (WHO-Grade I-IV) in erster Linie durch die unterschiedliche Prävalenz von IDH-Mutationen erklärt werden können. Dieses Erkenntnis ist neu, weil sich frühere Studien ausschließlich auf niedriggradige Gliome [50] oder ausschließlich auf Astrozytome WHO-Grad II [12] fokussiert haben und somit diese Interdependenz nicht identifizieren konnten.

4.2.5 Korrelation der Anfallsrate mit der TumorgroÙe

Ein unerwartetes kontraintuitives Ergebnis der hier vorgenommenen logistischen Regressionen bei Patienten mit kleineren Tumoren $\leq 64 \text{ cm}^3$ sind die erhöhten Risiken, präoperative (OR = 2,18; p = 0,0003) und frühe postoperative (OR = 3,17; p = 0,034) Anfälle zu entwickeln. Eine aktuelle Studie von Henker et al. aus dem Jahr 2019 zeigt ebenso, dass Patienten mit kleinerem Tumolvolumen ein signifikant höheres Risiko haben, präoperativ einen epileptischen Anfall zu erleiden (p = 0,01). Allerdings wurde diese Studie an einem kleineren Patientenkollektiv durchgeführt (n = 224), wobei auch nur Patienten mit Glioblastom in die Datenerfassung eingeschlossen wurden [51]. Die hier vorliegenden Ergebnisse stehen zudem im Widerspruch zu einer Studie von Lee et al. [8], die gezeigt haben, dass zwar eine Tendenz für eine erhöhte Anfallshäufigkeit bei Patienten mit kleineren hochgradigen Gliomen (p = 0,13) besteht, aber ein signifikant umgekehrtes Verhältnis bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen existiert, mit einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit, epileptische Anfälle zu entwickeln, von 3 % pro cm^3 Tumolvolumen (p = 0,01). Allerdings kann dieser Widerspruch darauf hinweisen, dass die Studie von Lee et al. eine univariate Analyse verwendete, die die Effekte anderer Risikofaktoren wie Alter, Tumorlokalisation und Geschlecht nicht berücksichtigt hat.

Im hier betrachteten Patientenkollektiv hat sich gezeigt, dass im klinischen Alltag eine Prophylaxe mit Antikonvulsiva doppelt so häufig bei Patienten mit größeren Tumoren ($> 64 \text{ cm}^3$, OR = 1,93; $p = 0,011$) als bei Patienten mit kleineren Tumor- und Ödem-Volumina durchgeführt wird. Da auch im allgemeinen klinischen Kontext insbesondere Patienten mit größeren Tumoren und weniger jene mit kleineren Tumoren eine Prophylaxe mit Antikonvulsiva erhalten, wäre die gängige Praxis Patienten mit größeren Tumoren eher als Patienten mit kleineren Tumoren prophylaktisch mit Antikonvulsiva zu behandeln in Anbetracht der vorliegenden und der bisher publizierten Daten zu überdenken.

4.2.6 Vorkommen von epileptischen Anfällen und Korrelation der frühen postoperativen Anfallsrate mit der Einnahme der Antikonvulsiva

Übereinstimmend mit früheren Studien von Glantz und Milligan an kleineren Patientenkohorten ($n = 318/ n = 315$) [10, 35] wurde auch in der vorliegenden Studie eine präoperative Anfallshäufigkeit von 25 % ermittelt (siehe Tabelle 4-1).

Frühe postoperative epileptische Anfälle wurden analog zur Literatur bei ca. 4 % der Patienten in der Gruppe ohne Antikonvulsiva-Einnahme beobachtet [30, 34 - 36], und bei 5 % der Patienten in der Levetiracetam-Gruppe (siehe Tabelle 3-3). Die letztgenannte Rate an epileptischen Anfällen korreliert mit früheren Studien der ersten Generation der Antikonvulsiva [36], liegt aber deutlich höher als die Raten an epileptischen Anfällen in kürzlich veröffentlichten Studien (0-2,6 %) [30, 32 - 35]. Die Einnahme von Levetiracetam scheint die Gesamtanfallshäufigkeit bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht zu reduzieren (OR = 1,24; $p = 0,60$), was so auch in früheren Studien beobachtet wurde [32].

In der Studie von Garbossa et al. aus dem Jahr 2013 wurden 91 Patienten mit hochgradigen Gliomen, die präoperativ keinen epileptischen Anfall erlitten haben, untersucht. Die Patienten wurden anhand der Gabe einer perioperativen Prophylaxe mit Levetiracetam aufgrund deren nicht hepatischen Metabolismus

und einer Kontrollgruppe, bei der auf die Antikonvulsivaprohylaxe verzichtet wurde, stratifiziert. Dabei erlitten 8 von 43 Patienten aus der Gruppe mit Prophylaxe mit Levetiracetam und 9 von 48 Patienten aus der Kontrollgruppe ohne Antikonvulsivaprohylaxe postoperativ einen epileptischen Anfall. Somit scheint auch in der Studie von Garbossa et al. die präoperative Levetiracetameinnahme die postoperative Anfallshäufigkeit nicht zu reduzieren (OR = 0,869; p = 0,818) [32].

Eine weitere Studie aus dem Jahre 2014 von Ansari et al. zeigte ebenfalls keinen Benefit durch eine antikonvulsive Prophylaxe, um frühe postoperative epileptische Anfälle zu verhindern [52].

Bei Patienten mit infratentoriellen Tumoren oder Lymphomen sind keine epileptischen Anfälle aufgetreten, was mit der Literatur übereinstimmt und so etwa von van Breemen et al. im Jahr 2007 berichtet wurde [9].

4.2.7 Primäre Prophylaxe mit Antikonvulsiva bei Patienten mit ZNS-Tumoren

Im Jahr 2000 empfahl die AAN, auf Antikonvulsiva als primäre Prophylaxe der epileptischen Anfälle bei Patienten mit ZNS-Tumoren zu verzichten, basierend auf einer Metaanalyse von vier Studien, die insgesamt 318 Patienten umfassten [10].

Die in der Tabelle 4-1 aufgeführten Studien zeigen keinen signifikanten Unterschied bei der Odds Ratio, da die jeweiligen 95 % CI sowohl kleiner als auch größer eins sind:

Referenz	Inzidenz von epileptischen Anfällen Wahrscheinlichkeit eines epileptischen Anfalls in der Gruppe mit Antikonvulsivaprohylaxe im Vergleich zu Nichtprophylaxegruppe OR (95 % CI); p - Wert	Anfallsfreies Überleben Wahrscheinlichkeit eines epileptischen Anfalls oder des Todes in der Gruppe mit Antikonvulsivaprohylaxe im Vergleich zu Nichtprophylaxegruppe OR (95 % CI); p - Wert
Forsyth [53]	0,82 (0,33-2,01)	1,17 (0,75-1,82)
Glantz [54]	1,69 (0,61-4,63)	0,88 (0,54-1,46)
Franceschetti [55]	0,36 (0,07-1,76)	keine Daten
North [56]	1,85 (9,56-6,12)	keine Daten
Metaanalyse	1,09 (0,63-1,89); p = 0,8	1,03 (0,74-1,44); p = 0,9

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Metaanalysen bezüglich der Inzidenz der epileptischen Anfälle und des Überlebens ohne epileptischen Anfall, adaptiert nach Glantz et al. 2000 und ins Deutsche übersetzt [10]
OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

In der Arbeit von Glantz et al. ist außerdem ein Überblick über zahlreiche zu diesem Thema publizierte Veröffentlichungen enthalten, wobei sich in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen kein Benefit durch eine antikonvulsive Prophylaxe zeigte [10]. Bei elf von zwölf ausgewerteten Studien wurde keine Signifikanz bezüglich einer Prophylaxe mit Antikonvulsiva bei Patienten mit ZNS-Tumoren beobachtet; eine Studie von Dent et al. [57] zeigte sogar ein signifikant selteneres Auftreten von epileptischen Anfällen bei Patienten, die keine Prophylaxe erhalten haben (siehe Tabelle 4-2):

Referenz	Tumortyp	n	AK	Medikamenten gruppe Pat. mit KA/alle Pat. (%)	Plazebogruppe Pat. mit KA/alle Pat. (%)	OR (95 % CI) oder p - Wert
Forsyth [53] (Level I Evidenz)	Metastasen	100	Dilantin	11/46 (24)	15/54 (28)	0,82 (0,33- 2,01)
Glantz [10] (Level I Evidenz)	Metastasen, Gliome	74	Depakote	13/37 (35)	9/37 (24)	1,69 (0,61- 4,63)
France schetti [55] (Level I Evidenz)	Metastasen, Gliome, Meningeome	63	Dilantin oder Phenobar bital	3/41 (7)	4/22 (18)	0,36 (0,07- 1,76)
North [56] (Level I Evidenz)	Metastasen, Gliome, Meningeome Sella-Tumore	81	Dilantin	9/42(21)	5/39 (13)	1,85 (0,56- 6,12)
Moots [58] (Level II Evidenz)	Gliome	36	Keine Angabe	0/4 (0)	10/32 (31)	p = 0,60
Byrne [59] (Level II Evidenz)	Melanom	63	Keine Angabe	2/12 (17)	19/51 (37)	0,34 (0,07- 1,70)
Hagen [60] (Level II Evidenz)	Melanom	22	Dilantin, andere	3/19 (16)	0/3 (0)	p = 1,00
Hung [61] (Level II Evidenz)	Metastasen	68	Dilantin	2/20 (10)	6/48 (12,5)	0,78 (0,14- 4,23)
Cohen [62] (Level II Evidenz)	Metastasen	133	Dilantin	8/61 (13,1)	8/72 (11,1)	1,21 (0,42- 3,43)

Boarini [63] (Level II Evidenz)	Gliome	71	Phenobarbital	7/33 (21)	15/38 (39)	0,41 (0,14- 1,19)
Mahaley [64] (Level II Evidenz)	Gliome	59	Dilantin	15/38 (39)	6/21 (28)	1,63 (0,53- 5,14)
Dent [57] (Level II Evidenz)	Metastasen	247	Keine Angabe	11/64 (17)	13/183 (7)	2,71 (1,15- 6,41)

Tabelle 4-2: Übersicht über Studien bezüglich Antikonvulsivaprohylaxe bei Patienten mit ZNS-Tumoren, adaptiert nach Glantz et al. 2000 und ins Deutsche übersetzt [10]
n, Anzahl, AK, Antikonvulsivum; EA, epileptischer Anfall; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall

Auch bei einer späteren Metaanalyse von Tremont-Lukats et al. aus dem Jahr 2008 mit einer Gesamtzahl von 404 Patienten, die unter einem ZNS-Tumor litten, konnten die Autoren keine signifikante Änderung der Anfallsrate durch die Einnahme von Antikonvulsiva beobachten (Risk Ratio(RR) = 0,94; p = 0,82) [48].

Im Gegensatz hierzu haben Temkin et al. in ihrem Review aus dem Jahr 2002 festgestellt, dass die prophylaktische Gabe von Phenytoin im Vergleich zur Kontrollgruppe in der ersten postoperativen Woche nach Kraniotomien frühe postoperative epileptische Anfälle signifikant (p = 0,01) um 44 % reduziert [65]. Allerdings wurde in diesem Review die frühe postoperative Anfallshäufigkeit nach allen Kraniotomien und nicht nur nach Tumorsektionen untersucht, was den Widerspruch zu den anderen hier aufgeführten und auch den vorliegenden Ergebnissen erklären könnte. Da sich die Ergebnisse von Temkin et al. in anderen Studien für die Subgruppe der Patienten mit ZNS-Tumoren nicht bestätigen ließen, wurde basierend auf den letzten Reviews und Metaanalysen geschlossen, dass es keine ausreichende Evidenz weder für eine positive noch für eine negative Empfehlung bezüglich einer prophylaktischen Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten gäbe [27, 36, 48] was auch durch die vorliegende Studie unterstützt wird.

4.2.8 Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen bei Antikonvulsivaprofylaxe

In der Metaanalyse von Glantz et al. haben 24 % der Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt wurden, relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlitten [10]. Durch die Antikonvulsiva verursachte typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen einschließlich kognitiver Beeinträchtigung, Myelosuppression, Leberfunktionsstörungen und dermatologischen Reaktionen (von geringfügigen Hautausschlägen bis hin zum lebensbedrohlichen Stevens-Johnson-Syndrom) scheinen ausgeprägter bei Patienten mit ZNS-Tumoren als bei den anderen Patientengruppen im klinischen Kontext aufzutreten, obwohl dazu keine direkten Vergleichsstudien vorliegen [66 - 71].

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Antikonvulsiva können sowohl den Heilungsprozess als auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten negativ beeinflussen. In Anbetracht der fraglichen Wirksamkeit der routinemäßigen Prophylaxe mit Antikonvulsiva und gleichzeitig dem verhältnismäßig ungünstigen Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieser Medikamente sollte somit die Verordnung der routinemäßigen Antikonvulsivaprofylaxe im klinischen Kontext insgesamt sehr kritisch bewertet werden.

4.3 Schlussfolgerungen

In den vorliegenden Untersuchungen wurden einige Risikofaktoren identifiziert, die signifikant mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit assoziiert sind. Ein junges Alter ≤ 60 Jahre, eine frontale Tumorage, niedriggradige Gliome als zugrundeliegende Tumorentität, IDH-Mutationen bei Gliomen und eine Tumorgöße $< 64 \text{ cm}^3$ stellten im hier untersuchten Kollektiv Risikofaktoren für das Auftreten von präoperativen epileptischen Anfällen dar. Ein Alter > 60 Jahre, hochgradige Gliome als zugrundeliegende Tumorentität, eine diencephalische Tumorage, eine Tumorgöße $< 64 \text{ cm}^3$ und eine totale Tumorsektion erhöhen signifikant die Anfallshäufigkeit in der frühen postoperativen Zeit.

Bezüglich der Prognose wurden die Patienten in drei präoperative und zwei frühe postoperative Risikogruppen eingeordnet. Die präoperative Hochrisiko-Gruppe zeigte eine Anfallsfrequenz von 58 % (OR = 7,0; $p < 0,0001$) und die postoperative Hochrisiko-Gruppe eine Anfallsfrequenz von 18 % (OR = 8,2; $p < 0,0001$). Dementsprechend wird hier, in Übereinstimmung mit der AAN, damit die häufige klinische Praxis, eine routinemäßige Prophylaxe mit Antikonvulsiva bei allen Patienten mit ZNS-Tumoren durchzuführen, in Frage gestellt. Im Gegensatz zur Empfehlung der AAN könnte eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei speziellen Subgruppen von Patienten, die ein deutlich erhöhtes individuelles Risiko aufweisen, epileptische Anfälle zu entwickeln, sinnvoll sein, da bei ihnen durch eine Reduktion der Anfallshäufigkeit der klinische Benefit im Vergleich zu auftretenden Nebenwirkungen überwiegen könnte. Eine Identifizierung von Risikopatienten sollte über ein standardisiertes Vorgehen, z. B. anhand des hier entwickelten Risiko-Scores erfolgen. Letztlich steht allerdings außer Frage, dass zusätzliche prospektive Studien erforderlich sind, um die Vorhersagbarkeit dieses aus retrospektiven Daten abgeleiteten Modells zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

Die prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva von Patienten mit intraaxialen Tumoren des zentralen Nervensystems basiert nicht auf definierten prädiktiven Faktoren, sondern ist abhängig von den individuellen Entscheidungen der behandelnden Ärzte.

In der vorliegenden Studie wurde retrospektiv der prä- und der perioperative Verlauf von insgesamt 650 Patienten mit Gliomen, ZNS-Metastasen und Lymphomen analysiert, die älter als 18 Jahre waren und in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen zwischen Januar 2009 und Oktober 2012 operiert wurden. Untersucht wurde der prädiktive Wert von definierten klinischen Parametern, um ein Modell zur Risikoschätzung für Subpopulationen von Patienten mit ZNS-Tumoren zu formulieren.

Insgesamt 492 Patienten (334 Patienten mit Gliomen) standen für die logistische Regressionsanalyse der präoperativen Anfälle und 338 Patienten für die frühen postoperativen Anfälle zur Verfügung. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der präoperativen epileptischen Anfälle zeigten Patienten mit einem Alter ≤ 60 Jahre (OR = 1,66; $p = 0,020$), der Diagnose eines Glioms WHO-Grade I & II (OR = 4,00; $p = 0,0002$), einem Tumor-/ Ödem-Volumen $\leq 64 \text{ cm}^3$ (OR = 2,18; $p = 0,0003$) und einer frontalen Lage des Tumors (OR = 2,28; $p = 0,034$). Eine Isocitrat-Dehydrogenase-Mutation (OR = 2,52; $p = 0,026$) war ein unabhängiger Risikofaktor in der Gliom-Subgruppe. Ein Alter ≥ 60 Jahre (OR = 3,32; $p = 0,041$), Tumor-/Ödem-Volumen $\leq 64 \text{ cm}^3$ (OR = 3,17; $p = 0,034$), eine vollständige Resektion (OR = 15,50; $p = 0,0009$), die diencephalische Lokalisation des Tumors (OR = 12,2; $p = 0,013$) und hochgradige Tumore (WHO-Grade III & IV) (OR = 5,67; $p = 0,013$) haben sich als signifikante Risikofaktoren für einen operationsinduzierten epileptischen Anfall in der frühen postoperativen Zeit ergeben. Die Einnahme von Antikonvulsiva (OR = 1,20; $p = 0,60$) zeigte keinen Einfluss auf die Anfallshäufigkeit.

Nach Auswertung der Daten konnte ein Prognose-Score erstellt werden, der es ermöglicht, das Risiko, prä- und frühe postoperative epileptische Anfälle zu erleiden, einzuschätzen.

Eine Anfallsprophylaxe sollte basierend auf dem hier entwickelten Prognose-Score in der Patientengruppe mit hohem Anfallsrisiko in Betracht gezogen werden. Es sind allerdings noch weitere prospektive Studien erforderlich, um diesen Prognose-Score zu validieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al. (2015) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncol.* 17 (Suppl 4): iv1-iv62. Doi:10.1093/neuonc/nov189
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. (2007) The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol. (Berl)* 114 (2): 97-109. Doi:10.1007/s00401-007-0243-4
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl)* 131 (6): 803-820. Doi:10.1007/s00401-016-1545-1
4. Schulz-Schaeffer WJ (2017) [Alterations in the WHO classification of brain tumors from 2016]. *Radiol.* 57 (9): 701-706. Doi:10.1007/s00117-017-0290-3
5. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH and Toms SA (2005) Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol.* 58 (3): 237-242. Doi:10.1136/jcp.2003.013623
6. Wen PY and Loeffler JS (2000) Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 1 (5): 447-458. Doi:10.1007/s11864-000-0072-3
7. Patchell RA (2003) The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 29 (6): 533-540. Doi:10.1016/s0305-7372(03)00105-1
8. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S et al. (2010) Morphological Characteristics of Brain Tumors Causing Seizures. *Arch Neurol.* 67 (3): 336-342. Doi:10.1001/archneurol.2010.2
9. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ (2007) Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 6 (5): 421-430. Doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5
10. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54 (10): 1886-1893. Doi:10.1212/wnl.54.10.1886
11. Herman ST (2002) Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 59 (9 Suppl 5): S21-26. Doi: 10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21
12. Stockhammer F, Misch M, Helms H-J et al. (2012) IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure* 21 (3): 194-197. Doi:10.1016/j.seizure.2011.12.007

13. Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH et al. (2001) Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours: analysis of incidence and influencing factors. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 8 (5): 426-429. Doi:10.1054/jocn.2000.0825
14. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, et al (2013) Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia* 54 (Suppl 7): 86-91. Doi:10.1111/epi.12314
15. Vecht CJ, van Breemen M (2006) Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 67 (12 Suppl 4): S10-13. Doi:10.1212/wnl.67.12_suppl_4.s10
16. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain J Neurol.* 123 (Pt 4): 665-676. Doi:10.1093/brain/123.4.665
17. Reynolds EH (2002) Introduction: epilepsy in the world. *Epilepsia* 43 (Suppl 6): 1-3. Doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.6.1.x
18. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46 (4): 470-472. Doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
19. Elger CE and Berkenfeld R (2017) S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online], 2017. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2017/PDFs_Download/03004_1_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf
20. Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. (2015) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51 (4): 671-675. Doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
21. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF and Anderson VE (1990) Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 40 (8): 1163-1170.
22. Hauser WA, Annegers JF and Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34 (3): 453-468. Doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
23. Berg AT (2008) Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 49 (Suppl 1): 13-18. Doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x
24. Berg AT and Millichap JJ (2013) The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Contin Minneap Minn.* 19 (3 Epilepsy): 571-597. Doi:10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e

25. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58 (4): 512-521. Doi:10.1111/epi.13709
26. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. (2013) Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 54 (3): 551-563. Doi:10.1111/epi.12074
27. Sayegh ET, Fakurnejad S, Oh T, Bloch O and Parsa AT (2014) Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg.* 121 (5): 1139-1147. Doi:10.3171/2014.7.JNS132829
28. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK and Zimmerman RS (2004) Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 79 (12): 1489-1494. Doi:10.4065/79.12.1489
29. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT et al. (2000) Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 356 (9226): 285-290. Doi:10.1016/S0140-6736(00)02503-4
30. Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA, Cairncross JG and Parney IF (2010) Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma: a single center experience. *J Neurooncol.* 96 (3): 403-408. Doi:10.1007/s11060-009-9977-2
31. Siomin V, Angelov L, Li L and Vogelbaum MA (2005) Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 74 (2): 211-215. Doi:10.1007/s11060-004-6912-4
32. Garbossa D, Panciani PP, Angeleri R et al. (2013) A retrospective two-center study of antiepileptic prophylaxis in patients with surgically treated high-grade gliomas. *Neurol India.* 61 (2): 131-137. Doi:10.4103/0028-3886.111118
33. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S and Roessler K. (2011) Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol.* 101 (1): 101-106. Doi:10.1007/s11060-010-0235-4
34. Wu AS, Trinh VT, Suki D et al. (2013) A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. *J Neurosurg.* 118 (4): 873-883. Doi:10.3171/2012.12.JNS111970

35. Milligan TA, Hurwitz S and Bromfield EB (2008) Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology*. 71 (9): 665-669. Doi:10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46
36. Pulman J, Greenhalgh J and Marson AG (2013) Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. (2): CD007286. Doi:10.1002/14651858.CD007286.pub2
37. Skardelly M, Brendle E, Noell S et al. (2015) Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study. *Ann Neurol*. 78 (6): 917-928. Doi:10.1002/ana.24522
38. Schaller B (2005) Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol Scand*. 111 (2): 75-83. Doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00355.x
39. Wolf HK, Roos D, Blümcke I, Pietsch T and Wiestler OD (1996) Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol. (Berl)* 91 (4): 376-384. Doi: 10.1093/neuonc/nov269
40. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C and von Deimling A (2008) Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 116 (6): 597-602. Doi:10.1007/s00401-008-0455-2
41. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 360 (8): 765-773. Doi:10.1056/NEJMoa0808710
42. Yang H, Ye D, Guan K-L and Xiong Y (2012) IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 18 (20): 5562-5571. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1773
43. Dang L, White DW, Gross S et al. (2009) Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 462 (7274): 739-744. Doi:10.1038/nature08617
44. Kölker S, Pawlak V, Ahlemeyer B et al. (2002) NMDA receptor activation and respiratory chain complex V inhibition contribute to neurodegeneration in d-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Neurosci*. 16 (1): 21-28. Doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02055.x
45. Karnofsky DA and Burchenal JH (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: C. M. MacLeod, Ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, New York: Columbia University Press: 196.
46. Lim DA, Tarapore P, Chang E et al. (2009) Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol*. 93 (3): 349-354. Doi:10.1007/s11060-008-9781-4

47. Iuchi T, Kuwabara K, Matsumoto M, Kawasaki K, Hasegawa Y and Sakaida T (2015) Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: a phase II prospective, randomised study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 (10): 1158-1162. Doi:10.1136/jnnp-2014-308584
48. Tremont-Lukats IW, Ratalal BO, Armstrong T and Gilbert MR (2008) Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD004424. Doi:10.1002/14651858.CD004424.pub2
49. Wick W, Menn O, Meisner C et al. (2005) Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie.* 28 (8-9): 391-396. Doi:10.1159/000086375
50. Liang R, Fan Y, Wang X, Mao Q and Liu Y (2013) The significance of IDH1 mutations in tumor-associated seizure in 60 Chinese patients with low-grade gliomas. *The Scientific World Journal* :403942. Doi:10.1155/2013/403942
51. Henker C, Kriesen T, Scherer M et al. (2019) Association Between Tumor Compartment Volumes, the Incidence of Pretreatment Seizures, and Statin-Mediated Protective Effects in Glioblastoma. *Neurosurgery* 85 (4): E722-E729. Doi:10.1093/neuros/nyz079
52. Ansari SF, Bohnstedt BN, Perkins SM, Althouse SK and Miller JC (2014) Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections. *J Neurooncol.* 118 (1): 117-122. Doi:10.1007/s11060-014-1402-9
53. Forsyth PA, Weaver S and Fulton D (2000) A prospective randomized study of prophylactic anticonvulsants in patients with primary or metastatic brain tumors and without prior seizures. *J Neurooncol.* (in press)
54. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH et al. (1996) A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46 (4): 985-991. Doi: 0.1212/wnl.46.4.985
55. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M et al. (1990) Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 103 (1-2): 47-51. Doi:10.1007/bf01420191
56. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB and Taylor WB (1983) Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg.* 58 (5): 672-677. Doi:10.3171/jns.1983.58.5.0672

57. Dent S and Bociek G (1996) Prophylactic anticonvulsants for cancer patients with newly diagnosed brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 15: 529. Abstract
58. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K and Abou-Khalil B (1995) The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol.* 52 (7): 717-724. Doi:10.1001/archneur.1995.00540310091021
59. Byrne TN, Cascino TL (1983) and Posner JB Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol.* 1 (4): 313-317. Doi:10.1007/bf00165714
60. Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT and DeAngelis LM (1990) The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 40 (1): 158-160. Doi: 10.1212/wnl.40.1.158
61. Hung S, Hilsenbeck S and Feun L (1991) Seizure prophylaxis with phenytoin in patients with brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol.* (10): 327. Abstract
62. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D and Recht L (1988) Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 6 (10): 1621-1624. Doi:10.1200/JCO.1988.6.10.1621
63. Boarini DJ, Beck DW and VanGilder JC (1985) Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 16 (3): 290-292. Doi:10.1227/00006123-198503000-00002
64. Mahaley MS and Dudka L (1981) The role of anticonvulsant medications in the management of patients with anaplastic gliomas. *Surg Neurol.* 16 (6): 399-401. Doi: 10.1016/0090-3019(81)90227-5
65. Temkin NR (2002) Prophylactic Anticonvulsants After Neurosurgery. *Epilepsy Curr.* 2 (4): 105-107. Doi:10.1046/j.1535-7597.2002.00038.x
66. Delattre JY, Safai B and Posner JB (1988) Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 38 (2): 194-198. Doi:10.1212/wnl.38.2.194
67. Taylor LP and Posner JB (1989) Phenobarbital rheumatism in patients with brain tumor. *Ann Neurol.* 25 (1): 92-94. Doi:10.1002/ana.410250116
68. Hoang-Xuan K, Delattre JY and Poisson M (1990) Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology* 40 (7): 1144-1145. Doi:10.1212/wnl.40.7.1144
69. Borg MF, Probert JC and Zwi LJ (1995) Is phenytoin contraindicated in patients receiving cranial irradiation? *Australas Radiol.* 39 (1): 42-46. Doi:10.1111/j.1440-1673.1995.tb00230.x

70. Cockey GH, Amann ST, Reents SB and Lynch JW (1996) Stevens-Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol.* 19 (1): 32-34. Doi:10.1097/00000421-199602000-00007
71. Lehmann DF, Hurteau TE, Newman N and Coyle TE (1997) Anticonvulsant usage is associated with an increased risk of procarbazine hypersensitivity reactions in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 62 (2): 225-229. Doi:10.1016/S0009-9236(97)90071-0

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde von Elina Brendle in der Klinik für Neurochirurgie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Betreuung von Frau Professor Dr. Dr. G. Tabatabai selbstständig durchgeführt und verfasst.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Marco Skardelly und Elina Brendle.

Alle Daten wurden eigenständig von Elina Brendle erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie Tübingen durch Elina Brendle.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichung

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil folgender wissenschaftlicher Publikation:

„Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study“

Marco Skardelly, Elina Brendle, Susan Noell, Felix Behling, Thomas V. Wuttke, Jens Schittenhelm, Sotirios Bisdas, Christoph Meisner, Sabine Rona, Marcos Soares Tatagiba, Ghazaleh Tabatabai (2015)

Ann Neurol. 78 (6): 917-928. Doi:10.1002/ana.24522

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ghazaleh Tabatabai für die freundliche Überlassung des Themas sowie für Ihre Unterstützung und Ihren fachlichen Rat bedanken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. med. Marco Skardelly für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation, bei der er mir immer mit vielen Ideen und Ratschlägen zur Seite stand.

Ich möchte mich auch bei der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Schwägerin Cornelia, meinem Ehemann Johannes und meinen Schwiegereltern Elisabeth und Georg für die großartige Unterstützung, Aufmunterung und die vielen Kinderbetreuungsstunden.