

HET MALIGNIE GLIOM

KLINISCHE, BIOLOGISCHE EN THERAPEUTISCHE
ASPECTEN, MET BIJZONDERE AANDACHT VOOR
DE RESULTATEN VAN DE RADIOTHERAPIE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. B. LEIJNSE
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP
WOENSDAG 26 MEI 1976 DES NAMIDDAGS
TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

WOUTER MARINUS MACKAY

GEBOREN TE DORDRECHT

1976

BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM

Promotor : Prof. Dr. S.A. de Lange
Co-referenten : S. den Hoed-Sijtsema
Dr. S. Stefanko

*Aan mijn ouders
Aan Lenie, Steven, Wout en Menno*

INHOUD

HOOFDSTUK I

§ 1. Inleiding	11
§ 2. Doelstelling	13
§ 3. Methode	13

HOOFDSTUK II

§ 1. Inleiding tot de begripsbepaling van het maligne glioom	19
§ 2. Classificatie en histogenese	19
§ 3. Het begrip maligne glioom; neuropathologie	26

HOOFDSTUK III

Biologische kenmerken

§ 1. Inleiding	35
§ 2. Frequentie van het maligne glioom	35
§ 3. Geslachtsverdeling	37
§ 4. Leeftijdverdeling	38
§ 5. Lokalisatie	41

HOOFDSTUK IV

Klinische kenmerken

§ 1. Algemene klinische kenmerken	43
§ 2. Anamnese duur	44
§ 3. Klachten	47
§ 4. Neurologische bevindingen	47

HOOFDSTUK V

Chirurgische therapie

§ 1. Inleiding, gegevens uit de literatuur	48
§ 2. Eigen patiëntengroep	53

HOOFDSTUK VI

Radiologische therapie

§ 1. Inleiding	57
§ 2. Experimentele gegevens, verkregen bij dierproeven	58
§ 3. Effect van de bestraling op normaal menselijk hersenweefsel	60
§ 4. Effect van de bestraling op hersenweefsel bij de behandeling van intracraniële neoplasmata	61
§ 5. Stralingsgevoeligheid en stralenbiologisch effect	63
§ 6. Enkele klinische overwegingen betreffende de bestraling van patiënten met hersentumoren	68

HOOFDSTUK VII

Medicamenteuze therapie

§ 1. Dexamethason	70
§ 2. Chemotherapie	73

HOOFDSTUK VIII

Naonderzoek

§ 1. Inleiding	75
§ 2. Methode van naonderzoek	77
§ 3. Bezwaren van het naonderzoek	79
§ 4. Algemene patiëntengegevens	80
§ 5. Correlaties	83

HOOFDSTUK IX

Overlevingsduur en afhankelijkheid

§ 1. Gegevens uit de literatuur	98
§ 2. De invloed van bestraling en dexamethason op de overlevingsduur van onze eigen patiënten	100
§ 3. De invloed van de aard van de operatie, al of niet gecombineerd met bestraling, op de overlevingsduur	106
§ 4. Samenhang tussen de overige kenmerken en de overlevingsduur	108
§ 5. Samenhang tussen opnameduur na operatie en overlevingsduur	112
§ 6. De invloed van de bestraling en/of dexamethason op de afhankelijkheid	113

§ 7. De invloed van de aard van de operatie, al dan niet gecombineerd met bestraling, op de afhankelijkheid	115
§ 8. Samenhang tussen overige kenmerken en afhankelijkheid	116
§ 9. Bestralingstherapie: pro en contra	119
Samenvatting en conclusies	123
Summary and conclusions	131
Literatuurlijst	138

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Afh. 1	er is na het ontslag een periode van onafhankelijkheid geweest
Afh. 2	er is na het ontslag geen periode van onafhankelijkheid geweest, wel van gedeeltelijke afhankelijkheid
Afh. 3	de patiënt is gedurende de gehele periode na het ontslag geheel afhankelijk geweest
\overline{As}	armsensibiliteitsstoornissen
$\overline{A\overline{s}}$	geen armsensibiliteitsstoornissen
\overline{B}	bestraling
$\overline{\overline{B}}$	geen bestraling
\overline{Bs}	beensensibiliteitsstoornissen
$\overline{\overline{Bs}}$	geen beensensibiliteitsstoornissen
\overline{D}	dexamethason
$\overline{\overline{D}}$	geen dexamethason
$\overline{D^1}$	dexamethason, toegediend gedurende de gehele bestraling
\overline{Dec}	interne decompressie
$\overline{\overline{Dec}}$	geen interne decompressie
\overline{I}	interesse in de omgeving en contact met de naaststaanden
$\overline{\overline{I}}$	geen interesse in de omgeving en geen contact met de naaststaanden
\overline{K}	klachten gedurende de bestraling
$\overline{\overline{K}}$	geen klachten gedurende de bestraling
LiOn	lichamelijke toestand bij ontslag, naar de mening van de naaststaanden, onderverdeeld in: goed (G), matig (M) en slecht (S)
LiOp	lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor, naar de mening van de naaststaanden, onderverdeeld in: beter (B), gelijk (G) en slechter (S)

NOn	neurologische verschijnselen ten tijde van het ontslag in vergelijking met voor operatie, onderverdeeld in: afgenomen (A), gelijk gebleven (G), toegenomen (T)
O	overlevingsduur in maanden, gerekend vanaf de operatie
OnO	tijdsverloop in dagen tussen ontslag en overlijden
OpOn	tijdsduur in dagen tussen operatie en ontslag
\overline{P}	pijn
\overline{P}	geen pijn
PsOn	psychische toestand bij ontslag, naar de mening van de naaststaanden, onderverdeeld in: goed (G), matig (M) en slecht (S)
PsOp	psychische toestand na operatie in vergelijking met daarvoor, naar de mening van de naaststaanden, onderverdeeld in: beter (B), gelijk gebleven (G) en slechter geworden (S)
TBes	toestand van de patiënt na de bestraling vergeleken met daarvoor, naar de mening van de naaststaanden, onderverdeeld in: beter (B), gelijk (G) en slechter (S)
TOn	algemeen welbevinden van de patiënt bij ontslag, vergeleken met voor de operatie, onderverdeeld in beter (B), gelijk (G) en slechter (S)
\overline{Z}	zinvolheid van de periode na de behandeling
\overline{Z}	periode na de behandeling niet zinvol
\wedge	en
V	of

HOOFDSTUK I

§ 1. Inleiding

It is from this group doubtless that the generally unfavourable impression regarding the gliomas as a whole has been gained.

P. Bailey en H. Cushing

Weinig behandelingen in de geneeskunde zijn zo teleurstellend als die van patiënten met een maligne glioom.

Het lijkt geen twijfel dat het veelvuldig voorkomen van deze groep tumoren in de neurochirurgische praktijk, tezamen met het povere resultaat van de behandeling, er in belangrijke mate toe heeft bijgedragen dat de neurochirurgie voor een nogal somber specialisme wordt gehouden.

In de loop der jaren heeft men de hoop gehad dat röntgenbestraling naast de chirurgische therapie van nut zou zijn bij de behandeling van patiënten met een maligne glioom.

In 1931 echter heeft OLIVECRONA (258) hierover reeds op het neurologencongres te Bern gezegd: „Röntgenbehandlung wurde in fast allen überlebenden Fällen nach der Operation gegeben. Einen wesentlichen Nutzen davon habe ich in keinem Falle gesehen.”

Ook later, in 1955, schrijven KAHN en LAMPE (195) in „Correlative neurosurgery” dat het twijfelachtig is, dat de bestralingstherapie in haar huidige vorm werkelijk zinvol is bij de behandeling van het maligne glioom.

In onze kliniek was men er evenmin van overtuigd, dat het belang van de behandeling met ioniserende stralen bij patiënten die geopereerd waren aan een maligne glioom, vaststond, noch wat betreft de overlevingsduur, noch wat betreft de kwaliteit van het bestaan na de therapie.

Ten aanzien van de bestraling geldt, dat we te doen hebben met een voor de patiënt niet onschadelijke behandeling.

Bestraling met ioniserende stralen moet worden beschouwd als een aanslag op het gezonde zenuwweefsel. Daarnaast is de therapie voor veel patiënten belastend, omdat zij bijna dagelijks gedurende 3 tot 4 weken naar het bestralingsinstituut gebracht moeten worden, terwijl patiënten die te ver weg wonen om dagelijks vervoerd te kunnen worden, aldaar gedurende de gehele bestralingsperiode zijn opgenomen; een kostbare tijd voor mensen met een beperkte levensverwachting. Vele patiënten voelen zich gedurende de bestraling niet fit, terwijl bovendien haaruitval een veelvuldig voorkomend verschijnsel is, dat, ondanks het feit dat de patiënten een pruik verstrekt krijgen, in het algemeen als zeer storend wordt ervaren.

Ook is de radiotherapie duur en arbeidsintensief.

Redenen te over dus om na te gaan of de bestralingstherapie bij patiënten met een maligne glioom toegepast dient te worden.

De literatuur die handelt over radiologische nabehandeling van patiënten met een maligne glioom, is zeer uitgebreid.

In 1950 hebben TICE en IRVING (356) deze publikaties nog eens samengevat. Het blijkt dat men tot dan toe nimmer groepen heeft vergeleken waarbij prospectief de ene groep patiënten wel en de andere groep patiënten niet met ioniserende stralen werd behandeld. Ook blijkt uit deze literatuur dat men weinig aandacht heeft geschonken aan de kwaliteit van het bestaan van de patiënten na de therapie.

§ 2. Doelstelling

Nowhere is a randomised trial more necessary to decide the answers. Until such studies are carried out, it appears reasonable to assume that radiation therapy for astrocytomas and glioblastomas of the cerebrum is more likely to be harmful than beneficial.

F. Batley

De doelstelling van ons onderzoek was vast te stellen of het zinvol was om patiënten met een operatief geverifieerd maligne glioom te behandelen met ioniserende stralen.

Deze doelstelling introduceerde drie nader te omschrijven begrippen:

1. zinvol;
2. maligne glioom;
3. behandeling met ioniserende stralen.

Onder zinvol werd in dit verband verstaan datgene wat het individu als zinvol ervaart. Dit begrip komt verder nader te sprake in het hoofdstuk omtrent het naonderzoek met betrekking tot de periode na de behandeling (hoofdstuk VIII, § 2).

Het begrip maligne glioom komt zowel wat betreft de pathologisch-anatomische kenmerken als de biologische en klinische aspecten ter sprake, respectievelijk in de hoofdstukken II, III en IV.

Behandeling met ioniserende stralen komt ter sprake in hoofdstuk VI. In de overige hoofdstukken komen kort ter sprake: hoofdstuk V chirurgische therapie, hoofdstuk VII medicamenteuze therapie, hoofdstuk VIII naonderzoek en hoofdstuk IX overlevingsduur en afhankelijkheid.

We zijn ons ervan bewust dat het juist de begrippen „zinvol” en „maligne glioom” zijn die aan dit onderzoek beperkingen oplegden. Het kwam ons evenwel ongewenst voor dat door deze beperkingen werd afgezien van een toetsing van de therapie.

§ 3. Methode

Van in totaal 75 patiënten werd bij 38 patiënten door middel van

randomisatie vastgesteld of ze al dan niet zouden worden nabestraald. 19 patiënten werden niet (\bar{B}), 19 patiënten werden wel nabestraald (B). De overige 37 patiënten werden bestraald en kregen tevens gedurende de bestraling dexamethason ($B \wedge D'$).

Uiteraard werd van iedere patiënt, voordat randomisatie plaatsvond en voordat met de bestralingstherapie begonnen werd, het bij operatie verkregen tumorweefsel histologisch geverifieerd. Alle patiënten werden individueel door neuropatholoog en neurochirurg gezamenlijk besproken, waarbij morfologische en biologische kenmerken van de tumor ter sprake kwamen.

In enkele gevallen werden er tijdens de operatie vriescoupes gemaakt. De preparaten werden als routine gekleurd met HE-kleuring, reticulinekleuring en kleuringen volgens CAJAL en DEL RIO HORTEGA. Enkele tumoren werden nader onderzocht met meer specifieke technieken.

De tumoren werden vervolgens ingedeeld volgens de classificatie van BAILEY en CUSHING, gemodificeerd volgens ZÜLCH, terwijl tevens de gradering volgens KERNOHAN werd gebruikt.

Bij onclassificeerbare tumoren van gliale herkomst werd volstaan met de benaming „gloom”, gevolgd door de maligniteitsgraad. Slechts een klein percentage (5%) van de tumoren van onze patiënten liet zich niet volgens een bepaalde groep indelen. De diagnose werd gesteld en de gradering bepaald door de tumor te classificeren op het meest maligne gedeelte van het bij operatie verkregen preparaat, volgens de oncologische regel „DENOMINATIO FIT A POTIORI”.

Alle patiënten bij wie aldus door de neuropatholoog de diagnose „maligne gloom” werd gesteld en die ongeveer 14 dagen na operatie in redelijke algemene conditie waren, werden vervolgens opgenomen in het onderzoek.

Uitgesloten werden 6 patiënten, die in een zodanig slechte lichamelijke en psychische toestand verkeerden, dat een spoedig einde werd verwacht. Ook de patiënten die binnen één maand na operatie overleden, werden niet in het onderzoek opgenomen.

De soort ioniserende stralen en de wijze waarop deze werden toegevend, hebben wij niet in ons onderzoek betrokken, omdat de be-

stralingstechniek niet gestandaardiseerd was en omdat voorlopig aangenomen werd dat de technische aspecten verder van ondergeschikt belang waren voor het resultaat van de bestraling.

Tot 1969 werden de patiënten behandeld met röntgenbestraling (250 kV, Thoreaus I filter). In 1969 werd de cobaltbestraling (Co^{60}) gebruikt en vanaf 1970 kwam de röntgensupervoltagebestraling (6 MeV, 4 MeV) in gebruik.

6 patiënten werden behandeld met röntgenbestraling, via 2 planparallele velden. De veldgrootte werd voor iedere patiënt afzonderlijk vastgesteld aan de hand van het carotisangiogram, in nauw overleg tussen radioloog en neurochirurg, en varieerde bij de patiënten die met röntgenbestraling behandeld werden van 10 x 15 cm tot 10 x 10 cm, met een gemiddelde veldgrootte van 140 cm². Bij deze patiënten bedroeg de tumordosis per keer 200 rad, de totale tumordosis bedroeg 4000 rad, toegediend in gemiddeld 30 dagen. De totale huiddosis was \pm 5000 rad.

2 patiënten werden behandeld met röntgenbestraling benevens cobaltbestraling, 48 patiënten met cobaltbestraling en röntgensupervoltagebestraling.

Bij patiënten die met cobaltbestraling en röntgensupervoltagebestraling behandeld werden gebruikte men 2 planparallele velden, waarvan de veldgrootte varieerde van 45 cm² tot 187 cm². De gemiddelde veldgrootte bedroeg 98,5 cm². De tumordosis per keer was 200 rad. De totale tumordosis bedroeg 4600 rad, toegediend in gemiddeld 33 dagen. De totale huiddosis was \pm 2300 rad.

Het R.B.E. (relatief biologisch effect) van de röntgensupervoltagebestraling ten opzichte van de röntgenbestraling is 0,85, dat wil zeggen dat het biologisch effect van 4000 rad röntgenbestraling gelijk is aan 4600 rad röntgensupervoltagebestraling.

Verreweg de meeste patiënten (3 patiënten uitgezonderd) kregen na een initiële tumordosis van 100 rad, steeds 200 rad tumordosis via planparallele velden toegediend. De totale tumordosis bedroeg 4600 rad, toegediend in \pm 30 dagen.

Behalve met de chirurgische en radiologische therapie werden sommige patiënten ook behandeld met dexamethason. Dit medicament werd niet ad random gegeven, maar bij het vermoeden van het bestaan van hersenoedeem. Hierbij is dus een duidelijke selectie opgetreden, waarbij aangenomen mag worden dat de patiënten die het medicament kregen toegediend, in slechtere toestand verkeerden dan de patiënten die het niet kregen toegediend. Het dexamethason werd bij 40 patiënten, die op het al of niet bestralen waren gerandomiseerd, volgens een vast schema toegediend. Meestal werd één dag voor de operatie begonnen met toediening, terwijl de medicatie tot minstens 15 dagen na de operatie werd voortgezet volgens onderstaand schema.

gedurende 5 dagen	4 dd 4 mg
gedurende 6e en 7e dag	2 dd 5 mg
gedurende 8e en 9e dag	5 en 2½ mg
gedurende 10e en 11e dag	5 mg
gedurende 12e dag	4 mg
gedurende 13e dag	3 mg
gedurende 14e dag	2 mg
gedurende 15e dag	1 mg

In een later stadium van het onderzoek kreeg een groep van 37 patiënten de dexamethasonmedicatie ook tijdens de bestraling toegediend, terwijl het verder bij sommige patiënten niet verantwoord leek de medicatie na de bestraling te staken, omdat reeds bij een vermindering van de dosering gebleken was dat de neurologische verschijnselen toenamen.

Ook kreeg nog een aantal patiënten dexamethason toegediend indien hiervoor bij poliklinische controle een indicatie leek te bestaan. Deze indicatie bestond uit het vermoeden van het bestaan van hersenoedeem.

Aldus werden 5 hoofdgroepen van patiënten verkregen:

1. wel bestraalde patiënten die geen dexamethason kregen ($B/\bar{A}\bar{D}$);
aantal patiënten 9;
2. wel bestraalde patiënten die wel dexamethason kregen (B/AD);
aantal patiënten 10;

3. niet bestraalde patiënten die geen dexamethason kregen ($\overline{B\wedge D}$); aantal patiënten 8;
4. niet bestraalde patiënten die wel dexamethason kregen ($\overline{B\wedge D}$); aantal patiënten 11;
5. wel bestraalde patiënten die ook gedurende de gehele bestraling doorbehandeld werden met dexamethason ($B\wedge D'$); aantal patiënten 37.

De invloed van de operatietechniek op de overlevingsduur bij patiënten met een glioom was reeds in 1954 door VAN HOYTEMA en DE LANGE (179) uitgebreid onderzocht. Hierbij was reeds gebleken dat de overlevingsduur in de eerste plaats afhankelijk was van de aard van het glioom en dat de operatietechniek hierop slechts zelden een beslissende invloed had. Ook onder onze patiënten werd nagegaan of er enig verband bestond tussen operatie – proefexcisie of interne decompressie – en de overlevingsduur.

De invloed van de anesthesie, tezamen met de postoperatieve behandeling, is voornamelijk van belang voor de operatiemortaliteit en werd in ons onderzoek verder buiten beschouwing gelaten. Onder operatiemortaliteit werd verstaan: de mortaliteit, door welke oorzaak dan ook, die optrad binnen 1 maand na de operatiedatum. Alle patiënten die binnen 1 maand na de operatiedatum overleden waren, werden niet in het onderzoek opgenomen.

Naast de overlevingsduur is de validiteit van de patiënten na de therapie van belang. In het algemeen is deze validiteit bepalend voor de vraag of een patiënt zijn leven nog als zinvol ervaart. Het onderzoek naar deze validiteit wordt bemoeilijkt doordat de veelal subjectieve gegevens moeilijk gekwantificeerd kunnen worden. Met name is het ons inziens onjuist, de mate waarin een patiënt gehandicapt is, geheel te correleren aan bevindingen welke verkregen zijn bij neurologisch onderzoek, tenzij er bijvoorbeeld sprake is van een ernstige hemiparese of coma.

Het onderzoek naar de levensomstandigheden van de patiënten die inmiddels waren overleden – verreweg de grootste groep – werd verricht door personen uit de naaste omgeving te ondervragen. Van de patiënten die nog in leven waren, werd bij poliklinische controle

gepoogd een indruk te verkrijgen omtrent de levensomstandigheden. Enig inzicht in de validiteit werd verder verkregen uit de lengte van de periode waarin de patiënt gedeeltelijk of totaal bedlegerig was en de mate waarin een patiënt voor zijn verzorging afhankelijk was van derden. De bij het onderzoek verkregen gegevens werden statistisch bewerkt, waarbij uitgegaan werd van een betrouwbaarheidsgebied van 95%.

HOOFDSTUK II

One of the first steps in the understanding of any group of natural phenomena is to make a classification.

P. Bailey

§ 1. Inleiding tot de begripsbepaling van het maligne glioom

Voordat het begrip „maligne glioom” nader wordt omschreven, moet worden ingegaan op de classificatie van de hersentumoren.

Het doel van een classificatie is het tot stand brengen van een gemeenschappelijke terminologie tussen clinicus en patholoog-anatoom, om aldus, op grond van een bepaald codesysteem, de biologische eigenschappen van een tumor zo uitgebreid mogelijk te kunnen bepalen.

Helaas is men er in de loop der jaren niet in geslaagd tot een algemeen aanvaarde classificatie van de gliomen te komen. De bestaande verschillende classificaties hebben ieder afzonderlijk voor- en nadelen in relatie tot voornoemd principieel doel.

§ 2. Classificatie en histogenese

Op het gebied van de indeling van de primaire hersentumoren heerste lange tijd verwarring. De indeling, beschrijving en definitie van de verschillende hersentumoren waren vaag en chaotisch.

De eerste pathoklinische classificatie heeft men aan BAILEY en CUSHING (1926) (24) te danken. Deze indeling ontstond niet in de

studeerkamer, maar aan het bed van de patiënt. BAILEY en CUSHING waren geen „pure morfologen”, maar klinici. Hun systeem was gebaseerd op een histogenetisch principe en de resultaten werden gepubliceerd in het boek „Tumors of the Glioma Group. (A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis”.)

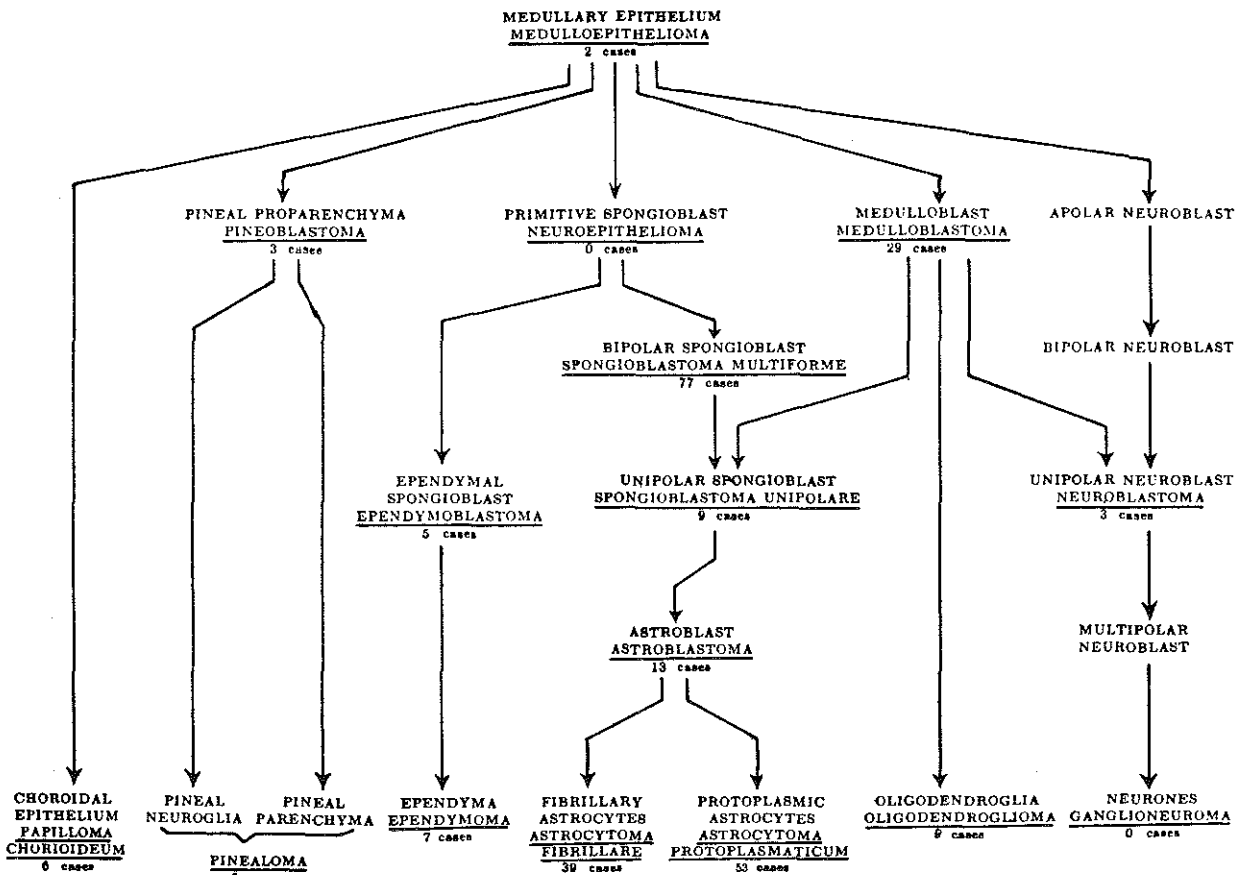
Tot de glia behoren de astrocyten, oligodendroglia en ependymcellen. Deze cellen zijn afkomstig uit het epitheel van de neuralebuis. In de ontogenese maken bepaalde celreeksen verschillende ontwikkelingsstadia door. De rijpingsstadia van de astrocytaire reeks zijn: uni- en bipolaire spongioblasten, astroblasten en tenslotte rijpe astrocyten. Van de oligodendrogliale reeks zijn de rijpingsstadia: oligodendroblasten, oligodendrocyten enzovoort.

De theoretische opvatting van BAILEY en CUSHING was, dat op een bepaald niveau van de celrijping een neoplastische woekering kon beginnen. In de classificatie van BAILEY en CUSHING werden de gliomen nu ingedeeld op basis van primitieve neuro-epitheliale cellen en de verschillende differentiatiefasen. Aldus ontstond de classificatie, opgebouwd volgens een „embryogenetische ladder”. De morfologische veronderstelling achter deze indeling was, dat de glioomcellen de histologische eigenschappen van de neuroöctodermale cellen in verschillende stadia van differentiatie zouden imiteren.

De theoretische achtergrond van deze opvatting is heden ten dage nog slechts van historische betekenis en werd later ook door BAILEY en CUSHING zelf alleen nog maar als een „werkhypothese” beschouwd. De door BAILEY en CUSHING geïntroduceerde terminologie wordt echter mutatis mutandis tot op heden gebruikt.

In 1949 werd in de „Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic” door KERNOHAN, SVIEN, MABON en ADSON (200) voorgesteld de indeling van BAILEY en CUSHING te vervangen door een eenvoudiger systeem. KERNOHAN c.s. introduceerden een nieuwe classificatie, gebaseerd op de idee dat gliomen ontstonden uit normale cellen ten gevolge van progressieve dedifferentiatie. Aldus kwamen tot een indeling, waarbij de verschillende glioomtypen tot 4

Tabel 1
 Cytogenetische classificatie voorgesteld door BAILEY en CUSHING *



* Overgenomen uit: BAILEY en CUSHING, „A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis”.

hoofdgroepen werden teruggebracht, die weer ieder afzonderlijk werden onderverdeeld in 4 graden van maligniteit.

Indeling van gliomen volgens KERNOHAN c.s.:

Astrocytoma	graad I - IV
Ependymoma	graad I - IV
Oligodendroglioma	graad I - IV
Neuro-astrocytoma	
Medulloblastoma	

Volgens deze opvatting kunnen gliomen in de loop van hun ontwikkeling overgaan in anaplasie, dit in tegenstelling tot de hypothese van BAILEY en CUSHING, die ervan uitgingen dat tumoren in de gehele groeiperiode dezelfde morfologische eigenschappen tonen als in de initiële ontwikkelingsfase.

ZÜLCH (417) meende dat de onderverdeling van de gliomen volgens KERNOHAN niet ver genoeg ging, terwijl het bovendien niet altijd mogelijk was in alle tumorsoorten 4 graden van maligniteit te onderscheiden.

Evenals BAILEY en CUSHING baseerde ZÜLCH (412) zijn indeling van de neuroëpitheliale tumoren op 4 groepen, te weten:

1. gliomen;
2. paragliomen;
3. medulloblastomen;
4. gangliocytomen.

De groep der gliomen verdeelde hij verder in:

- a. astrocytomen;
- b. spongioblastomen;
- c. glioblastomen;
- d. oligodendrogliomen.

Voor de classificatie van onze tumoren werd de indeling van BAILEY en CUSHING gebruikt, gemodificeerd door ZÜLCH en aangevuld met de gradering van KERNOHAN.

Tabel 2

Type tumor	Synoniemen
<i>Astrocytaire reeks:</i>	
Astrocytoma graad I-II	astrocytoma fibrillare astrocytoma protoplasmaticum spongioblastoma polare
Astrocytoma graad III	astroblastoma
Astrocytoma graad IV	glioblastoma (multiforme)
<i>Ependymaire reeks:</i>	
Ependymoma graad I	ependymoma papillare
Ependymoma graad II-III	ependymoma cellulare
<i>Oligodendrogliale reeks:</i>	
Oligodendroglioma graad II	oligodendroglioma isomorfe
Oligodendroglioma graad III	oligodendroglioma polymorfe
<i>Ongedifferentieerd:</i>	medulloblastoma

In bovenstaande eclecticische indeling zijn niet alle vier maligniteitsgraden gerepresenteerd in ieder tumortype. Dit komt overeen met de pathoklinische ervaring dat bepaalde tumoren slechts 2 of 3 graden van maligniteit tonen. De maligniteitsgraad verwijst, afgezien van secundaire en individueel lokalisatorische factoren, naar de — grofweg — te verwachten overlevingstijd na operatie, volgens de volgende tabel:

Tabel 3

Maligniteitsgraad en de daarbij grofweg te verwachten overlevingsduur na operatie.

Graad	Overlevingsduur na operatie
I	5 jaar of meer
II	3 - 5 jaar
III	2 - 3 jaar
IV	6 maanden - 1 jaar

GLUSZCZ (138) stelde in 1972 een kruisclassificatie voor van de supratentoriële gliomen. Iedere gliale tumor werd in dit systeem afgebakend, afhankelijk van het cellulaire patroon, hetgeen gekarakteriseerd werd door celrijkdom, celdifferentiatie en celverdeling, waarbij respectievelijk de graden I, II en III gebruikt werden. Daarnaast werd het globale architectonische weefselpatroon bepaald, zo-

als dat tot uitdrukking kwam in het overheersen van één van de drie „groeitypen”: orthoplastisch, anaplastisch of dysplastisch, hetgeen werd aangeduid met respectievelijk A, B en C.

Orthoplastisch wees op het op de voorgrond treden van een histoformatieve organisatorische aanleg.

Anaplastisch duidde op het overheersen van celproliferatie over de neiging tot differentiatie.

Dysplastisch duidde op het overheersen van aberrante celdifferentiatie en afwijkende rijping over orthoplasie en anaplasie.

Op deze wijze waren 9 tumorklassen mogelijk, variërend van I-A tot III-C, waarin I betekende benigne of gedifferentieerd en III maligne, ongedifferentieerd, gededifferentieerd, atypisch.

Het glioblastoma multiforme volgens ZÜLCH werd in deze indeling geïnclassificeerd als III-B. Het „secundaire glioblastoom” volgens SCHERER (1940) werd geïnclassificeerd als III-C.

Specifieke eigenschappen van de gliomen

SCHERER (1940) (318) merkte reeds op dat de diffuse groei een kenmerkende eigenschap is van de astrocytomen.

Vergelijken we de goedaardige en kwaadaardige gliomen onderling, evenals met de tumoren uit de algemene oncologie, dan krijgen we onderstaande tabel:

Tabel 4

Kenmerken van goedaardigheid respectievelijk kwaadaardigheid bij gliomen en de overige tumoren.

	Algemene oncologie		Gliomen	
	Benigne	Maligne	Benigne	Maligne
Groeisnelheid	langzaam	snel	langzaam	snel
Groeiwijze	expansief	infiltratief	infiltratief	infiltratief
Metastasen	geen	wel	geen	geen
Recidiven	geen	wel	wel	wel

Het blijkt dat waar de maligne en benigne tumoren in de algemene oncologie verschillen in de vier kenmerken groeisnelheid, groeiwijze,

metastasen en recidiven, dit voor het maligne en benigne glioom slechts wat betreft de groeisnelheid het geval is.

Voor de neurochirurg zijn de theoretische opvattingen welke voortvloeien uit de pathogenetische overwegingen betreffende gliomen van principieel belang. Het gaat hier om het probleem van de primaire en secundaire gliomen en van de diffuse en multicentrische of multifocale gliomen.

SCHERER (1940) (318) wees erop, dat uit een astrocytoom het beeld van een maligne glioom kan ontstaan. Deze maligne vormen van aanvankelijk goed gedifferentieerde gliomen noemde SCHERER „secundaire glioblastomen”.

Het begrip „primair en secundair maligne glioom” is niet alleen theoretisch interessant, maar kan ook van praktische betekenis zijn. Ook onder onze patiënten komen er voor met een relatief lange overlevingsduur, die na een jarenlang beloop plotseling een snelle progressie toonden.

Naast diffuse astrocytomen met kleine gebieden van maligne ontanding zag SCHERER (1940) (317) gliomen met grote gebieden van polymorfe gliacellen, waartussen slechts kleine gedeelten aanwezig waren die nog als astrocytoom geduid konden worden. Het was de vraag of men hier te doen had met een astrocytoom waarvan het grootste gedeelte gededifferentieerd was, of dat de tumorcellen reeds vanaf het eerste begin van een neoplastische proliferatie een anaplastisch karakter hadden.

Evenals SCHERER meende WILLIS (1960) (384) dat de diffuus groeiende gliomen zouden ontstaan door neoplastische degeneratie van preëxistente gliacellen.

STAM (1957) (342) introduceerde het begrip „preglioom” als analogon van het „carcinoma in situ”.

VAN DAM (1953) (92) en VAN DER HORST (1955) (171) wezen de multicentrische genese van de gliomen van de hand.

VAN DER HORST meende dat in een bepaald glieus veld multiple gezwelvormingen konden ontstaan.

Er bestaat geen twijfel over dat multiple gliomen bij een en hetzelfde

individu kunnen voorkomen. In verschillende publikaties werden hierbij de termen „multipel”, „multicentrisch” en „multifocaal” door elkaar gebruikt.

ZÜLCH (1956) (412) gebruikte de benaming „multicentrisch” om aan te duiden dat er noduli voorkwamen, door discrete connecties met elkaar verbonden. Waren deze connecties niet aantoonbaar, dan sprak hij van multipele gliomen. Bestonden er tumorfoci in de onmiddellijke nabijheid van een grotere tumor, dan sprak ZÜLCH van multicentrisch. Anderen prefereerden de benaming satellieten.

Ofschoon deze multipele, multicentrische en multifocale tumoren zelden worden gevonden, zijn ze toch als model van een bepaalde groei van groot belang, omdat het neurochirurgische implicaties heeft wanneer zou blijken dat alle gliomen vanuit kleine haarden ontstaan, of dat ze zich zouden ontwikkelen door een diffuse „gliopathie”.

§ 3. Het begrip maligne glioom; neuropathologie

What's in a name?

Shakespeare

Maligne glioom

In 1918 gebruikten GLOBUS en STRAUSS (137), evenals RIBBERT (287) de term spongioblastoma, uitgaande van de idee dat de neoplastische cellen van het glioom van neurogliale origine waren. GLOBUS meende dat de spongioblast een ongedifferentieerde cel in het zenuwweefsel was, een voorloper van de gliacel. GLOBUS en STRAUSS (1925) (137) verstonden onder het begrip „spongioblastoma multiforme”, zoals zij schreven, „een spongioblastoom met een ongewoon snel verloop”, bestaande uit ongedifferentieerde, maligne gliacellen.

BAILEY en CUSHING namen in 1926 de naam spongioblastoma in hun indeling op, maar in 1930 introduceerden zij het begrip „glioblastoma multiforme”, op grond van het feit dat het spongioblastische celtype niet altijd als zodanig te onderkennen is en zeker zelden als het meest numerieke celtype voorkomt. Zij wilden er terecht mee

tot uitdrukking brengen dat dit spongioblastoma goed onderscheiden diende te worden van het benigne „spongioblastoma polare”.

EWING (1922) (120) sprak voordien bij de beschrijving van deze tumoren van „gliosarcoma”. BORST (1902) (58) stelde de naam „glioma sarcomatodes” voor. In de Franse literatuur wordt nogal eens gesproken van het „gliome polymorphe”.

KERNOHAN (200) heeft in 1949 de term glioblastoom geheel verlaten en vervangen door de begrippen astrocytoma III/IV en IV.

Zonder uit de verschillende classificaties een uitdrukkelijke keuze te maken, vatten wij onder het begrip maligne glioom samen: al die tumoren die in de literatuur beschreven worden als glioblastoma multiforme, spongioblastoma multiforme, gliome polymorphe en het astrocytoom graad III/IV en IV, voor zover er daarbij sprake is van tumoren met onrijpe gliacellen, die verder in uiterlijk, uitbreiding en groei overeenstemmen en waarin regressieve gebeurtenissen plaatsvinden.

Verder zijn kenmerkend voor deze groep tumoren: bindweefselvorming en vaatnieuwvorming. De zogenaamde anisomorfe oligodendrogliomen zijn, afgezien van de hypothetische histogenese, niet van anaplastische gliomen te onderscheiden en worden gerekend tot de groep van de maligne gliomen. Uitgesloten zijn het medulloblastoom, dat wij beschouwen als een separate groep onrijpe tumoren, de tumoren uit de ependymaire reeks en de isomorfe oligodendrogliomen.

Neuropathologie

De regressieve gebeurtenissen zoals necrose en bloedingen zijn verantwoordelijk voor het bonte, macroscopische uiterlijk van het maligne glioom. Deze regressieve veranderingen vinden hun oorsprong in het feit dat de zuurstofvoorziening door de arterioveneuze shunts, de endotheelproliferatie en de trombosevorming onvoldoende wordt. Ook treden er bloedingen op, doordat de pathologische vaten die voor een gedeelte de arteriële druk moeten weerstaan, hiertoe niet in staat blijken te zijn. Verder worden er in de tumor nogal eens intratumorale, kleine cysten aangetroffen, die zijn ontstaan door

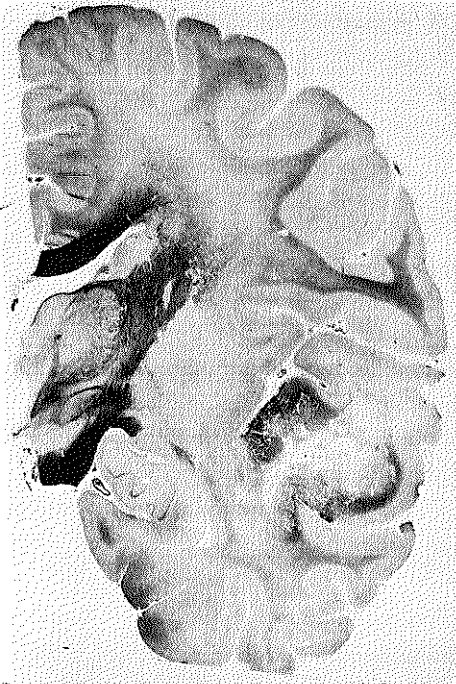
celondergang met vervloeiing. Grote cysten komen voor, maar zijn zeldzaam. Paratumorale cystevorming is in het algemeen eerder het kenmerk van langzaam groeiende tumoren dan van kwaadaardige, snel groeiende.

Microscopisch kan naast de infiltratieve en destructieve groei bij deze groep van maligne tumoren worden waargenomen: celrijkdom, pleomorfie, gestoorde kern-cytoplasmaverhouding met het optreden van verscheidene kernen en de vorming van reuzencellen. De cellen zijn dicht opeengepakt, zonder karakteristieke architectuur. De kernen verschillen vaak sterk in grootte, vorm en hoeveelheid chromatine. De hoeveelheid cytoplasma rondom de kernen wisselt sterk. De cellen variëren niet alleen in grootte maar ook in vorm: er komen ronde, langgerekte, peervormige en spoelvormige typen voor. Er worden veel, vaak atypische mitosen gezien. Verder treden diffuse regressieve processen op. Het stroma is ongeorganiseerd van opbouw, vooral waar het de vaten betreft. Vasculaire veranderingen vormen een belangrijk onderdeel van het beeld. Endotheelproliferatie is een frequent voorkomend verschijnsel. Er treden verder arterioveneuze shunts op, terwijl er neiging bestaat tot trombosevorming, waaraan de minderwaardige vaatwanden debet zijn.

Ofschoon de bepaling van de maligniteit „in het extreme”, d.w.z. in de groepen I en IV, relatief eenvoudig is, zijn de graderingen II en III „arbitrair” veel subjectiever. Als alle kenmerken van maligniteit ontbreken, wordt de tumor als graad I geclassificeerd.

Als een glioom behoort tot graad IV, zijn alle kenmerken van maligniteit aanwezig. Deze kenmerken zijn: infiltratieve groei, celrijkdom, pleomorfie, mitosen, vaatnieuwvorming en necrosen.

In ons materiaal hebben wij als maligne glioom geclassificeerd de groepen III/IV en IV. In deze groepen bevinden zich tumoren van de astrocytaire reeks, maar ook tumoren van de oligodendrogliale reeks met sterke anaplasie, die biologisch en morfologisch alle kenmerken van anaplastische gliomen toonden. Dit laatste lijkt ook histogenetisch zinvol, aangezien de oligodendrogliomata in hun structuur ook elementen van de astrocytaire reeks bevatten.



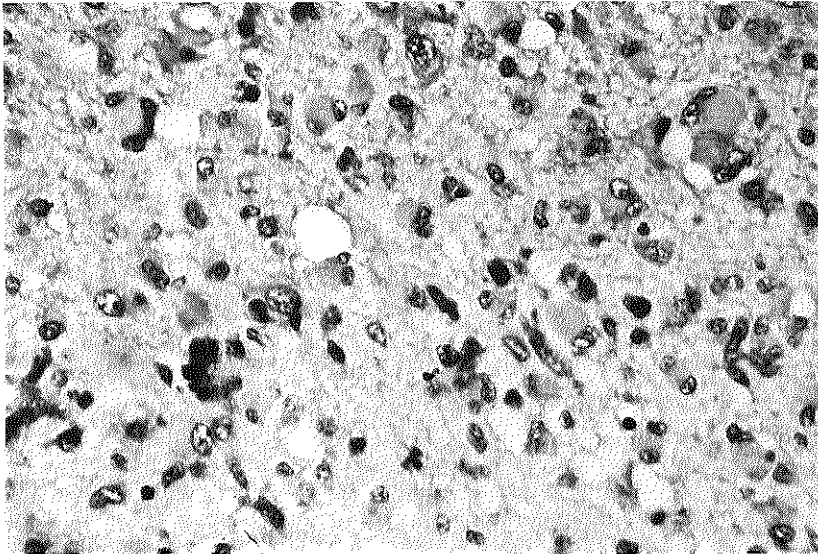
Figuur 1.
Maligne glioom beperkt tot de eerste
temporale winding van de rechter he-
misfeer met centrale necrose en colla-
teraal oedeem.



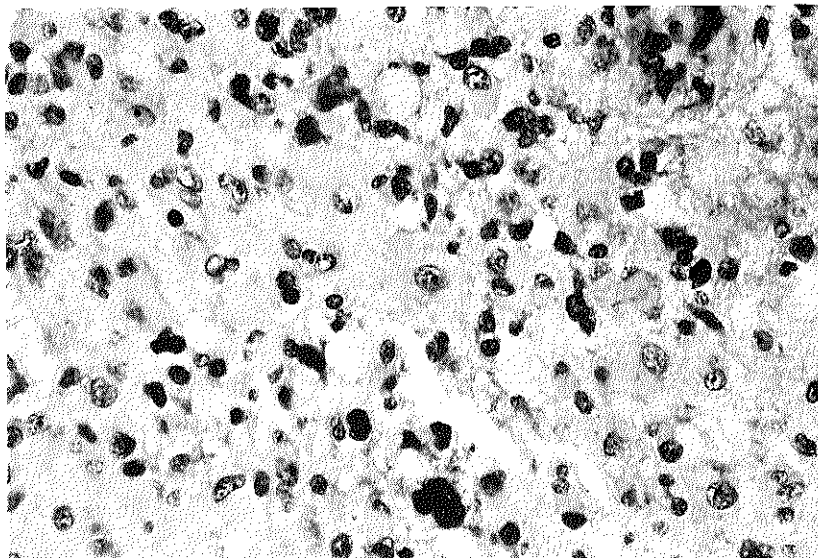
Figuur 2.
Diffuus maligne glioom van de rech-
ter hemisfeer, via corpus callosum en
septum interventriculare naar de lin-
ker hemisfeer groeiend. De necrose
en hemorragieën veroorzaken een
bont beeld.



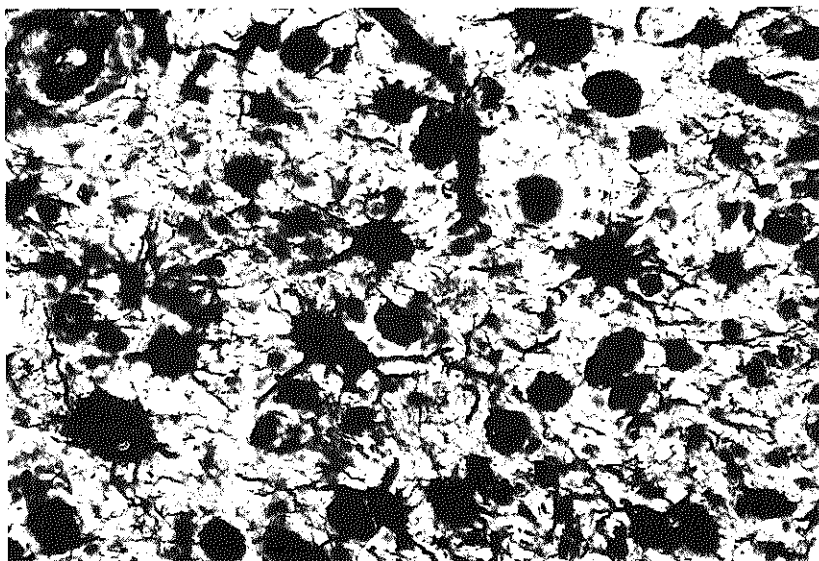
Figuur 3.
Multifocaal maligne glioom
van de linker hemisfeer, ge-
lokaliseerd in de linker tha-
lamus en in de omgeving
van de temporale hoorn
van de laterale ventrikel.



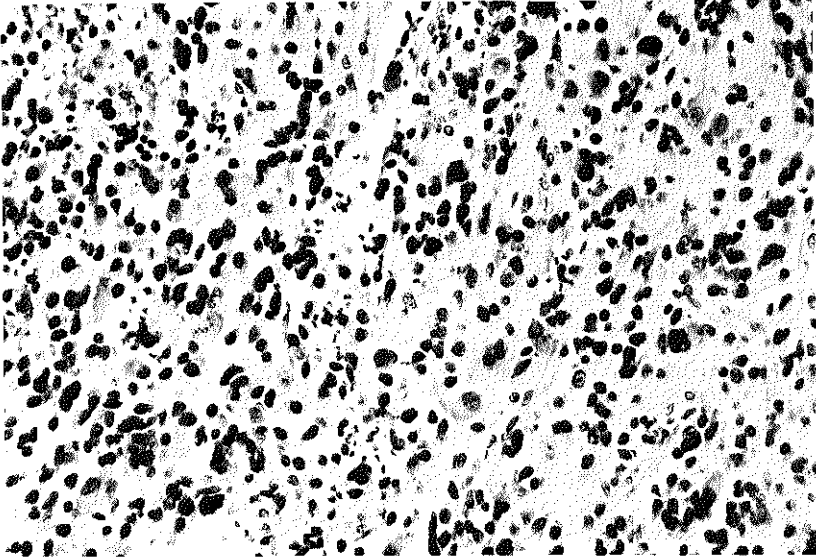
Figuur 4. Matig celrijk glioom met gemistocyttaire cellen, verspreid naakte hyperchromatische kernen. Geen mitosen. De tumor toonde geen bloedvatproliferatie. Conclusie: astrocytroom graad III. HE-kleuring. Vergroting 380x.



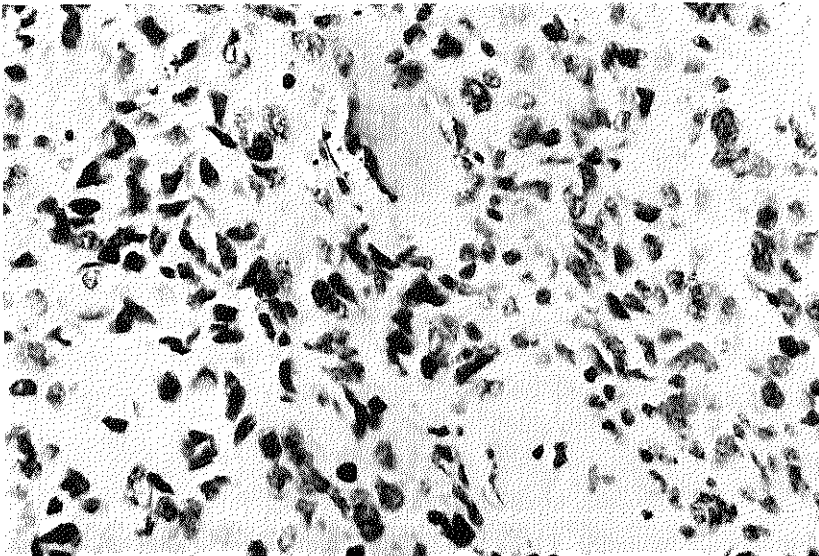
Figuur 5. Ander veld van dezelfde tumor als afgebeeld in figuur 4.



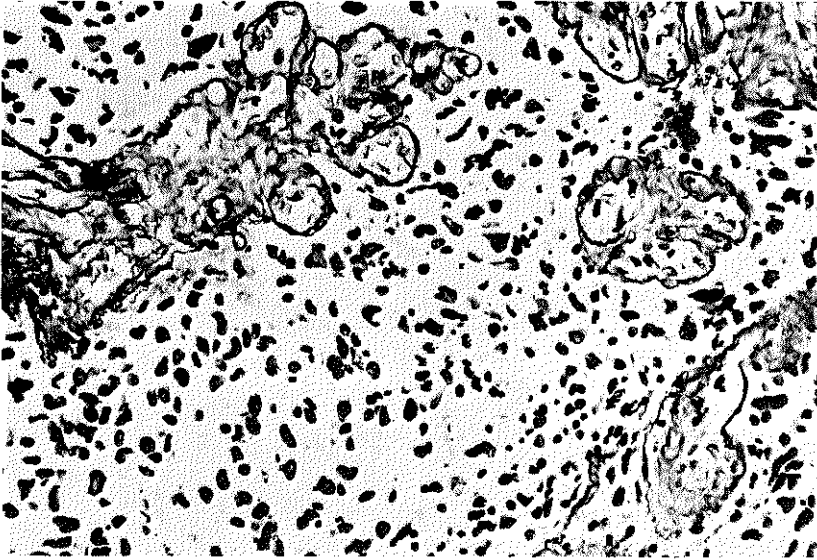
Figuur 6. Dezelfde tumor als afgebeeld in de figuren 4 en 5. Sterk geïmpregneerde celsilhouetten met duidelijke uitlopers. Er bestaat relatieve polymorfie van de impregnaten, die op hypertrofische glia lijken. Kleuring volgens Cajal. Vergroting 380x.



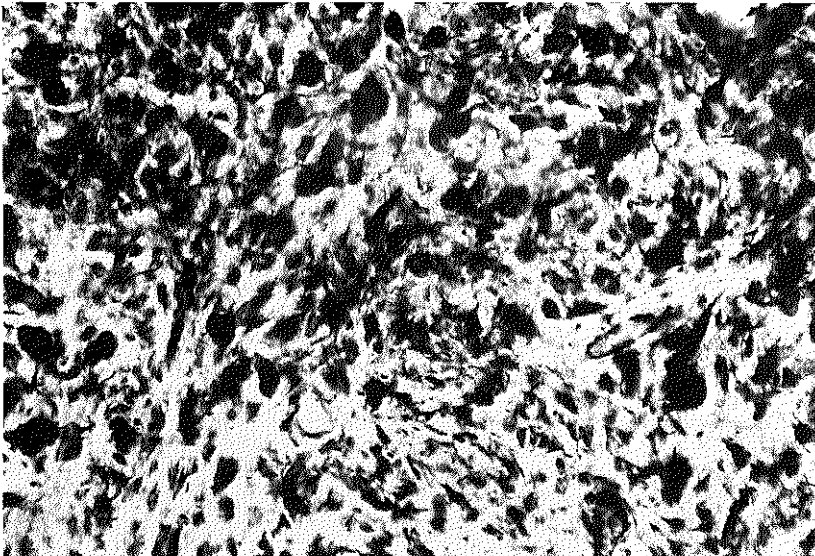
Figuur 7. Een celrijk polymorf glioom met vele naakte kernen en verspreid gemistocyttaire cellen. Astrocytroom graad IV. HE-kleuring. Vergroting 235x.



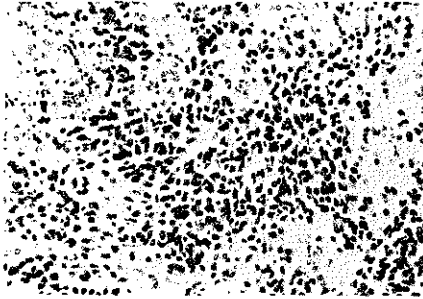
Figuur 8. Dezelfde tumor als in figuur 7. Bloedvatproliferatie. Sterke kernpolymorfie. Vergroting 380x.



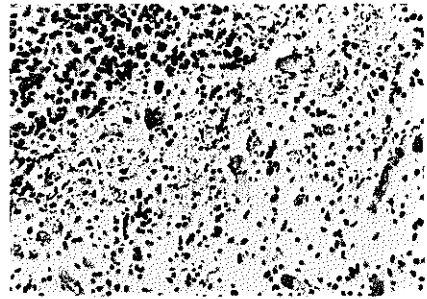
Figuur 9. Dezelfde tumor als in de figuren 7 en 8. Sterke bloedvatproliferatie met glomerulairachtige convoluten in het tumorweefsel. Zilverkleuring volgens Perdrau. Vergroting 235x.



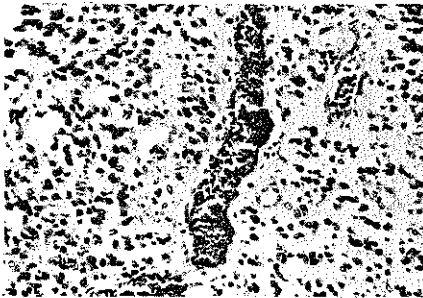
Figuur 10. Dezelfde tumor als in de vorige figuren. Polymorfe schaduwachtige impregnaties, sommige met korte uitlopers. Kleuring volgens Cajal. Vergroting 380x.



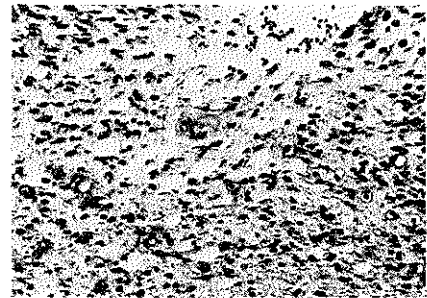
a



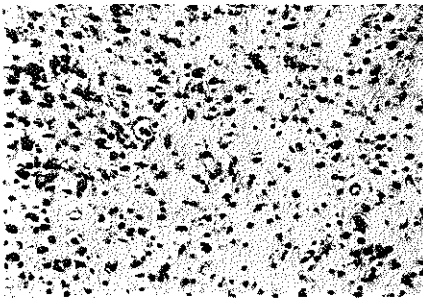
b



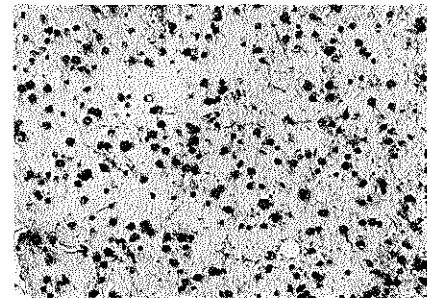
c



d



e



f

Figuur 11. Secundair glioblastoom; astrocytoom graad IV. De relatieve celarmoede (a en b) gaat over in een toenemende concentratie van tumorcellen. In c, d, e en f zijn celrijke gebieden te zien. In e en f komen hyperchromatische grote kernen voor. (In andere tumorgebieden, die niet in de figuur getoond worden, waren andere kenmerken van maligniteit aanwezig: necrose, bloedvatproliferatie, mitosen.) HE-kleuring. Vergroting 380x.

HOOFDSTUK III

Biologische kenmerken

§ 1. Inleiding

Het is reeds lang bekend dat kenmerken zoals frequentie, geslacht, leeftijd en lokalisatie in grote groepen patiënten die lijden aan een maligne glioom, een zekere wetmatigheid vertonen.

Het kan nuttig zijn deze parameters te gebruiken, indien men patiëntengroepen met maligne gliomen wil vergelijken, vooral omdat de nomenclatuur aanleiding kan geven tot misverstanden. Frequentie, geslachtsverdeling, leeftijdsverdeling en lokalisatie zijn dus in deze context van belang naast: celrijkdom, pleomorfie, mitosen, vaatnieuwvorming, necrosen, infiltratieve groei enzovoort.

§ 2. Frequentie van het maligne glioom

In onze kliniek werden in de periode waarover ons onderzoek zich uitstreckte, namelijk van 26-9-1968 t/m 26-11-1973, 554 patiënten operatief behandeld vanwege een intracraniële tumor.

250 van deze patiënten hadden een supratentorieel glioom. Bij 81 patiënten werd de diagnose maligne glioom gesteld. Alle maligne gliomen bij onze patiënten waren supratentorieel gelokaliseerd.

Tabel 5

Frequentie van intracranieële tumoren in het tijdvak van 26-9-1968 t/m 26-11-1973 in onze kliniek.

	26-9-1968 tot 1-1-1969	1969	1970	1971	1972	1-1-1973 t/m 26-11-1973	
Glioom	16	57	63	42	52	34	
Meningeoom	3	10	20	12	14	18	
Carcinoommetastase	–	10	12	9	4	8	
Hypofysetumor	1	7	11	10	14	11	
Brughoektumor	1	5	6	3	3	10	
Diverse tumoren	4	6	16	19	14	29	
Totaal	25	95	128	95	101	110	554

Onder onze patiënten bleek dat 14,6% van het totale aantal hersentumoren kon worden gerangschikt onder het begrip „maligne glioom”.

VAN DER WIEL (383) vond in 1959 in de neurologische universiteitskliniek te Utrecht op een totaal van 230 patiënten met gliomen 89 maligne gliomen. Het percentage maligne gliomen, berekend over het totale aantal neuro-epitheliale tumoren, was hier 38,7. Bij onze patiëntengroep was dat 34,4.

Omtrent het voorkomen van het maligne glioom onder de bevolking is weinig bekend. Uit de gegevens van VOGT (1972) (370) zou blijken dat er per jaar op 75.000 inwoners ongeveer 1 maligne glioom voorkomt.

Het was niet mogelijk uit ons gehele patiëntenmateriaal te berekenen hoe groot de minimumfrequentie van het maligne glioom per jaar was, omdat de grootte van de populatie waaruit onze patiënten kwamen slechts bij benadering bekend was. Wel was het mogelijk deze frequentie te berekenen voor de bevolking van Rotterdam.

Onderstaande tabel geeft aan hoe groot deze bevolking respectievelijk in de jaren 1969 t/m 1972 was, terwijl verder vermeld wordt hoeveel patiënten met een maligne glioom er per jaar voorkwamen in Rotterdam.

Tabel 6*

Frequentie van patiënten uit Rotterdam met maligne gliomen in het tijdvak 1969 t/m 1972 en de bevolking van Rotterdam.

	Patiënten uit Rotterdam	Bevolking van Rotterdam
1969	7	686.586
1970	8	679.032
1971	6	670.060
1972	9	654.024

* Naar gegevens van de burgerlijke stand.

Uit bovenstaande gegevens kan berekend worden dat er per jaar 1 maligne glioom voorkwam op ongeveer 90.000 inwoners.

§ 3. Geslachtsverdeling

In 1886 werd reeds door WHITE waargenomen dat hersentumoren bij voorkeur voorkomen bij mannen. Daarna is ons geen publikatie bekend met betrekking tot het maligne glioom waarin een voorkeur wordt beschreven voor het vrouwelijk geslacht.

Tabel 7

Geslachtsverdeling van patiënten met maligne gliomen volgens verschillende auteurs.

			mannen	:	vrouwen	Totaal
NETSKY, AUGUST, FOWLER	(1950)	(251)	1,8	:	1	70
PENMAN, SMITH	(1954)	(272)	1,3	:	1	162
PENMAN, SMITH	(1954)	(272)*	1,9	:	1	91
FRANKEL, GERMAN	(1958)	(124)	1,4	:	1	219
KRAYENBÜHL	(1959)	(206)	1,5	:	1	422
TAVERAS e.a.	(1962)	(353)	1,5	:	1	425
JELSMA, BUCY	(1969)	(190)	1,4	:	1	162
Eigen patiëntengroep			1,7	:	1	75

* Groep patiënten in de leeftijdsgroep tussen 24 en 54 jaar.

Onder onze patiënten kwamen 47 mannen voor (63%) en 28 vrouwen (37%).

PENMAN en SMITH (1954) (272) stelden vast dat de voorkeur voor het mannelijk geslacht beperkt was tot die groep waarbij de ziekte begon tussen het 25e en het 54e jaar. In deze groep was de verhouding mannen : vrouwen = 1,86 : 1. Onder onze patiënten bedroeg het aantal mannen tussen de 25 en 54 jaar 22 en het aantal vrouwen 10.

De bevinding van PENMAN en SMITH dat op jeugdige en middelbare leeftijd mannen bijna tweemaal zoveel kans hebben op een maligne glioom als vrouwen, werd in onze patiëntengroep bevestigd.

Eigen materiaal

Uit de statistische bewerking van de gegevens kwam naar voren dat het geslacht en belangrijke kenmerken, zoals neurologische bevindingen, lokalisatie van de tumor, toestand na de behandeling, overlevingsduur e.d., geen onderlinge samenhang hadden. Wel was het opvallend dat de klacht hoofdpijn in de anamnese bij mannen significant vaker voorkwam dan bij vrouwen. Een bevredigende verklaring hiervoor werd niet gevonden.

Tabel 8

Verdeling van de patiënten met maligne gliomen naar geslacht en hoofdpijnklaagt.

	Hoofdpijn		Geen hoofdpijn	
Mannen	41	87%	6	13%
Vrouwen	18	47%	10	53%

§ 4. Leeftijdsverdeling

De voornaamste typen hersentumoren tonen voorkeur voor een bepaalde leeftijd:

Cerebellair astrocytoom	5 - 10 jaar
Medulloblastoom	3 - 10 jaar
Craniopharyngeoom	7 - 10 jaar
Plexuspapilloom	7 - 20 jaar
Hersenstamglioom	1 - 5 jaar

Nervus opticus-glioom	2 - 7 jaar
Oligodendroglioom	36 - 45 jaar
Ependymoom	8 - 30 jaar
Glioblastoom	40 - 55 jaar
Cerebraal astrocytoom	34 - 40 jaar
Meningeoom	40 - 50 jaar
Schwannoom	35 - 45 jaar
Hypofyse-adenoom	35 - 40 jaar
Metastase van carcinoom	45 - 60 jaar
Haemangioblastoom	35 - 45 jaar

Uit: „Neurological Surgery”, vol. III, W. B. Saunders Company (385).

Uit de literatuur blijkt dat het maligne glioom op vrijwel iedere leeftijd voorkomt; er bestaat evenwel een duidelijke voorkeur voor de leeftijd tussen 40 en 70 jaar.

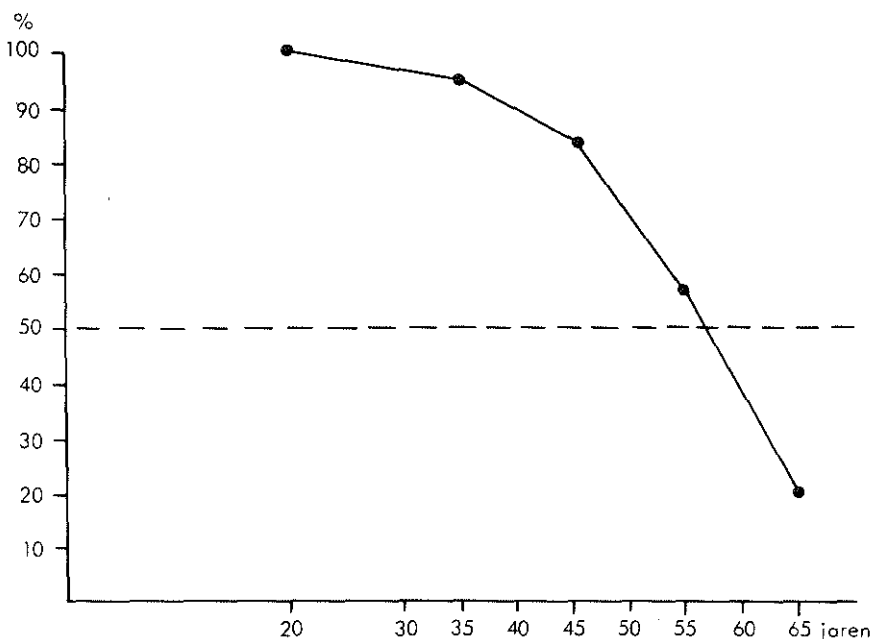
In onze patiëntengroep waren er 62 patiënten van de leeftijd tussen 40 en 70 jaar. Dit is ruim 80% van het totale aantal.

Ook de publikaties van BAILEY en CUSHING (1926) (24), PENMAN en SMITH (1954) (272) en van JELSMA en BUCY (1969) (190) wijzen erop, dat de tumor bij voorkeur voorkomt bij personen tussen de 40 en 70 jaar.

Na het 70e jaar neemt de frequentie van het maligne glioom sterk af. PENMAN en SMITH wijzen erop, dat men er rekening mee moet houden dat bij oudere patiënten de diagnose nogal eens wordt gemist en de symptomatologie wordt toegeschreven aan bijvoorbeeld een cerebraal vaatlijden. Ook zou het aldus PENMAN en SMITH (272) voorkomen, dat men bij oudere patiënten met een hersentumor afziet van operatieve therapie, zodat de tumor niet geclassificeerd wordt, met als gevolg dat in de publikaties het percentage patiënten met een maligne glioom boven de 70 jaar te laag uitvalt. Bij jeugdige personen is de kans op het bestaan van een maligne glioom gering. De oorzaak hiervan is niet bekend.

De jongste patiënt in onze groep was 24 jaar, de oudste was 78 jaar.

Cumulatieve leeftijdsverdeling



Figuur 12. Cumulatieve leeftijdsverdeling (\geq) van alle patiënten. N = 75.

Verklaring

Van 100% van de patiënten was de leeftijd groter dan of gelijk aan 20 jaar.

Van 95% van de patiënten was de leeftijd groter dan of gelijk aan 35 jaar.

Van 83% van de patiënten was de leeftijd groter dan of gelijk aan 45 jaar.

Van 56% van de patiënten was de leeftijd groter dan of gelijk aan 55 jaar.

Van 20% van de patiënten was de leeftijd groter dan of gelijk aan 65 jaar.

De mediane leeftijd was 57 jaar.

§ 5. Lokalisatie

Een interessante eigenschap van de hersentumoren is de relatie tussen het type tumor en de lokalisatie. Zo is het bekend, dat het maligne glioom bij voorkeur frontaal en/of temporaal gelokaliseerd is. Dit bleek o.a. uit de patiëntengroepen van PENMAN en SMITH (272), KRAYENBÜHL (206), evenals uit onze eigen patiëntengroep. Pariëtale en occipitale lokalisaties kwamen minder frequent voor.

Tabel 9

Frequentie van uitsluitend frontale en temporale lokalisaties bij drie auteurs, evenals in het eigen materiaal.

	PENMAN, SMITH	KRAYENBÜHL	Eigen materiaal
Frontaal	40 24,2%	118 27,8%	16 21,3%
Temporaal	35 21,2%	116 27,4%	16 21,3%

Het is opvallend dat onder onze patiënten geen cerebellair maligne glioom werd gevonden. Ook TÖNNIS (1962) (360) vermeldde dat hij nimmer een cerebellair glioblastoom vond, zoals die wel werden beschreven door BAILEY en CUSHING (1926) (24), die op 77 glioblastomen er 2 vonden in het cerebellum. KRUYT (1962) (207) beschreef een cerebellair glioblastoom bij een kind. KRAYENBÜHL (1959) (206) deelde mede, dat onder zijn patiëntengroep, bestaande uit 424 personen, 2 maligne gliomen voorkwamen die gelokaliseerd waren in de vierde ventrikel en de pons. Pons tumoren kwamen onder onze patiënten wel voor maar of het hier maligne gliomen betrof kon niet worden geverifieerd, omdat deze patiënten niet werden geopereerd.

PENMAN en SMITH (1954) (272) vonden op 165 patiënten 7 cerebellaire maligne gliomen, 2 tumoren waren zowel in het cerebellum als in de hersenstam gelokaliseerd en 14 tumoren waren uitsluitend in de hersenstam gelokaliseerd. 1 tumor bevond zich in de vierde ventrikel.

Doorgroei in de balk kwam bij 2 van onze patiënten voor. KRAYENBÜHL (1959) (206) vermeldde 5 patiënten met een tumor in het corpus callosum en PENMAN en SMITH (272) vonden er 8.

Multipele, multicentrische of multifocale maligne gliomen werden zelden gevonden. ZÜLCH (1956) (412) beschreef bij 3 patiënten een combinatie van 2 gescheiden tumoren, hetgeen hij verklaarde door uitzaaiing via de liquor.

Met betrekking tot het begrip „diffuus glioom” wijst ZÜLCH (1964) (416) er nog eens op, dat hieronder in de literatuur niet steeds hetzelfde wordt verstaan.

Hij stelde voor te onderscheiden:

1. de diffuse gliomen, d.w.z. diffuus groeiende vormen van het normale glioomtype;
2. de multicentrisch groeiende gliomen;
3. diffuse glioblastose als bijzondere gezwellentiteit.

Volgens PENMAN en SMITH (272) is het maligne glioom bij voorkeur gelokaliseerd in de linker hemisfeer. Deze voorkeur werd bij onze patiënten niet teruggevonden. Onder de 75 patiënten in onze groep hadden er 40 (53%) een rechts gelokaliseerde tumor en 33 (44%) een links gelokaliseerde. Dit is geen significant verschil. In twee gevallen bestond zoals reeds vermeld een vlinderglioom. In onze patiëntengroep kwamen, voor zover bekend, geen multipele tumoren voor.

Van de tumoren waren 32% pariëtaal, 39% frontaal, 41% temporaal en 19% occipitaal gelokaliseerd.

Uit het statistisch onderzoek bleek, dat er geen correlatie bestond tussen lokalisatie enerzijds en geslacht en leeftijd anderzijds.

HOOFDSTUK IV

Klinische kenmerken

§ 1. Algemene klinische kenmerken

De symptomatologie van tumoren in de gesloten schedelholte en de mate waarin dit voor een patiënt bedreigende gevolgen heeft, worden onder meer bepaald door de lokalisatie.

De symptomatologie bij de patiënten met een maligne glioom is op zichzelf niet kenmerkend voor dit type tumor. Wel is het opvallend dat de symptomatologie meestal wijst op een uitgebreide laesie.

De klinische maligniteit hangt verder af van:

1. volumen auctum; lokaal of diffuus hersenoedeem;
2. vaatlaesies;
3. belemmering van de liquorcirculatie;
4. beschadiging van vitale centra.

Een lokaal of diffuus oedeem veroorzaakt uiteindelijk een toename van de intracranieële druk. De met oedeem samengaande verplaatsing van cerebrale structuren kan tot ernstig functieverlies en in extreme gevallen tot inklemmingsverschijnselen leiden.

De vaak optredende bewustzijnsdaling hangt waarschijnlijk samen met twee factoren:

1. vermindering van de cerebrale bloeddorstrooming;
2. verstoring van de hersenstamfunctie.

Inklemming ter hoogte van de hiatus tentorii veroorzaakt een deformatie van de hersenstam en een stoornis in de stamcirculatie, met name van de substantia reticularis. Deze twee factoren kunnen in wisselende mate optreden, afhankelijk van de oorzakelijke laesie, de snelheid waarmee ze plaatsvinden en de lokalisatie.

Een snel optredende bewustzijnsdaling, zoals nogal eens gezien wordt bij patiënten met een maligne glioom, is een kenmerk van een functiestoornis van de substantia reticularis.

Het klinische verloop kan bij patiënten met een maligne glioom zo floride zijn, dat het hele gebeuren een apoplectiform karakter krijgt. Behoudens een zich snel ontwikkelend oedeem kan het optreden van bloedingen in de tumor hierbij eveneens een rol spelen. ELSBERG en GLOBUS (1929) (116) hebben het maligne glioom daarom niet ten onrechte gekarakteriseerd als „acute brain tumor”.

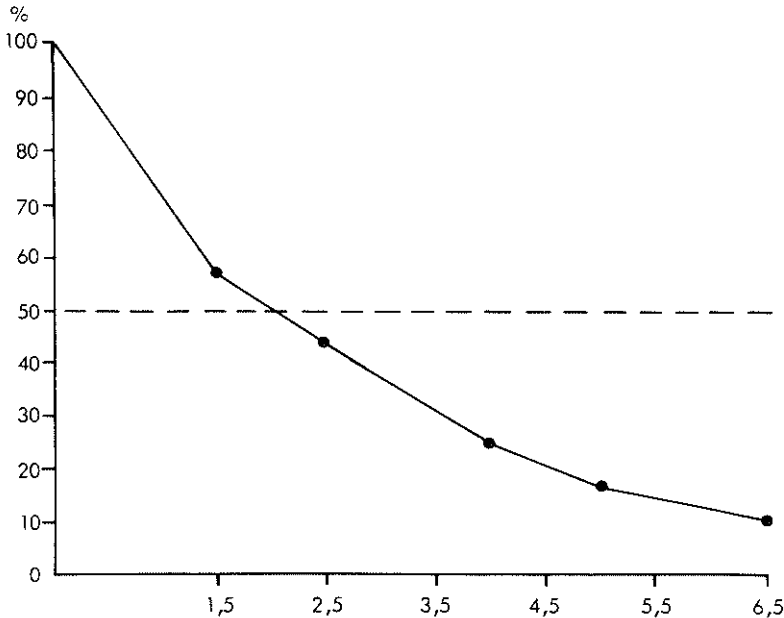
§ 2. Anamneseduur

De veel voorkomende massieve uitvalsverschijnselen, die o.a. samenhangen met het optreden van hersenoedeem, zijn er de oorzaak van dat het interval tussen het eerste symptoom en de opname in een ziekenhuis in het algemeen korter is dan bij de overige gliomen.

Bij 43% van onze patiënten was de anamneseduur korter dan 1½ maand. 56% had een anamneseduur die korter was dan 2½ maand. Slechts 11% had een anamneseduur die langer was dan 6½ maand. De mediane anamneseduur was 2 maanden.

Een anamneseduur die zich over 1 jaar of meer uitstrekt, is relatief zeldzaam. Het is een uitzondering wanneer een patiënt met een maligne glioom een voorgeschiedenis heeft van verscheidene jaren. Onder onze patiënten was er 1 met een anamnese van 4 jaar en 1 met een anamnese van 9 jaar. Waarschijnlijk hebben we bij deze laatste twee patiënten te doen met een secundair maligne glioom.

TÖNNIS (1962) (360) meende dat men de gevallen met een voorgeschiedenis van langer dan 3 en ten hoogste 6 maanden niet meer als primair maligne glioom kan beschouwen. Ook zouden patiënten met



Figuur 13. Cumulatieve verdeling van de anamneseduur in maanden (\geq) van alle patiënten. N = 72.

een lange anamneseduur een langere overlevingsduur hebben dan patiënten met een kortere anamnese.

Het komt ons voor dat deze mening van TÖNNIS nogal arbitrair is. Uit het statistisch onderzoek bij onze patiënten bleek dat er geen samenhang bestond tussen anamneseduur en overlevingsduur. Evenmin kon er onder onze patiënten een statistische correlatie worden aangetoond tussen anamneseduur en de leeftijd van de patiënt, en anamneseduur en geslacht.

Tabel 10

Verdeling van 72 patiënten naar overlevingsduur en anamneseduur.

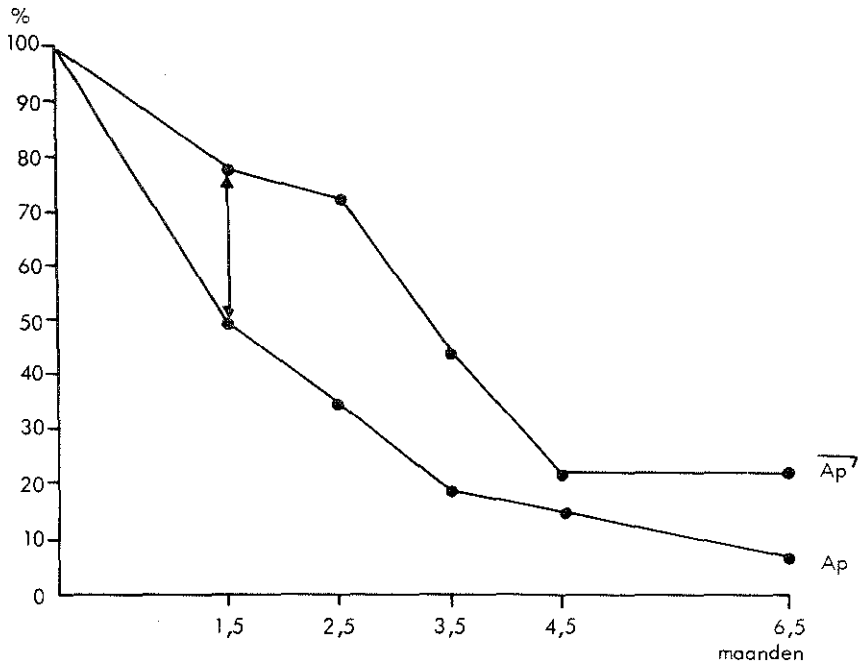
Anamneseduur in maanden		Overlevingsduur in maanden		Totaal
		< 6	\geq 6	
0 - 2		20	18	38
2½ en langer		20	14	34
Totaal		40	32	72

Tabel 11

Verdeling van 72 patiënten naar leeftijd en anamneseduur.

		Leeftijd in jaren		
		< 55	≥ 55	Totaal
Anamneseduur in maanden	0 - 2	17	23	40
	2½ en langer	15	17	32
	Totaal	32	40	72

Uit het statistisch onderzoek kwam verder naar voren dat de patiënten die bij neurologisch onderzoek een parese van een van de bovenste extremiteiten hadden, een significant kortere anamneseduur hadden dan de patiënten waarbij een dergelijke parese niet voorkwam.



Figuur 14. * Cumulatieve verdeling van de anamneseduur in maanden (\geq), onderverdeeld in: patiënten met armparese (N = 54) Ap, patiënten zonder armparese (N = 18) Ap̄

* De pijlen in de figuren geven statistisch significante verschillen aan tussen de percentages.

§ 3. Klachten

Het klachtenpatroon en de neurologische bevindingen bieden in het algemeen, behoudens het beloop in de tijd, weinig houvast bij het vaststellen van de aard van een hersentumor.

Uit de vrij schaarse literatuur omtrent klachten en neurologische bevindingen bij patiënten met een maligne glioom komt naar voren, dat het klachtenpatroon vooral beheerst wordt door: hoofdpijn, psychische veranderingen en verlammingen.

Dit bleek ook onder onze patiënten het geval.

Hoofdpijn kwam bij 79% van de patiënten voor. Krachtsverlies van de arm bij 29%, krachtsverlies van het been bij 25%. Onder onze patiënten was het percentage met psychische stoornissen uit de patiëntengegevens niet exact terug te vinden. Waarschijnlijk komt dit doordat bij het opnemen van de anamnese niet altijd uitdrukkelijk naar het voorkomen van deze veranderingen werd gevraagd.

§ 4. Neurologische bevindingen

Blijkens onze gegevens staan bij patiënten met een maligne glioom, bij het neurologisch onderzoek, verlammingen op de voorgrond (75%). Deze verlammingen varieerden van een paralyse tot een lichte parese of latente parese. Ook de facialisparese kwam in een hoog percentage voor (51%). Dysfatische stoornissen kwamen bij 33% van de patiënten voor, papiloedeem bij 37%, gezichtsvelddefecten bij 33%, stoornissen in het bewustzijn bij 47% en pathologische reflexen bij 45%.

HOOFDSTUK V

Chirurgische therapie

§ 1. Inleiding, gegevens uit de literatuur

Tegen het einde van de 19e eeuw boekte men de eerste gunstige resultaten bij de operaties van intracraniële tumoren. Voordien waren er al trepanaties verricht, maar het openen van de dura gaf bijna onveranderlijk aanleiding tot calamiteiten. Technische problemen, zoals het onder controle houden van bloedingen en de intracraniële druk, bleken onoverkomelijk. Ook was het niet goed mogelijk de tumor accuraat te lokaliseren.

Het is HARVEY CUSHING geweest die de techniek van de intracraniële ingrepen wezenlijk vooruitgebracht heeft. Vooral door zijn werk kwam de hersenchirurgie in de belangstelling te staan. De diagnostische mogelijkheden werden door het invoeren van de ventriculografie en later van de carotisarteriografie uitgebreid. Ook echo-encefalografie, elektro-encefalografie en hersenscan hebben hiertoe bijgedragen. De spectaculaire ontwikkeling van de anesthesie en de verdere verfijning van de operatietechniek drongen mortaliteit en morbiditeit terug.

In de loop der jaren werd het therapeutisch arsenaal uitgebreid, doordat men de beschikking kreeg over middelen waarmee de gevolgen van hersenoedeem behandeld konden worden.

Reeds in 1919 betoogden WEED en McKIBBEN (379) dat hypertone

oplossingen van nut waren. In 1954 gebruikte JAVID (186) voor het eerst ureum bij de mens. De resultaten hiervan bij 300 patiënten beschreef hij in 1958.

In de jaren zestig kwamen ter bestrijding van de gevolgen van hersen-oedeem de steroïden op ruimere schaal in gebruik in de neurochirurgie, na de publikaties van GALICICH, FRENCH en MELBY (1961) (128, 129).

Niettemin is de chirurgische therapie van de gliomen tot op heden vaak slechts een palliatie. Zelfs de goedaardige gliomen zijn dikwijls niet geheel te extirperen, alhoewel men bij deze benigne gliomen wel kan bereiken dat het recidief pas na jaren weer manifest wordt.

Voor 1936 bestond de chirurgische therapie er voornamelijk in dat men een osteoplastische lap maakte, om dan vervolgens, bij het vermoeden van het bestaan van een maligne glioom, een kleine hoeveelheid weefsel weg te nemen voor microscopisch onderzoek. Een gedeelte van de botlap werd ter decompressie verwijderd. Vaak ook werd de botlap in het geheel niet teruggeplaatst, terwijl men bovendien de dura niet meer sloot.

McKENZIE (1935) (236) heeft zich sterk tegen deze zogenaamde „externe decompressie” verzet. Voor The Association of British Neurological Surgeons betoogde hij: „It must be admitted that a permanent cure cannot be obtained. After operation relief from symptoms for a period of months is the most that can be expected, and if this is to be worth while it must not be followed by a prolonged period when the patient deformed by a bulging decompression and flap, has total disability and is a financial burden on relatives or on the community. A simple external decompression should not be performed. This will do little but prolong a useless existence.”

In vele gevallen kan men door een deel van het maligne glioom weg te nemen de klinische toestand van de patiënt verbeteren. Het is evident dat de mogelijkheden van de chirurg beperkt zijn indien de tumor gelokaliseerd is in een functioneel belangrijk gebied.

Heeft men het vermoeden dat men te doen heeft met een maligne glioom, dan zijn er wat betreft de chirurgische therapie keuzemogelijkheden, variërend van macroscopisch „radicale extirpatie” tot de eenvoudige proefexcisie.

Een biopsie wordt meestal genomen indien de omstandigheden het minst gunstig lijken. De wijze waarop dit geschiedt, verschilt nogal eens, maar een biopsie nadat een osteoplastische lap gemaakt is, wordt in het algemeen als veiliger beschouwd dan een naaldbiopsie door een boorgat.

Onder het maken van een „interne decompressie” wordt verstaan: het verwijderen van zoveel mogelijk weefsel vanuit het centrum van de tumor totdat men het ogenschijnlijk gezonde hersenweefsel bereikt, of totdat men in de buurt komt van vitale centra of belangrijke vasculaire structuren.

Het komt eigenlijk zelden voor dat een glioom „in toto” verwijderd kan worden. Voorwaarden hiervoor zijn dat de tumor niet al te uitgebreid is en dat de tumor is gelokaliseerd in een zogenaamde „stille zone”.

In 1932 hebben ELSBERG en HARE (117) er al op gewezen dat „ultraradicale procedures” geen overtuigend resultaat opleverden. De weinige patiënten die de operatie overleefden, succombeerden enkele maanden na de operatie. Voornoemde auteurs adviseerden zoveel mogelijk weg te nemen van wat CUSHING noemde „the vascular periphery”.

VAN HOYTEMA en DE LANGE (179) hebben in 1954 een drietal chirurgische procedures aan een nadere analyse onderworpen:

1. de zo radicaal mogelijke extirpatie;
2. de biopsie, eventueel gevolgd door het wegnemen van veel tumorweefsel (waarbij een zogenaamde „interne decompressie” werd verkregen);
3. decompressie door middel van durascarificatie.

Natuurlijk is de overlevingsduur sterk afhankelijk van de aard van het glioom. Met name bleek uit het bovengenoemde onderzoek dat de overlevingsduur bij de patiënten met een maligne glioom relatief kort was, onafhankelijk van de chirurgische procedure die werd gevolgd. Bij geen enkele patiënt met een maligne glioom kon de tumor totaal geëxtirpeerd worden.

Het onderzoek van VAN HOYTEMA en DE LANGE wees ook uit, dat de primaire mortaliteit* bij patiënten bij wie een decompressie door scarificatie van de dura werd verricht, gevolgd door een proefexcisie, nagenoeg even hoog was als bij patiënten bij wie een meer radicale ingreep was verricht. De overlevingsduur bleek in de eerste plaats afhankelijk van de aard van het glioom en kon zelden beslissend beïnvloed worden door een operatie. Operatie werd noodzakelijk geacht ter verificatie van het ruimte-innemend proces en als palliatieve ingreep.

JELSMA en BUCY (1967, 1969) (189, 190) meenden in tegenstelling tot DE LANGE en VAN HOYTEMA dat het therapeutisch resultaat in belangrijke mate bevorderd werd door een zo volledig mogelijke extirpatie van het maligne glioomweefsel.

In hun publikatie hanteerden zij de begrippen „uitgebreide resectie”, „partiële resectie” en „externe decompressie”.

Onder uitgebreide resectie werd verstaan een interne decompressie, waarbij zoveel mogelijk tumorweefsel werd verwijderd, zo nodig eveneens aangrenzend, ogenschijnlijk normaal, hersenweefsel. Bij de patiënten die een partiële resectie ondergingen, werd niet gepoogd de tumor uitgebreid te verwijderen, maar was de hoeveelheid tumorweefsel die werd verwijderd klein. Bij de externe decompressie werd slecht de dura mater geopend en werd een defect in de schedel gemaakt.

Vergelijking van de groepen patiënten die een van de bovengenoemde chirurgische procedures hadden ondergaan, toonde in de eerste plaats volgens JELSMA en BUCY aan dat de operatiemortaliteit onder de patiënten die een uitgebreide resectie ondergingen, lager was dan bij de overigen, namelijk 10,3%; de overall-operatiemortaliteit bedroeg 21,7%.

Bovendien bleek dat zowel de overlevingsduur als de kwaliteit van het bestaan gunstiger was bij de patiënten die een uitgebreide resectie ondergingen. De kwaliteit van het bestaan werd door JELSMA en BUCY onderscheiden in: uitstekend, goed en slecht; steeds bepaald

* Onder primaire mortaliteit wordt verstaan: de mortaliteit, door welke oorzaak ook, binnen een maand na operatie.

na een interval van 3 maanden, gerekend vanaf de operatie, tot aan het moment waarop de patiënt overleed.

Van de patiënten die een uitgebreide resectie ondergingen, was na 3 maanden nog 75% in leven. Van de patiënten die een partiële resectie ondergingen, was dit slechts respectievelijk 37 en 24%. Na 12 maanden was van de patiënten die een uitgebreide resectie hadden ondergaan nog 29% in leven. De overige patiënten waren inmiddels allen overleden.

Drie maanden na de operatie werd bij 60% van de patiënten van JELSMA en BUCY die een uitgebreide resectie ondergingen, de kwaliteit van het bestaan als „uitstekend” of „goed” gekwalificeerd. Dit percentage was bij de patiënten die een partiële resectie ondergingen, 16 en bij de patiënten die een externe decompressie hadden, slechts 4. Een jaar na de operatie kon niemand van de patiënten uit de groep partiële resectie of externe decompressie nog als „uitstekend” of „goed” worden gekwalificeerd, terwijl dit voor de patiënten die een uitgebreide resectie ondergingen, nog 22% was. Na 5 jaar waren de toen nog levende patiënten uit deze laatste groep allen nog in goede toestand.

Onder „uitstekend” werd in dit verband verstaan dat de patiënten nog volledig of gedeeltelijk bij het arbeidsproces waren betrokken. „Goed” wilde zeggen dat de patiënt zichzelf nog kon verzorgen en/of dat hij/zij nog kleine karweitjes kon opknappen.

Ook de publikaties van ROTH en ELVIDGE (1960) (291), van FRANKEL en GERMAN (1958) (124) en van TAVERAS e.a. (1962) (353) vermeldden een langere overlevingsduur bij patiënten die een uitgebreide resectie ondergingen, in vergelijking met de groep die een beperkte resectie onderging.

Er dient evenwel met nadruk op te worden gewezen dat nergens in de bovengenoemde publikaties vermeld werd, dat de verschillende groepen statistisch aselekt waren.

Het onderzoek van WEIR (1973) (380) toonde in tegenstelling tot de eerder vermelde onderzoeken geen relatie aan tussen de grootte van de resectie en de overlevingsduur.

§ 2. Eigen patiëntengroep

Bij 14 patiënten uit onze groep werd een proefexcisie genomen, bij 61 patiënten werd een interne decompressie gemaakt.

Tabel 12

Verdeling van de patiënten naar aard van de operatie (proefexcisie, decompressie) en naar de overlevingsduur in maanden.

	1-2,5	3-4,5	5-5,5	6-8,5	9-11,5	12- >	Totaal
Proefexcisie	1	1	3	3	2	4	14
Decompressie	11	16	8	13	8	5	61

Statistisch onderzoek toonde aan dat er bij onze patiënten wat betreft de overlevingsduur geen significant verschil bestond tussen de groep patiënten bij wie een proefexcisie was verricht en de groep die een interne decompressie had ondergaan. Evenmin bestonden er verschillen wat betreft kenmerken die medebepalend zijn voor de kwaliteit van het bestaan, zoals lichamelijke en psychische toestand bij ontslag, lichamelijke en psychische toestand na operatie, zinvolheid van de periode na de behandeling, het al dan niet voorkomen van pijn, het al dan niet hebben van contact met naaststaanden en dergelijke.

Er bestond wel een samenhang tussen de aard van de operatie en de opnameduur na operatie. 84% van de patiënten die een decompressie hadden ondergaan, was 15 dagen na operatie nog opgenomen. Van de patiënten die een proefexcisie hadden ondergaan, was dit 57%. Dit verschil is statistisch significant. Eveneens kon een dergelijk significant verschil worden aangetoond wanneer als waarde van de opnameduur in plaats van 15 dagen 19 of 26 dagen werd genomen (Fig. 15).

Ook wat betreft de afhankelijkheid werd er bij onze patiënten een samenhang gevonden met de aard van de operatie. Van de patiënten die een proefexcisie ondergingen, had 86% een afhankelijkheid 1 of 2* en 14% een afhankelijkheid 3.

*Afh. 1: er is na het ontslag een periode van onafhankelijkheid geweest.

Afh. 2: er is na het ontslag geen periode van onafhankelijkheid geweest, wel van gedeeltelijke afhankelijkheid.

Afh. 3: de patiënt is gedurende de gehele periode na het ontslag geheel afhankelijk geweest.

Bij patiënten die een interne decompressie ondergingen, was dit respectievelijk 61% en 39%, dat wil zeggen dat bij de patiënten bij wie een interne decompressie was gemaakt, de ongunstige afhankelijkheidsgroep 3 significant vaker voorkwam.

Tabel 13

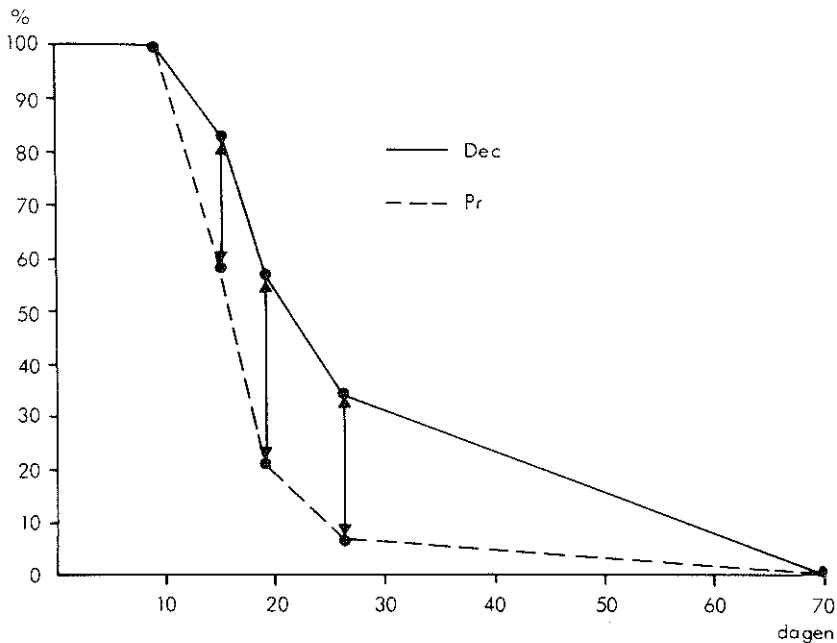
Verdeling van de patiënten naar de aard van de operatie (proefexcisie en interne decompressie) en kenmerken die betrekking hebben op de kwaliteit van het bestaan na operatie en ontslag.

			Proefexcisie	Decompressie	Totaal
Lichamelijke toestand na operatie	*	beter	9	36	45
		gelijk	3	8	11
		slechter	1	14	15
Psychische toestand na operatie	*	beter	8	32	40
		gelijk	3	11	14
		slechter	2	15	17
	*	zinnvol	8	24	32
		niet zinnvol	5	33	38
	*	pijn	10	32	42
		geen pijn	3	28	31
	*	interesse	10	45	55
		geen interesse	3	15	18
Toestand bij ontslag van patiënt	**	beter	11	42	53
		goed	1	9	10
		slechter	0	6	6
Neurologische toestand bij ontslag	***	afgenomen	10	39	49
		gelijk	2	13	15
		toegenomen	0	3	3
Lichamelijke toestand bij ontslag	*	goed	6	25	31
		matig	5	15	20
		slecht	2	18	20
Psychische toestand bij ontslag	*	goed	7	34	41
		matig	4	9	13
		slecht	2	15	17

* Gegevens verkregen bij naonderzoek door middel van enquêtering van de naaststaanden (zie hooftstuk VIII).

** Toestand bij ontslag, naar de mening van de patiënt zelf.

*** Toestand bij ontslag, naar de mening van de behandelend geneesheer.



Figuur 15. Cumulatieve verdeling (\geq) van de opnameduur na operatie (OpOn) in dagen, onderverdeeld naar de aard van de operatie: proefexcisie (Pr) $N = 14$ en interne decompressie (Dec) $N = 61$.

Tabel 14

Verdeling van de patiënten naar de aard van de operatie en de opnameduur na de operatie.

		Proefexcisie	Interne decompressie
Opnameduur na de operatie in dagen	< 15	6	10
	≥ 15	8	51
	< 19	11	26
	≥ 19	3	35
	< 26	13	40
	≥ 26	1	21
Totaal		14	61

Tabel 15

Verdeling van de patiënten naar de aard van de operatie en de afhankelijkheidscategorie.

	Afh. 1 of 2	Afh. 3	Totaal
Proefexcisie	12	2	14
Decompressie	38	23	61

Bovenstaande vergelijking tussen de 2 groepen patiënten is slechts zinvol, als aangetoond kan worden dat er geen sprake was van een duidelijke selectie in statistische zin. Daarom werd nagegaan of er een correlatie bestond tussen de aard van de operatie en: anamnesekenmerken, neurologisch onderzoek, lokalisatie van de tumor, geslacht en leeftijd. Deze correlatie bestond niet.

Samengevat blijkt dat er bij onze patiënten wat betreft de overlevingsduur geen significant verschil kon worden aangetoond tussen de groep patiënten die een proefexcisie had ondergaan en de groep waarbij een interne decompressie was gemaakt. Evenmin bestonden er verschillen aangaande kenmerken die medebepalend zijn voor de kwaliteit van het bestaan, zoals lichamelijke en psychische toestand bij ontslag, lichamelijke en psychische toestand na operatie, zinvolheid van de periode na de behandeling, het al dan niet voorkomen van pijn en het al dan niet hebben van contact met de naaststaanden. Er dient evenwel met nadruk op gewezen te worden dat bij dit statistisch onderzoek buiten beschouwing is gebleven, of er met betrekking tot overlevingsduur en kenmerken die medebepalend zijn voor de kwaliteit van het bestaan, verschillen konden worden aangetoond wanneer de patiëntengroepen behalve naar de aard van de operatie ook nog onderverdeeld zouden zijn in groepen die wel respectievelijk niet bestraald waren. In hoofdstuk IX, § 3 en § 7, komen wij hierop terug.

HOOFDSTUK VI

Radiologische therapie

Nobuddy kin talk as interestin' as th' feller that's not hampered by the facts or information.

F. McKinney Hubbard

§ 1. Inleiding

In 1925 vermeldde BAILEY (15) dat de primaire tumoren van de hersenen soms zeer gunstig reageerden op bestraling. Soms bleef deze gunstige reactie evenwel geheel achterwege.

BAILEY, SOSMAN en VAN DESSEL (1928) (27) waren de eersten die de resultaten van de bestraling van een groot aantal gliomen, ingedeeld volgens de classificatie van BAILEY en CUSHING, publiceerden. Genoemde auteurs meenden dat deze bestralingsresultaten, gemeten naar de verlenging van de overlevingsduur, samenhang vertoonden met de histologische structuur en de lokalisatie van de tumor. Het viel op dat gliomen die samengesteld waren uit voornamelijk onrijpe cellen, beter reageerden op de bestraling dan de overige tumoren. Zo bleek bijvoorbeeld dat door middel van bestraling de gemiddelde overlevingsduur van patiënten met een medulloblastoom van 12 maanden kon worden verlengd tot 34 maanden.

Uit het onderzoek kwam echter ook naar voren dat het effect van de bestraling op de overlevingsduur van patiënten met een glioblastoma multiforme gering was, dit geheel in tegenstelling met wat op grond

van het postulaat van EWING (120), dat ongedifferentieerde tumoren gevoelig zijn voor bestraling, mocht worden verwacht. Het was eveneens duidelijk dat in geen enkel geval een totale destructie van het glioom kon worden verkregen.

Sedert de jaren twintig is er na bovengenoemde publikaties een immense hoeveelheid literatuur verschenen omtrent de bestralingsbehandeling van de maligne gliomen. Uit deze literatuur komen kort ter sprake:

- § 2. Experimentele gegevens, verkregen bij dierproeven;
- § 3. Effect van de bestraling op normaal menselijk hersenweefsel;
- § 4. Effect van de bestraling op hersenweefsel bij de behandeling van intracraniële neoplasmata.

Daarnaast zal summier aandacht geschonken worden aan de begrippen stralingsgevoeligheid en stralenbiologisch effect (§ 5), evenals aan de klinische overwegingen betreffende de bestraling van patiënten met hersentumoren (§ 6).

De gegevens uit de literatuur omtrent de bestralingsresultaten van het maligne glioom komen in hoofdstuk IX over overlevingsduur ter sprake.

§ 2. Experimentele gegevens, verkregen bij dierproeven

De beschadiging door bestraling kan men onder meer door middel van dierproeven bestuderen. In de literatuur die hieromtrent verschenen is, valt het op dat bij de vele experimenten die inmiddels op dit gebied zijn verricht, bijna onveranderlijk gebruik werd gemaakt van eenmalige stralendoses, variërend van 1000 tot 5000 rad.

Men dient bij het bestuderen van deze experimenten in gedachten te houden dat deze doses veel hoger waren dan die welke bij de behandeling van menselijke hersentumoren worden gebruikt. Ook dient men zich te realiseren dat het hersenweefsel van de proefdieren niet pathologisch veranderd was, in tegenstelling tot de menselijke hersenen die door tumoren zijn aangedaan.

DAVIDOFF, DYKE, ELSBERG en TARLOV (1938) (96) bestraalden apen met een eenmalige dosis, variërend van 1000 tot 5000 r, direct op het bij craniotomie blootgelegde cerebrum. Zij namen bij een dosis groter dan 2000 r ernstige degeneratie waar van zowel zenuw- als gliacellen. De veranderingen in de bloedvaten waren betrekkelijk gering, waarschijnlijk ten gevolge van de korte tijd die verliep tussen bestraling en autopsie. De tijdsduur tussen bestraling en autopsie varieerde van 10 dagen tot 322 dagen.

DOROTHY RUSSELL, WILSON en TANSLEY (1949) (301) beschreven beschadigingen door straling bij konijnehersenen na toediening van eenmalige doses, variërend van 1625 tot 2850 r.

Na een latente periode van 100 dagen bleken er kleine bloedinkjes te bestaan. Ook waren er necrosen opgetreden. Deze laesies breidden zich uit tot buiten het gebied dat bestraald was. In latere stadia bleken er gliose met progressieve degeneratie en sclerose van bloedvaten te zijn opgetreden. De neuronen waren pleksgewijs secundair beschadigd.

CLEMENTE en HOLST (1954) (83) deden proeven met mensapen (*Macaca mulatta*). Zij gebruikten trypaanblauw om pathologische veranderingen in de bloedhersensbarrière aan te tonen, nadat eenmalige doses ioniserende stralen toegediend waren van 1500 tot 6000 r. Hierbij bleek dat de intensiteit van de kleuring met trypaanblauw bij de – 6 uur tot 12 dagen na de bestraling – gedode dieren een directe samenhang toonde met de grootte van de bestralingsdoses. De hypothalamus, thalamus opticus en hersenstam waren de gevoeligste structuren. Er trad een beschadiging op van de astrocyten, evenals van de zenuwcellen.

ARNOLD, BAILEY en LAUGHLIN e.a. (1954) (11) onderzochten hersenen van volwassen apen na bestraling met 23 MeV bètatron, waarbij onder andere zeer hoge eenmalige doses werden toegediend, variërend van 1500 tot 14000 r. De dieren werden op verschillende tijdstippen na de bestraling opgeofferd. Na een dosis van 1500 tot 3000 r trad er oedeem op met ontstekingscelreactie, zwelling van de neuronen en myeline, evenals van de endotheelcellen. Twaalf tot veertien maanden na de bestraling ontstond er necrose. De schrijvers meenden dat de beschadiging die optrad, in de eerste plaats veroor-

zaak werd door een directe invloed van de ioniserende stralen op het zenuwweefsel en dat vasculaire veranderingen van ondergeschikt belang waren.

ARNOLD, BAILEY en HARVEY (1954) (10) bestraalden de temporale gebieden en de hersenstam van apen, eveneens met 23 MeV bètatron. Eenmalige doses van 3000 r veroorzaakten een necrose van de hersenstam met een duidelijke beschadiging van de zenuwbanen.

Samenvattend kan op grond van bovengenoemd en ander experimenteel werk gesteld worden, dat een eenmalige hoge dosis ioniserende stralen ernstige beschadiging van het zenuwweefsel bij dieren kan veroorzaken, dit in tegenstelling tot de opvatting die vroeger gold, dat hersenweefsel ongevoelig voor stralen was. Verder bleek er een latente periode te bestaan tussen de bestraling en de initiële aanwijzing voor het radiobiologisch effect, waarbij de latente periode korter duurde naarmate de toegediende dosis groter was. Wanneer er eenmaal een laesie was ontstaan, dan zou deze zich volgens RUSSELL, WILSON en TANSLEY (301) kunnen uitbreiden tot gebieden die niet bestraald waren. Ook ZÜLCH (413) meende dat de laat optredende stralenbeschadiging een autonoom proces wordt. Tevens zouden er aanwijzingen zijn dat de witte stof vulnerabeler is voor bestraling dan de grijze stof.

§ 3. Effect van de bestraling op normaal menselijk hersenweefsel

De stralingsgevoeligheid van normaal menselijk hersenweefsel kan uitsluitend bestudeerd worden bij patiënten bij wie de schedelinhoud accidenteel blootgesteld was aan ioniserende stralen, om redenen anders dan pathologie van het centrale zenuwstelsel. Publikaties hierover zijn schaars.

Het hersenweefsel van patiënten, lijdende aan met name maligne gliomen, kan men niet zonder meer als normaal beschouwen en het is dan ook niet geschikt voor de bestudering van dit bestralingseffect. BOUCHARD (1966) (59) meende dat ten gevolge van het feit dat het hersenweefsel rondom de tumor reeds tot op zekere hoogte ziekelijk veranderd was, dit weefsel een verminderde stralingstolerantie had. Op grond van welk criterium dit postulaat tot stand kwam, vermeldde hij niet.

PENNYBACKER en RUSSELL (1948) (273) beschreven een patiënt bij wie zich hersennecrose ontwikkelde 9 maanden na een eenmalige bestraling van 2300 r, in lucht, wegens een huidcarcinoom. Zij kwamen onder de indruk van de vasculaire veranderingen en concludeerden dat de necrosen en de gliose van het weefsel ontstonden ten gevolge van trombose en collageneuze verdikking van de vaten.

LÖWENBERG-SCHARENBERG en BASSETT (1950) (227) maakten eveneens melding van een geval van hersennecrose, optredend na een eenmalige bestraling met 3000 r wegens een huidcarcinoom. De „latente periode” bedroeg 42 maanden. De dosis ter plaatse van de necrose werd in bovengenoemde publikatie niet vermeld.

§ 4. Effect van de bestraling op hersenweefsel bij de behandeling van intracranieële neoplasmata

In 1945 beschreven WACHOWSKI en CHENAULT (372) hun bevindingen bij 6 patiënten die wegens hersentumoren waren bestraald, met doses van 6100 tot 8800 r, toegediend in een tijdsbestek variërend van 85 tot 100 dagen.

Er ontwikkelde zich bij deze patiënten een bijna totale desintegratie van de zenuwcellen in de cortex. De neuroglia-cellen waren gezwollen. De endotheelcellen en de adventitiacellen van de vaten bevatten vet, terwijl de grote bloedvaten niet leken aangetast. Klinisch manifesteerde de bestralingsbeschadiging zich door: psychische achteruitgang, apathie enzovoort, zonder tekenen van verhoogde intracranieële druk.

PENNYBACKER en RUSSELL (1948) (273) maakten melding van 4 patiënten met klinische en pathologische kenmerken van hersennecrose na bestraling. De latente periode tussen de beschadiging en het begin van de klinische symptomen varieerde van 10 maanden tot 5 jaar. Bij alle patiënten bestond er een uitgebreide subcorticale necrose. De schrijvers concludeerden dat de bloedvatveranderingen pas na vele maanden of jaren een zodanige omvang hadden aangenomen, dat er ten gevolge van een zich gelijktijdig ontwikkelende ischaemie geleidelijk progressieve klinische veranderingen optraden.

ARNOLD, BAILEY en HARVEY (1954) (10) beschreven bij 2 patiënten necrose van de hersenstam en de hypothalamus, welke na een jaar optrad, nadat een tumordosis van 4500 r was toegediend in 30 dagen.

Uit de literatuur komt naar voren dat de ziektegeschiedenissen van patiënten bij wie zich een hersennecrose ontwikkelde na bestraling, een min of meer constant beloop hadden.

Na een latente periode, die soms meer dan 5 jaar kan bedragen, ontstond er plotseling of geleidelijk een verslechtering van de toestand, zonder dat er duidelijke aanwijzingen waren van verhoogde intracranieële druk. De neurologische uitval was afhankelijk van de lokalisatie van het gedeelte van de hersenen dat was bestraald. Het was soms moeilijk het beeld te differentiëren van de klinische manifestaties die samenhangen met een recidief van de tumor.

BODEN (1948) (53) was de eerste die bestralingstolerantiecurven opstelde, die hij bruikbaar achtte voor de bestraling van de hersenstam en de rest van de menselijke hersenen. Hij wees erop dat ook het volume van het hersenweefsel bij de bestraling van belang was.

McWHIRTER en DOTT (1955) (239) beschouwden 5500 r tumordosis, verdeeld over 4 weken, als de hoogst toegestane dosis.

LINDGREN (1958) (220) stelde hierna voor menselijk hersenweefsel curven op, die de relatie aangaven tussen de bestralingstijd en de dosis, met betrekking tot het ontstaan van bestralingsnecrosen. Hij baseerde deze curven op 17 gevallen van hersennecrose, waarbij men aannam dat er geen tumor aanwezig was. Ook ZEMAN (1950) (391) heeft dergelijke curven gemaakt. Het nadeel van deze curven is ons inziens dat ze niet gebaseerd zijn op uitgebreid statistisch materiaal.

BOUCHARD (1966) (59) geeft als veilige grens aan een dosis van 5000 tot 6000 rad, toegediend in een periode van ongeveer 30 tot 50 dagen, waarbij de bestraling moet overeenkomen met die welke wordt geproduceerd door de orthovoltage stralenapparatuur.

Inmiddels is uit de in de literatuur beschreven gevallen van stralingsbeschadiging van het centrale zenuwstelsel wel duidelijk geworden,

dat een tumordosis boven 5000 rad, toegediend in twee à drie weken, of een hogere dosis, toegediend over een langere periode, gevaar in zich bergt. Ook is het appliceren van meer dan één serie behandelingen van middelmatige of grote dosis op hetzelfde gebied van het centrale zenuwstelsel binnen een tijdsbestek van een jaar niet van gevaar ontbloot.

§ 5. Stralingsgevoeligheid en stralenbiologisch effect

Definitie: de stralingsgevoeligheid van normale of neoplastische cellen is een begrip dat aangeeft in hoeverre de vitaliteit van de cellen (dat wil zeggen hun reproductieve eigenschappen) kan worden vernietigd. Hierop volgt celdood, met daarna verwijdering van het dode materiaal.

HERMENS (1973) (164) omschreef het begrip stralingresponsie als volgt: wanneer in de stralenterapie een excessieve afname van het tumorvolume wordt bereikt met een lage dosis, bijvoorbeeld minder dan ongeveer 2000 rad röntgenstraling, dan noemt men de tumor klinisch stralengevoelig. Men noemt een tumor klinisch stralenresistent, indien een hogere dosis nodig is om te bereiken dat het volume in belangrijke mate afneemt, en/of indien na bestraling met een hoge dosis die afname van het volume gering of slechts tijdelijk is.

De mate waarin primaire intracraniële tumoren stralingsresponsief zijn, wisselt van het ene histologische type tot het andere. Zelfs bestaat er een verschil tussen tumoren, behorend tot dezelfde histologische groep, met daarbij nog een grote individuele spreiding.

FREID en DAVIDOFF (1951) (126) meenden dat de histopathologische veranderingen die bij sommige gliomen te zien waren, moesten worden toegeschreven aan de bestraling, waarbij de intensiteit van de veranderingen niet altijd proportioneel was aan de dosis die was toegediend. Wel erkenden zij dat necrosen, atypische reuzencellen en hyalinisatie van de bloedvatwand ook voorkomen in gliomen die nimmer bestraald waren.

PEIRCE en BOUCHARD (1950) (265) onderzochten 30 patiënten

met een glioblastoom, die bestraald waren met doses, variërend van 6500 r tot 7500 r in ongeveer 6 tot 8 weken. In alle gevallen werden na de bestraling nog tumorcellen gevonden. Ook alle overige histopathologische onderzoeken omtrent het effect van de bestralingstherapie van de maligne gliomen duiden erop, dat er tumorcellen blijven bestaan.

De controverse die reeds jarenlang bestaat tussen onderzoekers die aannemen dat het bestralingseffect berust op een primaire beschadiging van zenuwcellen, en andere onderzoekers, die menen dat het bestralingseffect primair ontstaat door beschadiging van de vaten, is eigenlijk nog steeds niet uit de wereld.

ZÜLCH (413, 419) kan men rekenen tot degenen die menen dat de laesies primair veroorzaakt worden door een beschadiging van de bloedvatpermeabiliteit. Ten gevolge van de beschadiging hiervan zou een stof worden afgezet die para-amyloid werd genoemd.

Het is nuttig bovengenoemde meningen en bevindingen te toetsen aan de moderne stralenbiologische opvattingen.*

Een van de belangrijkste kenmerken van een neoplastische cel is het vermogen tot onbeperkte proliferatie. Deze proliferatie heeft zich onttrokken aan de normale regulatiemechanismen van het lichaam. Wanneer dit vermogen in alle cellen van de tumor wordt vernietigd, kan de patiënt als genezen worden beschouwd. Dit impliceert dat het doel van de radiologische behandeling pas is bereikt wanneer alle maligne cellen voor altijd hun delingsactiviteit gestaakt hebben, onverschillig of dit tot stand is gekomen door het doden of door het steriliseren van deze cellen.

Het criterium van de overleving heeft niets te maken met het al dan niet morfologisch intact zijn van de cellen na de bestraling. De door de bestraling gesteriliseerde cellen desintegreren lang niet altijd onmiddellijk, het metabolisme blijft vaak nog geruime tijd intact. Weefsels waarvan de cellen zich nooit meer delen, zoals zenuwweefsel, zullen nooit een door straling geïnduceerde celdood van de neuronen

* Zie ook H. S. REINHOLD: Stralingsgevoeligheid van tumoren (286).

te zien geven. Wel kan zich toch een late stralingsbeschadiging voordoen door vernietiging van gliacellen en/of endotheelcellen.

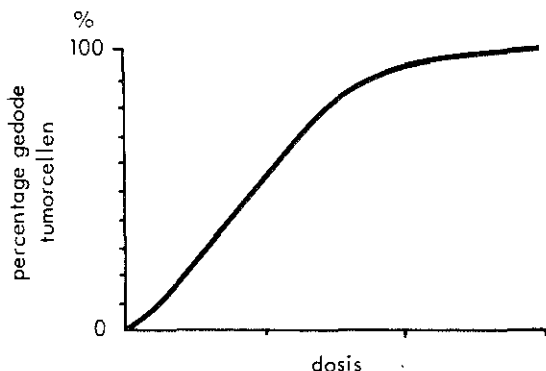
Uit het voorgaande valt te begrijpen dat het histopathologische beeld van de bestraalde gliomen niet essentieel verschilt van de niet bestraalde.

De stralingsschade uit zich meestal pas later door het permanent uitblijven van de celdeling of in het te gronde gaan van de cel tijdens een van de eerstvolgende delingen. Hieruit valt het tijdsverloop te verklaren dat bestaat voordat de stralingsschade zich manifesteert.

Het aantal cellen dat gesteriliseerd wordt, is afhankelijk van de stralingsdosis. Het blijkt uit de praktijk dat voor een algehele sterilisatie van de tumorcellen een dosisniveau noodzakelijk is dat de tolerantiegrens van normaal hersenweefsel te boven gaat.

Het stralingseffect kan men uitbeelden als een overlevingscurve van de cellen waaruit het tumorweefsel is opgebouwd. De waardering van de stralingsgevoeligheid wordt namelijk juister uitgedrukt in aantallen levende tumorcellen dan in afname van de grootte van de tumor-massa. „Stralingsresponsie” gedurende de therapie is niet identiek met celsterilisatie.

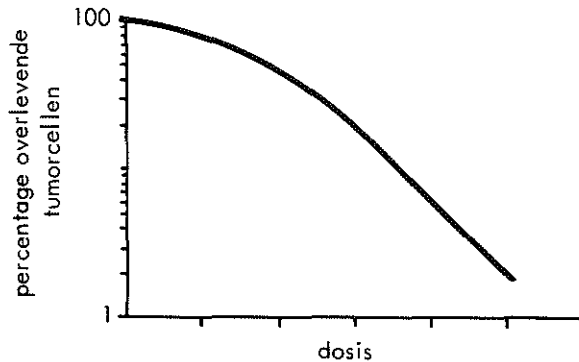
Men zou een dosis-effectcurve kunnen maken die de relatie weergeeft tussen het percentage gedode cellen en de stralingsdosis die hiervoor nodig was. Deze curve nadert asymptotisch tot 100% dode cellen.



Figuur 16. Model van een dosis-effectcurve betreffende celdood na bestraling.

Omdat het aantal overlevende cellen belangrijker is dan het aantal gesteriliseerde cellen, is het juister de dosis-effectrelatie weer te geven op een schaal waarbij de fractie overlevende cellen wordt uitgezet op een ordinaat.

In figuur 17 heeft deze ordinaat een logaritmische verdeling.



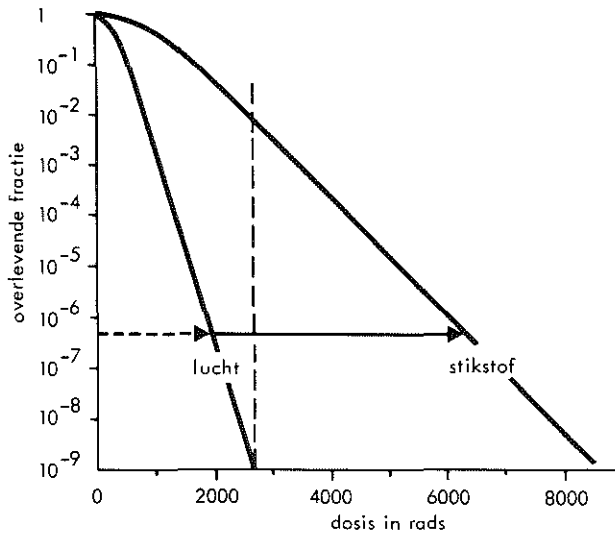
Figuur 17. Model van een dosis-effectcurve betreffende celoverleving na bestraling.

Fig. 16 en 17 overgenomen uit: H.S. REINHOLD: Stralingsgevoeligheid van tumoren. Publikatie van het Radiobiologisch Instituut van de Gezondheidsorganisatie TNO, Rijswijk.

Het is door deze wijze van presentatie mogelijk geworden de stralingsgevoeligheid van een weefsel te omschrijven in termen van „overlevingscurve” van de cellen waaruit dit weefsel is opgebouwd.

De stralingsgevoeligheid van de cellen die tezamen het tumorweefsel vormen, is overigens niet uitsluitend afhankelijk van de vorm van de celoverlevingscurve, maar ook van een aantal fysiologische factoren die de O_2 -voorziening van de betrokken cellen beheersen.

Het is bekend dat cellen die normaal geoxygeneerd zijn, hun deling staken bij een bestralingsdosis die ongeveer $1/3$ bedraagt van de dosis die nodig is om bij totaal anoxische cellen dezelfde beschadiging teweeg te brengen.



Figuur 18. Schematische voorstelling van de invloed van het zuurstofeffect op de stralingsgevoeligheid van cellen.

Uit: H. S. REINHOLD: Stralingsgevoeligheid van tumoren. Publikatie van het Radiobiologisch Instituut van de Gezondheidsorganisatie TNO, Rijswijk.

Wanneer cellen worden bestraald in de stikstofatmosfeer respectievelijk in lucht, krijgen we bovenstaande celoverlevingscurve. Op de ordinaat is daarbij de overlevingsfractie afgezet, op de abscis de dosis in rad.

De factor waarmee men de lengte van de gestippelde horizontale pijl moet vermenigvuldigen om de totale lengte te verkrijgen is de zogenaamde „oxygen enhancement ratio”, uitgedrukt in dosis. Deze bedraagt ongeveer 3.

Verder blijkt dat de verhouding in celoverleving bij een dosis van 2000 à 3000 rad in een stikstofatmosfeer meer dan één miljoen maal groter kan zijn dan in de lucht. Het al dan niet aanwezig zijn van zuurstof in het milieu tijdens de bestraling beïnvloedt dus de kans op overleving van de cellen in belangrijke mate. In de praktijk komt het erop neer dat de overleving van tumorcellen voor het overgrote deel bepaald wordt door het gehalte hypoxische cellen.

JONES (1963) (193) propageerde op grond hiervan chirurgische verwijdering van de anoxische gedeelten van de tumor, hetgeen zou impliceren verwijdering van de necrotische gebieden die meestal zijn gelokaliseerd in het centrum van de tumor, benevens verwijdering van de directe omgeving hiervan, zonder dat daarbij de bloedvoorziening van de rest van de tumor verstoord wordt.

CHURCHILL-DAVIDSON, SANGER en THOMLINSON (1957) (81, 82) meenden een verhoogde stralingsgevoeligheid te hebben aangetoond bij enkele mensen die behandeld waren bij een zuurstofoverdruk van 3 atmosfeer. Het is duidelijk dat deze methode in de praktijk moeilijk hanteerbaar is.

Het begrip fractionering is in § 4 reeds ter sprake gekomen. Een uitvoerige bespreking van de begrippen stralingsgevoeligheid, celoverleving, oxygen enhancement ratio, dosis-effectrelatie, fractioneren, valt buiten het kader van dit proefschrift.

§ 6. Enkele klinische overwegingen betreffende de bestraling van patiënten met hersentumoren

Stralingstherapie wordt in het algemeen voornamelijk geïndiceerd geacht bij intracranieële inoperabele tumoren, bij bepaalde tot recidiveren aanleiding gevende tumoren, respectievelijk bij tumoren die niet totaal geëxtirpeerd konden worden. Bij tumoren die klaarblijkelijk tot in het gezonde weefsel werden geëxtirpeerd, maar waarbij men toch rekening moet houden met achtergebleven tumorcellen, zoals dat vaak het geval is bij gliomen, zal bestraling in overweging genomen moeten worden.

De ervaring heeft geleerd dat maligne gliomen altijd recidiveren, ook als de tumor ogenschijnlijk in toto is geëxtirpeerd. Met name de tumoren van de astrocytaire reeks zijn invasief groeiend, waarbij de uitbreiding veel groter is dan het röntgenologische beeld op het carotisangiogram en het macroscopische beeld bij operatie doen vermoeden.

In 1940 wees SCHERER (318) er al op, dat bij de diffuse glioma-teuze processen het te bestralen volume ongeveer 1/3 tot 1/2 van de

hemisfeer moet omvatten.

Een belangrijk gegeven voor het bepalen van de radiotherapeutische techniek is dus naast bijvoorbeeld het dosisniveau, de anatomische distributie en het volume van de tumor.

Naarmate het tumorvolume groter is, is de stralingsresponsie in de zin van volumeregressie bij een bepaald dosisniveau kleiner. Dit impliceert waarschijnlijk dat een aan de bestraling voorafgaande excisie van een zo groot mogelijk gedeelte van de tumor wenselijk is.

HOOFDSTUK VII

Medicamenteuze therapie

§ 1. Dexamethason

Een van de meest voorkomende complicaties bij patiënten met een aantal ziekten van het centrale zenuwstelsel is het optreden van verhoging van de intracraniële druk. Deze toegenomen intracraniële druk verstoort de hersenfunctie doordat de cerebrale bloedvoorziening en daarmee het cerebrale metabolisme verminderd wordt. De gliacellen zwellen, terwijl het homeostatische mechanisme dat de hersencirculatie regelt, verstoord wordt door anoxie. Hierdoor treedt er weer een toename van het hersenoedeem op. Er ontstaat een vicieuze cirkel met een verdere stijging van de intracraniële druk en een afnemen van de cerebrale bloedvoorziening.

In 1919 introduceerde WEED (379) het gebruik van hypertone oplossingen bij patiënten met een verhoogde intracraniële druk.

Naarmate de ervaring met deze middelen toenam, werden twee ongewenste eigenschappen duidelijk:

1. het effect bleek slechts van korte duur;
2. na enige tijd trad er soms een rebound effect op.

In 1945 meenden PRADOS, STROWGER en FEINDEL (277) dat een extract van de achterkwab van de hypofyse, het ACTH, hersenzwelling verminderde. De toegenomen permeabiliteit voor trypaan-

blauw in hersenen die waren blootgesteld aan de atmosfeer, bleek na toediening van ACTH duidelijk minder uitgesproken.

In 1951 namen HUME en MOORE (180) waar, dat patiënten die tekenen van verhoogde intracraniale druk toonden, ten gevolge van metastatische hersentumoren, een duidelijke klinische verbetering lieten zien na behandeling met ACTH. Zes jaar later maakten KOFMAN e.a. (1957) (204) melding van een groep patiënten met hersenmetastasen die behandeld waren met prednison en prednisolon. Zij meenden dat de neurologische uitvalsverschijnselen door deze middelen in gunstige zin beïnvloed werden.

In 1958 werd door ARTH e.a. (12) het steroïde dexamethason gesynthetiseerd. Dit dexamethason is een glucocorticoïd met een zeer sterke anti-inflammatoire werking, terwijl het in vergelijking met cortison slechts een geringe zout- en waterretentie veroorzaakt.

De publikaties van GALICICH, FRENCH en MELBY (1961) (128, 129) en van RASMUSSEN en GULATI (1962) (281) leidden ertoe dat de steroïden op ruimere schaal in de neurochirurgie in gebruik kwamen. GALICICH en FRENCH (128) gebruikten het middel bij 300 patiënten met hersenoedeem. In 1964 publiceerden zij de resultaten, waarbij ze concludeerden dat de therapie met dexamethason vaak een snelle en dramatische verbetering veroorzaakte bij patiënten met intracraniale laesies, die met hersenoedeem gepaard gingen.

Het bleek dat intramusculaire of intraveneuze toediening van dexamethason even effectief was als toediening via de arteria carotis. Men gaf een initiële dosis van 10 mg intraveneus, gevolgd door 4 mg intramusculair om de zes uur. Dit schema werd gedurende 3 à 4 dagen volgehouden bij patiënten die geopereerd waren. Men begon 24 uur voor de operatie met de therapie. Uit het onderzoek bleek verder dat bij 84% van de patiënten symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken en een gedaald bewustzijn verbeterden of geheel verdwenen. Deze verbetering trad meestal op na 12 tot 24 uur. Een ander argument voor de werking van dexamethason vond men bij patiënten die een recidief tumor cerebri hadden en bij wie de decompressie gespannen was. 24 tot 72 uur na toediening van het middel nam de spanning van de decompressie af. Eveneens werd een

aantal patiënten met inoperabele recidiverende gliomen symptomatisch behandeld met dexamethason, waarbij werd waargenomen dat deze patiënten een tijdlang een redelijk sociaal leven konden leiden, te midden van hun gezin. De positieve correlatie tussen dexamethason en de symptomatische verbetering werd ook duidelijk als de medicatie na 2 tot 3 dagen gestaakt werd. De klachten en/of de neurologische symptomatologie werden na 12 tot 24 uur weer manifest. Wederom toedienen van het medicament bracht snelle verbetering.

KULLBERG en WEST (1965) (209) dienden preoperatief dexamethason toe aan patiënten met een hersentumor, terwijl ze een continue ventrikeldrukmeting deden. De ventrikeldruk bleek af te nemen, waarbij vooral de plateaugolven geëlimineerd werden.

Patiënten met metastatische tumoren toonden in het algemeen een duidelijker en snellere verbetering na toediening van dexamethason dan patiënten met maligne gliomen. Patiënten met maligne gliomen reageerden weer beter dan patiënten met infiltrerende astrocytomen. Deze bevindingen komen goed overeen met het feit dat bij hersenmetastasen in het algemeen het meest uitgebreide hersenoedeem voorkomt, terwijl bij het maligne glioom het oedeem weer uitgebreider is dan bij het infiltrerende astrocytoom.

Het is thans wel duidelijk dat de bestrijding van het hersenoedeem door middel van dexamethason, althans bij patiënten met een tumor cerebri, in de neurochirurgie van groot voordeel is.

FRENCH en GALICICH (128) namen weinig bijverschijnselen waar, mogelijk doordat de patiënten gedurende slechts een korte tijd, zij het met een hoge dosis dexamethason, werden behandeld. Gastro-intestinale bloedingen kwamen slechts bij 4,7% van de patiënten voor.

De katabole en antifibroblastische werking van dexamethason had geen merkbaar effect op de wondgenezing. Wel kwam er bij enkele patiënten een vertraagde wondgenezing voor, maar dit werd door de auteurs aan andere factoren toegeschreven. Wondinfecties kwamen bij patiënten die behandeld werden met dexamethason niet frequenter voor dan bij patiënten die niet behandeld waren met dexamethason.

Naar onze ervaring is de frequentie van de complicaties hoger dan het onderzoek van GALICICH en FRENCH suggereert, alhoewel een statistisch onderzoek hieromtrent bij onze patiënten niet voorhanden is.

GALICICH en FRENCH (128) voorkwamen de gebruikelijke complicaties die optreden na het staken van steroïden door de dosering van het medicament in het verloop van één week langzaam te verminderen. Uit dagelijkse bepalingen van de uitscheiding van 17-hydroxycorticoïden in de urine bleek namelijk dat ACTH-suppressie, een onderdrukking van de endogene hormoonproductie, reeds 48 tot 72 uur optrad na toediening van dexamethason.

Direct postoperatief kwamen bij gebruik van dexamethason soms lichte elektrolytstoornissen voor, terwijl het diabetogene effect van het glucocorticoïd geen moeilijkheden opleverde.

Bij onze patiënten bleek dat de groep patiënten die behandeld werd met dexamethason, wat betreft overlevingsduur, afhankelijkheid en klachten tijdens de bestraling niet essentieel verschilde van de groep patiënten die het medicament niet kreeg toegediend. Hierbij moet wel in het oog gehouden worden dat het dexamethason bij een aantal patiënten werd gegeven juist omdat de neurologische toestand achteruitging, vermoedelijk ten gevolge van hersenoedeem. Hier is dus sprake van een duidelijk selectie.

§ 2. Chemotherapie

De chemotherapie heeft in onze kliniek bij de behandeling van maligne hersengezwellen, uitgezonderd het medulloblastoom, nog geen toepassing gevonden.

Ten aanzien van de chemotherapie geldt dat:

1. de keuze van het chemotherapeuticum niet eenvoudig is;
2. het resultaat van de therapie moeilijk vast te stellen is;
3. er nauwe grenzen bestaan tussen de minimale effectieve therapeutische dosis en de maximaal toelaatbare dosis.

ad 1. Totdat men beschikt over een effectief geneesmiddel, dat werkzaam is bij meer dan slechts een klein deel van de patiën-

ten met een maligne glioom, zal de selectie van een initieel effectief middel een belangrijk struikelblok blijven. De „trial and error-methode” is ongeschikt voor patiënten met een maligne glioom, omdat door de snelle progressie van het lijden een adequaat uitproberen van meer dan een middel bij één patiënt niet goed mogelijk is.

- ad 2. De moeilijkheden die optreden bij het beoordelen van de therapie, hangen samen met ons onvermogen om de grootte van de tumor voor en na de therapie vast te stellen.

Momenteel meet men het resultaat van de therapie af aan de hand van twee criteria, te weten: de beoordeling van de clinicus, hetgeen hoogstens een ruwe maat is, en de lengte van de overlevingsduur. Hierbij geldt dat iedere tijdelijke klinische verbetering die door therapeutische maatregelen wordt verkregen, zonder dat de overlevingsduur is verlengd, kan ontstaan door een gunstige beïnvloeding van het hersenoedeem.

Niettemin wordt, naast de bestralingstherapie, de chemotherapie op steeds ruimere schaal toegepast bij de behandeling van maligne gliomen, met name in de vorm van radiosensibiliserende middelen (173 t/m 177).

Omdat ons inziens het belang van de behandeling met ioniserende stralen niet vaststond, meenden wij dat een onderzoek hiernaar niet gecompliceerd diende te worden door gelijktijdige gerandomiseerde toepassing van chemotherapeutica, reden waarom deze laatste therapie in onze kliniek tot nu toe (uitgezonderd bij patiënten met medulloblastomen) geen ingang heeft gevonden.

De bespreking van de chemotherapie is daarom in het kader van ons onderzoek niet relevant en zal verder achterwege blijven.

HOOFDSTUK VIII

Naonderzoek

§ 1. Inleiding

Naast de overlevingsduur is de kwaliteit van het bestaan een criterium waaraan het resultaat van een therapie kan worden afgemeten. Ook wanneer de overlevingsduur onder invloed van de bestralingstherapie weinig of niet verlengd wordt, kan deze therapie toch nuttig blijken wanneer de validiteit van de patiënt erdoor zou verbeteren.

Het naonderzoek had tot doel gegevens te verkrijgen omtrent de kwaliteit van het bestaan van onze patiënten na de behandeling. Tot op heden was hieraan in de literatuur weinig aandacht geschonken.

De kwaliteit van het bestaan is in de context van ons onderzoek een moeilijk te hanteren begrip. Factoren welke bepalend zijn voor een positieve of negatieve waardering, zijn veelal subjectief en lenen zich in het algemeen niet voor een bewerking met cijfers.

We zullen ons ervan onthouden het begrip „kwaliteit van het bestaan” zo nauwkeurig mogelijk te omschrijven. Met betrekking tot onze patiënten stellen we vast dat het bij dit begrip vooral gaat om het functioneren, zoals het hebben van communicatiemogelijkheden, het prestatieniveau en de mate waarin de patiënten self-supporting zijn.

Het begrip „validiteit” is moeilijk te quantificeren. Grove neurologische verschijnselen zoals sufheid, paresen, visusstoornissen, ge-

zichtsvelduitval en stereognostische stoornissen, kunnen de validiteit aanzienlijk beperken. Andere neurologische verschijnselen echter, zoals reflexverschillen, de aanwezigheid van pathologische reflexen, nystagmus e.d., zijn van minder belang.

Het valt niet te betwisten dat er mensen zijn met uitgebreide neurologische stoornissen en een daarmee samenhangende ernstige invaliditeit — men denke aan dwarslaesiepatiënten — die desondanks uitstekend functioneren.

Wanneer men de ernst van de invaliditeit aan de neurologische uitvalsverschijnselen zou willen afmeten, is het noodzakelijk dat ter onderlinge vergelijking aan ieder neurologisch uitvalsverschijnsel afzonderlijk een bepaalde waardering kan worden toegekend. Een dergelijke waardering is niet voorhanden in een voor ons bruikbare vorm.

Een belangrijk criterium waaraan tot op zekere hoogte de validiteit kan worden afgemeten, is de mate waarin een patiënt voor zijn dagelijkse verzorging afhankelijk is van de hulp van anderen. De mate van afhankelijkheid kan men grofweg onderscheiden in: totale afhankelijkheid en gedeeltelijke afhankelijkheid. Bovendien kan de afhankelijkheid uitgedrukt worden in tijdsduur en deze tijdsduur kan weer aangegeven worden in een percentage van de gehele postoperatieve periode.

Een ander gegeven dat retrospectief enig inzicht zou kunnen geven in de toestand van de patiënt, is de bedlegerigheid. Ook hier kan men weer onderscheid maken in geheel bedlegerig, gedeeltelijk bedlegerig en niet bedlegerig. Wederom kan men de tijdsduur waarin de patiënt bedlegerig was, uitdrukken in het percentage berekend over de gehele postoperatieve periode.

De begrippen totaal afhankelijk, gedeeltelijk afhankelijk, geheel bedlegerig en gedeeltelijk bedlegerig spreken min of meer voor zichzelf. Totaal afhankelijk wil zeggen dat de patiënt voor zijn verzorging geheel was aangewezen op de hulp van anderen.

Gedeeltelijk afhankelijk wil zeggen dat de patiënt zichzelf nog enigszins kon verzorgen. Dikwijls had hij/zij daarbij de hulp van anderen nodig.

Onder geheel bedlegerig werd verstaan dat de patiënt de gehele dag

in bed doorbracht. Patiënten die, zoals dat in ziekenhuis of verpleegtehuis soms gebruikelijk is, gedurende korte tijd naast het bed in de stoel worden gezet, werden gerekend tot de groep van de geheel bedlegerige patiënten.

Onder de gedeeltelijk bedlegerige patiënten werden die patiënten gerekend die gedurende een groot deel van de ochtend en/of middag op bed lagen. Patiënten die 's middags één of twee uur rustten, behoren niet tot deze groep. Zij werden gerangschikt onder de niet bedlegerige patiënten.

§ 2. Methode van naonderzoek

Voor het verkrijgen van gegevens omtrent de toestand van onze patiënten na de behandeling kon gebruik worden gemaakt van informatie die bij poliklinische controle was verkregen. Verder konden we beschikken over gegevens uit verpleegtehuizen, waarin een aantal van onze patiënten opgenomen was geweest.

Bovengenoemde informatie bleek evenwel onvoldoende om een globaal inzicht te verkrijgen omtrent de levensomstandigheden van onze patiënten. Vele patiënten werden, om welke reden dan ook, niet meer poliklinisch teruggezien, en lang niet alle patiënten waren uiteindelijk in een verpleegtehuis terechtgekomen.

Het onderzoek naar de levensomstandigheden van de patiënten die inmiddels waren overleden (72), werd verricht door het ondervragen van personen uit de naaste omgeving, met name degenen die bij de omgang met en de verzorging van de patiënten het nauwste betrokken waren geweest. Van de patiënten die nog in leven waren (3), werd bij poliklinische controle gepoogd een indruk te verkrijgen omtrent de levensomstandigheden.

Enig inzicht in de validiteit werd verder verkregen uit de lengte van de periode waarin de patiënt gedeeltelijk of totaal bedlegerig was en de mate waarin een patiënt voor zijn verzorging afhankelijk was van derden.

De bij het onderzoek verkregen gegevens werden statistisch bewerkt.

Behalve over bovengenoemde gegevens konden we ook nog beschik-

ken over gegevens die de behandelend arts bij het ontslag van de patiënt had genoteerd, met betrekking tot de vraag of de patiënt na de operatie subjectief verbeterd was (B), of dat zijn toestand gelijk gebleven (G) of slechter (S) geworden was (TOn). Ook was genoteerd of de neurologische verschijnselen geheel verdwenen waren, afgenomen (A), gelijk gebleven (G) of toegenomen (T) waren (NOn).

De medewerking van de mensen die ons inziens het best op de hoogte waren van de levensomstandigheden van onze patiënten, bleek zeer bemoedigend. Slechts een van de naaststaanden reageerde afwijzend op ons verzoek om medewerking. Een ander voelde zich om gezondheidsredenen niet in staat aan het onderzoek mee te werken.

De gestelde vragen betroffen:

1. De toestand van de patiënt na de operatie in vergelijking met voor de operatie.
 - a. Was de patiënt na operatie lichamelijk beter (B), gelijk (G) of slechter (S) dan voor operatie* (LiOp)?
 - b. Was de patiënt na operatie psychisch beter (B), gelijk (G) of slechter (S) dan voor operatie* (PsOp)?
2. De toestand van de patiënt ten tijde van het ontslag uit onze kliniek.
 - a. Was de patiënt ten tijde van het ontslag uit onze kliniek lichamelijk normaal, gedeeltelijk invalide of totaal invalide (goed, matig of slecht, respectievelijk G, M, S) (LiOn)?
 - b. Was de patiënt ten tijde van het ontslag uit onze kliniek psychisch normaal (G), psychisch gedeeltelijk invalide (M) of psychisch totaal invalide (S) (PsOn)?

Bovenstaande grove indeling werd met opzet gebruikt om de beantwoording van de vraag zo eenvoudig mogelijk te houden. Aangenomen werd dat het begrip invaliditeit voldoende ingeburgerd was om te worden begrepen en gehanteerd door de ondervraagde personen.

* Onder „voor de operatie” werd verstaan het tijdstip dat ongeveer samenviel met het moment van opname of, indien er een groot tijdsverloop lag tussen het moment van opname en de operatie, circa één week voor de operatie. Onder „na operatie” werd verstaan één tot enkele dagen na operatie.

3. De bestraling.
 - a. Heeft de patiënt tijdens de bestraling klachten gehad, zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken, algemene malaise en/of haaruitval (K)?
 - b. Was de toestand in de periode vlak na het staken van de bestraling tot circa 2 weken na de bestraling beter (B), gelijk aan (G) of slechter (S) dan bij het begin van de bestraling (TBes)?
4. Is de periode na de behandeling nog zinvol (Z) geweest voor de patiënt en zijn omgeving?

Het begrip zinvol is niet nader omschreven, omdat het een waardeoordeel omvat dat afhankelijk is van factoren die voor ieder mens verschillend zijn. In het kader van ons onderzoek werd onder zinvol datgene verstaan wat het individu als zinvol ervaart.

Op de vraag of de patiënten de periode na de behandeling als zinvol hebben ervaren, was veelal geen direct antwoord mogelijk, omdat ze zich hierover slechts zelden hebben geuit. We hebben ons dus tevreden moeten stellen met het indirecte antwoord, namelijk de mening van de naaststaanden.

5. Pijn na de behandeling (P).
6. Interesse in de omgeving en contact met de naaststaanden (I).
7. De mate van afhankelijkheid (Afh) en de tijdsduur daarvan en de tijdsduur en de mate van bedlegerigheid.

§ 3. Bezwaren van het naonderzoek

We zijn ons ervan bewust dat aan het naonderzoek het bezwaar kleefte dat de gegevens die verzameld werden, subjectief van karakter waren. Dit geldt vooral voor het begrip „zinvolheid”, in mindere mate voor de overige parameters.

Het valt niet te ontkennen dat voor een statistisch vergelijken objectief quantificeerbare begrippen zijn te prefereren. Wanneer deze gegevens niet voorhanden zijn, zou het niet van wijs beleid getuigen indien kwalitatieve, subjectieve gegevens geheel buiten beschouwing

bleven. Bovendien staat het ons inziens nog geheel ter discussie of aan kwalitatieve gegevens minder waarde moet worden toegekend dan aan kwantitatieve.

De ondervraging van de personen uit de naaste omgeving van de patiënten zou het bezwaar kunnen hebben dat een niet onbelangrijk deel van de patiënten op dat moment reeds geruime tijd was overleden, met als gevolg dat gebeurtenissen uit de postoperatieve periode in de herinnering van de naaststaanden vervaagd waren.

De indruk die het ziektebeloop op de naaststaanden had gemaakt, was evenwel zo groot, dat dit bezwaar niet reëel bleek te zijn. De ondervraagden waren zeer gedeceerd in hun uitspraken. Ook hingen een aantal gegevens die door middel van de enquête waren verkregen, statistisch met elkaar samen, zodat aangenomen mocht worden dat van een zekere betrouwbaarheid kon worden gesproken (zie § 5, 4).

De correlaties die bij naonderzoek bleken te bestaan, waren:

LiOp/PsOp	PsOp/PsOn	TOn/Z	NOn/TBes
LiOp/LiOn	PsOp/TOn	LiOn/TOn	Z/I
LiOp/PsOn	PsOp/NOn	LiOn/NOn	PsOn/TOn
LiOp/TOn	PsOp/Z	LiOn/K	PsOn/NOn
LiOp/Z	PsOp/I	LiOn/Z	PsOn/Z
LiOp/I	TOn/NOn	LiOn/I	PsOn/I

§ 4. Algemene patiëntengegevens

Bij het onderzoek waren in totaal 75 patiënten betrokken. Hiervan waren 63% mannen en 37% vrouwen. De leeftijdsverdeling was als volgt:

20 - 34 jaar: 4 patiënten (5,3%);
 35 - 44 jaar: 9 patiënten (12 %);
 45 - 54 jaar: 20 patiënten (26,7%);
 55 - 64 jaar: 27 patiënten (36 %);
 65 - 79 jaar: 15 patiënten (20 %).

De anamneseduur was bij 31 patiënten (43%) korter dan 1 maand, bij 9 patiënten (12,5%) tussen 1½ en 2 maanden, bij 14 patiënten (19,5%) tussen 2½ en 3 maanden, bij 6 patiënten (8%) tussen 3½ en 4

maanden, bij 4 patiënten (5,5%) tussen 4½ en 6 maanden en bij 8 patiënten (11%) groter dan 6½ maand.

Het frequentiepercentage van patiënten met een bepaalde klacht of neurologische bevinding ten tijde van de opname, was aldus:

Klachten

Hoofdpijn	79%
Bewustzijnsdaling	44%
Braken	32%
Krachtsverlies van arm	29%
Krachtsverlies van been	25%
Trekkingen	25%
Verwardheid	25%
Geheugenstoornis	27%
Spraakstoornis	25%

Neurologische bevindingen

Bewustzijnsdaling	47%
Dysfatische stoornissen	33%
Papiloedeem	37%
Gezichtsvelddefecten	33%
Facialis parese	51%
Armparese	75%
Beenparese	60%
Sensibiliteitsstoornissen van arm	37%
Sensibiliteitsstoornissen van been	36%
Reflexenverschil	60%
Pathologische reflexen	45%
Bradyfrenie	43%

Een linkszijdig gelokaliseerde tumor kwam bij 44% van de patiënten voor, een rechtszijdig gelokaliseerde in 53%, terwijl bij 3% van de patiënten de tumor zowel in de linker als in de rechter hemisfeer was gelokaliseerd.

14 patiënten ondergingen een proefexcisie (19%) en bij 61 patiënten (81%) werd een interne decompressie gemaakt.

19 patiënten werden niet (25%) en 56 patiënten (75%) werden wel nabestraald.

Dexamethason werd aan 58 patiënten (77%) toegediend, 17 patiënten (23%) kregen geen dexamethason.

Het aantal patiënten die geen dexamethason kregen, maar wel werden nabestraald, bedroeg 9. 10 patiënten werden nabestraald en kregen tevens dexamethason. 8 patiënten werden niet nabestraald en kregen evenmin dexamethason. 11 patiënten kregen wel dexamethason, maar werden niet nabestraald. Het aantal patiënten die wel bestraald werden en gedurende de gehele bestraling doorbehandeld werden met dexamethason, bedroeg 37.

De lichamelijke toestand van 63% van de patiënten was volgens de naaststaanden na operatie beter dan daarvoor (LiOp). Van 16% was de lichamelijke toestand gelijk gebleven en van 21% was de toestand na operatie slechter dan daarvoor.

De psychische toestand van 58% van de patiënten was na operatie verbeterd. Van 18% was deze gelijk gebleven en van 24% was de psychische toestand na operatie verslechterd (PsOp).

De lichamelijke toestand bij ontslag was volgens de naaststaanden bij 44% van de patiënten goed, d.w.z. de patiënt was normaal of bijna normaal (als tevoren), bij 28% matig, d.w.z. gedeeltelijk invalide, en bij 28% slecht, d.w.z. totaal invalide (LiOn).

De psychische toestand bij ontslag was volgens de naaststaanden bij 58% goed, bij 18% matig en bij 24% slecht (PsOn).

75% van de patiënten werd bestraald. Gedurende deze bestraling heeft 53% klachten gehad (haaruitval niet meegerekend), die overigens niet te rubriceren waren als specifieke klachten ten gevolge van de bestraling. De toestand van 23% van de patiënten was na de bestraling beter dan daarvoor, aldus de naaststaanden. 34% was gelijk gebleven en 43% was slechter geworden (TBes).

77% van de daarnaar gevraagde patiënten gaf aan, dat ze ten tijde van het ontslag beter waren dan voor operatie. 14,5% kon geen verande-

ring bemerken en 8,5% van de patiënten meende dat ze bij ontslag in slechtere toestand waren dan voor operatie.

De neurologische verschijnselen waren volgens de behandelend geneesheer bij 73% van de patiënten ten tijde van het ontslag afgenomen, bij 22% gelijk gebleven en bij 4,5% toegenomen (NO_n).

Van alle patiënten die bij het naonderzoek betrokken waren, bleek 57,5% na het afsluiten van de behandeling nog pijn – door welke oorzaak en waar dan ook – te hebben gehad. 75% van deze patiënten had na de behandeling nog interesse in hun omgeving en contact met de naaststaanden gehad.

Van de ondervraagden meende 46% dat de behandeling van de betrokken patiënt zinvol was geweest, 54% achtte de behandeling niet zinvol.

§ 5. Correlaties

1. LiOp/PsOp

Er bestond een statistische correlatie tussen het resultaat van de operatie wat betreft de lichamelijke toestand en de psychische toestand.

Tabel 16

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand na de operatie (LiOp) en de psychische toestand na de operatie (PsOp).

		LiOp				
		Lichamelijk na operatie				
			Beter	Gelijk	Slechter	
PsOp	Psychisch na operatie	Beter	35	5	0	
		Gelijk	8	4	2	
		Slechter	2	2	13	
		Totaal	45	11	15	71

Van de patiënten die naar de mening van de naaststaanden na de operatie lichamelijk verbeterd waren, was 78% eveneens psychisch verbeterd. Van de 26 patiënten die na de operatie lichamelijk slechter waren geworden of gelijk gebleven, was 19% psychisch verbeterd.

2. LiOp/LiOn

Tabel 17

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en naar de lichamelijke toestand na de operatie (LiOp).

		LiOn				
		Lichamelijke toestand bij ontslag				
		Goed	Matig	Slecht	Totaal	
LiOp	Lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor	Beter	29	15	1	45
		Gelijk	2	2	7	11
		Slechter	0	3	12	15
					71	

Als de lichamelijke toestand van een patiënt na operatie beter was dan daarvoor, dan was de kans op een goede lichamelijke toestand bij ontslag 64%. De kans dat een patiënt bij ontslag in een goede lichamelijke toestand verkeerde wanneer de toestand na operatie gelijk was aan die daarvoor, was slechts 18%. Onder de patiënten die na operatie lichamelijk slechter waren dan daarvoor, verkeerde niemand bij ontslag in een goede lichamelijke conditie.

3. LiOp/PsOn

Tabel 18

Verdeling van de patiënten naar psychische toestand bij ontslag (PsOn) en naar lichamelijke toestand na operatie (LiOp).

		PsOn				
		Psychische toestand bij ontslag				
		Goed	Matig	Slecht	Totaal	
LiOp	Lichamelijke toestand na operatie, vergelijken met die daarvoor	Beter	36	7	2	45
		Gelijk	4	3	5	12
		Slechter	1	3	10	14
					71	

Als de lichamelijke toestand van een patiënt na operatie beter was dan daarvoor, volgens de mening van de naaststaanden, dan was de

kans dat de patiënt bij ontslag in goede psychische toestand verkeerde 80%. Wanneer de patiënt na operatie gelijk was gebleven of slechter was geworden, was deze kans slechts 19%. Dit verschil is statistisch significant.

4. LiOp/TOn

Het is van belang te kunnen constateren dat de mening van de naaststaanden met betrekking tot de lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor statistisch significant samenhang met de toestand ten tijde van het ontslag volgens de patiënt zelf.

Tabel 19

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand na de operatie (LiOp) en naar de toestand ten tijde van het ontslag (TOn).

		LiOp			67
		Lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor			
		Beter	Gelijk	Slechter	
TOn	Toestand bij ontslag naar de mening van de patiënt zelf	Beter	36	8	7
		Gelijk	4	3	3
		Slechter	1	0	5
		Totaal	41	11	15

Als een patiënt na de operatie, naar de mening van de naaststaanden, beter was dan voor de operatie, dan bestond er een kans van 87% dat hij/zij zelf zijn/haar toestand bij ontslag als verbeterd zou kwalificeren. Was de toestand na operatie, volgens de naaststaanden, gelijk of slechter geworden, dan was deze kans 58%. Dit verschil is statistisch significant.

5. LiOp/Z

Tabel 20

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand na de operatie (LiOp) en naar zinvolheid (Z).

		Z		Totaal
		Zinvol	Niet zinvol	
LiOp	Beter	25	16	41
	Gelijk	4	7	11
	Slechter	3	12	15
				67

Van de naaststaanden van 41 patiënten die na operatie verbeterd waren, vond 61% dat de behandeling als geheel zinvol was geweest. Van 11 patiënten die na operatie gelijk gebleven waren, kwalificeerden de naaststaanden de behandeling nog als zinvol in 36% en van de 15 patiënten die slechter waren geworden, vonden de naaststaanden nog dat de behandeling zinvol was geweest in 20% van de gevallen.

6. LiOp/I

Tabel 21

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand na de operatie (LiOp) en naar interesse in de omgeving (I).

		LiOp			71
		Lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor			
		Beter	Gelijk	Slechter	
I	Interesse	42	8	5	
	Geen interesse	3	3	10	
	Totaal	45	11	15	

Van de 45 patiënten die na operatie verbeterd waren, hadden er 42 (93%) in de postoperatieve periode nog interesse in hun omgeving en contact met hun familie. Van de patiënten die na operatie gelijk gebleven waren, hadden 8 patiënten (73%) nog interesse in hun omgeving en van de patiënten die verslechterd waren, waren dit er 5 van de in totaal 15 (33%).

7. *PsOp/PsOn*

Evenals er een relatie bestond tussen de lichamelijke toestand na operatie en de lichamelijke toestand na ontslag, bestond er ook een significante relatie tussen de psychische toestand na operatie in vergelijking met daarvoor en de psychische toestand bij ontslag.

Tabel 22

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand na de operatie (PsOp) en naar de psychische toestand na ontslag (PsOn).

		PsOp			
		Beter	Gelijk	Slechter	
PsOn	Goed	30	10	1	
	Matig	8	1	4	
	Slecht	2	3	12	
	Totaal	40	14	17	71

Van de 40 patiënten die, volgens de naaststaanden, na de operatie psychisch beter waren geworden, verkeerde 75% bij het ontslag psychisch in een goede toestand, 20% verkeerde in een matige en 5% in een slechte toestand. Van de 31 patiënten die na de operatie psychisch gelijk gebleven waren of slechter waren geworden, verkeerde bij het ontslag 36% psychisch in goede toestand, 16% in matige toestand en 48% in slechte toestand.

8. *PsOp/TOn*

Er bestond ook een correlatie tussen de psychische toestand na de operatie in vergelijking met daarvoor en het resultaat van de operatie naar de mening van de patiënt zelf ten tijde van het ontslag.

Van de 39 patiënten die, volgens de naaststaanden, psychisch na de operatie verbeterd waren, voelde 90% zich subjectief bij ontslag in betere toestand dan voor de operatie. Van de 28 patiënten die volgens de naaststaanden psychisch gelijk gebleven of verslechterd waren na de operatie, vond 57% zelf dat ze verbeterd waren.

Tabel 23

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand na de operatie (PsOp) en de toestand bij het ontslag (TOn).

		PsOp			
		Beter	Gelijk	Slechter	
TOn	Beter	35	8	8	
	Gelijk	3	3	4	
	Slechter	1	0	5	
	Totaal	39	11	17	67

9. PsOp/NOn

De psychische toestand na de operatie in vergelijking met daarvoor correleerde met de neurologische bevindingen bij ontslag in vergelijking met voor de operatie.

Tabel 24

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand na de operatie (PsOp) en de neurologische bevindingen bij ontslag (NO_n).

		PsOp				
		Psychisch na operatie				
		Beter	Gelijk	Slechter		
NO _n	Neurologische symptomen bij ontslag in vergelijking met voor operatie	Afgenomen	33	7	7	
		Gelijk gebleven	7	2	6	
		Toegenomen	0	1	2	
		Totaal	40	10	15	65

Van de 40 patiënten die, volgens de naaststaanden, na de operatie psychisch verbeterd waren, was bij 82% de neurologische symptomatologie bij ontslag afgenomen. Van de 25 patiënten die na de operatie psychisch gelijk gebleven of verslechterd waren, was dit 56%. Dit verschil is statistisch significant.

10. PsOp/Z

Tabel 25

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand na de operatie (PsOp) en naar zinvolheid van de periode na de behandeling (Z).

		Z		Totaal
		Zinvol	Niet zinvol	
PsOp	Beter	23	14	37
	Gelijk	6	8	14
	Slechter	3	13	16
				67

Van de naaststaanden van 37 patiënten die na de operatie psychisch verbeterd waren, meende 62% dat de periode na de behandeling zinvol was geweest. Van de 14 patiënten die na de operatie gelijk gebleven waren, vond 43% van de naaststaanden de periode na de behandeling zinvol. Van de 16 patiënten die na de operatie psychisch slechter geworden waren, werd van 19% de periode na de behandeling zinvol genoemd.

11. PsOp/I

Tabel 26

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand na de operatie (PsOp) en de interesse van de patiënt in zijn/haar omgeving (I).

		PsOp			Totaal
		Beter	Gelijk	Slechter	
I	Wel interesse	36	13	6	
	Geen interesse	4	1	11	
	Totaal	40	14	17	71

90% van de patiënten die na de operatie psychisch verbeterd waren, toonde interesse in de omgeving en had contact met de naaststaanden. Van de patiënten die na de operatie psychisch gelijk gebleven waren, was dit 93% en van de patiënten die slechter geworden waren, was dit 35%. Dit verschil is statistisch significant.

12. TOn/NOn

Tabel 27

Verdeling van de patiënten naar de neurologische symptomatologie bij ontslag (NOn) en de subjectieve toestand bij ontslag,(TOn).

		NOn			
		Afgenomen	Gelijk gebleven	Toegenomen	
TOn	Beter	45	5	1	
	Gelijk	1	8	1	
	Slechter	2	2	1	
	Totaal	48	15	3	66

Van de patiënten van wie de neurologische symptomatologie was afgenomen, was 94% subjectief verbeterd. Van de patiënten van wie de neurologische symptomen gelijk gebleven waren of toegenomen waren, was slechts 33% subjectief verbeterd. Er bestond een statistische correlatie tussen de neurologische toestand bij ontslag en de subjectieve toestand bij ontslag.

13. TOn/Z

Tabel 28

Verdeling van de patiënten naar de subjectieve toestand bij ontslag (TOn) en naar de zinvolheid van de periode na operatie (Z).

		Z		Totaal
		Zinvol	Niet zinvol	
TOn	Beter	27	22	49
	Gelijk	3	7	10
	Slechter	0	6	6
				65

Van de 49 patiënten die zelf hun toestand als „beter na operatie” kwalificeerden, heeft, volgens de naaststaanden, 55% nog een zinvol leven gehad na de behandeling. Geen van de 6 patiënten die subjectief na de operatie verslechterd waren, had nog een zinvolle periode na de behandeling. Dit verschil is statistisch significant.

14. LiOn/TOn

De lichamelijke toestand bij ontslag, gekwalificeerd door de naaststaanden, hing samen met de mening van de patiënt zelf omtrent zijn toestand ten tijde van het ontslag.

Tabel 29

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en de subjectieve toestand bij ontslag (TOn).

		LiOn			Totaal
		Goed	Matig	Slecht	
TOn	Beter	26	15	10	51
	Gelijk	2	3	5	10
	Slechter	1	0	5	6
					67

Van de 51 patiënten die meenden bij ontslag in een betere toestand te verkeren dan voor operatie, was 51% eveneens naar de mening van de naaststaanden in goede toestand. 29% was in matige toestand en 20% in slechte toestand. Van de 16 patiënten die subjectief gelijk gebleven waren of slechter waren geworden, verkeerde 19% volgens de naaststaanden in goede toestand, 20% in matige en 61% in slechte toestand.

15. LiOn/NOn

De lichamelijke toestand bij ontslag naar de mening van de naaststaanden was eveneens statistisch gecorreleerd met de neurologische toestand bij ontslag in vergelijking met die voor de operatie, gekwalificeerd door de behandelend geneesheer.

Van de 46 patiënten van wie de neurologische verschijnselen waren afgenomen, verkeerde 54% naar de mening van de naaststaanden lichamelijk in goede toestand, 20% in matige en 26% in slechte toestand. Van de 18 patiënten van wie de neurologische verschijnselen waren gelijk gebleven of waren toegenomen, was 22% naar de mening van de naaststaanden lichamelijk in goede toestand, 44% in matige en 34% in slechte toestand.

Tabel 30

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en de neurologische bevindingen bij ontslag (NO_n).

		LiOn			Totaal
		Goed	Matig	Slecht	
NO _n	Afgenomen	25	9	12	46
	Gelijk gebleven	3	7	5	15
	Toegenomen	1	1	1	3
					64

16. LiOn/K

De patiënten van wie de lichamelijke toestand ten tijde van het ontslag naar de mening van de naaststaanden slecht was, hadden gedurende de bestraling significant frequenter klachten dan de overige bestraalde patiënten.

Tabel 31

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en naar de klachten tijdens de bestraling (K).

		K		Totaal
		Klachten	Geen klachten	
LiOn	Goed	11	13	24
	Matig	8	10	18
	Slecht	10	3	13
				55

Van de 13 patiënten die lichamelijk bij ontslag in slechte toestand verkeerden, had 77% klachten tijdens de bestraling. Bij de overige groepen was dit 45%.

17. LiOn/Z

Er bestond een correlatie tussen de mening van de naaststaanden omtrent de lichamelijke toestand bij ontslag en het feit of de periode

Tabel 32

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en naar de zinvolheid van de periode na de behandeling (Z).

		LiOn		
		Goed	Matig/Slecht	
Z	Zinvol	23	9	
	Niet zinvol	7	28	
	Totaal	30	37	67

na de behandeling al dan niet als zinvol werd gekwalificeerd. Van 30 patiënten werd bij ontslag de lichamelijke toestand als goed gekwalificeerd, terwijl de periode na de therapie zinvol genoemd werd in 76% van de gevallen.

37 patiënten waren matig of slecht bij ontslag. Hiervan heeft 24% na de behandeling nog een zinvolle tijd gehad volgens de naaststaanden.

18. LiOn/I

Tabel 33

Verdeling van de patiënten naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn) en naar de interesse ten opzichte van de omgeving (I).

		I		Totaal
		Interesse	Geen interesse	
LiOn	Goed	30	1	31
	Matig/Slecht	25	15	40
				71

Er bleek een statistische samenhang te bestaan tussen de lichamelijke toestand ten tijde van het ontslag en het feit of de patiënt al dan niet belangstelling in zijn/haar omgeving had getoond. Van de 31 patiënten van wie de lichamelijke toestand bij ontslag goed was, vertoonde 97% nog interesse in de omgeving of had nog contact met de naaststaanden. Van de 40 patiënten van wie de lichamelijke toestand bij ontslag matig of slecht was, toonde 63% nog interesse in de omgeving.

19. *NOn/TBes*

Tabel 34

Verdeling van de bestraalde patiënten naar de neurologische bevindingen bij ontslag (NOn) en naar de toestand na de bestraling (TBes).

		TBes			Totaal
		Toestand na bestraling in vergelijking met daarvoor			
		Beter	Gelijk	Slechter	
NOn	Afgenomen	9	16	12	37
	Gelijk gebleven	4	0	9	13
	Toegenomen	0	1	1	2
					52

Van de 37 patiënten bij wie ten tijde van het ontslag de neurologische symptomen waren afgenomen, was bij 44% na bestralen de toestand gelijk gebleven en bij 32% slechter geworden. Van de 15 patiënten van wie de neurologische symptomen waren gelijk gebleven of toegenomen, was 6% na de bestraling gelijk gebleven en 67% slechter geworden. Dit verschil is significant.

20. *Z/I*

Het is evident dat de vraag of de periode na de behandeling zinvol is geweest, samenhangt met het feit of de patiënt al dan niet geïnteresseerd is geweest in zijn/haar omgeving en meer specifiek of er nog contact mogelijk is geweest met anderen.

De relatie tussen „zinvolheid” en „interesse in de omgeving” kon bij statistisch onderzoek worden bevestigd.

Tabel 35

Verdeling van de patiënten naar zinvolheid van de behandeling (Z) en interesse in de omgeving (I).

		Z		Totaal	
		Zinvol	Niet zinvol		
I	Interesse	30	22	52	
	Geen interesse	2	14	16	
					68

Van de 52 patiënten die nog interesse in hun omgeving gehad hebben, heeft 58% – naar de mening van de naaststaanden – nog een zinvol leven gehad na de behandeling.

Van de 16 patiënten die geen interesse meer in hun omgeving toonden en die geen contact meer hadden met de naaststaanden, zou dit bij 13% desondanks nog het geval zijn geweest. De motieven die ten aanzien van deze patiënten ertoe geleid hebben dat de naaststaanden toch nog meenden dat er van zinvol leven sprake was, hebben wij niet geanalyseerd.

21. PsOn/TOn

Tabel 36

Verdeling van de patiënten naar de subjectieve toestand bij ontslag (TOn) en naar de psychische toestand bij ontslag (PsOn).

		PsOn			Totaal
		Goed	Matig	Slecht	
TOn	Beter	32	11	8	51
	Gelijk	4	1	5	10
	Slechter	1	1	4	6
					67

Van de 51 patiënten die bij ontslag meenden dat zij in een betere toestand waren dan voor de operatie, verkeerde 63% naar de mening van de naaststaanden in goede psychische toestand.

Van de 16 patiënten die vonden dat zij gelijk gebleven waren of slechter waren geworden, was dit 31%.

Er bestond een statistische samenhang tussen de mening van de patiënt omtrent zijn toestand en de mening van de naaststaanden omtrent de psychische zowel als de lichamelijke toestand van de patiënt.

22. PsOn/NOn

Van de 47 patiënten van wie ten tijde van het ontslag naar de mening van de behandelend geneesheer de neurologische verschijnselen waren

Tabel 37

Verdeling van de patiënten naar de neurologische bevindingen bij ontslag (NOn) en naar de psychische toestand bij ontslag (PsOn).

		PsOn			Totaal
		Goed	Matig	Slecht	
NOn	Afgenomen	31	9	7	47
	Gelijk gebleven	5	4	6	15
	Toegenomen	1	0	2	3
					65

afgenomen, verkeerden volgens de naaststaanden ten tijde van het ontslag 31 in goede psychische toestand (66%).

Van de 18 patiënten van wie naar de mening van de behandelend geneesheer ten tijde van het ontslag de neurologische verschijnselen waren gelijk gebleven of toegenomen, bedroeg dit percentage 33.

Dit verschil is statistisch significant.

Er bestond een correlatie tussen de mening van de behandelend geneesheer betreffende de neurologische toestand bij ontslag en de mening van de naaststaanden omtrent de lichamelijke zowel als de psychische toestand ten tijde van het ontslag.

23. PsOn/Z

Tabel 38

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand bij ontslag (PsOn) en naar de zinvolheid van de periode na de behandeling (Z).

		Z		Totaal	
		Zinvol	Niet zinvol		
PsOn	Goed	25	14	39	
	Matig	6	7	13	
	Slecht	1	14	15	
					67

Van de 15 patiënten die bij ontslag psychisch in slechte toestand verkeerden, had slechts 1 patiënt volgens de naaststaanden nog een zinvolle periode na de behandeling.

Van de 39 patiënten die psychisch ten tijde van het ontslag als goed waren geëvalueerd, hadden er 25 (64%) nog een zinvolle periode. Bovengenoemde verschillen zijn statistisch significant.

24. PsOn/I

Tabel 39

Verdeling van de patiënten naar de psychische toestand bij ontslag (PsOn) en naar de interesse in de omgeving (I).

		I		Totaal
		Interesse	Geen interesse	
PsOn	Goed	40	1	41
	Matig/Slecht	15	15	30
				71

98% van de patiënten die bij ontslag in goede toestand verkeerden, toonde nog interesse in de omgeving.

Van de 30 patiënten die psychisch bij ontslag als matig/slecht werden geëvalueerd, was dit percentage 50.

Dit verschil is statistisch significant.

HOOFDSTUK IX

Overlevingsduur en afhankelijkheid

§ 1. Gegevens uit de literatuur

De gegevens uit de literatuur betreffende de overlevingsduur met betrekking tot de chirurgische therapie kwamen reeds ter sprake in hoofdstuk V, § 1.

Bij de bestudering van de literatuur omtrent de bestraling in samenhang met de overlevingsduur vallen twee feiten op:

1. de literatuur, handelend over de bestralingstherapie van de maligne gliomen, omvat een tijdsbestek van enkele decennia, waardoor de voordelen van de moderne bestralingstechniek slechts in de meer recente artikelen tot uitdrukking komen;
2. wanneer het gaat om het resultaat van de bestralingstherapie op de overlevingsduur is er duidelijk sprake van een zekere selectie. De series bevatten geen patiënten die te slecht zijn om bestraald te worden. In de groep bestraalde patiënten worden alleen degenen opgenomen die een overlevingsduur hebben die ten minste gelijk is aan de duur van de bestraling.

Ook onze patiëntengroep vormt hierop in het algemeen geen uitzondering. Een patiënt in de groep bestraalde patiënten overleed voordat de bestralingskuur volledig achter de rug was.

TAVERAS e.a. (1962) (353) vergeleken retrospectief de overlevingsduur van nabestraalde patiënten en patiënten die alleen chirurgisch behandeld waren in de periode 1943-1955. De stralingsdosis varieer-

de van 2500-5500 r; de bestralingsduur wisselde, evenals de veldgrootte.

Onder de patiënten die uitsluitend een biopsie ondergingen, was de gemiddelde overlevingsduur 1½ maand. Geen van de patiënten had een overlevingsduur langer dan 6 maanden.

De patiënten bij wie een biopsie werd genomen en die vervolgens werden nabestraald, hadden een gemiddelde overlevingsduur van 6 maanden.

Patiënten bij wie een partiële resectie (hoofdstuk V, § 1) werd verricht, hadden een gemiddelde overlevingsduur van 1½ maand. Werd de behandeling gevolgd door bestraling, dan was de gemiddelde overlevingsduur 9 maanden. 90% van de patiënten, ook die van de bestraalde groep, was na 18 maanden overleden.

Een vergelijking tussen de groep patiënten bij wie een biopsie werd genomen, gevolgd door bestraling, en de groep die een uitgebreide resectie onderging, gevolgd door bestraling, viel uit in het voordeel van de laatste groep.

Ook de bestralingsdosis bleek van belang. De patiënten die 2000 r of minder kregen, vormden een ongunstiger groep dan de patiënten die met een hogere dosis behandeld werden.

FRANKEL en GERMAN (1958) (124) vergeleken eveneens een groep patiënten die wel en een groep patiënten die niet nabestraald waren. De bestraalde groep was behandeld met een dosis van 2700 tot 5900 r. De patiënten die binnen 60 dagen na operatie waren overleden, werden niet in het onderzoek opgenomen.

De gemiddelde overlevingsduur van de patiëntengroep die alleen chirurgisch was behandeld, was 5 maanden, terwijl de groep die tevens nabestraald werd, een gemiddelde overlevingsduur van 8 maanden had.

JELSMA en BUCY (1967) (189) stelden een analoog onderzoek in bij patiëntengroepen die een uitgebreide resectie ondergingen en die daarna al dan niet nabestraald werden. De gemiddelde overlevingsduur van de groep die uitsluitend chirurgisch behandeld werd, was 6 maanden. De groep die tevens werd bestraald, had een overlevingsduur van 10½ maand. Na 18 maanden was het percentage overlevenden in wel en niet bestraalde patiëntengroepen gelijk.

ROTH en ELVIDGE (1960) (291) vermeldden een gemiddelde overlevingsduur van 5 maanden bij de patiënten die alleen chirurgisch behandeld werden en van 9 maanden bij de patiënten die ook nog nabestraald waren.

BOUCHARD (1966) (59) vermeldde dat de 1-jaarsoverleving van de bestraalde patiënten met een maligne glioom 39% was, de 3-jaarsoverleving 11,2% en de 5-jaarsoverleving 7,2%. De toegediende dosis was hoger dan in de vorengenoemde onderzoeken, namelijk 5000-6000 r in 50 dagen. Ook hier moet rekening gehouden worden met het feit dat de patiënten ten minste een overlevingsduur van 2 maanden moesten hebben om een volledige bestralingsduur te ondergaan, zodat duidelijk van selectie gesproken kan worden.

§ 2. De invloed van bestraling en dexamethason op de overlevingsduur van onze eigen patiënten

56 patiënten werden nabestraald, 19 patiënten werden niet nabestraald.

Verdelen we de bestraalde en de niet bestraalde patiënten in groepen, waarvan de overlevingsduur enerzijds kleiner is dan respectievelijk 3, 5, 6, 9 en 12 maanden en anderzijds groter/of gelijk, dan krijgen we de volgende aantallen:

Tabel 40

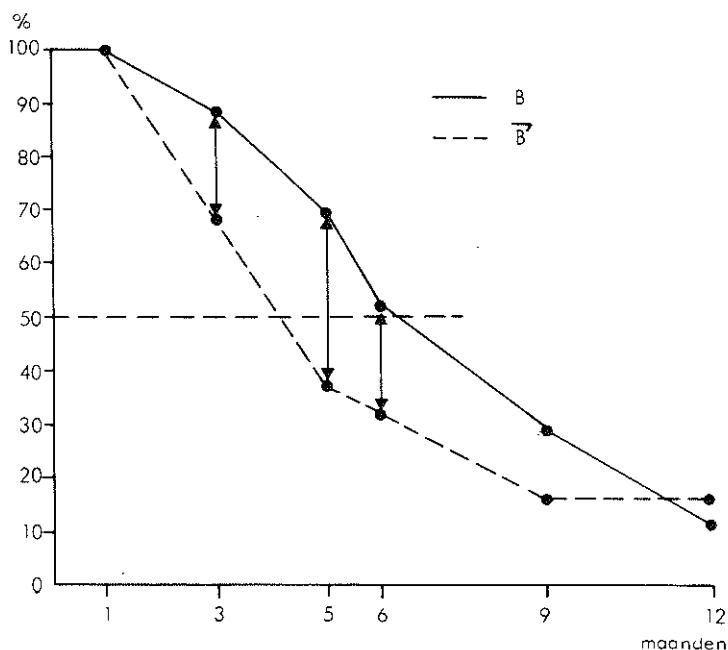
Verdeling van de patiënten naar bestraling en naar overlevingsduur in maanden.

Overlevingsduur in maanden	Bestraald (B)	Niet bestraald (\bar{B})
< 3	6	6
\geq 3	50	13
< 5	17	12
\geq 5	39	7
< 6	27	13
\geq 6	29	6
< 9	40	16
\geq 9	16	3
< 12	50	16
\geq 12	6	3

Na 3 maanden was 89% van de bestraalde patiënten nog in leven; 68% van de niet bestraalden leefde toen nog.

Na 5 maanden was 70% van de bestraalden en 37% van de niet bestraalde patiënten nog in leven. Deze percentages waren na 6 maanden 52 en 32. Bovengenoemde verschillen zijn significant.

Na 9 maanden was 29% van de bestraalde patiënten nog in leven en 16% van de niet bestraalde patiënten. Na 12 maanden waren deze percentages respectievelijk 11 en 16. De verschillen na 9 en 12 maanden waren niet significant.



Figuur 19. Cumulatieve overlevingsduur (\geq) van de patiënten in maanden, onderverdeeld in bestraalde patiënten (B): N = 56, en niet bestraalde patiënten (B̄): N = 19.

De patiënten kunnen ook verdeeld worden in 2 groepen, afhankelijk van het feit of ze al dan niet dexamethason kregen toegediend.

Het dexamethason werd niet ad random gegeven, omdat wij op grond van mededelingen uit de literatuur en aan de hand van eigen ervaring meenden dat het niet verantwoord was, dexamethason te onthouden aan patiënten ten aanzien van wie wij het ernstige vermoeden koesterden dat zij hersenoedeem hadden.

Aangenomen kan worden dat de patiënten die dexamethason kregen, in slechtere toestand verkeerden dan de patiënten die het niet kregen toegediend. Er was dus sprake van selectie.

Verdelen we, analoog aan de verdeling van de bestraalde patiënten, degenen die dexamethason kregen en de patiënten die geen dexamethason kregen weer in groepen, waarvan de overlevingsduur enerzijds kleiner dan en anderzijds groter dan of gelijk aan respectievelijk 3, 5, 6, 9 en 12 maanden was, dan krijgen we de volgende aantallen:

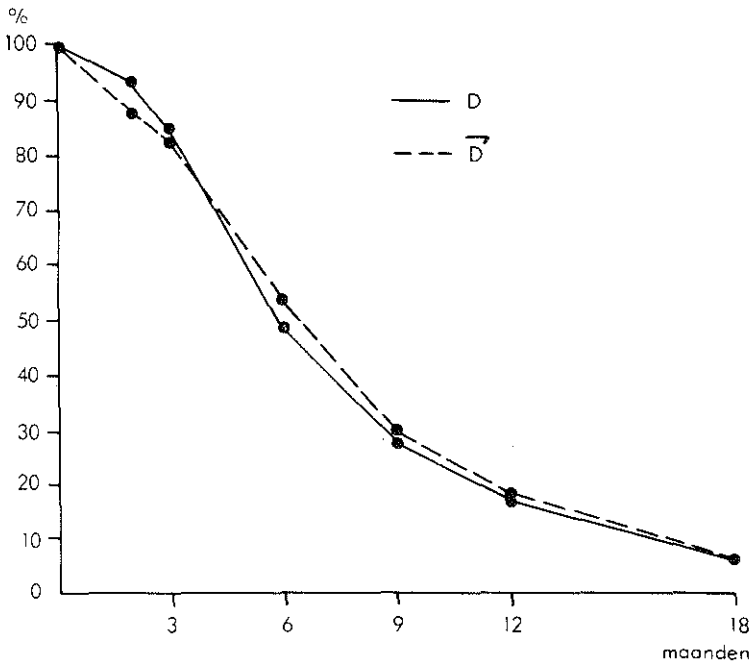
Tabel 41

Verdeling van de patiënten naar toediening van dexamethason en naar overlevingsduur in maanden.

Overlevingsduur in maanden	Dexamethason (D)	Geen dexamethason (\bar{D})
< 3	9	3
\geq 3	49	14
< 5	23	6
\geq 5	35	11
< 6	32	8
\geq 6	26	9
< 9	44	12
\geq 9	14	5
< 12	52	14
\geq 12	6	3

Uit het statistisch onderzoek bleek nu dat onder de wel en onder de niet met dexamethason behandelde groepen geen verschil in overlevingsduur bestond.

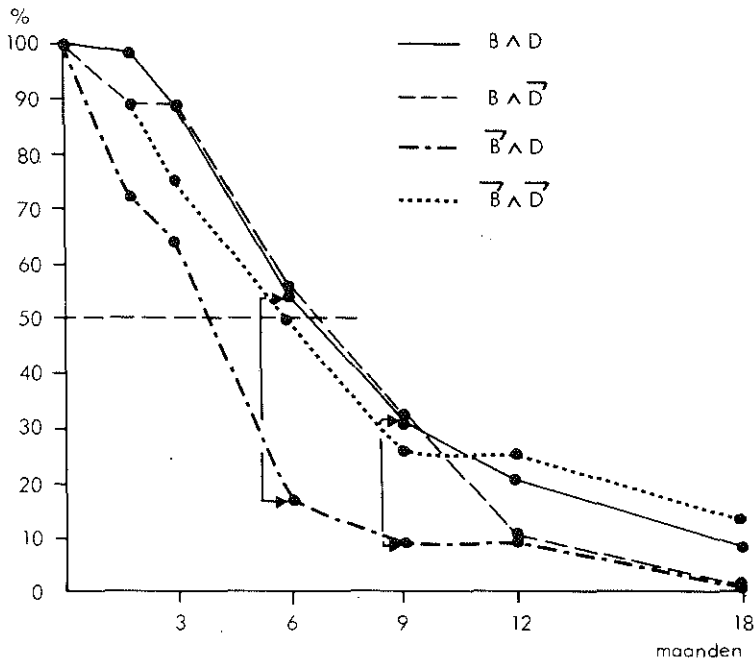
De curven van de cumulatieve overlevingsduur van de wel en van de niet met dexamethason behandelde patiënten verliepen nagenoeg gelijk, en zijn dus identiek aan de overlevingscurve van de totale groep van 75 patiënten.



Figuur 20. Cumulatieve overlevingsduur in maanden (\geq), onderverdeeld in patiënten die wel dexamethason kregen (D) en patiënten die geen dexamethason kregen (\bar{D}).

Door combinatie van al dan niet bestraalden (B en \bar{B}) en patiëntengroepen die wel respectievelijk geen dexamethason kregen (D en \bar{D}), verkrijgen we in relatie met de overlevingsduur 4 groepen patiënten:

$$\begin{aligned}
 B \wedge D \quad N &= 47 \\
 B \wedge \bar{D} \quad N &= 9 \\
 \bar{B} \wedge D \quad N &= 11 \\
 \bar{B} \wedge \bar{D} \quad N &= 8
 \end{aligned}$$



Figuur 21. Cumulatieve overlevingscurve (\geq) van de patiënten ($N = 75$), onderverdeeld in:

$B \cap D$ $N = 47$
 $B \cap \bar{D}$ $N = 9$
 $\bar{B} \cap D$ $N = 11$
 $\bar{B} \cap \bar{D}$ $N = 8$

Na 3 maanden is van groep $B \cap D$ nog 89% in leven.

Na 3 maanden is van groep $B \cap \bar{D}$ nog 89% in leven.

Na 3 maanden is van groep $\bar{B} \cap D$ nog 64% in leven.

Na 3 maanden is van groep $\bar{B} \cap \bar{D}$ nog 75% in leven.

Na 6 maanden is van groep $B \cap D$ nog 54% in leven.

Na 6 maanden is van groep $B \cap \bar{D}$ nog 56% in leven.

Na 6 maanden is van groep $\bar{B} \cap D$ nog 17% in leven.

Na 6 maanden is van groep $\bar{B} \cap \bar{D}$ nog 50% in leven.

Na 9 maanden is van groep $B \cap D$ nog 31% in leven.

Na 9 maanden is van groep $B \cap \bar{D}$ nog 33% in leven.

Na 9 maanden is van groep $\bar{B} \cap D$ nog 9% in leven.

Na 9 maanden is van groep $\bar{B} \cap \bar{D}$ nog 25% in leven.

Na 12 maanden is van groep $B \wedge D$ nog 20% in leven.
Na 12 maanden is van groep $B \wedge \bar{D}$ nog 10% in leven.
Na 12 maanden is van groep $\bar{B} \wedge D$ nog 9% in leven.
Na 12 maanden is van groep $\bar{B} \wedge \bar{D}$ nog 25% in leven.

Na 18 maanden is van groep $B \wedge D$ nog 8% in leven.
Na 18 maanden is van groep $B \wedge \bar{D}$ niemand in leven.
Na 18 maanden is van groep $\bar{B} \wedge D$ niemand in leven.
Na 18 maanden is van groep $\bar{B} \wedge \bar{D}$ nog 12% in leven.

Statistisch significante verschillen in overlevingsduur konden voor een overleving van 6 respectievelijk 9 maanden worden aangetoond tussen de groepen $B \wedge D$ en $\bar{B} \wedge D$.

Uit de curven blijkt dus dat de groep $\bar{B} \wedge D$ voor een overleving van 6 respectievelijk 9 maanden een ongunstiger kans heeft dan de groep $B \wedge D$ en ook dan alle andere patiënten. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met het feit dat er waarschijnlijk een artefact ten gevolge van de selectie is opgetreden.

In de patiëntengroepen $B \wedge D$ hebben enige patiënten (37) dexamethason toegediend gekregen gedurende de gehele bestraling. De gedachte hierbij was dat dexamethason een preventieve werking zou hebben op het ontstaan van hersenoedeem tijdens de bestraling. Tevens bestond de hoop dat er bij de aldus behandelde groep patiënten een langere overlevingsduur zou ontstaan. Het bleek evenwel dat er tussen de patiënten die dexamethason kregen gedurende de bestraling en de overige bestraalde patiënten geen essentiële verschillen bestonden in overlevingsduur.

De bovengenoemde patiëntgroepen werden eveneens onderling vergeleken met betrekking tot leeftijd, onderzoekskenmerken, operatietechniek en geslacht. Wat deze gegevens betreft bleken er in de vier patiëntengroepen geen statistische verschillen te bestaan.

Wel is uit het statistisch onderzoek duidelijk geworden dat er zowel wat betreft de overlevingsduur als wat betreft de afhankelijkheid een significant verschil bestond tussen de patiënten bij wie een proefexcisie was gedaan en die vervolgens waren nabestraald, en de patiënten

bij wie een interne decompressie was gemaakt en die daarna werden nabestraald.

Uit het naonderzoek kwam tevens naar voren, dat 53% van de bestraalde patiënten bepaalde klachten heeft gehad gedurende de bestraling. Deze klachten waren hoofdpijn, misselijkheid en algemene malaise. Een nog groter percentage had last van haaruitval. Dit laatste euvel werd door veel patiënten als uitermate storend ondervonden. Hierbij dient uiteraard te worden aangetekend dat de klachten tijdens de bestraling niet noodzakelijk door de bestraling werden veroorzaakt.

§ 3. De invloed van de aard van de operatie, al of niet gecombineerd met bestraling, op de overlevingsduur

Het onderzoek naar het resultaat van de bestraling bij patiënten die een proefexcisie ondergingen en bij de patiënten bij wie een interne decompressie werd gemaakt, is nuttig gebleken.

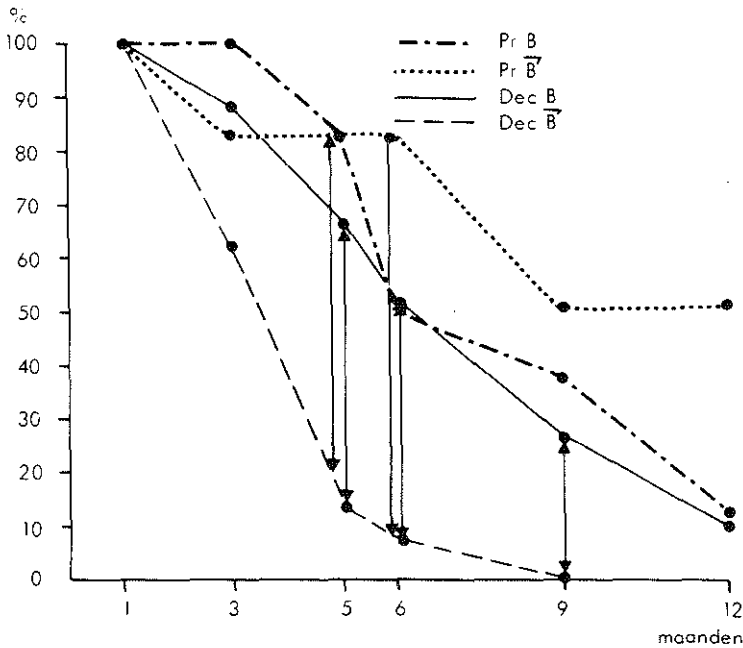
14 patiënten ondergingen een proefexcisie, 8 van hen werden bestraald. Bij 61 patiënten werd een interne decompressie gemaakt; 48 van hen werden bestraald.

Tabel 42

Verdeling van de patiënten naar aard van de operatie (Pr en Dec), wel respectievelijk geen bestraling (B en \bar{B}), en naar overlevingsduur (6 maanden).

	Pr		Dec	
	B	\bar{B}	B	\bar{B}
$0 < 6$	4	1	23	12
$0 \geq 6$	4	5	25	1
Totaal	8	6	48	13

52% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die tevens bestraald werden, leefde 6 maanden of langer. Van de patiënten die een interne decompressie ondergingen, doch niet bestraald werden, was dit 8%. Dit verschil is statistisch significant. De patiënten die een proefexcisie ondergingen en die vervolgens bestraald werden, verschilden wat betreft de overlevingsduur niet statistisch significant met de patiënten die een proefexcisie ondergingen en die niet werden bestraald.



Figuur 22. Cumulatieve overlevingsduur (\geq) van de patiënten die een interne decompressie (Dec) respectievelijk een proefexcisie (Pr) ondergingen, onderverdeeld in wel bestraald (B) (N = 48) en niet bestraald (\bar{B}) (N = 13).

De periode tussen ontslag en overlijden was eveneens bij de patiënten bij wie een interne decompressie werd gemaakt en die vervolgens werden nabestraald, significant groter dan bij de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die niet werden nabestraald.

Tabel 43

Verdeling van de patiënten die een interne decompressie ondergingen, naar wel bestraald (B) en niet bestraald (\bar{B}) en naar OnO in dagen.

	Dec		
	B	\bar{B}	
OnO < 154	20	12	
OnO \geq 154	28	1	
Totaal	48	13	61

Ook wat betreft de kenmerken afhankelijkheid na de behandeling en interesse in de omgeving bestonden er onder de patiënten die een interne decompressie hadden ondergaan, statistische verschillen tussen de wel en niet bestraalden. Hierop komen we terug in § 7.

§ 4. Samenhang tussen de overige kenmerken en de overlevingsduur

Er bestond een statistische correlatie tussen de overlevingsduur (O) en de mening van de naaststaanden met betrekking tot:

1. de lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor (LiOp);
2. de psychische toestand na operatie in vergelijking met daarvoor (PsOp);
3. de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn);
4. de psychische toestand bij ontslag (PsOn).

Ook bestond er een samenhang met:

5. de subjectieve toestand volgens de patiënt ten tijde van het ontslag (TOn);
6. de neurologische toestand bij ontslag, vergeleken met voor de operatie (NOn);
7. het tijdsverloop tussen operatie en ontslag (OpOn).

1. *LiOp/O*

Tabel 44

Verdeling van de patiënten naar, overlevingsduur (6 maanden) en naar de lichamelijke toestand na operatie (LiOp).

		Overlevingsduur in maanden		Totaal	
		< 6	≥ 6		
LiOp	Lichamelijke toestand na operatie in vergelijking met daarvoor	Beter	17	28	45
		Gelijk	6	5	11
		Slechter	13	2	15
				71	

Na 6 maanden was 62% van de patiënten die na operatie naar de mening van de naaststaanden was verbeterd, nog in leven. Van de patiënten die gelijk gebleven waren, was dat 45% en van de patienten die na operatie slechter waren geworden, 13%. Deze verschillen zijn statistisch significant.

2. PsOp/O

Tabel 45

Verdeling van de patiënten naar overlevingsduur (6 maanden) en naar de psychische toestand na de operatie (PsOp).

			Overlevingsduur in maanden		Totaal
			< 6	≥ 6	
PsOp	Psychisch na operatie in vergelijking met daarvoor	Beter	16	25	41
		Gelijk	5	8	13
		Slechter	15	2	17
					71

Na 6 maanden was van de patiënten die psychisch na operatie verbeterd waren of die gelijk gebleven waren, 60% nog in leven. Van de patiënten die slechter waren geworden, was dit slechts 12%. Dit verschil is statistisch significant.

3. LiOn/O

Tabel 46

Verdeling van de patiënten naar overlevingsduur (6 maanden) en naar de lichamelijke toestand bij ontslag (LiOn).

			Overlevingsduur in maanden		Totaal
			< 6	≥ 6	
LiOn	Lichamelijke toestand bij ontslag	Slecht	17	3	20
		Matig	11	9	20
		Goed	8	23	31
					71

Van de 31 patiënten die bij ontslag lichamelijk in goede conditie waren, leefde 74% 6 maanden of langer. Van de 20 patiënten die in slechte toestand verkeerden, was dit slechts 15%. Dit verschil is statistisch significant.

4. PsOn/O

Tabel 47

Verdeling van de patiënten naar overlevingsduur (6 maanden) en naar psychische toestand bij ontslag (PsOn).

		Overlevingsduur in maanden		Totaal	
		< 6	≥ 6		
PsOn	Psychische toestand	Goed	13	28	41
	bij ontslag	Matig	8	5	13
		Slecht	15	2	17
				71	

Van de 41 patiënten die bij ontslag psychisch in goede conditie waren, leefde 68% 6 maanden of langer. Van de 17 patiënten die in slechte toestand verkeerden, was dit slechts 12%. 38% van de 13 patiënten die in matige toestand verkeerden, leefde 6 maanden of langer. Deze verschillen zijn statistisch significant.

5. TOn/O

Tabel 48

Verdeling van de patiënten naar overlevingsduur (6 maanden) en naar de subjectieve toestand bij ontslag (TOn).

		Overlevingsduur in maanden		Totaal	
		< 6	≥ 6		
TOn	Toestand bij ontslag in vergelijking met voor operatie (naar de mening van de patiënt zelf)	Beter	23	30	53
		Gelijk	8	2	10
		Slechter	6	0	6
				69	

57% van de 53 patiënten die naar hun mening bij ontslag in betere toestand verkeerden dan voor operatie, had een overlevingsduur gelijk aan 6 of groter dan 6 maanden. 20% van de 10 patiënten die gelijk gebleven waren, had een overlevingsduur van 6 maanden of langer en geen enkele patiënt die bij ontslag, volgens eigen mening, in een slechtere toestand verkeerde dan daarvoor overleefde 6 maanden.

6. *NO_n/O*

Tabel 49

Verdeling van de patiënten naar overlevingsduur (6 maanden) en naar neurologische bevindingen ten tijde van het ontslag (NO_n).

		Overlevingsduur in maanden		Totaal	
		< 6	≥ 6		
NO _n	Neurologische afwijkingen	Afgenomen	21	28	49
	bij ontslag in vergelijking met de toestand bij opname	Gelijk gebleven	12	3	15
		Toegenomen	3	0	3
				67	

57% van de 49 patiënten met afgenomen neurologische afwijkingen had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan 6 maanden. 20% van de 15 patiënten met gelijk gebleven neurologische afwijkingen had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan 6 maanden. Van de 3 patiënten bij wie de neurologische afwijkingen waren toegenomen, overleefde niemand 6 maanden.

Uit het bovenstaande valt af te leiden dat aan de mening van de naaststaanden omtrent het resultaat van de operatie en de lichamelijke en geestelijke toestand bij ontslag, evenals aan de mening van de patiënt zelf omtrent zijn toestand bij ontslag, benevens aan de neurologische toestand bij ontslag, een prognostische waarde kan worden toegekend met betrekking tot de overlevingsduur.

Het is uiteraard niet zo erg verwonderlijk dat een relatief gunstige toestand van de patient bij ontslag samenhangt met een langere overlevingsduur. Niettemin kan het van nut zijn bovengenoemde gegevens bij een verdere beleidsbeslissing niet geheel uit het oog te verliezen.

§ 5. Samenhang tussen opnameduur na operatie en overlevingsduur

Een minder subjectief gegeven is het tijdsverloop tussen operatie en ontslag (OpOn).

OpOn/O

De tijdsduur tussen operatie en ontslag hangt met verscheidene factoren samen. Grosso modo is de klinische toestand, en daarmee samenhangend de mate van afhankelijkheid, bepalend voor het moment waarop de patiënt uit de kliniek kan worden ontslagen. Daarnaast spelen echter ook andere factoren een rol, zoals de huiselijke omstandigheden, voor patiënten die nabestraald moeten worden de afstand tussen huis en bestralingsinstituut, voor patiënten die overgeplaatst moeten worden naar een verpleegtehuis de wachttijden voor opname aldaar, enzovoort.

Beperken we ons tot de duur van de periode tussen operatie en ontslag en bekommeren we ons niet om de reden van een eventueel lange opnameduur na operatie, dan blijkt toch dat deze opnameduur statistisch samenhangt met de overlevingsduur.

Verdelen we de patiënten in 4 groepen:

1. overlevingsduur < 6 maanden OpOn ≤ 18 dagen;
2. overlevingsduur < 6 maanden OpOn > 18 dagen;
3. overlevingsduur ≥ 6 maanden OpOn ≤ 18 dagen;
4. overlevingsduur ≥ 6 maanden OpOn > 18 dagen,

dan krijgen we de volgende aantallen.

Tabel 50

Verdeling van de patiënten naar de opnameduur tussen operatie en ontslag (OpOn) in dagen en de overlevingsduur (6 maanden).

		OpOn		
		≤ 18	> 18	
Overlevingsduur	< 6 maanden	15	25	
	≥ 6 maanden	22	13	
Totaal		37	38	75

Statistische bewerking leverde als resultaat dat van het aantal patiënten (37) dat 18 dagen of korter opgenomen was geweest, 60% langer dan 6 maanden heeft geleefd na operatie. Dit percentage is significant groter dan dat van de groep patiënten die langer dan 18 dagen zijn opgenomen geweest. Van deze groep van 38 patiënten leefde namelijk 34% langer dan 6 maanden.

Naarmate de opnametijd na operatie toenam, nam ook de kans toe dat de desbetreffende patiënt behoorde tot de groep met een korte overlevingsduur. Mogelijk is deze samenhang van prognostisch nut.

§ 6. De invloed van de bestraling en/of dexamethason op de afhankelijkheid

De complexiteit van het begrip kwaliteit van het bestaan staat een eenvoudige statistische vergelijking van de verschillende patiënten met betrekking tot dit begrip niet toe. Wel kan men de groepen onderling vergelijken wanneer men het begrip afhankelijkheid hanteert.

Aan de hand van de mate van afhankelijkheid kan men een grove indeling maken die enigszins een indruk geeft over de kwaliteit van het bestaan. Andere criteria, die overigens een niet minder grof onderscheid met betrekking tot de kwaliteit van het bestaan maken, zijn bijvoorbeeld het al of niet voorkomen van pijnklachten na de therapie, de vraag of de patiënt al dan niet contact met de naaststaanden heeft gehad en of hij/zij al dan niet interesse in de omgeving had en de vraag of de naaststaanden de periode na de behandeling wel of niet als zinvol kwalificeerden.

De afhankelijkheid kan verdeeld worden in 3 categorieën:

afhankelijkheid 1: er is na de behandeling een periode van onafhankelijkheid geweest;

afhankelijkheid 2: er is na de behandeling geen periode van onafhankelijkheid geweest, wel echter van gedeeltelijke afhankelijkheid;

afhankelijkheid 3: de patiënt is gedurende de gehele periode na de behandeling geheel afhankelijk geweest.

Een analoge indeling kan worden gemaakt met betrekking tot het begrip bedlegerigheid.

De begrippen afhankelijk, gedeeltelijk afhankelijk en geheel afhankelijk en de begrippen niet bedlegerig, gedeeltelijk bedlegerig en geheel bedlegerig spreken voor zichzelf en kwamen reeds ter sprake in hoofdstuk VIII, Naonderzoek.

49% van de patiënten behoorde tot de afhankelijkheids categorie 1, 17% tot de afhankelijkheids categorie 2 en 33% tot de afhankelijkheids categorie 3.

De bedlegerigheid wordt niet nader vermeld, omdat de analyse van dit begrip liet zien dat de resultaten geheel analoog waren aan die van de afhankelijkheid.

Onderstaande tabel geeft de aantallen patiënten, onderverdeeld naar afhankelijkheids categorie in samenhang met de aard van de therapie.

Tabel 51

Verdeling van de patiënten naar afhankelijkheid (Afh.), naar bestraling (B) en naar dexamethason (D).

	Afh. 1	Afh. 2	Afh. 3	Totaal
B	29	11	16	56
\bar{B}	8	2	9	19
D	29	11	18	58
\bar{D}	8	2	7	17
$B \wedge D$	25	9	13	47
$B \wedge \bar{D}$	4	2	3	9
$\bar{B} \wedge D$	4	2	5	11
$\bar{B} \wedge \bar{D}$	4	0	4	8
				75

Analyse van deze groepen gaf geen significante verschillen te zien.

§ 7. De invloed van de aard van de operatie, al dan niet gecombineerd met bestraling, op de afhankelijkheid

De afhankelijkheid bleek, evenals de overlevingsduur, door de bestraling gunstig te worden beïnvloed bij patiënten die een interne decompressie hadden ondergaan.

Tabel 52

Verdeling van de patiënten naar aard van de operatie (Pr, Dec), wel bestraald (B) en niet bestraald (\bar{B}) en naar afhankelijkheidscategorie 1, 2 en 3.

	Pr		Dec	
	B	\bar{B}	B	\bar{B}
Afh. 1	2	5	27	3
Afh. 2	4	1	7	1
Afh. 3	2	0	14	9
Totaal	8	6	48	13

56% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die vervolgens werden bestraald, bleek te behoren tot de afhankelijkheidscategorie 1. 15% van de patiënten viel in de afhankelijkheids-categorie 2 en 29% in de afhankelijkheids-categorie 3.

Van de patiënten die uitsluitend een interne decompressie ondergingen, hoorde 23% tot de afhankelijkheids-categorie 1, 8% tot de categorie 2 en 69% tot categorie 3.

Statistisch onderzoek toonde aan dat bovengenoemde procentuele verschillen statistisch significant zijn.

De groep patiënten die een interne decompressie onderging en werd bestraald, had een grotere kans op een gunstige afhankelijkheids-categorie dan de groep die uitsluitend een interne decompressie onderging.

Onder de patiënten bij wie een proefexcisie werd genomen, werd een dergelijk statistisch verschil tussen wel en niet bestraalden niet gevonden.

§ 8. Samenhang tussen overige kenmerken en afhankelijkheid

Er bestond eveneens een statistische correlatie tussen het begrip afhankelijkheid en:

1. OpOn;
 2. LiOp;
 3. LiOn;
 4. PsOp;
 5. PsOn;
 6. TOn;
- en verder met:
7. armsensibiliteitsstoornissen (As);
 8. beensensibiliteitsstoornissen (Bs).

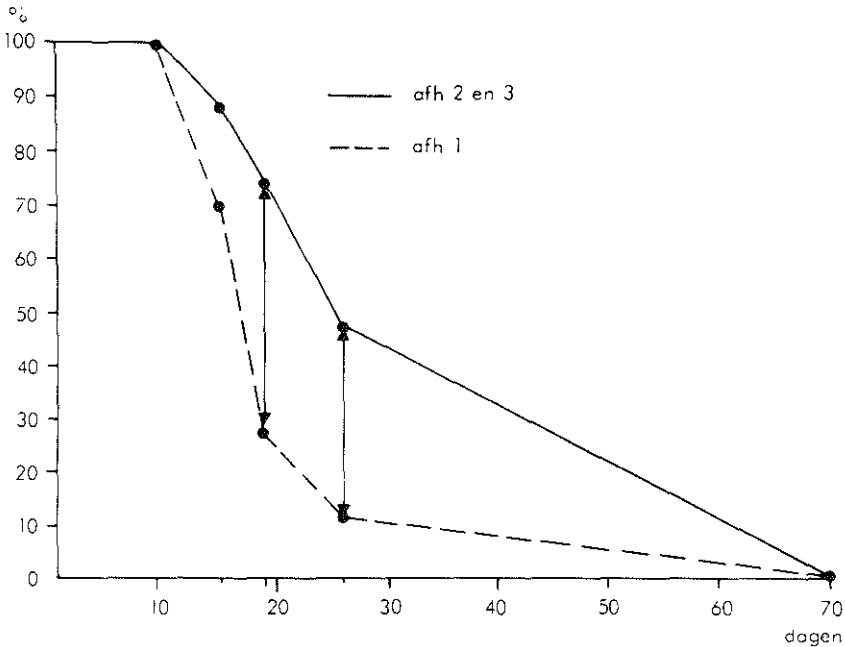
Tabel 53

Verdeling van de patiënten naar afhankelijkheidscategorie en de kenmerken: OpOn; LiOp; LiOn; PsOp; PsOn en TOn.

			Afh. 1	Afh. 2	Afh. 3	Totaal
1.	OpOn	< 18	27	3	7	37
		≥ 18	10	10	18	38
2.	LiOp	Beter	35	7	3	45
		Gelijk	2	3	6	11
		Slechter	0	2	13	15
3.	LiOn	Goed	31	0	0	31
		Matig	6	11	3	20
		Slecht	0	1	19	20
4.	PsOp	Beter	31	5	4	40
		Gelijk	6	3	5	14
		Slechter	0	4	13	17
5.	PsOn	Goed	34	4	3	41
		Matig	2	5	6	13
		Slecht	1	3	13	17
6.	TOn	Beter	30	11	12	53
		Gelijk	3	2	5	10
		Slechter	1	0	5	6

Ad 1, tabel 53. OpOn/Afh.

Tussen de groep patiënten met een afhankelijkheid 1 en die van de groep met een afhankelijkheid 2 respectievelijk 3 is er een verschil in opnameduur, gerekend tussen operatie en ontslag (OpOn).



Figuur 23. Cumulatieve verdeling (\geq) van de tijd tussen operatie en ontslag in dagen (OpOn), onderverdeeld in: afhankelijkheidscategorie 1 en afhankelijkheids categorie 2 en 3.

74% van de patiënten (28) die onder de afhankelijkheidscategorie 2 en 3 gerangschikt werden, had een opnameduur na operatie groter dan of gelijk aan 18 dagen. Bij de patiënten die in de afhankelijkheids categorie 1 vielen (10), was dit slechts 27%.

47% van de patiënten (18), behorende tot de afhankelijkheids categorieën 2 en 3, had een opnameduur na operatie groter dan of gelijk aan 26 dagen. Van de patiënten met een afhankelijkheid 1 was dit 11% (4).

Bovenstaande verschillen zijn statistisch significant.

Onder de patiënten die na operatie een kortere opnameduur hadden,

werd dus in een significant hoger percentage een gunstige afhankelijkheidscategorie gevonden.

Ad 2 en 3, tabel 53. LiOp en LiOn/Afh.

78% van de patiënten (45) die naar de mening van de naaststaanden na operatie lichamelijk verbeterd waren, hoorde onder de afhankelijkheidscategorie 1. Van de patiënten (15) die na operatie slechter geworden waren, behoorde niemand tot categorie 1.

Alle patiënten (31) die door de naaststaanden wat betreft de lichamelijke toestand bij ontslag als goed werden aangemerkt, hoorden tot de afhankelijkheidscategorie 1. Geen van de patiënten die als slecht werd aangemerkt, viel in de afhankelijkheidscategorie 1.

Deze verschillen zijn statistisch significant.

Ad 4 en 5, tabel 53. PsOp en PsOn/Afh.

78% van de patiënten die na operatie volgens de naaststaanden psychisch waren verbeterd (40), werden gerangschikt onder de afhankelijkheidscategorie 1. Geen enkele patiënt die na operatie psychisch slechter was geworden (17), kon gerangschikt worden onder deze afhankelijkheidscategorie.

Onder de patiënten die bij ontslag psychisch in goede toestand waren (41), viel 82% in categorie 1 en 7% in categorie 3. Onder de patiënten die bij ontslag psychisch in slechte toestand waren (17), viel 6% in categorie 1 en 76% in categorie 3.

Bovengenoemde verschillen zijn statistisch significant.

Ad 6, tabel 53. TOn/Afh.

Ook de toestand bij ontslag, zoals gekwalificeerd door de patiënt zelf, hing statistisch samen met de afhankelijkheid.

Van de 53 patiënten die zich bij ontslag beter voelden dan voor operatie, hoorde 57% tot de afhankelijkheidscategorie 1 en 23% tot afhankelijkheidscategorie 3. Van de 16 patiënten die gelijk gebleven of slechter geworden waren, hoorde respectievelijk 25% tot afhankelijkheidscategorie 1 en 62% tot afhankelijkheidscategorie 3.

Ad 7, § 8. As en Bs/Afh.

Tabel 54

Verdeling van de patiënten naar het voorkomen van sensibiliteitsstoornissen van arm (As) of been (Bs) bij opname en naar de afhankelijkheidstoestand na ontslag (Afh.).

	As	\overline{As}	Bs	\overline{Bs}	As V Bs	$\overline{As} \wedge \overline{Bs}$	
Afh. 1	9	28	8	29	9	28	
Afh. 2	6	7	7	6	7	6	
Afh. 3	13	12	12	13	14	11	
Totaal	28	47	27	48	30	45	75

Voor de groep patiënten die bij opname in de kliniek armsensibiliteitsstoornissen hadden (As) was de kans op een afhankelijkheids-categorie 3 46%. Voor de groep patiënten die ten tijde van de opname geen armsensibiliteitsstoornissen hadden (\overline{As}) was de kans op de afhankelijkheids-categorie 3 26%. Voor de groep patiënten die ten tijde van de opname beensensibiliteitsstoornissen hadden (Bs) was de kans op de afhankelijkheids-categorie 3 45% en voor de groep patiënten die bij opname geen beensensibiliteitsstoornissen hadden (\overline{Bs}) was de kans op de afhankelijkheids-categorie 3 27%.

De patiënten die sensibiliteitsstoornissen hadden van arm of been (As V Bs) ten tijde van de opname, bleken significant vaker in de postoperatieve periode in de ongunstige afhankelijkheids-categorie voor te komen dan de groep patiënten die geen sensibiliteitsstoornissen hadden op het moment dat ze werden opgenomen ($\overline{As} \wedge \overline{Bs}$), namelijk respectievelijk 47% en 24%.

§ 9. Bestralingstherapie: pro en contra

De twee kardinale vragen die ons onderzoek beheersten, waren:

1. Heeft de bestralingstherapie een gunstige invloed op de overlevingsduur?
2. Heeft de bestralingstherapie een gunstige invloed op de validiteit van de patiënt?

Uit ons onderzoek is naar voren gekomen dat bestraling een verlenging van de overlevingsduur ten gevolge heeft gehad (zie figuur 19). De helft van de bestraalde patiënten was na gemiddeld 6 maanden nog in leven, terwijl de helft van de niet bestraalde patiënten na gemiddeld 4 maanden nog in leven was.

Verdeelden we de wel en niet bestraalde patiënten onder naar aard van de operatie (proefexcisie of interne decompressie), dan bleek dat van een positief resultaat van de bestraling wat betreft de overlevingsduur bij de patiënten die een proefexcisie ondergingen, geen sprake was.

Wel leverde de bestraling bij de patiënten die een interne decompressie ondergingen, een winst aan overlevingsduur op, evenals een gunstige beïnvloeding van de afhankelijkheid. De helft van de patiënten bij wie een interne decompressie gemaakt was en die niet werden nabestraald, leefde nog na 3½ maand. Van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die wel werden nabestraald, leefde de helft nog na 6 maanden.

Het resultaat van de bestraling op de afhankelijkheid van de patiënten die een interne decompressie ondergingen is minder eenvoudig vast te stellen dan het resultaat van de bestraling op de overlevingsduur.

Vaststaat dat onder de totale bestraalde groep patiënten de ongunstige afhankelijkheids categorie 3 significant minder vaak voorkwam dan onder de niet bestraalde patiënten.

Onder de patiënten die een proefexcisie ondergingen, kon wat betreft de afhankelijkheid geen significant verschil worden aangetoond tussen de wel en niet bestraalde groepen.

Naast de afhankelijkheids categorie is de tijdsduur van de mate van afhankelijkheid van belang. Deze hangt weer samen met de overlevingsduur en kan daarom misschien het beste worden uitgedrukt in procenten van de overlevingsduur.

Beperken we ons tot de patiënten die een interne decompressie ondergingen, dan bleek dat onder de patiënten die niet werden bestraald er 3 waren die gedurende meer dan de helft van de overle-

vingssduur onafhankelijk waren geweest (23%). 10 patiënten (77%) waren gedurende meer dan de helft van de overlevingsduur totaal afhankelijk, terwijl 9 patiënten hiervan (69%) gedurende de hele overlevingsduur totaal afhankelijk waren.

Onder de patiënten die wel werden bestraald, waren er 16 (33%) voor meer dan de helft van de overlevingsduur onafhankelijk geweest, 21 (44%) voor meer dan de helft totaal afhankelijk, terwijl 13 patiënten hiervan (27%) gedurende de gehele periode na de operatie totaal afhankelijk waren geweest.

De bestralingstherapie is niet zonder nadelen. De therapie neemt verscheidene weken in beslag, hetgeen voor veel patiënten een even zo lange verlenging van de opnameduur betekent.

Verminderen we de, door de bestraling verkregen verlenging van de overlevingsduur met de duur van deze opname, dan kan van een „winst” aan overlevingsduur nauwelijks nog gesproken worden.

Voor de mensen die gedurende de bestraling niet waren opgenomen, betekende het vervoer naar en van het bestralingsinstituut vaak een belasting.

Ook is het psychologisch effect van de bestraling van belang, omdat hierdoor vele patiënten vermoeden dat ze aan een ongeneeslijke ziekte lijden.

Uit het naonderzoek is gebleken dat 53% van de patiënten zich gedurende de bestraling niet fit heeft gevoeld. De meest voorkomende klachten waren: hoofdpijn, misselijkheid, braken en algemeen malaisegevoel. De bij de bestraling optredende haaruitval werd zowel door mannen als vrouwen veelal als zeer onaangenaam ervaren, ondanks het feit dat aan vele patiënten een pruik werd verstrekt.

Het viel verder op dat de naaststaanden de periode na de behandeling van de bestraalde patiënten niet frequenter als zinvol kwalificeerden dan die van de niet bestraalden. Uit het onderzoek kwam ook naar voren dat de naaststaanden van 55 patiënten meenden dat slechts 14 patiënten (25%) na de bestraling in een betere algemene toestand waren dan daarvoor, terwijl 18 patiënten (33%) gelijk waren gebleven en 23 patiënten (42%) slechter waren geworden.

Het is evident dat niet zonder meer kan worden gesteld dat de

klachten die gedurende de bestraling voorkwamen, het gevolg waren van de bestraling. Aangetoond zou moeten worden dat bij de patiënten die niet bestraald zijn, in de overeenkomstige periode significant minder frequent klachten zijn voorgekomen. Hieromtrent zijn echter geen gegevens voorhanden.

Wanneer we pogen de voor- en de nadelen van de bestraling tegen elkaar af te wegen, dringt zich niet onmiddellijk een „pro” of een „contra” op. Bij de patiënten bij wie een proefexcisie werd genomen, heeft de bestraling noch de overlevingsduur, noch de afhankelijkheid beïnvloed. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor bestraling.

De bestraling van de patiënten die een interne decompressie ondergingen, heeft met een waarschijnlijkheid van 95% zowel de overlevingsduur als de afhankelijkheid gunstig beïnvloed, maar de mate waarin dit geschiedde kan niet imponerend genoemd worden. Het is wel duidelijk dat het bestralingsresultaat bij patiënten met maligne gliomen vergeleken met de bestralingsresultaten bij patiënten met andere tumoren tot de minst gunstige groepen behoort.

In onze kliniek is tenslotte besloten dat wat betreft de bestraling het „pro” niet opweegt tegen het „contra” van de bestraling.

Het is overigens niet uitgesloten dat het, ons inziens, te povere resultaat van de bestraling zou kunnen verbeterd door andere behandelingsmethoden. In het hoofdstuk VII (medicamenteuze therapie) is dit zijdelings ter sprake gekomen.

Een logisch vervolg op ons onderzoek zou dan zijn dat prospectief nagegaan wordt of de behandelingsresultaten verbeterd kunnen worden door de bestraling gerandomiseerd te combineren met bijvoorbeeld de chemotherapie. De groep patiënten die hiervoor bij voorkeur in aanmerking komt, wordt gevormd door degenen bij wie een interne decompressie werd gemaakt.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een vergelijkend onderzoek beschreven naar de behandelingsresultaten van patiënten met een maligne glioom.

In hoofdstuk I is de methode beschreven die bij het onderzoek werd gevolgd.

In totaal werden 75 patiënten, die aan een maligne glioom geopereerd werden, naonderzocht.

Bij 38 patiënten werd door middel van randomisatie vastgesteld of zij al dan niet nabestraald zouden worden, 19 patiënten werden wel, 19 patiënten werden niet nabestraald. De overige 37 patiënten werden allen bestraald.

Bij de bestraling werd gestreefd naar een initiële dosis van 100 rad, en daarna naar een dagelijkse tumordosis van 200 rad, via plan-parallele velden. De totale tumordosis bedroeg 4600 rad, toegediend in circa 30 dagen.

Naast de chirurgische en de radiologische therapie werden sommige patiënten ook behandeld met dexamethason. Dit medicament werd niet gerandomiseerd gegeven, maar bij het vermoeden van het bestaan van hersenoedeem. De groep van 37 patiënten kreeg speciaal gedurende de bestraling dexamethason, in de verwachting dat dit medicament preventief zou werken op oedeem, dat tijdens de bestraling zou kunnen ontstaan.

Aldus werden 5 patiëntengroepen verkregen:

1. bestraald en behandeld met dexamethason in geval van klinische tekenen van hersenoedeem;

2. bestraald en behandeld met dexamethason, speciaal tijdens de bestraling;
3. bestraald, niet behandeld met dexamethason;
4. niet bestraald, behandeld met dexamethason in geval van klinische tekenen van hersenoedeem;
5. niet bestraald, niet behandeld met dexamethason.

Het onderzoek naar de levensomstandigheden van de patiënten werd verricht door ondervraging van die patiënten of, indien die inmiddels waren overleden, door ondervraging van personen uit de naaste omgeving.

In hoofdstuk II werd ingegaan op het begrip „maligne glioom” in het bijzonder en de classificatie van de hersentumoren in het algemeen. Aandacht werd vooral gegeven aan de classificaties van BAILEY EN CUSHING en van KERNOHAN EN GLUSZCZ.

Zonder uit de verschillende classificaties een keuze te maken, vatten wij onder het begrip „maligne glioom” samen: al die tumoren die in de literatuur worden beschreven als glioblastoma multiforme, spongioblastoma multiforme, gliome polymorphe, astrocytoma III/IV en IV, voor zover er daarbij sprake is van tumoren, bestaande uit onrijpe gliacellen die in uiterlijk, uitbreiding en groei overeenstemmen en waarin regressieve gebeurtenissen plaatsvinden.

Hoofdstuk III handelt over de natuurlijke historie.

Op de frequentie van voorkomen, de geslachtsverdeling, de leeftijdsverdeling en de lokalisatie is ingegaan. Hieruit kwam naar voren dat er per jaar per 90.000 inwoners ongeveer 1 patiënt met een maligne glioom voorkomt.

De verdeling mannen : vrouwen was onder onze patiënten 1,7 : 7. De tumor kwam bij voorkeur voor in de leeftijdsgroep tussen 40 en 70 jaar, terwijl er ook een voorkeur bleek te bestaan voor de frontale en/of temporale lokalisatie.

Hoofdstuk IV gaat over enkele klinische kenmerken van het maligne glioom, zoals de anamneseduur, de klachten en de neurologische symptomatologie.

Geconstateerd wordt dat de lengte van de anamneseduur niet statistisch samenhangt met de lengte van de overlevingsduur.

Hoofdstuk V handelt over de chirurgische therapie. Wat betreft de overlevingsduur blijkt er geen significant verschil te bestaan tussen de groep patiënten die een proefexcisie heeft ondergaan en de groep waarbij een interne decompressie was uitgevoerd. Evenmin bestaan er verschillen aangaande kenmerken die medebepalend zijn voor de kwaliteit van het bestaan, zoals lichamelijke en psychische toestand na operatie, lichamelijke en psychische toestand na ontslag, zinvolheid van de periode na de behandeling, het al dan niet voorkomen van pijnklachten na de behandeling en het al dan niet hebben van, voor de naaststaanden waarneembaar, contact met de patiënt. Hierbij bleef buiten beschouwing of er met betrekking tot overlevingsduur en kenmerken die medebepalend zijn voor de kwaliteit van het bestaan, verschillen konden worden aangetoond wanneer de patiëntengroepen behalve naar de aard van de operatie ook nog onderverdeeld werden in groepen die wel, respectievelijk niet bestraald waren.

Hoofdstuk VI betreft de radiotherapie. Hierin worden uit de omvangrijke literatuur die handelt over de bestralingsbehandeling van de maligne gliomen, enkele artikelen gerefereerd die betrekking hebben op:

1. experimentele gegevens verkregen bij dierproeven;
2. het effect van de bestraling op normaal menselijk hersenweefsel;
3. het effect van de bestraling op hersenweefsel bij de behandeling van intracranieële neoplasmata;
4. stralingsgevoeligheid en stralenbiologisch effect.

Verder worden in dit hoofdstuk summier enkele klinische overwegingen betreffende de bestraling van patiënten met hersentumoren besproken.

Gepoogd wordt de opvattingen, uitingen en bevindingen in de literatuur te toetsen aan de moderne stralenbiologische opvattingen.

In hoofdstuk VII komt de medicamenteuze therapie ter sprake, voor zover het dexamethason betreft.

Onder onze patiënten bleek dat de groep die behandeld was met dexamethason, wat betreft overlevingsduur, afhankelijkheid en klachten tijdens de bestraling niet essentieel verschilde van de groep patiënten die het medicament niet kregen. Hierbij dient men wel in het oog te houden, dat het dexamethason bij een aantal patiënten

werd toegediend juist omdat de neurologische toestand achteruitging, vermoedelijk ten gevolge van hersenoedeem.

Chemotherapeutica zijn bij onze patiënten gedurende het onderzoek niet gebruikt, om het onderzoek naar de bestralingsresultaten niet te compliceren, en ze zijn dan ook niet nader vermeld.

In hoofdstuk VIII zijn de resultaten van het naonderzoek beschreven. Het doel van dit naonderzoek was gegevens te verkrijgen omtrent de kwaliteit van het bestaan van onze patiënten na de behandeling. Op de begrippen „kwaliteit van het bestaan”, „validiteit” en „afhankelijkheid” wordt dieper ingegaan.

Van 71 patiënten kon bij het naonderzoek door middel van ondervraging van de naaststaanden vastgesteld worden of de lichamelijke toestand na operatie beter was geworden, gelijk was gebleven of slechter was geworden dan vóór de operatie. Het bleek aldus dat de lichamelijke toestand van 63% van deze patiënten na de operatie beter was dan daarvoor. Van 16% was de lichamelijke toestand gelijk gebleven en van 21% was de toestand slechter dan voor de operatie.

Door ondervraging van de naaststaanden van 71 patiënten kwam eveneens naar voren dat de psychische toestand van 58% van deze patiënten na operatie was verbeterd. Van 18% was deze gelijk gebleven en van 24% was de psychische toestand na operatie verslechterd.

De lichamelijke toestand bij ontslag was, eveneens bij 71 patiënten, volgens de naaststaanden, bij 44% van de patiënten goed, bij 28% matig (gedeeltelijk invalide) en bij 28% slecht (geheel invalide).

75% van de patiënten (56) werd bestraald. Gedurende deze bestraling heeft 53% van deze patiënten klachten gehad (haaruitval niet meegerekend) die overigens niet te rubriceren waren als specifieke klachten ten gevolge van de bestraling.

De toestand van 23% van de patiënten was na de bestraling beter dan daarvoor, 34% was gelijk gebleven en 43% was achteruitgegaan.

77% van 69 daarnaar gevraagde patiënten gaf aan, dat ze ten tijde:

van het ontslag uit de kliniek beter waren dan voor de operatie. 14,5% kon geen verandering bemerken en 8,5% meende dat zij bij het ontslag in slechtere toestand waren dan voor de operatie.

De neurologische verschijnselen waren, volgens de behandelend geneesheer, bij 73% van in totaal 67 patiënten, ten tijde van het ontslag afgenomen, bij 22% gelijk gebleven en bij 5% toegenomen.

Hoofdstuk VIII vermeldt bovendien een 24-tal correlaties van gegevens die verkregen werden bij het naonderzoek.

In hoofdstuk IX worden overlevingsduur en afhankelijkheid nader geanalyseerd.

52% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die tevens bestraald werden (48), leefde 6 maanden of langer. Van de patiënten die een interne decompressie ondergingen, doch niet bestraald werden (13), was dit 8%. Dit verschil is statistisch significant.

De patiënten die een proefexcisie ondergingen en die vervolgens bestraald werden, verschilden wat betreft de overlevingsduur niet statistisch met de patiënten die een proefexcisie ondergingen en die niet werden bestraald.

De afhankelijkheid bleek, evenals de overlevingsduur, door de bestraling gunstig te worden beïnvloed bij patiënten die een interne decompressie ondergingen.

56% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die vervolgens werden bestraald (48), bleek te behoren tot de afhankelijkheids categorie 1*, 15% van deze patiënten viel in de afhankelijkheids categorie 2** en 29% in de ongunstige afhankelijkheids categorie 3***.

* Afhankelijkheids categorie 1: er is na het ontslag een periode van onafhankelijkheid geweest.

** Afhankelijkheids categorie 2: er is na het ontslag geen periode van onafhankelijkheid geweest, wel van gedeeltelijke afhankelijkheid.

*** Afhankelijkheids categorie 3: de patiënt is gedurende de gehele periode na het ontslag geheel afhankelijk geweest.

Van de patiënten die uitsluitend een interne decompressie ondergingen (13), behoorde 23% tot de afhankelijkheidscategorie 1, 8% tot categorie 2 en 69% tot categorie 3.

Statistisch onderzoek toonde aan dat bovengenoemde procentuele verschillen significant zijn. De groep patiënten die een interne decompressie onderging en die werd nabestraald, had een grotere kans op een gunstige afhankelijkheidscategorie dan de groep die uitsluitend een interne decompressie onderging.

Onder de patiënten (14) bij wie een proefexcisie werd genomen, werd geen statistisch verschil tussen wel en niet bestraalden gevonden.

Dexamethason, toegediend op grond van het vermoeden van het bestaan van hersenoedeem, evenals bij een aantal (37) patiënten gedurende de bestraling, bleek geen invloed te hebben op de overlevingsduur en/of de afhankelijkheid.

Uit het statistisch onderzoek kwam ook naar voren dat er een belangrijke samenhang bestond tussen de opnameduur na operatie en de lengte van de overlevingsduur.

Naarmate de opnametijd na de operatie groter was, nam de kans toe dat de desbetreffende patiënten behoorden tot de groep met een korte overlevingsduur.

Naarmate de opnameduur korter was, bestond er een grotere kans op een gunstige afhankelijkheidscategorie.

Een positief resultaat van de bestraling op overlevingsduur en validiteit bleek uitsluitend te worden gevonden bij de patiënten bij wie een interne decompressie werd gemaakt.

50% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die niet werden nabestraald, had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan 3½ maand en 50% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die wel werden nabestraald, had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan zes maanden.

Hiertegenover staat dat de bestralingstherapie verscheidene weken in beslag neemt, waarbij de patiënten zijn opgenomen in of bijna dage-

lijks moeten worden vervoerd van en naar het bestralingsinstituut; een belangrijke tijd voor patiënten met een beperkte levensverwachting.

Ook is het psychologisch effect van de bestraling van belang, terwijl 53% van de patiënten zich gedurende de bestraling niet fit heeft gevoeld, alhoewel niet kon worden aangetoond dat dit laatste een gevolg was van de bestraling.

Van belang is bovendien dat slechts 23% van de naaststaanden meende dat de desbetreffende patiënt na de bestraling in een betere algemene toestand verkeerde, terwijl 43% meende dat de patiënten slechter waren geworden.

In onze kliniek meent men tenslotte dat de voordelen van de bestraling niet opwegen tegen de nadelen.

Het is niet uitgesloten dat het, ons inziens, povere resultaat van de behandeling zou kunnen worden verbeterd door andere behandelingsmethoden, met name de toediening van chemotherapeutica. De patiënten die hiervoor bij voorkeur in aanmerking komen, zijn diegenen bij wie een interne decompressie werd gemaakt.

Conclusies

1. 50% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die niet werden bestraald, had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan 3½ maand.
50% van de patiënten die een interne decompressie ondergingen en die wel werden nabestraald, had een overlevingsduur groter dan of gelijk aan 6 maanden.
2. De groep patiënten die een interne decompressie ondergingen en die vervolgens werd nabestraald, had een grotere kans op een gunstige afhankelijkheidscategorie dan de groep die uitsluitend een interne decompressie onderging.
3. Onder de patiënten bij wie een proefexcisie werd genomen, kon noch wat betreft overlevingsduur, noch wat betreft de afhankelijkheidscategorieën een statistisch verschil tussen wel en niet

bestraalden worden gevonden.

4. Dexamethason, toegediend bij het vermoeden van het bestaan van hersenoedeem, bleek bij onze patiënten geen gunstig effect gehad te hebben op de overlevingsduur, de afhankelijkheid en/of het voorkomen van klachten tijdens de bestraling. Het middel werd echter niet gerandomiseerd toegediend.
5. Er bestond een statistische samenhang tussen opnameduur na de operatie en de overlevingsduur. Een relatief korte opnameduur ging samen met een relatief lange overlevingsduur. Ook bestond er een grotere kans op een gunstige afhankelijkheidscategorie wanneer de opnameduur kort was.
6. Er bleek geen correlatie te bestaan tussen de anamneseduur en de postoperatieve overlevingsduur.
7. Hoofdpijn kwam bij mannen significant vaker in de anamnese voor dan bij vrouwen.
8. De anamneseduur was bij patiënten die de klacht krachtverlies van een arm in de anamnese hadden, significant korter dan van de patiënten die deze klacht niet hadden.
9. Bij de patiënten met een frontaal gelokaliseerd maligne glioom kwamen gedurende de bestraling significant minder klachten voor dan bij patiënten met een elders gelokaliseerd maligne glioom.
10. Onder jongere patiënten (jonger dan 55 jaar) kwamen gedurende de bestraling significant frequenter klachten voor dan bij oudere.
11. Pijnklachten, van welke aard en waar ook, werden in de postoperatieve periode bij jongere patiënten significant frequenter geuit dan bij oudere.
12. Onder de motieven die bij onze patiënten geleid hebben tot de keuze: proefexcisie of interne decompressie, bleek bij statistisch onderzoek de lokalisatie van de tumor geen rol te spelen.

SUMMARY

This thesis is a study of results of treatment of patients with a malignant glioma.

In chapter I the methods used in the study are described.

The case material consists of 75 patients in whom a malignant glioma was verified surgically. As one of the main issues of this study was whether or not patients known to be suffering from malignant glioma should be submitted to radiation, the postsurgical therapeutic action was, in that respect, determined by randomisation in 38 patients. Radiation therapy was given to all 37 patients that were not randomised.

The total tumour dose given was 4600 rads over a period of 30 days. Except in a few cases, the initial dose was 100 rads, and thereafter 200 rads per day, using planparallel fields.

In addition to surgical and radiation therapy, a selected number of patients were treated with dexamethasone. The drug was administered when clinical signs suggested the presence of brain edema. The unrandomised 37 patients were given dexamethasone during radiation treatment on the presumption that this could prevent the formation of brain edema.

According to the combination of therapies after surgery the patients were divided in 5 groups:

1. radiated and treated with dexamethasone in case of clinical evidence of brain edema;
2. radiated and treated with dexamethasone especially during radiation therapy;

3. radiated, not treated with dexamethasone;
4. not radiated, treated with dexamethasone in case of clinical evidence of brain edema;
5. not radiated, not treated with dexamethasone.

Information about the patient's life after treatment was gathered by personal interviews, or if the patient had died, by interviewing close relations (not necessarily relatives).

Chapter II is devoted to various classifications of brain tumours in general and malignant glioma in particular.

Special attention is paid to the classification of BAILEY and CUSHING and to the classifications of KERNOHAN and GLUSZCZ. In this study the term "malignant glioma" includes all those tumours described in the literature as glioblastoma multiforme, spongioblastoma multiforme, gliome polymorphe, astrocytoma III/IV and IV, in so far as tumours are being mentioned, composed of immature gliacells, which in appearance, pattern and growth agree with each other and in which regression takes place.

Chapter III deals with the natural history of the tumour.

One out of every 90,000 persons of the population was found to be the victim of malignant glioma. The tumour was found to occur more often in males than in females with a ratio of 1.7 to 1. Most of the patients affected were found in the age group between 40 and 70 years. The most frequent localization of the tumour was found to be either the frontal or the temporal lobe.

Chapter IV deals with typical clinical findings such as duration of complaints and neurological symptoms.

No definite correlation was found to exist between the onset of the first complaints and the duration of postoperative survival.

In chapter V surgical therapy is analysed.

No significant difference was found in postsurgical life span between cases in which internal decompression was performed, or in which a simple tumour biopsy was done. Also the surgical technique did not influence significantly the postoperative quality of life as determined by a number of parameters, such as physical and psychological

condition after discharge from hospital, the quality of the period after treatment including the assessment of discomfort, such as pain etc., and the existence and quality of discernible contact of close relations with the patient.

Chapter VI. Some aspects of the existing extensive literature regarding the radiation therapy of malignant glioma have been presented in this chapter.

These aspects are:

1. animal experimental data;
2. effects of radiation on normal human brain tissue;
3. effects of radiation on brain tissue during the treatment of intracranial tumours;
4. radiation sensitiveness and radiobiological effects.

Some clinical criteria used in the radiation treatment have also been described in this chapter.

An attempt has been made to correlate concepts of the existing literature to modern radiobiological ideas.

Chapter VII. The use of dexamethasone in the treatment of malignant glioma has been discussed in this chapter.

No appreciable difference was found regarding the inconvenience experienced during the radiation therapy, long term survival and self-dependence, between the groups of patients with and without dexamethasone therapy. Dexamethasone, however, was administered in most of the patients because of the deterioration of the neurological situation, presumed to be due to brain edema.

No chemotherapy was administered to any patient during this trial.

Chapter VIII. This chapter deals with the quality of the patient's life after treatment. The terms "quality of life", "validity" and "dependency" have been analysed.

In 71 patients information could be gathered by interviews of close relations from which a fair impression of the physical situation after operation was obtained. The general condition of the patient was found to have improved in 63 per cent, was stationary in 16 per cent and deteriorated in 21 per cent of the patients after surgery.

The state of mental condition was found to have improved in 58 per cent, was unaltered in 10 per cent and deteriorated in 24 per cent of the patients after operation.

The physical condition of the patient was reported to be good in 44 per cent, moderate (partly invalid) in 28 per cent, and poor (total invalid) in 28 per cent of the cases at the time of discharge.

75 per cent of the patients was submitted to radiation therapy. 53 per cent of them had complaints during radiation therapy (not counting loss of hair). 23 per cent of the patients was in a better condition after radiation than before, according to the close relations. In 34 per cent the condition was unchanged and in 43 per cent the condition had deteriorated.

At the time of discharge from the hospital of 69 patients, 77 per cent considered themselves as improved, compared to the situation on admission, 14.5 per cent noticed no change and 8.5 per cent reported to be in a worse condition than before surgical intervention.

The attending physician found improvement in neurological condition of the patient in 73 per cent of 67 cases, no change in 22 per cent and a deterioration in 5 per cent after the operation.

Chapter IX. In this chapter length of survival and dependency of patients after surgery have been analysed.

52 per cent of the patients, who had internal surgical decompression of the tumour and who received radiation therapy as well, had a life span of 6 months or longer, whereas of the patients who got the same kind of surgery, but were not radiated afterwards, only 8 per cent had a life span of 6 months or longer. This difference between the 2 groups of patients is statistically significant.

No evident difference in postoperative survival period was found between cases who had undergone surgical biopsy of the tumour only and those who were radiated afterwards.

Life span as well as dependency were favourably influenced by radiation therapy in patients after surgical tumour decompression. From the group of patients who had undergone an internal decompression of the tumour and were also radiated, 56 per cent could be

included in dependency grade I*, 15 per cent in dependency grade II** and the rest, 29 per cent, in the unfavourable group grade III***. From another group of patients with an internal tumour decompression and no radiation therapy, 23 per cent only, could be included in dependency grade I, 8 per cent in grade II and 69 per cent in grade III. Comparison of these two groups shows a statistically significant difference.

As far as dependency is concerned, no evident difference was found between patients undergoing surgical biopsy of the tumour only, with radiation and without radiation.

Administration of dexamethasone along with radiation seems to have no beneficial effect on the duration of survival or the dependency of the patient, regardless of the grounds on which the administration of dexamethasone had taken place.

An important statistical correlation was found between the duration of the postoperative hospitalization and the survival period. A long postoperative hospitalization correlates with a short survival span and vice versa. Patients with a short hospitalization had a significantly greater chance of a favourable dependency classification.

Positive results on life span and validity were only found in patients in whom the tumour was surgically decompressed. 50 per cent of the patients who underwent an internal decompression and not being radiated, had a life span of more than or equal to 3½ months and 50 per cent of the patients who underwent an internal tumour decompression and were given radiation therapy thereafter, had a life span of more than or equal to 6 months.

The advantage in time, however, is for the major part offset by the time spent on radiation therapy in which the patients have to be hospitalized in the radiation institutions or transported daily from their homes to the radiation clinic. Moreover there is an important

* Dependency grade I: After the treatment there has been a period of independency.

** Dependency grade II: After the treatment there has been no period of independency; there has been, however, a period of partial dependency.

*** Dependency grade III: The patient has been totally dependent during the whole period after the treatment.

psychological effect on the patients from being radiated, which is associated with malignant disease.

53 per cent of the patients did not feel fit during the radiation period. We were not able to establish definitely whether this was to be due to radiation or due to the illness as such.

Only 25 per cent of the closest relations were of the opinion that the patient was in a better general condition after radiation and 42 per cent were of the opinion that the patient had deteriorated.

In our opinion the disadvantages tend to outweigh the profits of radiation.

Finally we are of the opinion that it is not to be excluded that the poor results of treatment of malignant gliomas could in the future be improved by other methods of treatment (cytostatic or chemotherapeutic for instance). The patients in most favourable condition to benefit from new methods may be those in whom an internal decompression was formed.

CONCLUSIONS

1. 50 per cent of the patients, who underwent an internal surgical decompression of the tumour, had a survival period of more than or equal to 3½ months, while in 50 per cent of the patients, who also received radiation therapy, the survival period was more than or equal to 6 months.
2. Patients, in whom adequate internal decompression of the tumour was carried out and who were also radiated, had a greater chance of a favourable dependency grade in comparison to those where only an internal decompression was carried out.
3. No evident statistical difference was found between patients who had undergone surgical biopsy of the tumour only, and those who were radiated afterwards, as far as life span and dependency are concerned.
4. Dexamethasone administered on the grounds of clinical evi-

dence of brain edema has no favourable effects on survival span, grade of dependency and/or prevention of discomfort during radiation. No random series was made.

5. A statistically significant correlation was found to exist between the duration of hospitalization and length of survival. A short hospitalization meant a longer survival span and a more favourable dependency grade in comparison to those patients with a longer postoperative hospitalization.
6. Duration of preoperative complaints was found to have no significant relation to postoperative survival span.
7. Headache was found to be the more predominant complaint in males than in females.
8. Duration of preoperative complaints was significantly shorter in patients having the complaint of motor deficit in one of the upper extremities than in those without this complaint.
9. In patients with a malignant glioma in the frontal lobes, complaints and discomfort during radiation were significantly less than in patients with a tumour localized elsewhere in the brain.
10. Patients, younger than 55 years, had significantly more frequent complaints during radiation than patients above that age.
11. Complaints of randomly localized pain were found to be more frequent in younger patients than in older ones.
12. Statistically, the choice between tumour biopsy and internal tumour decompression was not related to the localization of the tumour.

LITERATUURLIJST

1. ABBOTT, K.H., KERNOHAN, J.W.: Primary sarcomas of the brain.
Arch. Neurol., vol. 50, 42 e.v., 1943.
2. ABBOTT, K.H., GRAFTON LOVE, J.: Metastasizing intracranial tumors.
Ann. Surg., vol. 118, 343 e.v., 1943.
3. AJURIAGUERRA, J. DE, BENDA, PH., CONSTANS, J., DAVID, M., TUBIANA, M.:
Etude expérimentale des lésions provoquées par l'implantation intracérébrale de fragments d'or radioactif.
Rev. neurol., vol. 91, 260 e.v., 1954.
4. ALEXANDER, W.S.: Multiple primary intracranial tumours.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 7, 81 e.v., 1948.
5. ALPERS, B.J.: Origin and development of giant cells in gliomas.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 25, 281 e.v., 1931.
6. ALPERS, B.J., PANCOAST, H.K.: The effect of irradiation on normal and neoplastic brain tissue.
Amer. J. Cancer, vol. 30, 7 e.v., 1933.
7. ALPERS, B.J., ROWE, S.N.: The astrocytomas.
Amer. J. Cancer, vol. 30, 1 e.v., 1937.
8. ANEPETA, L., FERRO, F.M., SIMONE, F.: La sindrome del carrefour parieto-temporo-occipitale destro, studio seriale di un caso operato per glioblastoma della regione.
Arch. Psicol. Neurol. Psichiat., vol. 30, 270 e.v., 1969.
9. ARNOLD, A., BAILEY, P.: Alterations in the glial cells following irradiation of the brain in primates.
Arch. Path., vol. 57., 383 e.v., 1954.
10. ARNOLD, A., BAILEY, P., HARVEY, R.A.: Intolerance of the primate brainstem and hypothalamus to conventional and high energy radiations.
Neurology (Minneap.), vol. 4, 575 e.v., 1954.
11. ARNOLD, A., BAILEY, P., HARVEY, R.A., HAAS, L.I., LAUGHLIN J.S.: Changes in the central nervous system following irradiation with 23 MeV X rays from the betatron.
Radiology, vol. 62, 37 e.v., 1954.
12. ARTH, G.E., JOHNSON, D.B.R., FRIED, J., SPOONER, W.W., HOFF, D.R., SARETT, L.H.: 16-Methylated steroids. 16 α -Methylated analogs of cortisone, a new group of anti-inflammatory steroids.
J. Amer. chem. Soc., vol. 80, 3160 e.v., 1958.
13. BACKMUND, K.: Weitere Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung der Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 37, 59 e.v., 1930.

14. BADEN, K.: Strahlentherapie der Hirntumoren.
Strahlentherapie, suppl. 43, 115 e.v., 1959.
15. BAILEY, P.: The results of Roentgen therapy on brain tumors.
Amer. J. Roentgenol., vol. 13, 48 e.v., 1925.
16. BAILEY, P.: Histologic atlas of gliomas.
Arch. Path., vol. 4, 871 e.v., 1927.
17. BAILEY, P.: Further remarks concerning tumors of the glioma group.
Bull. Johns Hopkins Hosp., vol. 40, 354 e.v., 1927.
18. BAILEY, P.: Histologic diagnosis of tumors of the brain.
Arch. Neurol., vol. 27, 1290 e.v., 1932.
19. BAILEY, P.: Intracranial tumors, 2nd ed.
Springfield, Charles C. Thomas Publ., 1948.
20. BAILEY, P., BRUNSCHWIG, A.: Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung der Hirngliome.
Z. ges. Neurol. Psychiat., Bd. 161, 214 e.v., 1938.
21. BAILEY, P., BUCHANAN, D.N., BUCY, P.C.: Intracranial tumors of childhood and infancy.
Chicago (Ill.), The University of Chicago Press, 1939.
22. BAILEY, P., BUCY, P.C.: Oligodendrogliomas of the brain.
J. Path. Bact., vol. 32, 735 e.v., 1929.
23. BAILEY, P., BUCY, P.C.: Astroblastomas of the brain.
Acta psychiat. (Kbh.), vol. 5, 439 e.v., 1930.
24. BAILEY, P., CUSHING, H.: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis.
Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1926.
25. BAILEY, P., EISENHARDT, L.: Spongioblastomas of the brain.
J. Comp. Neurol., vol. 56, 391 e.v., 1932.
26. BAILEY, P., HILLER, G.: The interstitial tissues of the central nervous system.
J. nerv. ment. Dis., vol. 59, 337 e.v., 1924.
27. BAILEY, P., SOSMANN, M.C., DESSEL, A. VAN: Roentgentherapy of gliomas of the brain.
Amer. J. Roentgenol., vol. 19, 203 e.v., 1928.
28. BANDHAUER, E.: Zur Röntgentherapie der Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 55, 133 e.v., 1936.
29. BANNWARTH, A.: Zur Pathologie des Hirntumors.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 103, 471 e.v., 1935.
30. BANNWARTH, A.: Zur Pathologie des Hirntumors.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 104, 292 e.v., 1935.
31. BARNARD, R.O.: The development of malignancy in oligodendrogliomas.
J. Path. Bact., vol. 96, 113 e.v., 1968.
32. BATZDORF, U., MALAMUD, N.: The problem of multicentric gliomas.
J. Neurosurg., vol. 20, 122 e.v., 1963.
33. BECK, D.J.K., RUSSELL, D.S.: Oligodendrogliomatosis of the cerebrospinal pathway.
Brain, vol. 65, 352, 1942.
34. BÉCLÈRE, A.: Die Strahlentherapie der Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 42, 870 e.v., 1931.
35. BÉCLÈRE, A.: Les dangers à éviter dans la radiothérapie des tumeurs de la cavité craniorachidienne.
J. Radiol. Electrol., vol. 10, 556 e.v., 1926.
36. BENEDEK, L., JUBA, A.: Die Gewebsstruktur der Gliome mit besonderer Berücksich-

- tigung der Einteilungsmöglichkeiten.
Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 113, 233 e.v., 1941.
37. BERG, N.O., LINDGREN, M.: Time-Dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits.
Acta radiol. (Stockh.), suppl. 167, 1958.
 38. BERGSTRAND, H.: Über Gliom in den Grosshirnhemisphären.
Duits: Virchows Arch., vol. 287, 797 e.v., 1933.
Engels: Acta path. microbiol. scand. (Copenh.), suppl. 11, 100 e.v., 1932.
 39. BERGSTRAND, H.: Über das sog. Astrocytom im Kleinhirn.
Virchows Arch. path. Anat., vol. 287, 538 e.v., 1932.
 40. BERNARD-WEIL, E.: Traitement complémentaire endocrinien des tumeurs cérébrales.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 8, 126 e.v., 1969.
 41. BERTHA, H.: Morphologische Studien der Gefässe bei einem „sog. apoplektischen Gliom“.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 169, 317 e.v., 1940.
 42. BERTLER, A., FALCK, B., ROSENGREN, E.: The direct demonstration of a Barrier mechanism in the brain capillaries.
Acta pharmacol. (Kbh.), vol. 20, 317 e.v., 1963.
 43. BERTRAND, J., MEDAKOVITCH, G.: Les processus de gliomatose cérébrale.
Ann. Méd., vol. 11, 509 e.v., 1922.
 44. BEST, P.V.: Intracranial oligodendrogliomatosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., vol. 26, 249 e.v., 1963.
 45. BIELSCHOWSKY, M.: Zur Histologie und Pathologie der Gehirngeschwülste.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 22, 54 e.v., 1902.
 46. BIGELOW, N.H., CAMPBELL, E.: Glioblastoma multiforme and long term survival.
Excerpta Med. VIII, 789 e.v., 1955.
 47. BITTORF, A. VON: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Gehirn- und Rückenmarksgeschwülste.
Beitr. path. Anat., vol. 35, 169 e.v., 1904.
 48. BLINDERMAN, E.E., GRAF, C.J., FITZPATRICK, T.: Basic studies in cerebral edema. Its control by a corticosteroid (Solumedrol).
J. Neurosurg., vol. 19, 319 e.v., 1962.
 49. BLOCH, M., BLOOM, H.J.G., PENMAN, J., WALSH, L.H.: Observations on patients with cerebral astrocytoma (glioblastoma multiforme), treated by irradiation under whole-body hypothermia.
Brit. J. Cancer, vol. 20, 722 e.v., 1966.
 50. BLOOM, H.J.G., PECKHAM, M.J., RICHARDSON, A.E., ALEXANDER, P.A., PAYNE, P.M.: Glioblastoma multiforme: a controlled trial to assess the value of specific active immunotherapy in patients treated by radical surgery and radiotherapy.
Brit. J. Cancer, vol. 27, 253 e.v., 1973.
 51. BLUMENFELD, C.M., GARDNER, W.J.: Disseminated oligodendroglioma.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 54, 274 e.v., 1945.
 52. BODECHTEL, G., SCHÜLLER, K.: Zur Klinik und Pathologie der Liquormetastasen bei Gliomen.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 142, 85 e.v., 1937.
 53. BODEN, G.: Radiation myelitis of the brain-stem.
J. Fac. Radiol. (Lond.), vol. 2, 79 e.v., 1950.
 54. BOHDORF, W., SADR, A.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Hirntumoren.
Fortschr. Röntgenstr., suppl., 87, 1972.
 55. BÓNKÁLO, A.: Die Bedeutung der Geschwulstart und des Geschwulstsitzes für die

- Entstehung der Hirnschwellung.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 149, 243 e.v., 1939.
56. BORAK, J.: Die Beziehungen zwischen der Strahlenempfindlichkeit maligner Tumoren und ihrer Muttergewebe.
Strahlentherapie, Bd. 44, 601 e.v., 1932.
 57. BORCK, W.F., ZÜLCH, K.J.: Über die Erkrankungshäufigkeit der Geschlechter an Hirngeschwülsten.
Zbl. Neurochir., vol. 11, 333 e.v., 1951.
 58. BORST, M.: Die Lehre von den Geschwülsten.
Wiesbaden 1902.
 59. BOUCHARD, J.: Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous system.
Lea and Febiger, Phil. 1966.
 60. BRANNAN, D.: Secondary gliomatosis of the leptomeninges.
Amer. J. Path., vol. 2, 123 e.v., 1926.
 61. BREIPOHL, W.: Entwicklung und gliöse Beziehungen der Basalmembran der Kapillaren des Mäusegehirns.
Acta Anat., vol. 69, 393 e.v., 1968.
 62. BREIT, A.: Pendel- und Stehfeldbestrahlung am Hundehirn.
Strahlentherapie, vol. 102, 217 e.v., 1957.
 63. BRUGGER, G.: Spongioblastome des Thalamus und Mittelhirns.
Acta Neurochir. (Wien), suppl. 3, 137 e.v., 1955.
 64. BRUIN, C.: Röntgentherapie bij glioma cerebri.
S.J.P. Bakker, Amsterdam 1942.
 65. BUCHTALA, V.: Die Strahlenbehandlung der malignen Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 91, 528 e.v., 1955.
 66. BUCHTALA, V., GERLACH, J.: Ergebnisse der Stehfeldbestrahlung bei Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 101, 475 e.v., 1956.
 67. BUCKLEY, R.C.: Pontile gliomas.
Arch. Path., vol. 9, 779 e.v., 1930.
 68. BUCKLEY, T.F.: The direct irradiation of cerebral gliomata.
Clin. Radiol. (Lond.), vol. 20, 219 e.v., 1969.
 69. BUCY, P.C.: Tumors of the brain in: Tice, F.: Practice of Medicine. W.F. Prior Comp., Inc., Hagerstown, vol. 9, 663 e.v.
 70. CAIRNS, H.: Spätergebnisse der operativen Behandlung von Hirngeschwülsten.
Nervenarzt, vol. 9, 401 e.v., 1936.
 71. CAIRNS, H.: Ergebnisse der Behandlung Intrakranieller Tumoren.
Schweiz. med. Wschr., vol. 44, 1037 e.v., 1937.
 72. CAIRNS, H., RUSSELL, D.S.: Intracranial and spinal metastases in gliomas of the brain.
Brain, vol. 54, 377 e.v., 1931.
 73. CAMPBELL CONNOLLY, R.: Intracranial gliomata.
Proc. roy. Soc. Med., Section of Neurol., vol. 56, 671 e.v., 1963.
 74. CAPPELAERE, P., CLAY, A., ADENIS, L., DEMAILLE, A., LAINE, E.: Les métastases des tumeurs cérébrales primitives en dehors de névraxe.
Bull. Ass. franç. Canc., vol. 59, 235 e.v., 1972.
 75. CARMICHAEL, E.A.: Cerebral gliomata.
J. Path. Bact., vol. 31, 493 e.v., 1928.
 76. CARPENDER, J.W.J., LOCHMAN, O.J.: Vorläufige Erfahrungen beim Vergleich der Ergebnisse der Kobalttherapie, der 2 MeV-Röntgentherapie und der 200-250 kV-Röntgentherapie.

- Fortschr. Röntgenstr., vol. 85, 604 e.v., 1956.
77. CASPER, J.: Histologische Untersuchungen aus der Umgebung von Hirntumoren.
Zbl. allg. Path. path. Anat., vol. 56, 253 e.v., 1933.
 78. CEDERLUND, J., LIDÉN, K., LINDGREN, M.: Depth dose measurements in human brain tissue.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 41, 473 e.v., 1954.
 79. CHASON, J.L.: Subependymal mixed gliomas.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 15, 461 e.v., 1956.
 80. CHEN, T.T., MEALEY, J.: Effect of corticosteroid on protein and nucleic acid synthesis in human glial tumor cells.
Cancer Res., vol. 33, 1721 e.v., 1973.
 81. CHURCHILL-DAVIDSON, I., SANGER, C., THOMLINSON, R.H.: Oxygenation in radiotherapy.
Brit. J. Radiol., vol. 30, 406 e.v., 1957.
 82. CHURCHILL-DAVIDSON, I.: Therapeutic uses of hyperbaric oxygen.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl., vol. 39, 164 e.v., 1967.
 83. CLEMENTE, C.D., HOLST, E.A.: Pathological changes in neurons, neuroglia and blood-brain barrier induced by X-irradiation on heads of monkeys.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 71, 66 e.v., 1954.
 84. COCCHI, U.: Die Röntgentherapie der Hirngeschwülste.
Krebsforschung und Krebsbekämpfung, II, 317 e.v., 1957.
 85. COCCHI, U.: Gewebsveränderungen infolge Strahlenbehandlung von Hirn- und Rückenmarktumoren.
Premier Congrès International des Sciences Neurologiques, Bruxelles, 21-28 juillet 1957. IIIe Congrès International de Neuropathologie, 219. Les Editions "Acta medica Belgica", Bruxelles 1957.
 86. COCCHI, U.: Radiotherapie des Glioblastoms.
Zbl. Neurochir., Bd. 19, 304 e.v., 1959.
 87. COCCHI, U.: Die Radiotherapie des Glioblastoma multiforme.
Acta Neurochir. (Wien), suppl. VI, 63 e.v., 1959.
 88. COCCHI, U.: Die Bestrahlung von Hirntumoren.
Strahlenforschung und Strahlenbehandlung (München), Bd. 4, 34 e.v., 1963.
 89. CONRAD, F.G., MYERS, P., BUCKLEY, R.: Glioblastoma multiforme.
Minn. Med., vol. 52, 491 e.v., 1969.
 90. COURVILLE, C.B.: Pathology of the central nervous system. A study based upon a survey of lesions found in a series of forty thousand autopsies.
Mountain View, Calif., Pacific Press Publishing Association, 3rd ed., 1950.
 91. CYPKIN, L.B.: Zur Frage der malignen Umwandlung der Astrozytome.
Zbl. Neurochir., vol. 15, 178 e.v., 1955.
 92. DAM, R. VAN: Über die Pathogenese der Gliome und das Problem der Malignität.
Folia Psychiat. Neerl., okt. 1953.
 93. DARGEON, H.W.: In: Round table discussion on tumors, benign and malignant.
J. Pediat., vol. 30, 716 e.v., 1947.
 94. DASTUR, D.K., IYER, C.G.S.: Pathological analysis of 450 intracranial space-occupying lesions.
Indian J. Cancer, vol. 3, 105 e.v., 1966.
 95. DAVIDOFF, L.M., GASS, H., RANSOHOFF, J.: Brain tumors.
Progress in Neurol. and Psychiat., vol. 19, 355-372, 1949. New York: Grune and Stratton.
 96. DAVIDOFF, L.M., DYKE, C.G., ELSBERG, C.A., TARLOV, I.M.: The effect of

- radiation applied directly to the brain and spinal cord.
Radiology, vol. 31, 451 e.v., 1938.
97. DAVIS, L.: Spongioblastoma multiforme of the brain.
Ann. Surg., vol. 87, 8 e.v., 1928.
 98. DAVIS, L., GOLDSTEIN, S.L.: The therapeutic use of the radioactive isotopes in intracranial tumors.
Ann. Surg., vol. 136, 381 e.v., 1952.
 99. DAVIS, L., MARTIN, J., GOLDSTEIN, S.L., ASHKENAZY, M.: A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme.
J. Neurosurg., vol. 6, 33 e.v., 1949.
 100. DAVIS, L., MARTIN, J., PADBERG, F., ANDERSON, R.K.: A study of 182 patients with verified astrocytoma, astroblastoma and oligodendroglioma of the brain.
J. Neurosurg., vol. 7, 299 e.v., 1950.
 101. DAVIS, L.F., WEIL, A.: The effect of radiation therapy upon intracranial gliomata.
Ann. Surg., vol. 106, 599 e.v., 1937.
 102. DEERY, E.M.: Some features of glioblastoma multiforme.
Bull. neurol. Inst. NY, vol. 2, 157 e.v., 1932.
 103. DEERY, E.M.: Histologic features of glioblastoma multiforme.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 31, 212 e.v., 1934.
 104. DEERY, E.M.: Remarks on the effects of roentgentherapy upon the gliomas.
Bull. neurol. Inst. NY, vol. 4, 572 e.v., 1936.
 105. DEL RIO-HORTEGA, P.: Bau und Einteilung der Gliome und Paragliome.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat., vol. 65, 476 e.v., 1933.
 106. DOBBING, J.: The blood-brain barrier: some recent developments.
Guy's Hosp. Rep., vol. 112, 267 e.v., 1963.
 107. DÖRING, G.: Zur Histologie der Umgebung unreifer Hirngeschwülste.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 149, 201 e.v., 1939.
 108. DUFFEL, D., FARBER, L., CHOU, S., HARTMANN, J.F., NELSON, E.: Electron microscopic observations on astrocytomas.
Amer. J. Path., vol. 43, 439 e.v., 1963.
 109. DUGGER, G.S., STRATFORD, J.G., BOUCHARD, J.: Necrosis of the brain following roentgen irradiation.
Amer. J. Roentgenol., vol. 72, 953 e.v., 1954.
 110. DIJKE, C.G., DAVIDOFF, L.M.: Roentgen treatment of diseases of the nervous system.
Lea & Febiger, Philadelphia 1942.
 111. EARLE, K.M., RENTSCHLER, E.H., SNODGRASS, S.R.: Primary intracranial neoplasmus; prognosis and classification of 513 verified cases.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 16, 321 e.v., 1957.
 112. EARNEST, F., KERNOHAN, J.W., McK. GRAIG, W.: Oligodendrogliomas.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 63, 964 e.v., 1950.
 113. EDSTRÖM, R.: An explanation of the blood-brain barrier phenomenon.
Acta psychiat. scand., vol. 33, 403 e.v., 1958.
 114. EICKE, W.J.: Bindegewebige Substitution eines Oligodendroglioms nach Röntgenbestrahlung.
Dtsch. Z. Nervenheilk., Bd. 169, 273 e.v., 1952.
 115. EISENBERG, H.M., BARLOW, C.F., LORENZO, A.V.: Effect of dexamethasone on altered brain vascular permeability.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 23, 18 e.v., 1970.
 116. ELSBERG, C.A., GLOBUS, J.H.: Tumors of the brain with acute onset and rapidly

- progressive course. "Acute brain tumor".
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 21, 1044, 1929.
117. ELSBERG, C.A., HARE, C.C.: The blood supply of the gliomas. Its relation to the tumor growth and its surgical significance.
Bull. neurol. Inst. NY, vol. 2, 210 e.v., 1932.
 118. ELVIDGE, A., PENFIELD, W., CONE, W.: The gliomas of the central nervous system. A study of two hundred and ten verified cases.
Ass. Res. nerv. Proc., vol. 16, 107 e.v., 145 e.v., 1935.
 119. ENGESET, A.: On roentgen treatment of intracranial gliomas.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 32, 210 e.v., 1949.
 120. EWING, J.: Neoplastic diseases. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1922.
 121. FINKEMEYER, H.: Die Erscheinungsformen der Glioblastome in den verschiedenen Hirnregionen.
Zbl. Neurochir., vol. 18, 23 e.v., 1958.
 122. FISCHER, A.W., HOHLFELDER, H.: Lokales Amyloid in Gehirn. Eine Spätfolge von Röntgenbestrahlungen.
Dtsch. Z. Chir., vol. 227, 475 e.v., 1930.
 123. FOLTZ, E.L., HOLYOKE, J.B., HEYL, H.L.: Brain necrosis following X-ray therapy.
J. Neurosurg., vol. 10, 423 e.v., 1953.
 124. FRANKEL, S.A., GERMAN, W.J.: Glioblastoma multiforme. Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment.
J. Neurosurg., vol. 15, 489 e.v., 1958.
 125. FRAZIER, C.H., ALPERS, B.J., PENDERGRASS, E.P., CHAMBERLIN, C.W.: The effects of irradiation on gliomas.
Amer. J. Roentgenol., vol. 38, 203 e.v., 1937.
 126. FREID, J.R., DAVIDOFF, L.M.: Roentgen therapy of primary neoplasms of the brain.
Radiology, vol. 57, 25 e.v., 1951.
 127. FRENCH, L.A., GALICICH, J.H.: Use of steroids for control of cerebral edema.
Clin. Neurosurg., vol. 10, 212 e.v., 1966.
 128. GALICICH, J.H., FRENCH, L.A.: Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery.
Amer. Practic., vol. 12, 169 e.v., 1961.
 129. GALICICH, J.H., FRENCH, L.A., MELBY, J.C.: Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors.
Lancet, vol. 81, 46 e.v., 1961.
 130. GÄNSHIRT, H.: Hirndurchblutungsmessung beim Tumor Cerebri.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch., vol. 19, 218 e.v., 1953.
 131. GÄNSHIRT, H., TÖNNIS, W.: Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Hirns bei intrakraniellen Tumoren.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 172, 305 e.v., 1956.
 132. GARRET, R.: Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastases.
Cancer (Philad.), vol. 11, 888 e.v., 1958.
 133. GEHUCHTEN, P. VAN, BRUCHER, J.M.: Evolution des gliomes des hémisphères cérébraux d'après une statistique personnelle de 245 cas.
Bull. Acad. roy. Méd. Belg., vol. 5, 803, 1965.
 134. GIGANTE, D.: Zur Frage des primitiven Spongioblastoms.
Z. ges. Neurol. Psychiat., vol. 170, 672 e.v., 1940.
 135. GLOBUS, J.H.: Die Umwandlung gutartiger Gliome in bösartige Spongioblastome. Ein Beitrag zur Frage des gliogenen Geschwülste des Nervensystems.

- Z. ges. Neurol. Psychiat., vol. 134, 325 e.v., 1931.
136. GLOBUS, J.H.: Brain tumor: its contribution to neurology in the remote and recent past.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 5, 85 e.v., 1946.
 137. GLOBUS, J.H., STRAUSS, J.: Spongioblastoma multiforme.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 24, 139 e.v., 1925.
 138. GLUSZCZ, A.: Grouping of supratentorial gliomas according to their dominant biomorphological features.
Acta neuropath. (Berl.), vol. 22, 110 e.v., 1972.
 139. GOL, A.: The relatively benign astrocytomas of the cerebrum. A clinical study of 194 verified cases.
J. Neurosurg., vol. 18, 501 e.v., 1961.
 140. GOREE, J.A.: Angiographic hypervascularity and survival in glioblastoma multiforme.
Amer. J. Roentgenol., vol. 86, 640 e.v., 1961.
 141. GOUGH, J.: The structure of the blood vessels in cerebral tumours.
J. Path. Bact., vol. 51, 23 e.v., 1940.
 142. GRAMEGNA: Ein Fall von Akromegalie und Hirnbehandlung mit der Radiotherapie.
Rev. neurol., jan. 1909.
 143. GRANT, F.C., SAYERS, M.P.: Notes on a series of brain tumors.
J. Neurosurg., vol. 8, 510 e.v., 1951.
 144. GREENFIELD, J.G.: The histology of cerebral oedema associated with intracranial tumors (with special reference to changes in the nerve fibres of the centrum ovale).
Brain, vol. 62, 129 e.v., 1939.
 145. GRILL, W.: Zur Frage der Grosshirn-Spongioblastome.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 182, 570 e.v., 1949.
 146. GROFF, R.A.: The dissemination of glioma by extension at a distance.
Amer. J. Cancer, vol. 9, 651, 1937.
 147. GROTE, W., SCHEIFER, W.: Zur Angiografischen Diagnostik der Glioblastome.
Zbl. Neurochir., Bd. 19, 305 e.v., 1959.
 148. HAKANSON, C.H., LINDGREN, M., SULG, I.A.: E.E.G.-effects of postoperative irradiation treatment of brain tumours.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 8, 301 e.v., 1969.
 149. HARDMAN, J.: The angioarchitecture of the gliomata.
Brain, vol. 63, 91 e.v., 1940.
 150. HÄRTER, O.: Ein Beitrag zum Bild der oral-basalen Grosshirn-Spongioblastome.
Zbl. allg. Path. pat. Anat., vol. 87, 209 e.v., 1951.
 151. HARTWEG, H., WINCKLER, H.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 115, 33 e.v., 1961.
 152. HASENJÄGER, T.: Über die Ausbreitung ventrikelnaher Gliosarkome auf dem Wege des inneren Liquors („Ependymitis Blastomatosa“).
Z. ges. Neurol. Psychiat., vol. 161, 153 e.v., 1938.
 153. HASSIN, G.B.: Neuropathology. An historical sketch.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 9, 1 e.v., 1950.
 154. HASSIN, G.B., HILKEVITCH, B.: The effect of multiple gliomas and other organic changes of the brain on the cerebral subarachnoid space.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 8, 75 e.v., 1949.
 155. HÄUSSLER, G.: Hirndruck, Hirnödem, Hirnschwellung.
Zbl. Neurochir., vol. 4, 247 e.v., 1937.
 156. HÄUSSLER, G.: Über die Hirnschwellung bei Grosshirngeschwülsten.

- Zbl. Neurochir., vol. 2, 119 e.v., 1938.
157. HÄUSSLER, G.: Über das Arteriogramm bösartiger Grosshirngeschwülste. *Langebecks Arch. klin. Chir.*, vol. 196, 38 e.v., 1939.
 158. HAWN, C.V.Z., INGRAHAM, F.D.: Blood vessel hyperplasia masking glioblastoma multiforme. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, vol. 4, 364, 1945.
 159. HAYMAKER, W., RUBINSTEIN, L.J., MIQUEL, J.: Brain tumors in irradiated monkeys. *Acta neuropath.*, vol. 20, 1972.
 160. HEEREN, J.G., NICKEL, R.: Zur Strahlentherapie der Hirntumoren. *Strahlentherapie*, vol. 76, 67 e.v., 1947.
 161. HELLRIEGEL, W.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. *Strahlentherapie*, vol. 102, 21 e.v., 1956.
 162. HENNINGSON, A.: Arteriographic diagnosis of malignant glioma. *Acta radiol. (Stockh.)*, vol. 2, 499 e.v., 1939.
 163. HEPPNER, F.: Präoperative Bestrahlung gefässreicher Hirngeschwülste. *Radiol. Austria*, vol. 12, 35 e.v., 1961.
 164. HERMENS, A.F.: Variations in the cell kinetics and the growth-rate in an experimental tumour during natural growth and after irradiation. *Publ. Radiobiological Institute TNO.*, 1973.
 165. HIRSCHAUER, A.: Ergebnisse mit der Pendelbestrahlung bei Hirntumoren. *Strahlentherapie*, vol. 87, 209 e.v., 1952.
 166. HOED, D. DEN: La radiothérapie des tumeurs cérébrales. *Acta radiol. (Stockh.)*, vol. 34, 309 e.v., 1950.
 167. HOED-SIJTSEMA, S. DEN, KAALEN, J.G.A.H., CREZÉE, P.: The influence of the dose per fraction on radiation damage to the myelum. *Radiol. chir. biol. (Basel)*, vol. 40, 89 e.v., 1971.
 168. HORÁNYI-HECHST, B., SZÁTMARI, A.: Über regressive Vorgänge in Gliomen. *Mshr. Psychiat. Neurol.*, vol. 94, 347, 1937.
 169. HORNBERGER, W.: Jackson-epilepsie nach hochdosierter Chaoul-Nabestrahlung eines Schläfenmelanoms. *Strahlentherapie*, vol. 85, 459 e.v., 1951.
 170. HERRAX, G., WU, W.Q.: Postoperative survival of patients with intracranial oligodendroglioma with special reference to radical tumor removal. *J. Neurosurg.*, vol. 8, 473 e.v., 1951.
 171. HORST, L. VAN DER: Some remarks on the pathogenesis of gliomata. *Folia psychiat. neerl.*, vol. 58, 1955.
 172. HORST, L. VAN DER, STAM, F.C.: Studies on the histopathogenesis of cerebral gliomata. *Z. Biomed: Recent neurological research*, 101 e.v., Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1959.
 173. HOSHINO, T.: Radiosensitization of brain tumours in central nervous system tumours. Ed. T.J. Deeley. Butterworth and Co. Ltd., London.
 174. HOSHINO, T., SANO, K.: Radiosensitization of malignant brain tumors with bromouridine (thymidine analogue). *Acta radiol. (Stockh.)*, vol. 8, 15 e.v., 1969.
 175. HOSHINO, T., NAGAI, M., SANO, K.: Application of bromouridine in radiotherapy of malignant brain tumors. *Nippon acta neuroradiol.*, vol. 8, 36 e.v., 1967.
 176. HOSHINO, T., SATO, F., SANO, K., WATARI, T.: Bromouridine (BUdR) as a radiosensitizing agent of malignant brain tumors.

- Radiation Protection and Sensitization, pag. 491 e.v. Ed. Moroson, Quintiliani, Taylor and Francis, London.
177. HOSHINO, T., BARKER, M., WILSON, C.B., BOLDREY, E.B., FEWER, D.: Cell kinetics of human gliomas.
J. Neurosurg., vol. 37, 15 e.v., 1972.
 178. HOSSMANN, K.A., WECHSLER, W.: Zur Feinstruktur menschlicher Spongioblastome.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 187, 327, 1965.
 179. HOYTEMA, G.J. VAN, LANGE, S.A. DE: Surgery of cerebral gliomas.
Folia psychiat. neerl., vol. 57, 170 e.v., 1954.
 180. HUME, D.M., MOORE, F.D.: The use of ACTH, cortisone and adrenal cortical extracts in surgical patients.
Proceedings of the Second Clinical ACTH Conference.
Ed. Mote J.R., vol. 2, 289 e.v., J.A. Churchill Ltd., London 1951.
 181. INABA, C., SGALITZER, M., SPIEGEL, E.A.: Über den Einfluss von Röntgenstrahlen auf die Liquorproduktion.
Klin. Wschr., vol. 35, 1655 e.v., 1927.
 182. INGRAHAM, F.D., MATSON, D.D.: Neurosurgery of infancy and childhood.
Springfield, Charles C. Thomas, 1954.
 183. ISHII, S., TANI, E.: Electron microscopic study of the blood-brain-barrier in brain swelling.
Acta neuropath., vol. 1, 474 e.v., 1962.
 184. JAMES, T.G.I., PAGEL, W.: Oligodendroglioma with extracranial metastases.
Brit. J. Surg., vol. 39, 56 e.v., 1951.
 185. JASPAR, H.H.: Un cas de radionécrose cérébrale.
Folia psychiat. neerl., vol. 62, 45 e.v., 1959.
 186. JAVID, M.: Urea – New use for an old agent.
Surg. Clin. N. Amer., vol. 38, 907 e.v., 1958.
 187. JEDLIČKA, P.: The neurologist's view of radiation of nervous tissue.
Acta Univ. Carol. Med., vol. 15, 397 e.v., 1969.
 188. JELLINGER, K., MINAUF, M., SALZER-KUNTSCHIK, M.: Oligodendroglioma with extraneural metastases.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., vol. 32, 249 e.v., 1969.
 189. JELSMA, R., BUCY, P.C.: The treatment of glioblastoma multiforme of the brain.
J. Neurosurg., vol. 27, 388 e.v., 1967.
 190. JELSMA, R., BUCY, P.C.: Glioblastoma multiforme: its treatment and some factors effecting survival.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 20, 161 e.v., 1969.
 191. JENKINSON, E.L., OLDBERG, E.: Results of conservative treatment in certain cerebral gliomas.
Amer. J. Roentgenol., vol. 47, 50 e.v., 1942.
 192. JENTZER, A.: Glioblastomes traités par le cobalt.
Neuro-chirurgie, 153 e.v., 1955.
 193. JONES, A.: Radiotherapy of gliomata: clinical and biological factors.
Proc. roy. Soc. Med., Section Neurol., vol. 56, 673 e.v., 1963.
 194. JORNS, G.: Über das Hirnödem.
Zbl. Neurochir., vol. 2, 58 e.v., 1937.
 195. KAHN, E.A., BASSETT, R.C., SCHNEIDER, R.C., CROSBY, E.C.: Correlative neurosurgery.
Charles C. Thomas, Springfield 1955.
 196. KAPLAN, J.J.: Irradiation of brain tumors at Bellevue Hospital 1924-1939.

- Radiology, vol. 36, 588 e.v., 1941.
197. KAUTZKY, R.: Zur Kenntnis der diffusen Glioblastose.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 148, 143 e.v., 1939.
 198. KAUTZKY, R.: Das Gefäßreiche parietale Glioblastom.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 159, 57 e.v., 1948.
 199. KERN, W., RÖDEL, K., BARTH, G.: Zur Standardisierung der Strahlenbehandlung
Schädelbasisnahe gelegener Tumoren.
Fortschr. Röntgenstr., suppl., 87 e.v., 1972.
 200. KERNOHAN, J.W., MABON, R.F., SVIEN, H.J., ADSON, A.W.: A simplified classification of the gliomas.
Mayo Clin. Proc., vol. 24, 71 e.v., 1949.
 201. KINDT, P.H.: Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse.
Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 191, 55 e.v., 1953.
 202. KLAR, E., BECKER, J., SCHEER, K.E.: Eine kombinierte chirurgisch-radiologische
Behandlung bei Glioblastoma multiforme mit radioaktivem Kobalt Co^{60} .
Langenbecks Arch. klin. Chir., Bd. 280, 55 e.v., 1954.
 203. KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 26, 1 e.v., 1967.
 204. KOFMAN, S., GARVIN, J.S., NAGAMANI, D., TAYLOR, S.G.: Treatment of cerebral
metastases from breast carcinoma with prednisolone.
J. Amer. med. Ass., vol. 163, 1473 e.v., 1957.
 205. KOHLER, A.: Über die Bestrahlung von Hirntumoren.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 162, 383 e.v., 1950.
 206. KRAYENBÜHL, H.: Anamnese und Klinik des Glioblastoma multiforme.
Zbl. Neurochir., Bd. 19, 304 e.v., 1959.
 207. KRUYT, R.C.: A glioblastoma multiforme in a 2-year old child.
Zbl. Neurochir., vol. 23, 22 e.v., 1962.
 208. KUHLENDahl, H.: Indikationsabgrenzung: operative und Strahlenbehandlung.
Fortschr. Röntgenstr., suppl., 79 e.v., 1972.
 209. KULLBERG, G., WEST, K.A.: Influence of corticosteroids on the ventricular fluid
pressure.
Acta neurol. scand., suppl. 13, vol. 41, 445 e.v., 1965.
 210. KUNICKI, A., LADZINSKA, M., SWAGRZYK, E.: Early and late results of treatment
of supratentorial gliomas.
Neurol. Neurochir. Psychiat. pol., vol. 6, 76 e.v., 1972.
 211. KURLAND, L.T., MYRIANTHOPOULOS, N.C., LESSEL, S.: Epidemiologic and
genetic considerations of intracranial neoplasms. The biology and treatment of intra-
cranial tumors.
(W.S. Fields and P.C. Spockley Eds.), Charles C. Thomas, Springfield 1962.
 212. KURLAND, L.T.: The frequency of intracranial and intraspinal neoplasms in the
resident population of Rochester, Minnesota.
J. Neurosurg., vol. 15, 627 e.v., 1958.
 213. KWAN, S.T., ALPERS, B.J.: The oligodendrogliomas.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 26, 279 e.v., 1931.
 214. LAMPE, I.: Radiation tolerance of the central nervous system.
Progr. Radiat. Ther., vol. 1, 224 e.v., 1958.
 215. LANDAU, M.: Das diffuse Gliom des Gehirns.
Frankfurt. Z. Path., vol. 5, 469 e.v., 1910.
 216. LANDAU, M.: Über Rückbildungsvorgänge in Gliomen.
Frankfurt. Z. Path., vol. 7, 351 e.v., 1911.

217. LEGRÉ, J., GULOTEN, G. DE: Radiothérapie des tumeurs cérébrales. Marseille-méd., vol. 94, 658 e.v., 1957.
218. LEVY, N.L.: Use of an in vitro microtoxicity test to assess human tumor-specific cell-mediated immunity and its serum-mediated abrogations. Nat. Cancer Inst. Monogr., vol. 37, 85 e.v., 1973.
219. LINDGREN, M.: Roentgen treatment of gliomata. Acta radiol. (Stockh.), vol. 40 II, 325 e.v., 1953.
220. LINDGREN, M.: On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumors to irradiation. Acta radiol. (Stockh.), suppl. 170, 1958.
221. LINDGREN, M.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. Dtsch. Röntgenkongress, Teil B, 220 e.v., 1964.
222. LINDGREN, M.: Grenzen und Möglichkeiten der Radiotherapie. Fortschr. Röntgenstr., suppl., 79 e.v., 1972.
223. LOMBARDI, G.: La Roentgenterapia dei gliomi cerebrali. Radiol. med. (Torino), vol. 40, 1088 e.v., 1954.
224. LORENZ, R.: Erfahrungen auf dem Gebiete der Röntgenbestrahlung von Hirntumoren. Zbl. Neurochir., vol. 9, 209 e.v., 1949.
225. LORÉNTZEN, K.A.: Histological report on a case of oligodendroglioma malignum in the cerebral hemisphere with metastatic extension to the cerebellum. Acta psychiat. (Kbh.), vol. 25, 241 e.v., 1950.
226. LOREY, A., SCHALTFENBRAND, G.: Pachymeningitis nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie, vol. 44, 747 e.v., 1932.
227. LÖWENBERG-SCHARENBERG, K., BASSETT, R.C.: Amyloid degeneration of the human brain following X-ray therapy. J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 9, 93 e.v., 1950.
228. LÜERS, T.: Über diffuse Gliome des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung allgemeiner Geschwülstfragen. Arch. Geschwulstforsch., Bd. 5, 220 e.v., 1953.
229. LYMAN, R.S., KUPALOV, P.S., SCHOLZ, W.: Effect of roentgen rays on the central nervous system. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 29, 56 e.v., 1933.
230. MALAMUD, N., BOLDREY, E.B., WELCH, W.K., FADELL, E.J.: Necrosis of brain and spinal cord following X-ray therapy. J. Neurosurg., vol. 11, 353 e.v., 1954.
231. MANDEVILLE, F.B., RUSSELL, D.A., FARLEY, M.S.: Roentgen therapy of 100 consecutive tumors of the brain or spinal cord. Radiology, vol. 37, 560 e.v., 1941.
232. MARBURG, O.: Pathologische Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Hirntumoren, zugleich ein Beitrag zur Histologie des Glioms. Arb. neurol. Inst. Wien., Bd. 30, 171 e.v., 1928.
233. MARKIEWICZ, T.: Über Spätschädigungen des menschlichen Gehirns durch Röntgenstrahlen. Z. ges. Neurol. Psychiat., vol. 152, 548 e.v., 1935.
234. MAXWELL, H.P.: The incidence of interhemispheric extension of glioblastoma multiforme through the corpus callosum. J. Neurosurg., vol. 31, 54 e.v., 1946.
235. MC CORMICK, W.F., GERBER, H.W., MERGNER, W.J.: Prolonged survival with extensive astrocytoma. J. Neurosurg., vol. 27, 449 e.v., 1967.

236. MC KENZIE, K.G.: Glioblastoma. A point of view concerning treatment. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 36, 542, e.v., 1936.
237. MC LAURIN, R.L., BAILEY, O.T., HARSH, G.R., INGRAHAM, F.D.: The effect of gamma and roentgen radiation on the intact spinal cord of the monkey. Amer. J. Roentgenol., vol. 73, 827 e.v., 1955.
238. MC WHIRTER, R.: Radiation treatment of cerebral tumors. Proc. roy. Soc. Med., vol. 39, 673 e.v., 1946.
239. MC WHIRTER, R., DOTT, N.M.: Tumors of the brain and spinal cord. British Practice in Radiotherapy (E.R. Carling, B.W. Windeyer and D.W. Smithers Eds.), London, Butterworth & Co. Ltd., 330 e.v., 1955.
240. MESNIL DE ROCHEMONT, R. DU: Grundsätzliches zur zweckmässigsten Reihenfolge der therapeutischen Massnahmen bei der Krebsbehandlung. Strahlentherapie, vol. 103, 332 e.v., 1957.
241. MEYER, H.H.: Über Besonderheiten kortikaler Gliome und ihre Abgrenzbarkeit gegen Tumoren der Meningen. Virchows Arch. path. Anat., Bd. 300, 296 e.v., 1937.
242. MEYER-SCHWICKERATH, G.: Über Gliomrosetten und ähnliche Gebilde. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., vol. 148, 139 e.v., 1947.
243. MILOWIZ, O.: Klinik, Diagnostik und Therapie der Hirntumoren. Ärztl. Praxis, vol. 18, 602 e.v., 1966.
244. MITTELBACH, M.: Über Gliome mit Metastasen. Beitr. path. Anat., vol. 95, 538 e.v., 1935.
245. MOERSCH, F.P.: Diffuse Glioma (Gliosis). J. nerv. ment. Dis., vol. 63, 343 e.v., 1926.
246. MOGILNITZKY, B.N., PODLJALSCHUK, L.O.: Zur Frage der Wirkung der Röntgenstrahlen auf das zentrale Nervensystem. Fortschr. Röntgenstr., 40, 1096 e.v., 1929.
247. MORELLO, F., SCARCELLA, G.: La radioterapia nei tumori cerebrali. Arch. Neurochir. (Firenze), vol. 2, 245 e.v., 1954.
248. NADOLNY, G.: Ergebnisse der Pendelkonvergenzbestrahlung bei Hirntumoren. Strahlentherapie, vol. 101, 458 e.v., 1956.
249. NEMENOW, M.I.: Effect of roentgen-ray exposures of cerebral cortex on activity of cerebral hemispheres. Radiology, vol. 23, 86-94, 1934.
250. NESSA, C.B.: Effect of treatment of brain tumors with roentgen rays. Radiology, vol. 31, 670 e.v., 1938.
251. NETSKY, M.G., AUGUST, B., FÖWLER, W.: The longevity of patients with glioblastoma multiforme. J. Neurosurg., vol. 7, 261 e.v., 1950.
252. NETSKY, M.G., SHAPIRO, J., HOFFMAN, M., CORSENTINO, B., FREID, J.R., ZIMMERMAN, H.M.: The effect of single doses of roentgen radiation on experimentally induced gliomas. Amer. J. Roentgenol., vol. 76, 351 e.v., 1956.
253. NEVIN, S.: Gliomatosis Cerebri. Brain, vol. 61, 170 e.v., 1938.
254. NOETZLI, M., MALAMUD, N.: Postirradiation fibrosarcoma of the brain. Cancer, vol. 15, 617 e.v., 1962.
255. NORDENTOFT, S.: On the roentgen treatment of brain tumours. Acta radiol. (Stockh.), vol. 1, 418 e.v., 1922.
256. O'BRIEN, J.S.: Cell membranes – composition – structure – function. J. theor. Biol., vol. 15, 307 e.v., 1967.

257. O'CONNELL, J.E.A., BRUNSCHWIG, A.: Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with especial reference to the effects of irradiation upon the surrounding brain.
Brain, vol. 60, 230 e.v., 1937.
258. OLIVECRONA, H.: Die Gliome der Grosshirnhemisphären.
Dtsch. Z. Nervenheilk., Bd. 128, 1 e.v., 1932.
259. OLIVECRONA, H., LYSHOLM, E.: Notes on the roentgen therapy of Gliomas of the brain.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 7, 259 e.v., 1926.
260. OSTERTAG, B.: Grundsätzliches über die Einteilung der Hirngeschwülste und deren praktische Bedeutung.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat., vol. 67, 266 e.v., 1933.
261. OSTERTAG, B.: Einteilung und Charakteristik der Hirngeschwülste. Ihre natürliche Klassifizierung zum Verständnis von Sitz, Ausbreitung und Gewebsaufbau.
Jena: Fischer, 112 e.v., 1936.
262. OSTERTAG, B., STOCHDORPH, O., SCHMIDT, G.: Zur Spongioblastose und Spongioblastomatose des Gehirns, ihrer Charakteristik und Pathogenetischen Bedeutung.
Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 182, 249 e.v., 1949.
263. PANCOAST, H.K.: Treatment of brain tumors by radiation.
Amer. J. Roentgenol., vol. 9, 42 e.v., 1922.
264. PANCOAST, H.K.: Experience in the treatment of brain tumors by irradiation during the past thirteen years.
Amer. J. Roentgenol., vol. 19, 1 e.v., 1928.
265. PEIRCE, C.B., BOUCHARD, J.: Role of radiation therapy in the control of malignant neoplasms of the brain and brain stem.
Radiology, vol. 55, 337 e.v., 1950.
266. PEIRCE, C.B., CONE, W.V., ELVIDGE, A.E., TYL, J.G.: Roentgen therapy of primary neoplasms of the brain and brain stem. Preliminary report for the four-year period Jan. 1, 1939 - Dec. 31, 1943, with follow-up as of Sept. 1, 1944.
Radiology, vol. 45, 247 e.v., 1945.
267. PEMSEL, H.K., HESS, F.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Hirntumoren (1960-1970).
Strahlentherapie, vol. 145, 117 e.v., 1973.
268. PEMSEL, H.K., HESS, F., POPP, F.: Bestrahlungsplanung und Therapiebeurteilung bei Hirntumoren.
Fortschr. Röntgenstr., suppl. 82, 1972.
269. PENFIELD, W.: Principles of the pathology of neurosurgery.
Nelson Loose - leaf Living Surgery, 1-22, 1927.
270. PENFIELD, W.: Classification of brain tumours and its practical application.
Brit. Med. J., 337 e.v., 1931.
271. PENFIELD, W.: The classification of gliomas and neuroglia cell types.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 26, 745 e.v., 1931.
272. PENMAN, J., SMITH, M.C.: Intracranial gliomata. HMO Stationery Office. London 1954. Spec. Rep. Series no. 284, Med. Res. Council.
273. PENNYBACKER, J., RUSSELL, D.S.: Necrosis of the brain due to radiation therapy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., vol. 11, 183 e.v., 1948.
274. PERRET, G.E., KERNOHAN, J.W.: Histopathologic changes of the brain caused by intracranial tumors (so called edema or swelling of the brain).
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 2, 341 e.v., 1943.
275. PETTE, H.: Die bösartigen Geschwülste des Zentralnervensystems.

- Münch. Med. Wschr., vol. 2. 1 e.v. + 67 e.v., 1951.
276. POOL, J.L., RANSOHOFF, J., CORRELL, J.W.: The treatment of malignant brain tumors, primary and metastatic.
N.Y. St. J. Med., vol. 57, 3983 e.v., 1957.
 277. PRADOS, M., STROWGER, B., FEINDEL, W.: Studies in cerebral edema. Reaction of the brain to exposure to air, physiologic changes.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 54, 290 e.v., 1945.
 278. PURDON MARTIN, J. (CHAIRMAN): Radiation treatment of cerebral tumours.
Proc. roy. Soc. Med., vol. 39, 673 e.v., 1946.
 279. PURVES STEWARD, I.: Die Methoden der Diagnostik und der (chirurgischen und anderweitigen) Therapie der Hirngeschwülste.
Zbl. Neurol., vol. 61, 434 e.v., 1932.
 280. RAIMONDI, A.J., MULLAN, S., EVANS, J.P.: Human brain tumors: an electron-microscopic study.
J. Neurosurg., vol. 19, 731 e.v., 1962.
 281. RASMUSSEN, T., GULATI, O.R.: Cortisone in the treatment of postoperative cerebral edema.
J. Neurosurg., vol. 19, 535 e.v., 1962.
 282. RAUCH, H.J.: Zur Frage des diffusen Glioms.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 116, 316 e.v., 1943.
 283. RAUCH, H.J.: Die Ausbreitungsart der Gliome und ihr Einfluss auf den Gewebsaufbau.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 117, 479 e.v., 1944.
 284. RAUSCH, F.: Ergebnisse der Pendelkonvergenzbestrahlung bei Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 101, 446 e.v., 1956.
 285. RAVENS, J.R., ADAMKIEWICZ, L.L., GROFF, R.: Cytology and pathology of the oligodendroglioma of the brain.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 14, 142 e.v., 1955.
 286. REINHOLD, H.S.: Stralingsgevoeligheid van tumoren. Een experimenteel onderzoek bij de rat.
Publ. Radiobiologisch Instituut TNO.
 287. RIBBERT, H.: Über das Spongioblastom und das Gliom.
Virchows Arch. path. Anat., Bd. 225, 195 e.v., 1918.
 288. RICHMOND, J.J.: Radiotherapy of intracranial tumours in children.
J. Fac. Radiol. (London), vol. 4, 180 e.v., 1953.
 289. RINGERTZ, N.: „Grading“ of gliomas.
Acta path. microbiol. scand., vol. 27, 51 e.v., 1950.
 290. ROSENBLUM, M.L., RYFNOLDS, A.F., SMITH, K.A., RUMACH, B.H., WALTER, M.D.: Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitrosurea (CCNU) in the treatment of malignant brain tumors.
J. Neurosurg., vol. 39, 306 e.v., 1973.
 291. ROTH, J.C., ELVIDGE, A.R.: Glioblastoma multiforme: a clinical survey.
J. Neurosurg., vol. 17, 736 e.v., 1960.
 292. ROUSSY, G., LHERMITTE, J., CORNIL, L.: Essai de classification des tumeurs cérébrales.
Ann. Anat. path., vol. 1, 333-378, 1924.
 293. RUPNOW, R.G.: Erfahrungen mit der Stehfeldtherapie von Hirntumoren.
Strahlentherapie, vol. 114, 28 e.v., 1961.
 294. RÜSKEN, W.: Therapeutische Beeinflussung gliomatöser Hirngeschwülste durch Röntgentiefenbestrahlung.
Strahlentherapie, vol. 67, 205 e.v., 1940.

295. RUSSELL, D.S.:
Proc. roy. Soc. Med., 678 e.v.
296. RUSSELL, D.S.: The pathology of intracranial tumours.
Postgraduate med. J., vol. 26, 109 e.v., 1950.
297. RUSSELL, D.S., CAIRNS, H.: Spinal metastases in a case of cerebral glioma of the type known as astrocytoma fibrillare.
J. Path. Bact., vol. 33, 383 e.v., 1930.
298. RUSSELL, D.S., MARSHALL, A.H.E., SMITH, F.B.: Microgliomatosis. A form of reticulosis affecting the brain.
Brain, vol. 71, 1 e.v., 1948.
299. RUSSELL, D.S., RUBINSTEIN, L.J.: Pathology of tumours of the nervous system.
Edward Arnold (Publishers) Ltd., London 1963, 2nd ed.
300. RUSSELL, D.S.: Polar spongioblastomas: their place in the glioma series.
Excerpta med. (Amst.), sect. VIII, 818 e.v., 1955.
301. RUSSELL, D.S., WILSON, C.W., TANSLEY, K.: Experimental radio-necrosis of the brain in rabbits.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., vol. 12, 187 e.v., 1949.
302. SACHS, E.: The problem of the glioblastomas.
J. Neurosurg., vol. 7, 185 e.v., 1950.
303. SACHS, E., RUBINSTEIN, J.E., ARNESON, A.N.: Result of roentgen treatment of a series of one hundred and nineteen gliomas.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 35, 597 e.v., 1936.
304. SARGENT, P., CODE, S.: The treatment of gliomata and pituitary tumors with radium.
Brit. J. Surg., vol. 18, 501-520, 1930.
305. SAYRE, G.P.: The concept of grading gliomas of the central nervous system.
Int. Surg. (Chic.), vol. 26, 440 e.v., 1956.
306. SCHAFER, K.: Bemerkungen zur Histopathologie des Hirnglioms.
Mschr. Psychiat. Neurol. Bd. 65, 208 e.v., 1927.
307. SCHAFER, K.: Weitere Bemerkungen zur Histopathologie des Hirnglioms.
Beitr. path. Anat., vol. 92, 198 e.v., 1933.
308. SCHEINKER, J.: Über die Umwandlung gutartiger Hirngliome (Astrocytome) in bösartige Glioblastome.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 145, 54 e.v., 1938.
309. SCHEINKER, J.M.: Zur Frage der diffusen Glioblastose des Gehirns.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 145, 70 e.v., 1938.
310. SCHEINKER, I.M.: Cerebral swelling. Histopathology, classification and clinical significance of brain edema.
J. Neurosurg., vol. 4, 255 e.v., 1947.
311. SCHERER, H.J.: Die Bedeutung des Mesenchyms in Gliomen.
Virchows Arch. path. Anat., vol. 291, 321 e.v., 1933.
312. SCHERER, H.J.: Gliomstudien II. Über die Grenzen der Zelldiagnostik in Gehirngeschwülsten, dargestellt am Beispiel des „Glioblastoma multiforme ganglioides“.
Virchows Arch. path. Anat., vol. 294, 795 e.v., 1935.
313. SCHERER, H.J.: I. Etude sur les gliomes. Croissance des gliomes dans leurs rapports avec les substances blanches et grises du cerveau.
Bull. Ass. franc. Cancer, vol. 25, 451 e.v., 1936.
314. SCHERER, H.J.: Etude sur les gliomes. Les rapports de la croissance gliomateuse avec l'appareil vasculaire.
Bull. Ass. franc. Cancer, vol. 26, 274 e.v., 1937.

315. SCHERER, H.J.: The frequency of gliomas having variable histologic structure.
J. belge Neurol. Psychiat., vol. 38, 1 e.v., 1938.
316. SCHERER, H.J.: La „glioblastomatose en plaques“.
J. belge Neurol. Psychiat., vol. 38, 783 e.v., 1938.
317. SCHERER, H.J.: Structural development in gliomas.
Amer. J. Cancer, vol. 34, 333 e.v., 1938.
318. SCHERER, H.J.: The forms of growth in gliomas and their practical significance.
Brain, vol. 63, 1 e.v., 1940.
319. SCHERER, H.J.: Critical review: The pathology of cerebral gliomas.
J. belge Neurol. Psychiat., vol. 3, 147 e.v., 1940.
320. SCHIEFER, W., TÖNNIS, W., UDVARHELYI, G.: Das Glioblastoma multiforme im Serienangiogramm.
Acta neurochir. (Wien), vol. 4, 76 e.v., 1954.
321. SCHLESINGER, B.: Gliomas involving the splenium of the corpus callosum.
J. Neurosurg., vol. 7, 357 e.v., 1950.
322. SCHLIENGER, M.: Radiothérapie des glioblastomes de l'adulte et de l'enfant.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 8, 134 e.v., 1969.
323. SCHLOTE, W.: Blastomatös umgewandelte Astrocyten im menschlichen Grosshirnmarklager als Myelophagen.
Dtsch. Z. Nervenheilk., vol. 190, 29 e.v., 1967.
324. SCHLOTE, W.: Beitrag zum Vorkommen und zu Veränderungen in Intracytoplasmatischen Filamenten in Gliomen.
Acta neuropath., vol. 8, 108 e.v., 1967.
325. SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 150, 765 e.v., 1934.
326. SCHOLZ, W., HSÜ, Y.K.: Late damage from roentgen irradiation of the human brain.
Arch. Neurol. (Chic.), vol. 40, 928 e.v., 1938.
327. SCHUSTER, R., THOMAS, J.: Strahleninduzierte Veränderungen des Hirngewebes nach Bestrahlungsbehandlung intrakranieller Geschwulstprozesse.
Fortschr. Röntgenstr., suppl. 78, 1972.
328. SCHÜTZ, J.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung beim Glioblastom.
Fortschr. Röntgenstr., suppl., 83 e.v., 1972.
329. SCHWARTZ, P.: Anatomische Typen der Hirngliome.
Nervenarzt, vol. 5, 449 e.v., 1932.
330. SCHWENKENBECHER, H.: Ergebnisse der Strahlentherapie von Hirntumoren in den Jahren 1945 bis 1954.
Strahlentherapie, vol. 100, 2 e.v., 1956.
331. SEITZ, D., KALM, H.: Die diffuse Glioblastose.
Dtsch. Z. Nervenheilk., Bd. 175, 528 e.v., 1957.
332. SEITZ, D., KALM, H.: Zur Diagnose der primären Hirnsarkome.
Dtsch. Z. Nervenheilk., Bd. 177, 597 e.v., 1958.
333. SHAPIRO, W.R.: Malignant brain tumor. Chemotherapy: part I. Experimental studies.
Clin. Bull., vol. 3, 58 e.v., 1973.
334. SHAPIRO, W.R.: Malignant brain tumor. Chemotherapy: part II. Clinical studies.
Clin. Bull., vol. 3, 90 e.v., 1973.
335. SHENKIN, H.A., GUTTERNAY, P.: The analysis of body water compartments in postoperative craniotomy patients. The effect of dexamethasone.
J. Neurosurg., vol. 31, 400 e.v., 1969.
336. SHUANGSHOTI, S.: Neoplasm of mixed mesenchymal and neuro-epithelial origin:

- liposarcomatous meningeoma combined with gliomas.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., vol. 36, 377 e.v., 1973.
337. SIMON, E.: Gliosarcomas.
Polish med. J., vol. 9, 1466 e.v., 1970.
338. SINGER, L., SEILER, J.: Untersuchungen über die Morphologie der Gliome.
Virchows Arch., vol. 287, 823, 1933.
Klin. Wschr., vol. 12, 20, 1933.
339. SMITH, A.B.: Brain tumors in children.
Radiology, vol. 58, 688 e.v., 1950.
340. SMITH, D.R., HARDMAN, J.M., EARLE, K.M.: Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with extracranial metastases.
Cancer (Philad.), vol. 24, 270 e.v., 1969.
341. SPATZ, H.: Über multizentrisch wachsende Gliome und zur Frage des „Gliosarkoms“.
Z. ges. Neurol. Psychiat., Bd. 16, 160 e.v., 1938.
342. STAM, F.C.: Histopathogenese en classificatie van cerebrale gliomen.
 Proefschrift, Amsterdam 1957.
343. STEFANKO, S., KUNICKI, A., LADZIŃSKA: Supratentorial gliomas in childhood.
Acta med. pol., vol. 7, 337 e.v., 1966.
344. STOCHDORPH, O.: On circumscribed and diffuse gliomas.
Excerpta med. (Amst.), sect. VIII, 791 e.v., 1955.
345. STOCHDORPH, O.: Die basalen Spongioblastome als Beispiel für dysontogenetische Zusammenhänge bei der Gliomentstehung.
Frankfurt. Z. Path., vol. 61, 149 e.v., 1949.
346. STOCHDORPH, O.: Gliomsystematik in topistischer Betrachtung.
Ärztl. Forsch., vol. 7, 32 e.v., 1953.
347. STORRING, F.K., DUGUID, J.B.: The vascular formations in glioblastoma.
J. Path. Bact., vol. 68, 231 e.v., 1954.
348. STRANDQVIST, M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut- und Lippenkarzinomen.
Acta radiol. (Stockh.), suppl. 55, 1944.
349. SVIEN, H.J., MABON, R.F., KERNOHAN, J.W., ADSON, A.W.: Astrocytomas.
Mayo Clin. Proc., vol. 24, 54 e.v., 1949.
350. SWEET, W.H., JAVID, M.: The possible use of neutron-capturing isotopes such as Boron 10 in the treatment of neoplasms.
J. Neurosurg., vol. 9, 200 e.v., 1952.
351. TARLOV, I.M.: Effect of roentgentherapy on gliomas.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), vol. 38, 513 e.v., 1937.
352. LASSIFCH, M.: Tumeurs cérébrales et radiothérapie.
 Thèse de Lyon 1925, p. 114.
353. TAVERAS, J.M., THOMPSON, H.G., POOL, J.L.: Should we treat glioblastoma multiforme? A study of survival in 425 cases.
Brit. J. Radiol., vol. 87, 473 e.v., 1962.
354. TAYLOR, F.W.: Bilateral glioblastoma multiforme.
Arch. Path., vol. 18, 347 e.v., 1934.
355. TELTSCHAROW, L., ZÜLCH, K.J.: Das Astrocytom des Grosshirns vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus.
Arch. Psychiat. Nervenkr., vol. 179, 691 e.v., 1948.
356. TICE, G.M., IRVING, N.W.: Roentgen therapy supplementing surgery in the treatment of gliomas.
J. Neurosurg., vol. 7, 509 e.v., 1950.

357. TÖNNIS, W.: Eigenartige Befunde im Arteriogramm von Patienten mit Glioblastoma multiforme.
Zbl. Neurochir., vol. 2, 266 e.v., 1937.
358. TÖNNIS, W.: Angiographische Diagnostik und chirurgische Therapie des Glioblastoms.
Zbl. Neurochir., Bd. 19, 304 e.v., 1959.
359. TÖNNIS, W., WALTER, W.: Das Glioblastoma multiforme.
Acta neurochir. (Wien), suppl. VI, 40 e.v., 1959.
360. TÖNNIS, W.: Handbuch der Neurochirurgie. IV. Band, III. Teil, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962.
361. TOOTH: Some observations on the growth and survival-period of intracranial tumors, based on the records of 500 cases, with special reference to the pathology of the gliomata.
Brain, vol. 35, 61 e.v., 1912.
362. TORKILDSON, A.: Tumours of the glioma group.
Acta psychiat. (Kbh.), vol. 10, 163 e.v., 1935.
363. TROUILLAS, P.: Immunologie et immunothérapie des tumeurs cérébrales.
Rev. neurol., vol. 128, 23 e.v., 1973.
364. UDVARHELYI, G., WALTER, W., SCHIEFER, W.: Die Gefäßstruktur des Glioblastoma multiforme in angiographischer und histologischer Darstellung.
Acta neurochir. (Wien), Bd. 4, vol. 7, 109 e.v., 1955.
365. VASANTHA KUMAR, A.R., RENAUDING, J., WILSON, C.B., BOLDREY, E.B., JEAN ENOT, K., LEVIN, V.A.: Procarbazine hydrochloride in the treatment of brain tumors. Phase 2 study.
J. Neurosurg., vol. 40, 365 e.v., 1974.
366. VIETEN, H.: Der Strahlenbiologische Reaktionsablauf im vegetativen Nervensystem.
Strahlentherapie, vol. 79, 13 e.v., 1949.
367. VIRCHOW, R.: Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses usw.
Virchows Arch. path. Anat., vol. 1, 94 e.v., 1847.
368. VOGT, A.: Spätschädigungen der Schädelkalotte nach Röntgenbehandlung intracerebraler Tumoren.
Strahlentherapie, vol. 80, 165 e.v., 1949.
369. VOGT, U.: Anamnese, Klinik und Katamnese des Glioblastoma multiforme.
Nervenarzt, vol. 7, 297 e.v., 1961.
370. VOGT, U.: Neurologische Diagnose und Verlauf des Glioblastoms.
Dtsch. med. Wschr., vol. 97, 717 e.v., 1972.
371. VORIS, H.C.: The evaluation of irradiation in the management of brain tumors.
Int. Abstr. Surg., vol. 71, 307 e.v., 1940.
372. WACHOWSKI, T.J., CHENAULT, H.: Degenerative effects of large doses of roentgen rays on the human brain.
Radiology, vol. 45, 227 e.v., 1945.
373. WALKER, M.D., HURWITZ, B.S.: BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC 409962), in the treatment of malignant brain tumor. A preliminary report.
Cancer Chemother. Rep., vol. 54, part 1, 263 e.v., 1970.
374. WALLENGER, M.: Über reaktive Veränderungen der Gliazellen in Gliomen.
Z. ges. Neurol. Psychiat., Bd. 151, 729 e.v., 1934.
375. WALTER, W.: Zur Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Hirn.
Zbl. Neurochir., vol. 14, 297 e.v., 1954.
376. WALTER, W., MÜLLER, W.: Histologische Veränderungen an röntgenbestrahlten Gliomen.
Zbl. Neurochir., Bd. 19, 79 e.v., 1959.

377. WARREN, S.: Effects of radiation on normal tissues IX. Effects on the nervous system.
Arch. Path., vol. 35, 127 e.v., 1943.
378. WASSENAAR, W., TATOR, C.H., SUM SO, W.: The development of an intracerebral glioma model for brain tumor chemotherapy.
J. Neurosurg., vol. 39, 293 e.v., 1973.
379. WEED, L.H., MC KIBBEN, P.S.: Experimental alterations of brainbulk.
Amer. J. Physiol., vol. 48, 531, e.v., 1919.
380. WEIR, B.: The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, Grades 3 and 4.
J. Neurosurg., vol. 38, 448 e.v., 1973.
381. WEIR, B., FLVIDGE, A.R.: Oligodendrogliomas. An analysis of 63 cases.
J. Neurosurg., vol. 29, 500 e.v., 1968.
382. WICKBORN, I.: Angiographic determination of tumor pathology.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 40, 529 e.v., 1953.
383. WIEL, H.J. V.D.: Inheritance of glioma.
Proefschrift. Elseviers Publishing Comp., Amsterdam 1959.
384. WILLIS, R.A.: Pathology of tumours.
Butterworths, London 1960.
385. WILSON, C.B., NORREL, H.A.: Chemotherapy of brain tumors. Neurological Surgery, vol. III, Ed. J.R. Youmans. Saunders, Phil., London. Toronto 1973.
386. WINTER, J.G. DE: A small volume, high-dose technique for the X-ray treatment of some brain tumours.
Brit. J. Radiol., vol. 26, 22 e.v., 1953.
387. WOOD, M.J., FRAZIER, T.C., LANG, E.K.: Glioblastoma multiforme.
J. La. med. Soc., vol. 122, 383 e.v., 1970.
388. ZANDT, H. VAN, INGRAHAM, F.D.: Blood vessel hyperplasia masking glioblastoma multiforme.
J. Neuropath. exp. Neurol., vol. 4, 364 e.v., 1945.
389. ZAUNBAUER, W.: Zur Röntgentherapie der Gehirntumoren.
Wien. med. Wschr., nr. 25/26, 572 e.v., 1956.
390. ZEMAN, W.: Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn.
Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 182, 713 e.v., 1949.
391. ZEMAN, W.: Die Toleranzdosis des Hirngewebes bei der Röntgentiefenbestrahlung.
Strahlentherapie, vol. 81, 549 e.v., 1950.
392. ZIMMERMANN: The nature of gliomas as revealed by animal experimentation.
Amer. J. Path., vol. 31, 1955.
393. ZUPPINGER, A.: Die Behandlung des Strahlenkaters durch Dämpfung des vegetativen Nervensystems.
Strahlentherapie, vol. 89, 437 e.v., 1952.
394. ZUPPINGER, A.: Bestrahlung und vegetatives Nervensystem.
Strahlentherapie, vol. 92, 364 e.v., 1953.
395. ZUPPINGER, A., KRAYENBÜHL, H.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren im Kindesalter.
Oncologia (Basel), vol. 1, 31 e.v., 1948.
396. ZÜLCH, K.J.: Über die geschichtliche Entwicklung und den heutigen Stand der Klassifikation der Hirngeschwülste (unter besonderer Berücksichtigung der Gliome).
Zbl. Neurochir., nr. 4, 251 e.v., 1939.
397. ZÜLCH, K.J.: Über die geschichtliche Entwicklung und den heutigen Stand der Klassifikation der Hirngeschwülste (unter besonderer Berücksichtigung der Gliome).
Zbl. Neurochir., nr. 5, 325 e.v., 1939.

398. ZÜLCH, K.J.: Die Gefäßversorgung der Gliome.
Z. ges. Neurol. Psychiat., Bd. 167, 585 e.v., 1939.
399. ZÜLCH, K.J.: Über die Pathologie der Gliome.
Fortschr. Neurol. Psychiat., vol. 11, 121 e.v., 1939.
400. ZÜLCH, K.J.: Die Pathologie der Hirngeschwülste (ins besondere der Gliome) und ihre Bedeutung für die Klinik.
Wien. klin. Wschr., nr. 25, 498 e.v., 1940.
401. ZÜLCH, K.J.: Hirngeschwülste im Jugendalter.
Zbl. Neurochir., vol. 5, 238 e.v., 1940.
402. ZÜLCH, K.J.: Das Oligodendrogliom.
Z. ges. Neurol. Psychiat., Bd. 172, 407 e.v., 1941.
403. ZÜLCH, K.J.: Hirnödem und Hirnschwellung.
Virchows Arch. path. Anat., vol. 310, 1 e.v., 1943.
404. ZÜLCH, K.J.: Über die „unklassifizierten“ Hirngeschwülste.
Acta neurochir. (Wien), vol. 1, 283 e.v., 1950.
405. ZÜLCH, K.J.: Fortschritte auf dem Gebiet der Morphologie und Biologie der Hirngeschwülste unter besonderer Darstellung der Klassifikation.
Fortschr. Neurol. Psychiat., vol. 18, 513 e.v., 1950.
406. ZÜLCH, K.J.: Hirnödem, Hirnschwellung, Hirndruck. I.
Zbl. Neurochir., vol. 11, 349 e.v., 1951.
407. ZÜLCH, K.J.: Hirnödem, Hirnschwellung, Hirndruck. II.
Zbl. Neurochir., vol. 12, 174 e.v., 1952.
408. ZÜLCH, K.J.: Hirnödem, Hirnschwellung, Hirndruck. III.
Zbl. Neurochir., vol. 12, 365 e.v., 1952.
409. ZÜLCH, K.J.: Über die Pathologie und Biologie der Hirngeschwülste.
Wien. med. Wschr., 711 e.v., 1952.
410. ZÜLCH, K.J., PINTO, F.: Zur Klassifikation polymorpher Gliome.
Zbl. Neurochir., vol. 13, 27 e.v., 1953.
411. ZÜLCH, K.J.: Problems in the diagnosis of oligodendrogliomas.
Excerpta med. (Amst.), sect. VIII, 816 e.v., 1955.
412. ZÜLCH, K.J.: Die Hirngeschwülste.
Hdb. d. Neurochir., Bd. III, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956.
413. ZÜLCH, K.J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns.
Dtsch. med. Wschr., vol. 8, 293 e.v., 1960.
414. ZÜLCH, K.J., WOOLF, A.L.: Verhandlungen des internationalen Symposions über die Klassifikation der Hirntumoren.
Köln 1961, Acta neurochir. (Wien), suppl. X, Springer Verlag, 1964.
415. ZÜLCH, K.J.: Morphologische Veränderungen an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeit am normalen Hirn.
Strahlenforsch. u. Strahlenbeh., vol. 4, 47 e.v., 1963.
416. ZÜLCH, K.J.: Brain tumors: their biology and pathology.
New York: Springer Publishing Co., Inc., 1964, 2nd ed.
417. ZÜLCH, K.J., WECHSLER, W.: Pathology and classification of gliomas.
Prog. neurol. surg., vol. 2, 1-84, Karger, Basel, Year Book Publ., Chicago 1968.
418. ZÜLCH, K.J.: Biology and morphology of glioblastoma multiforme.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 8, 65 e.v., 1969.
419. ZÜLCH, K.J.: Roentgensensitivity of cerebral tumours and so-called late irradiation necrosis of the brain.
Acta radiol. (Stockh.), vol. 8, 92 e.v., 1969.

Dit proefschrift is het resultaat van het werk van vele mensen. Allen die bijgedragen hebben tot het ontstaan ervan worden vermeld op deze pagina.

Mevr. M. Blaauw-van Dishoeck: Naonderzoek
Dr. A. Gluszczyk †: Neuropatholoog
Mevr. S. den Hoed-Sijtsema: Radiologe
B.Th. de Jong: Corrector
J.G.A.H. Kaalen: Wiskundige
Mej. B.A.A. Koehorst: Typewerk
Prof. Dr. S.A. de Lange: Promotor
Dr. H.S. Reinhold: Stralenbioloog
Dr. V.W.D. Schenk: Neuropatholoog
Dr. S. Stefanko: Neuropatholoog
Tekenaars van de Audiovisuele Dienst

† Overleden op 17 maart 1972.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 23 februari 1937 te Dordrecht geboren.

In 1957 behaalde hij het diploma HBS-B aan het Gemeentelijk Lyceum te Dordrecht.

Na het vervullen van zijn militaire dienstplicht studeerde hij medicijnen te Utrecht, waar hij in 1967 tot arts werd bevorderd.

Tot 1 april 1968 was hij werkzaam op de Afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

Hierna begon hij zijn opleiding tot neurochirurg op de Afdeling Neurochirurgie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Na zijn inschrijving in het specialistenregister op 1 april 1974 is hij werkzaam als neurochirurg in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, het Gemeente Ziekenhuis te Schiedam en het Nolet Ziekenhuis te Schiedam.

Hij is gehuwd en vader van drie zoons.