

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Einfluss der COVID-19 Pandemie auf die Inzidenz
und Therapie von Gliomen**

Inaugural–Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin der Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von

Vitaly Sokotukhin

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Fürst

Tag der mündlichen Prüfung:

19.09.2024

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Einfluss der COVID-19 Pandemie auf die Inzidenz
und Therapie von Gliomen**

Inaugural–Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin der Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von

Vitaly Sokotukhin

2024

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. COVID-19.....	4
1.2. Gliome.....	10
1.3. Ziel der Arbeit.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1. Studienpopulation und Einschlusskriterien.....	14
2.2. Klinisches Krebsregister Regensburg.....	15
2.3. Statistische Auswertung.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1. Allgemeine Charakteristiken.....	16
3.2. Jährliche und monatliche Fallzahlen.....	20
3.3. Vergleich der Anteile der Patienten mit Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019.....	29
3.4. Vergleich der Anteile der Patienten mit Grad 4 Tumore 2021 vs. 2015-2019.....	33
3.5. Vergleich der Anteile der Patienten mit Operation 2020 vs. 2015-2019.....	38
4. Diskussion.....	43
4.1. Vergleich der Ergebnisse zur Inzidenz mit anderen Studien.....	44
4.2. Vergleich der Ergebnisse zur Stadienverteilung.....	45
4.3. Vergleich der Ergebnisse zur Primärtherapie.....	46
5. Zusammenfassung.....	47
6. Summary.....	48
7. Limitationen und Vorteile der Arbeit.....	49
8. Schlussfolgerungen.....	49
9. Quellenverzeichnis.....	50
10. Tabellen und Abbildungsverzeichnis.....	57

1. Einleitung

1.1 COVID-19

In der Geschichte überstand die Menschheit eine Vielzahl von Epidemien und Pandemien. Sie haben Millionen von Menschen das Leben gekostet. Trotz unserer Erfahrung und dem Kenntnisstand der Wissenschaft sind wir immer noch oft durch neue Pathogene herausgefordert.

Am Ende des Jahres 2019 kam es in Wuhan, China, zum Ausbruch einer unbekanntes Infektion der oberen Atemwege (1). Als Erreger der Krankheit wurde das Coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) festgestellt (2). Die Krankheit bekam den Namen COVID-19 (coronavirus disease19) (2,(3)). Trotz der Versuche der Länder die Krankheit einzudämmen, kam es zu einer schnellen Verbreitung des Virus in der ganzen Welt. Anfang März 2020 stufte die World Health Organisation (WHO) die COVID-19 Infektion als Pandemie ein (4).

Präzedenzlose Maßnahmen, wie Lockdowns einzelner Städte und dann der ganzen Länder, Reiseeinschränkungen, Versammlungsverbote, Schließungen von Schulen und Geschäften, erzeugten eine massive Rezession in der globalen Wirtschaft (5).

Coronaviren wurden in den 1960er Jahren entdeckt. Die Zuteilung der neuen Viren zur Familie Coronaviridae liegt in der Form der Membranen begründet, die die RNA des Virus umgibt. Sie besteht aus „Spike“-förmigen Proteinen, was an eine Krone erinnert (6) (7).

Die ersten Coronaviren, die bei Menschen nachweisbar eine Krankheit ausgelöst haben, waren CoV-229E und HCoV-OC43 (8). Dies waren harmlose Erkrankungen der oberen Atemwege. Darauf folgende Stämme, wie SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2, diese konnten schon lebensbedrohliche Erkrankungen verursachen (9).

1.1.1 SARS-CoV

Im November 2002 kam es in der Provinz Guangdong, China, zum Ausbruch einer neuen Infektion - Severe acute respiratory syndrom (SARS). Als Ursache dafür wurde ein Coronavirus nachgewiesen. Diskutiert wird eine zoonotische Verschiebung von der Zibetkatze auf die menschliche Population (10). Die Krankheit zeigte sich mit

Symptomen wie Fieber, Husten und Müdigkeit. Viele Patienten entwickelten eine Pneumonie (11). Die fatalen Fälle endeten mit einem Respiratory Distress Syndrom und respiratorischer Insuffizienz (12). Prognostisch waren zwei Faktoren entscheidend: der Allgemeinzustand des Patienten vor der Erkrankung und das Alter. Die Inkubationszeit der Infektion betrug 2-10 Tage (13). Das Virus attackierte die epithelialen Zellen des respiratorischen Trakts und führte zu Verletzungen der Lunge, vor allem in den Alveolen (14). Die Krankheit überschritt die Grenzen Chinas und verbreitete sich in 26 Ländern. Insgesamt wurden über 8000 Fälle mit 774 Todesfällen registriert (15). Maßnahmen wie Quarantäne und Isolation von Erkrankten führten schnell zur Eindämmung der Infektion. Der letzte Fall wurde im Jahr 2004 berichtet (16).

1.1.2 MERS-CoV

Im September 2012 wurde in Saudi Arabien ein Ausbruch von einer Betacoronavirus induzierten Infektion nachgewiesen (17) (18) (19). Im Verlauf waren insgesamt 27 Länder von dem Middle East Respiratory Syndrom (MERS) betroffen. Die Mortalitätsraten betragen bis zu 33%. Im Januar 2020 waren insgesamt 2519 Fälle registriert. Von diesen Erkrankten sind 866 Patienten verstorben (20). In dem Fall von MERS-CoV wurde ein Übergang der Viren von Kamelen zu Menschen belegt (21).

1.1.3 SARS-CoV-2

Der erste Fall von SARS-CoV-2 Infektion wurde am 31. Dezember 2019 in Wuhan, China festgestellt (22). Ähnlich wie bei SARS und MERS spielt das Alter und der gesundheitliche Zustand der Patienten vor der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Die allgemein anerkannte Meinung ist es, dass das Virus über Fledermäuse als Zwischenwirt auf den Menschen übertragen wurde (23). Die Inkubationszeit der SARS-CoV-2 Infektion beträgt bis zu zwei Wochen. In dieser Zeit kann das Virus auf andere Menschen übertragen werden (24). Die Symptome der Erkrankung, wie Fieber und Husten, sind vergleichbar zu MERS und SARS (24). Die Infektiosität des SARS-CoV-2 Virus ist jedoch im Vergleich deutlich größer, was sich in der Zahl der Erkrankten widerspiegelt (25).

1.1.4 Epidemiologie von SARS-CoV-2

Am Anfang der Pandemie hatten bis zu 80% der Patienten Symptome wie mildes Fieber, trockenen Husten und leichte Dyspnoe. Die restlichen 20% der Patienten entwickelten schwerere Symptome, beispielsweise ausgeprägte Dyspnoe (44%) und hohes Fieber (14%) (26) (27) (28) (29). Die Hospitalisierungsraten waren streng vom Alter abhängig. Zum Beispiel stieg in der USA der Zahl von 0,1% im Alter von 5-17 Lebensjahren bis auf 17,2% für die Altersgruppe ab 85 Lebensjahre. Bei 5% aller Patienten traten kritische Gesundheitszustände wie Schock oder Multiorganversagen auf (26) (30). Auch Patienten mit asymptomatischem Verlauf der Krankheit können ansteckend sein (31). Es ist festgestellt worden, dass sich die Morbiditäts- und Mortalitätsrate zwischen den Ländern, Altersgruppen und Rassen unterscheidet (32). Dabei spielen solche Faktoren wie Bevölkerungsdichte, Stand des Gesundheitssystems, Testungspolitik und durchschnittliches Bevölkerungsalter definitiv eine große Rolle. Das geringste Risiko eines schweren Verlaufs konnte man in der Patientengruppe „jünger als 19 Jahre alt“ beobachten. Die Mortalitätsrate in dieser Gruppe betrug 0-0,1%. In der Gruppe mit einem Alter von 75-84 Jahren war dieser Anteil 4,3-10,5%. Am schwersten waren die Patienten ≥ 85 Jahre alt betroffen. Hier lag die Sterberate der Patienten zwischen 10,4-27,3% (33). Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Immunsuppression, beeinflussen das Ausmaß der fatalen Verläufe (34).

1.1.5 Struktur vom SARS-CoV-2

Vergleichbar zu den anderen Coronaviren ist SARS-CoV-2 ein einzelsträngiges RNA-Virus mit positiver Polarität. Zur Bindung an die Lungenepithelzellen benutzt das Virus Spike-Proteine (35). (Abb. 1)

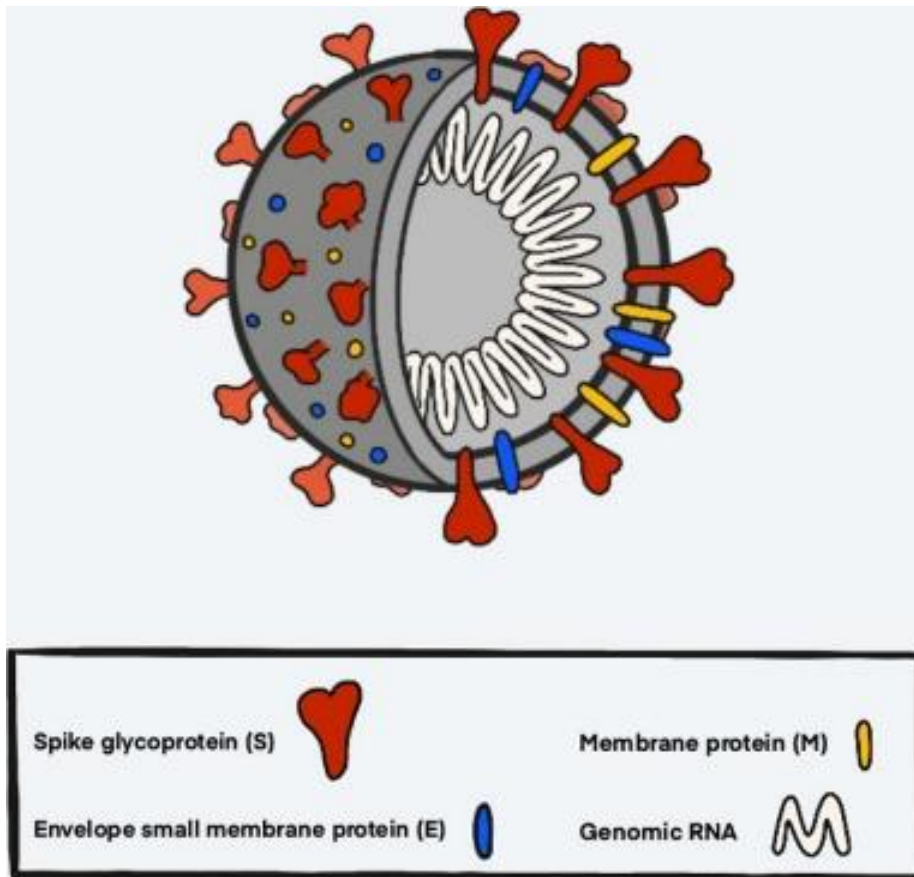


Abb. 1. Diagram of SARS-CoV-2 virus structure. The spike glycoprotein (red) is the protein that binds to the ACE2 receptor of host cells and mediates viral entry. Additionally, this protein is what gives the virus its crown-like (Latin 'corona') appearance. The membrane proteins (yellow) and the envelope small membrane proteins (blue) are important structurally as well as mechanistically. The genomic RNA (white) comprises the genetic material that the virus uses to propagate itself once inside its host.

Quelle: (5)

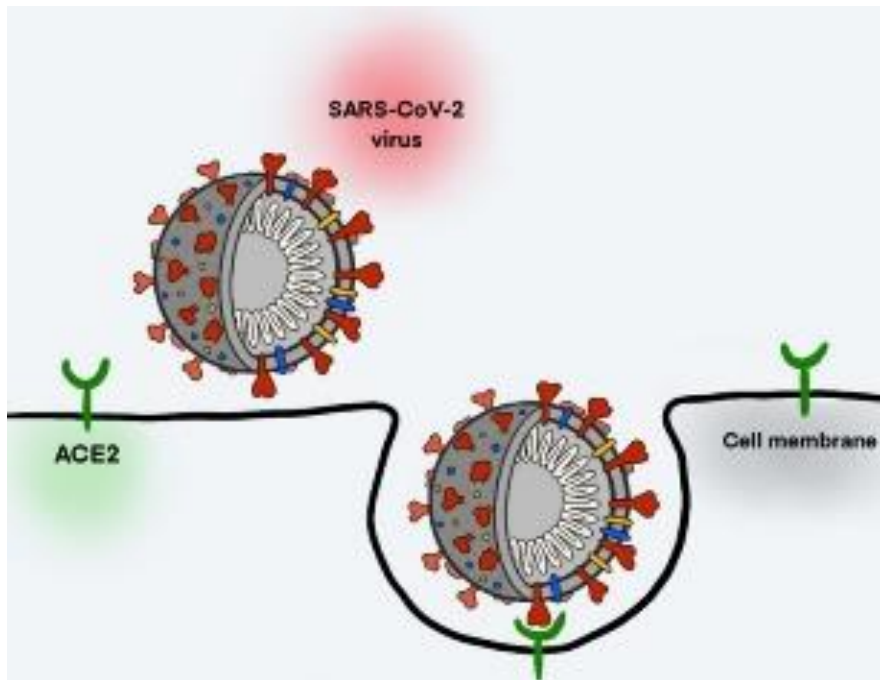


Abb. 2. Diagram of SARS-CoV-2 entry into host cell. The spike glycoprotein (red), which consists of two subunits, binds to the ACE2 receptor (green) of host cells to merge the viral and cellular membranes and insert the viral genomic RNA (white) into the host cell. This induces endocytosis and the merging of the viral and cellular membranes, causing the viral genomic RNA to be inserted into the host cell and thus allowing the virus to replicate. The binding of SARS-CoV-2 to the ACE2 receptor causes a downregulation of this receptor, disrupting its normal function in maintaining immune homeostasis and leading to pro-inflammatory effects that can cause lung injury.

Quelle: (5)

Das Spike-Protein bindet an den Rezeptor Angiotensin-konvertierendes- Enzym 2 (ACE2) - das gleiche Zielprotein wie von SARS-CoV (36). Die Bindungsaffinität von SARS-CoV-2 zu ACE2 Rezeptoren ist 10- bis 20-fach höher als bei SARS-CoV (37) (38). Es führt zum „Schmelzen“ der Membran von der Lungenepithelzelle. Nach dem Eintreten des Virus in den Intrazellularraum integriert das Virus seine RNA in den Replikationsmechanismus der Zelle. Das erlaubt die ungehinderte Replikation des Virus im menschlichen Körper mit der daraus resultierenden Immunantwort und Krankheitsgefühl (39) (40). Der ACE2 Rezeptor ist ein transmembranes Protein, das sich an Epithelzellen der Lunge, des Herzen, der Nieren und dem Darm befindet (41). Seine primäre physiologische Funktion ist die Regulation der Reifung des Peptidhormons Angiotensin, was in der Vasokonstriktion und Regulation des Blutdruckes eine wichtige Rolle spielt (42). Die Expression von ACE2 hat des Weiteren

eine entzündungshemmende Wirkung und schützt vor einer Pneumonie. Seine Repression aufgrund der Bindung von SARS-CoV und SARS-CoV-2 hat eine proinflammatorische Wirkung deren Folge oft eine Pneumonie ist (43) (44). (Abb.2) Neben seiner entscheidenden Rolle in der Pathologie von COVID-19 ist dieser Rezeptor ebenso an der Übertragbarkeit und Infektiosität von SARS-CoV-2 beteiligt.

1.1.6 Mechanismus der Infektion

Das Virus gelangt über virushaltige Partikel, die bei Husten und Niesen freigesetzt werden, in den menschlichen Körper (45). Ohne körperliche Aktivität, wie Laufen oder Fahrradfahren, verbreiten sich die Viren nicht weiter als zwei Meter von der Quelle (46) (47). Die Übertragung der Infektion durch kontaminierte Hände beim Anfassen des Gesichts ist ein weiterer Weg. Abhängig von dem Material der Oberfläche kann das Virus von einigen Stunden (z.B. Karton) bis zu drei Tagen (Plastik, rostfreier Stahl) überleben (48).

1.1.7 Maßnahmen und Folgen in Deutschland

Zum ersten Mal in Deutschland wurde der Erreger am 27. Januar 2020 in Bayern festgestellt. In kürzester Zeit verbreitete sich das Virus auf die anderen Bundesländer des Landes (49). Bis Januar 2023 kam es zu acht Infektionswellen. Während der ersten zwei Wellen war die Altersgruppe der über 65 Jährigen am stärksten von der Infektion betroffen. Im Gegensatz dazu waren in der dritten Welle die jüngeren Patienten die Hauptbetroffenen. Nach dem initial dramatischen Verlauf mit tausenden Todesfällen, nahm die Zahl der schweren Verläufe seit Anfang 2021 deutlich ab. Dies liegt zum einen an der zunehmenden Immunisierung durch Genesung und Impfung. Zum anderen ist dafür die seit Ende 2021 dominierende Omikron Variante, mit geringerer Virulenz dafür verantwortlich.

Die schnell steigende Zahl der Infizierten stellte das Gesundheitssystem auf die Probe. Es wurde die Freihaltung von stationären Bettenkapazitäten sowie Intensivstationsplätzen angeordnet. Im März 2020 kam es zu ersten Einschränkungen des öffentlichen Lebens, welche sich bis Ende des Monats in den ersten Lockdown entwickelten (50). Die physischen und sozialen Kontakte waren maximal reduziert. Aus Angst vor Ansteckung sagten Patienten viele Termine beim Arzt ab. Unter solchen Bedingungen war es zu befürchten, dass die Diagnostik und Therapie gerade bei

onkologischen Patienten stark eingeschränkt sein wird (51). Eine in Deutschland durchgeführte Studie zeigte eine statistisch signifikante Abnahme von Krankenhauseinweisungen im Jahr 2020 im Vergleich zum Vorjahr um 20% (52). Eine weitere Studie, in der die Anzahl von Tumoroperationen im Zeitraum April bis Oktober 2020 mit vergleichbaren Zeiträumen der Vorjahre (2017-2019) untersucht wurde, zeigte einen statistisch signifikanten Rückgang der Operationen bis um 8% (53).

Die Verzögerung der Diagnostik und Behandlung bei Krebspatienten kann eine deutlich negative Auswirkung auf den Verlauf der Tumorerkrankung und dementsprechend auch auf die Lebenserwartung haben.

1.2 Gliome

Gliome entstehen vom Neuroglialgewebe und können sich überall im ZNS lokalisieren. Die beliebteste Lokalisation ist jedoch das Hirn (54). Als primäre Hirntumoren werden Neoplasien definiert, die aus Hirnzellen oder meningealen Zellen entstehen. Sollte der Ursprung des Tumors außerhalb des zentralen Nervensystems liegen, wie bei Metastasen und Lymphomen, werden die Tumoren als sekundär klassifiziert. Gliome sind mit ca. 50% die häufigsten primären Tumoren des Hirns bei Erwachsenen. Die Inzidenz von Gliomen im Erwachsenenalter beträgt in Europa 6 auf 100 000 Einwohner pro Jahr. Jährlich werden in Deutschland ca. 4000 neue Fälle bei Männer und ca. 3000 bei Frauen festgestellt. An dieser Erkrankung versterben jährlich rund 3300 Männer und 2600 Frauen. Fast die Hälfte der neudiagnostizierten Gliome sind Glioblastome (55).

1.2.1 Risikofaktoren

Aktuell werden drei Gruppen von Risikofaktoren, die das Risiko an einem Gliom zu erkranken erhöhen, definiert: genetische Syndrome, familiäre Häufungen und ionisierende Strahlung. Zu den betreffenden Syndromen gehören die Neurofibromatose Typ 1 und 2, die tuberöse Sklerose, das Lynch- und Li-Fraumeni Syndrom, das Melanom-Astrozytom-Syndrom und das Ollier/Maffucci Syndrom. Angehörige ersten Grades von Patienten mit Gliomen haben ein zweifach erhöhtes Risiko zu erkranken (56). Ionisierende Strahlung (vor allem nach therapeutischer Bestrahlung) erhöht das Risiko bis zu 22 Mal, einen glialen Tumor im Laufe des Lebens zu entwickeln (57).

1.2.2 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik der Hirntumoren ist stark von der Lokalisation und der Tumorgröße abhängig. Symptome wie fokale neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle und Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks treten am häufigsten auf. Die Zeitspanne zwischen dem Symptombeginn und der Erstdiagnose beträgt bei hochmalignen Gliomen durchschnittlich drei Monate.

1.2.3 Diagnostik von Gliomen

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit und ohne Kontrastmittelgabe ist die Methode der ersten Wahl bei der Diagnostik der primären Hirntumoren. In der Regel erhalten die Patienten mit klinischer Symptomatik zunächst eine kraniale Computertomographie (CCT). Zur Bestätigung der Diagnose und Einordnung des Tumors nach WHO-Klassifikation ist eine chirurgische Resektion oder eine Biopsie des Tumors notwendig. Einen Sonderfall der Diagnostik stellen die Ependymome dar. Dies sind Tumoren, die aus Ependymzellen, die Hirnventrikeln und Rückenmarkskanal auskleiden, entstehen. Da die Tumoren im Rückenmark oft auftreten, ist eine liquorzytologische Untersuchung sowie eine MRT der spinalen Achse notwendig.

1.2.4 Klassifikation von Gliomen

Aufgrund der histologischen Besonderheiten werden alle Gliome in Astrozytome, Oligodendrogliome und Ependymome eingeteilt. Klassifiziert werden sie nach der „International Classification of Diseases-Oncology, Version 3“ (ICD-O-3) sowie nach den Schweregraden entsprechend der World Health Organisation (WHO) (54).

In der WHO Klassifikation aus dem Jahr 2021 werden Gliome immunhistochemisch, morphologisch und molekulargenetisch beurteilt und in Grad 1-4 eingeteilt, wobei Tumoren vom WHO Grad 1 die geringste maligne Aktivität zeigen.

Die häufigsten Gliome bei Erwachsenen sind infiltrative Astrozytome, wie das IDH-mutierte Astrozytom (WHO Grad 2-4) oder das Astrozytom ohne IDH-Mutation (WHO Grad 2-3), Glioblastome (WHO Grad 4) und Oligodendrogliome (WHO Grad 2-3). Andere Gliome, wie das pilozytische Astrozytom (Grad 1), das pleomorphe Xanthoastrozytom (Grad 2-3) sowie Ependymome (Grad 1-3) treten deutlich seltener

auf. Diffuse infiltrative Gliome werden üblicherweise prognostisch je nach dem Vorhandensein bestimmter somatischer Mutationen sowie dem Vorhandensein einer 1p/19q Kodeletion in drei Gruppen eingeteilt: Isocitrat dehydrogenase (IDH) mutierte, 1p/19q kodeletierte Tumore mit oligodendrogialer Morphologie weisen die beste Prognose auf. IDH mutierte, nicht 1p/19q kodeletierte Tumoren mit astrozytärer Histologie haben in der Regel eine mittelschwere Prognose. IDH Wild-Typ Tumoren (WHO Grad 3-4) sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (58).

1.2.5 Gliome bei Kinder

Bei Kindern gehören Hirntumoren zur zweithäufigsten Tumorerkrankung nach Leukämie und sind die häufigste Ursache für tumorassoziierten Tod. Die häufigsten Gliome bei Kindern sind pilozytische Astrozytome und diffuse Mittelliniengliome (Pongliome mit unterschiedlichem WHO Grad) (58).

Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige Tumor im Kindesalter (ca. 20% aller pädiatrischen Hirntumoren) (59). Der Tumor wird als embryonaler neuroepithelialer Tumor des Kleinhirns definiert. Er ist ein hochgradiger Tumor mit der Fähigkeit entlang des Liquorraums zu metastasieren. Die chirurgische Resektion mit nachfolgender Radiotherapie und Chemotherapie ist aktuell die Therapie der Wahl (60). Bei Kindern, die jünger als drei Jahre alt sind, wird wegen des Risikos der neurokognitiven Entwicklungsstörung auf die Radiotherapie verzichtet (61).

Aufgrund der Tatsache, dass die Therapie von Medulloblastomen sich nicht relevant von der Gliomtherapie unterscheidet und trotz dessen, dass Medulloblastom nicht zu glialen Tumoren gehört, wurden Kinder mit Medulloblastomen in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Der Grund liegt darin begründet, dass eventuelle Einflüsse der Pandemie auf Diagnostik und Therapie der Hirntumore in jeder Altersgruppe analysiert werden sollten.

1.2.6 Therapie von Gliomen

Die operative Tumorsektion ist ein wichtiger Schritt der Gliomtherapie. Eine komplette Resektion kann bei Grad 1 Gliomen kurativ sein. Bei Grad 2-4 Tumoren ist die Resektion aufgrund des diffusen infiltrierenden Wachstums nicht kurativ. Es muss jedoch immer, wenn möglich, eine maximale Tumorsektion angestrebt werden. Die Ausnahme ist ein mit der Operation verbundenes Auftreten neurologischer

Auffälligkeiten wie beispielsweise Paresen, Plegien oder einer Aphasie. Falls eine Operation mit einem hohen Risiko an neurologischen Ausfällen verbunden ist, wird eine Biopsie zur Diagnosesicherung und weiteren Therapieplanung durchgeführt. Eine zeitnahe und möglichst komplette Tumorresektion verlängert deutlich sowohl die progressionsfreie Zeit als auch Gesamtüberleben bei höhergradigen Gliomen (62) (63) (64) ebenso wie bei niedriggradigen Gliomen (65) (66).

Die weiteren therapeutischen Schritte sind Strahlentherapie und Chemotherapie. Bei WHO Grad 1 Tumoren, die nicht komplett entfernt werden konnten, ist eine lokale Bestrahlung zu diskutieren. Ab dem Grad 2 Gliomen ist die Strahlentherapie nach der Operation empfohlen. Eine Chemotherapie mit Temozolomid bei Patienten mit Astrozytomen oder PCV (Prokarbazin, CCNU, Vincristin) bei Oligodendrogliomen wird bei Grad 2 Tumoren erwogen und bei Grad 3 eindeutig indiziert.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel des Projekts ist die Untersuchung der onkologischen Behandlungssituation für Krebspatienten/-patientinnen mit Gliomen während der Covid-19 Pandemie. Für eine zukünftige Strategieentwicklung in Pandemiesituationen soll untersucht werden, ob bzw. welche Änderungen der Versorgungssituation mithilfe der von den klinischen Krebsregistern erhobenen Daten festgestellt werden können.

Grundlage des Projekts sind die vom klinischen Krebsregister Regensburg erfassten Daten zu den Krankheits- und Therapieverläufen von Gliompatienten/-patientinnen.

Im Fokus der Untersuchung steht der Zeitraum ab Beginn der Covid-19 Pandemie, also Diagnosezeitraum ab dem 01.01.2020 bis zum 31.12.2021.

Als Referenzzeitraum wurde der Diagnosezeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 festgelegt,

- um stabile Anzahlen und Verhältnisse für die Zeit vor Pandemiebeginn vorlegen zu können,
- um für saisonale Schwankungen adjustieren zu können,
- um den Fehler abschätzen zu können, der durch verzögerte Meldungen entsteht, und
- um einen direkten monatsweisen Vorjahresvergleich durchführen zu können.

Als Hypothesen werden angenommen:

1. Die Inzidenz von Gliomen ist nach Beginn der COVID-19 Pandemie zunächst rückläufig und steigt langsam wieder an.
2. Während der COVID-19 Pandemie kommt es zu einem Stadienshift mit zunehmender Anzahl von hochgradigen Gliomen (WHO Grad 3 und 4).
3. Während der COVID-19 Pandemie kommt es zu Therapieänderungen und -verzögerungen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Einschlusskriterien

Die hier vorgestellte Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. Im Rahmen des vorgeschlagenen Projektes sollen Daten von Patienten mit glialen Tumoren und Medulloblastomen untersucht werden, die zwischen 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2021 erstdiagnostiziert wurden (ICD-10 Diagnose C71). Dies waren insgesamt 1008 Patienten. Zur Prüfung der Fragestellungen sollen anonymisierte Einzelfalldaten des Klinischen Krebsregisters (KKR) mit seinen Einzugsgebieten Oberpfalz und Niederbayern analysiert werden.

Zusammengestellt wurde ein Datensatz, welcher alle für die Fragestellung relevanten Daten aus der Datenbank des KKR beinhaltet. Die Datenschutzbestimmungen wurden bei der Datenerhebung und der anschließenden Verarbeitung streng eingehalten. Sämtliche Falldaten wurden anonymisiert.

Die erhobenen Daten umfassen:

Angaben zum Patienten:

- Diagnoseidentifikationsnummer
- Geburtsdatum des Patienten
- Geschlecht des Patienten

Angaben zu Tumoren:

- Primärdiagnosedatum
- Primäre Tumordiagnose (ICD-10)
- Primäre Tumorlokalisation (ICD-O3)
- Histologischer Tumortyp
- Grading

Angaben zur Primärtherapie:

- Datum der Operation und OPS-Schlüssel

2.2 Klinisches Krebsregister Regensburg

Das Klinische Krebsregister (KKR) des Tumorzentrums Regensburg wurde im Jahr 1991 gegründet. In dem Zentrum werden jährlich circa 16 000 neuerkrankte onkologischen Patienten registriert. Das KKR erfasst, und strukturiert die bevölkerungsbezogenen Diagnose-, Therapie- und Verlaufsdaten aller Krebspatienten in der Oberpfalz und in Niederbayern und seit 2017 in der gesetzlich zuständigen Struktur des Bayerischen Krebsregisters am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Über 50 regionale Kliniken, das Universitätsklinikum Regensburg und ca. 1500 niedergelassene Ärzte sind mit dem KKR vernetzt. Die Analyse der verlaufsbezogenen Behandlungsdaten mit Bevölkerungsbezug ermöglicht die Untersuchung aktueller wissenschaftlicher Fragestellungen. Die Ziele des KKR sind insbesondere die Auswertung vorhandener Behandlungsdaten im Hinblick auf epidemiologische und klinische Fragestellungen in der Oberpfalz und Niederbayern sowie die Entwicklung und Verbesserung der onkologischen Versorgung von Patienten.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Der Vergleich der monatlichen Fallzahlen zwischen den Pandemie Jahren 2020 bis 2021 und den vorangegangenen Jahren 2015 bis 2019 erfolgte über die Betrachtung von Konfidenzintervallen sowie Binomialtest. Die verwendete Statistik-Software SPSS bietet hierfür geeignete Methoden, um zu prüfen, ob das Verhältnis der Fallzahlen zweier Stichproben – hier die monatliche Fallzahl während Pandemie vs. der

monatlichen Fallzahl vor der Pandemie – einem Verhältnis 1:1 oder 1:5 entspricht. 95%- Konfidenzintervalle wurden in SPSS ebenfalls geschätzt.

Für den Vergleich der Stadienverteilung wurde Pearsons Chi-Square-Test auf Unabhängigkeit angewendet. Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Therapiebeginn wurde mittels Student t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test analysiert. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests ein p-Wert von $p = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristiken

Im Untersuchungszeitraum von 01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2021 wurde die Erstdiagnose malignes Gliom (ICD-10 Diagnose C71) bei 1008 Patienten gestellt. Davon waren 577 Männer (57,2%) und 431 Frauen (42,8%) (Tabelle 1).

3.1.1 Verteilung nach Geschlecht

		Anzahl	%
Geschlecht	Männlich	577	57,20%
	Weiblich	431	42,80%

Tabelle 1. Verteilung nach Geschlecht

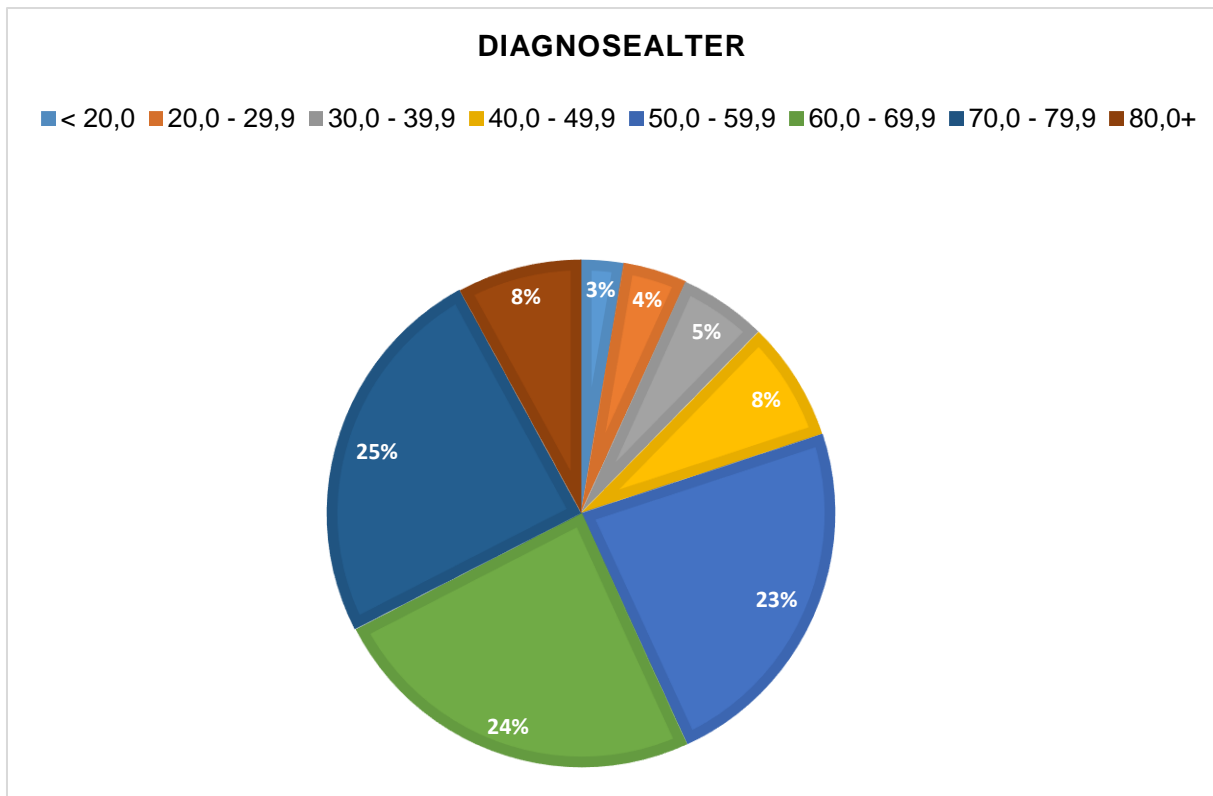


Diagramm 1. Verteilung nach Alter

Das mittlere Diagnosealter betrug 60,4 Jahre. Bei fast der Hälfte der Patienten wurde die Erstdiagnose eines Tumors im Alter zwischen 50 und 70 Jahren gestellt (Diagramm 1)

Der häufigste gliale Tumor war das Glioblastom mit 730 Fällen, was 72,4 % der Patienten entspricht. Anaplastische Astrozytome wurden bei 94 Patienten (9,3%) diagnostiziert. Andere Astrozytome, sowie Oligodendrogliome und Ependymome konnte man deutlich seltener auffinden. Es gab 12 Patienten (1,2%) mit einem Medulloblastom. WHO Grad 3 und 4 Tumoren, die dringlich therapiebedürftig sind, hatten 142 (14,1%) bzw. 744 (73,8%) Patienten (Tabelle 2).

3.1.2 Tumorcharakteristika

		Anzahl	%
Histolog. Typ	Glioblastom	730	72,4%

	Anaplast. Astrozytom	94	9,3%
	Sonstige Astrozytome	60	6,0%
	Oligodendrogliom	47	4,7%
	Ependymom	18	1,8%
	Gemischtes Gliom	9	0,9%
	Medulloblastom	12	1,2%
	Embryonaler Tumor	3	0,3%
	Sonstige ZNS-Tumore	35	3,5%
WHO-Grad	1	1	0,1%
	2	64	6,3%
	3	142	14,1%
	4	744	73,8%

Tabelle 2. Tumorcharakteristika und WHO-Grad

Die häufigsten Tumorlokalisationen waren der Frontallappen mit 265 (26,3%) und der Temporallappen mit 232 (23,0%) Patienten, gefolgt von der Lokalisation im Parietallappen mit 109 (10,8%) und Okzipitallappen mit 52 (5,2%) Patienten. Die Lokalisation im Zerebellum und im Hirnstamm zeigte sich deutlich seltener bei 18 (1,8%) bzw. 17 (1,7%) Patienten (Tabelle 3).

3.1.3 Tumorlokalisation

		Anzahl	%
ICD 10 Diagnose/Lokalisation	Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel	45	4,5%
	Frontallappen	265	26,3%
	Temporallappen	232	23,0%
	Parietallappen	109	10,8%
	Okzipitallappen	52	5,2%
	Hirnventrikel	9	0,9%
	Zerebellum	18	1,8%
	Hirnstamm	17	1,7%
	Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend	146	14,5%
	Gehirn, nicht näher bezeichnet	115	11,4%
	Gesamt	1008	100,0%

Tabelle 3. Tumorlokalisation

3.2 Jährliche und monatliche Fallzahlen

Die Analyse der jährlichen Fallzahlen vom 2015 bis 2021 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Jahren vor der Pandemie und während der Pandemie. Im Jahr 2019 war eine geringe Abnahme der diagnostizierten Gliome auf 124 Fälle im Vergleich zu 160 Fällen im Jahr 2016 und 166 Fällen im Jahr 2021 zu sehen. Im ersten Pandemiejahr 2020 betrug die Fallzahl 139, was mit den Jahren 2015 und 2018 vergleichbar ist (Tabelle 4).

3.2.1 Jährliche Fallzahlen

		Anzahl	%
Diagnosejahr	2015	139	13,8%
	2016	160	15,9%
	2017	150	14,9%
	2018	130	12,9%
	2019	124	12,3%
	2020	139	13,8%
	2021	166	16,5%
	Gesamt	1008	100,0%

Tabelle 4. Jährliche Fallzahlen

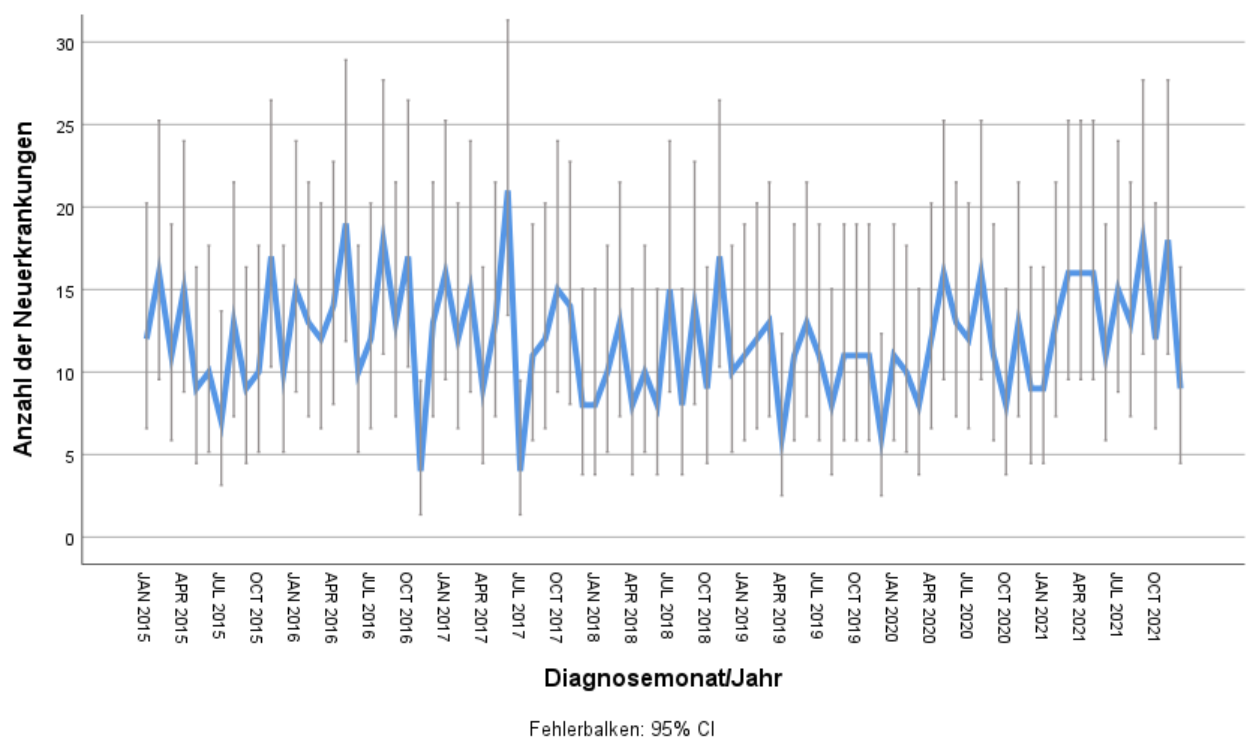
3.2.2 Anzahl Neuerkrankungen nach Monat

Die Tabelle 5 und Grafik 1 zeigen deutliche monatliche Schwankungen der diagnostizierten Fälle in Jahre vor der Pandemie, die sich nicht signifikant mit den monatlichen Fallzahlen während der Pandemienmonate und vor allem der Lockdownmonate unterscheiden.

		Diagnosejahr							
		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Gesamt
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
	Jan	12	15	16	8	11	11	9	82
	Feb	16	13	12	10	12	10	13	86
	Mär	11	12	15	13	13	8	16	88
	Apr	15	14	9	8	6	12	16	80
	Mai	9	19	13	10	11	16	16	94
	Jun	10	10	21	8	13	13	11	86
	Jul	7	12	4	15	11	12	15	76
	Aug	13	18	11	8	8	16	13	87
	Sep	9	13	12	14	11	11	18	88
	Okt	10	17	15	9	11	8	12	82

	Nov	17	4	14	17	11	13	18	94
	Dez	10	13	8	10	6	9	9	65
	Gesamt	139	160	150	130	124	139	166	1008

Tabelle 5. Anzahl der Neuerkrankungen nach Monat



Grafik 1. Anzahl der Neuerkrankungen nach Monat

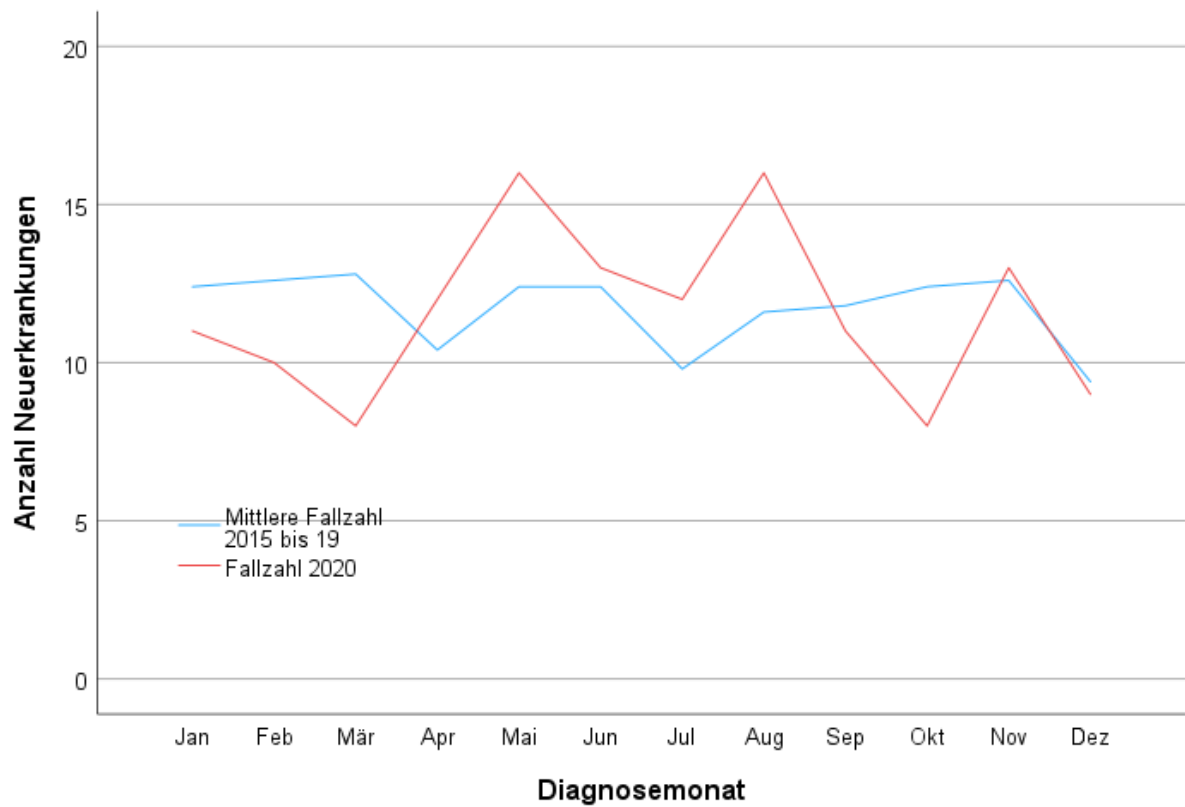
Des Weiteren wurden die Anzahlen der Neuerkrankungen pro Diagnosemonat im Jahr 2020 bzw. 2021 mit der mittleren Fallzahl der Vergleichsmonate in den Jahren 2015-2019 verglichen.

3.2.3 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2020

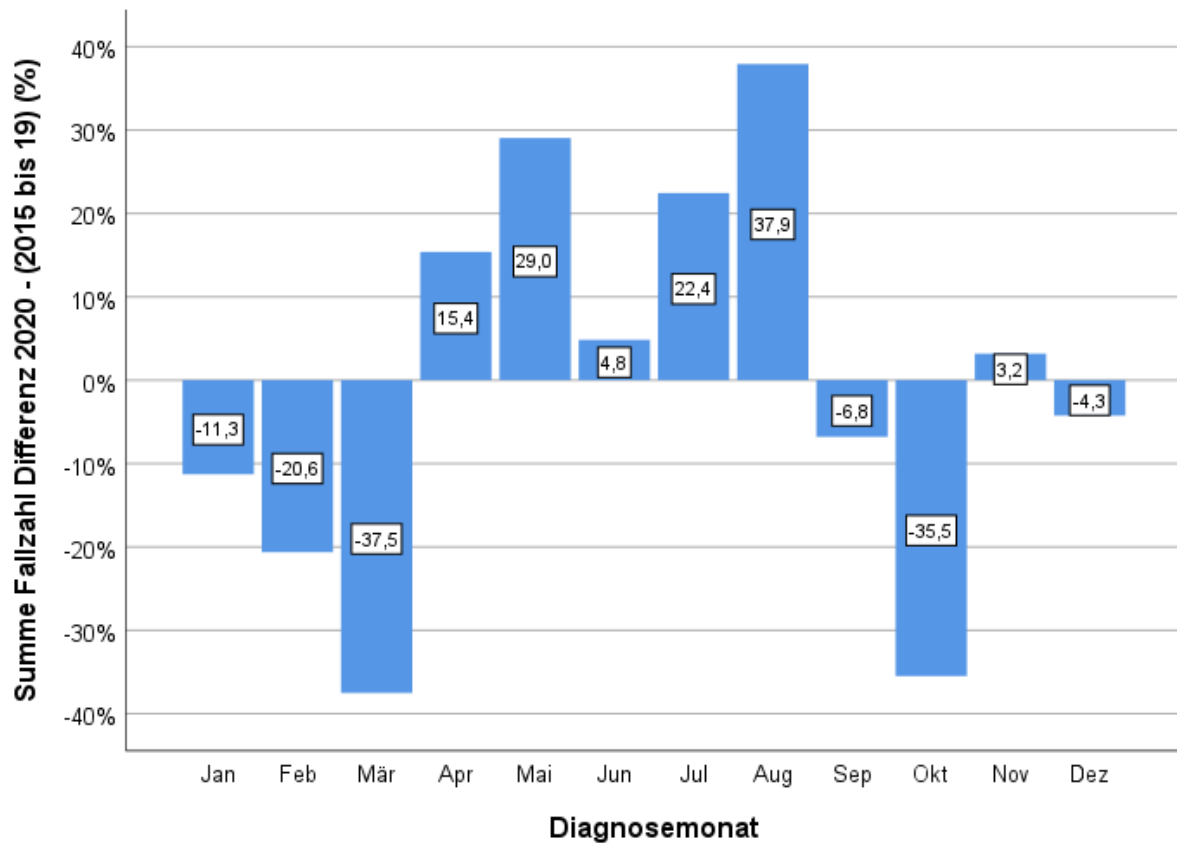
		Mittlere Fallzahl 2015 bis 19	Fallzahl 2020	Fallzahl Differenz 2020 - (2015 bis 19) (N)	Fallzahl Differenz 2020 - (2015 bis 19) (%)	Fallzahl Gesamt	p-Wert
		n	n	n	%	n	p
Diagnosemonat	Jan	12	11	-1	-11,3	82	0,430
	Feb	13	10	-3	-20,6	86	0,309
	Mär	13	8	-5	-37,5	88	0,132
	Apr	10	12	2	15,4	80	0,377
	Mai	12	16	4	29,0	94	0,220
	Jun	12	13	1	4,8	86	0,486
	Jul	10	12	2	22,4	76	0,313
	Aug	12	16	4	37,9	87	0,161
	Sep	12	11	-1	-6,8	88	0,493
	Okt	12	8	-4	-35,5	82	0,154
	Nov	13	13	0	3,2	94	0,507
	Dez	9	9	0	-4,3	65	0,539

	Gesamt	141	139	-2	-1,4	1008	
--	--------	-----	-----	----	------	------	--

Tabelle 6. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2020



Grafik 2. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2020



Grafik 3. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2020

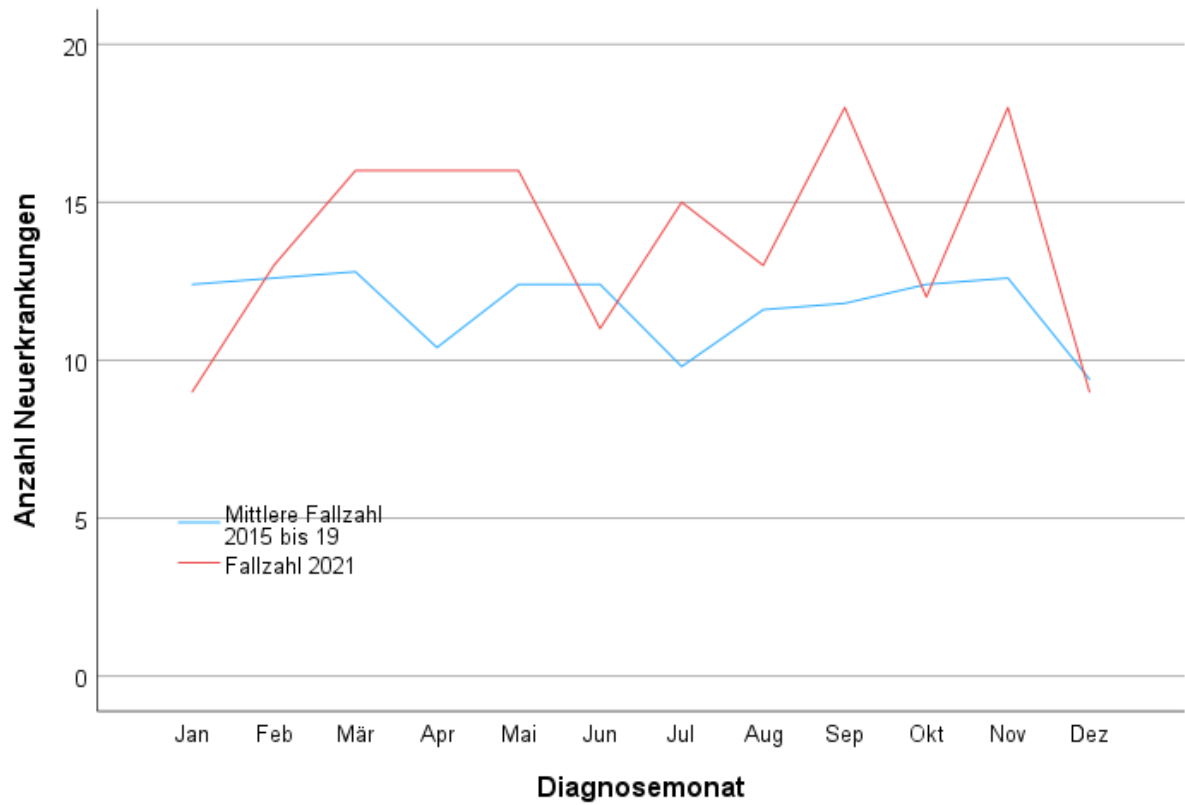
Im März und Oktober 2020 konnte man eine Abnahme der neu diagnostizierten Fälle um 37,5% (März) und 35,5% (Oktober) gegenüber den Vergleichsmonaten im Zeitraum 2015-2019 beobachten, was jedoch nicht statistisch signifikant war (März: $p=0,132$, Oktober: $p=0,154$). Dem Rückgang im März folgte in den Folgemonaten ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen (Tabelle 6, Grafik 2, Grafik 3).

3.2.4 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2021

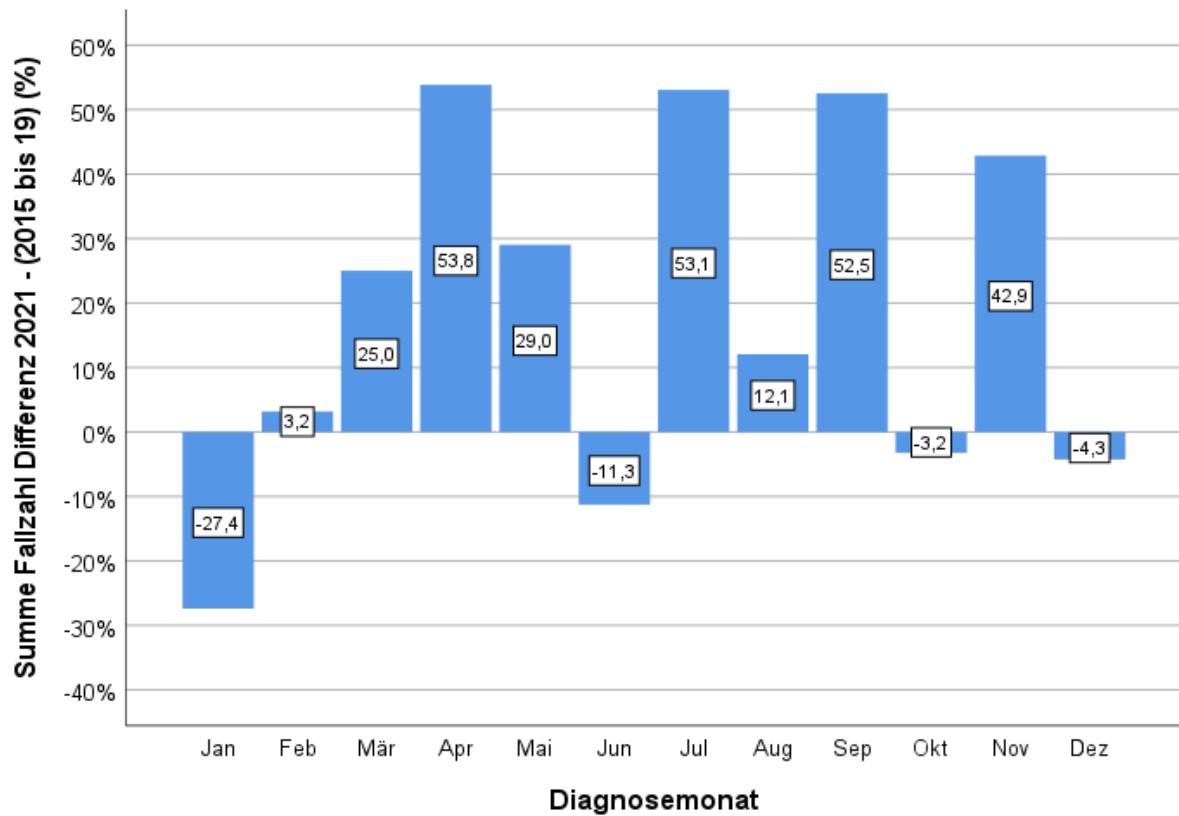
	Mittlere Fallzahl 2015 bis 19	Fallzahl 2021	Fallzahl Differenz 2021 - (2015 bis 19) (N)	Fallzahl Differenz 2021 - (2015 bis 19) (%)	Fallzahl Gesamt	p-Wert
	n	n	n	%	n	p

Diagnosemonat	Jan	12	9	-3	-27,4	82	0,233
	Feb	13	13	0	3,2	86	0,507
	Mär	13	16	3	25,0	88	0,252
	Apr	10	16	6	53,8	80	0,092
	Mai	12	16	4	29,0	94	0,220
	Jun	12	11	-1	-11,3	86	0,430
	Jul	10	15	5	53,1	76	0,103
	Aug	12	13	1	12,1	87	0,403
	Sep	12	18	6	52,5	88	0,081
	Okt	12	12	0	-3,2	82	0,534
	Nov	13	18	5	42,9	94	0,119
	Dez	9	9	0	-4,3	65	0,539
	Gesamt	141	166	25	17,7	1008	

Tabelle 7. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2021



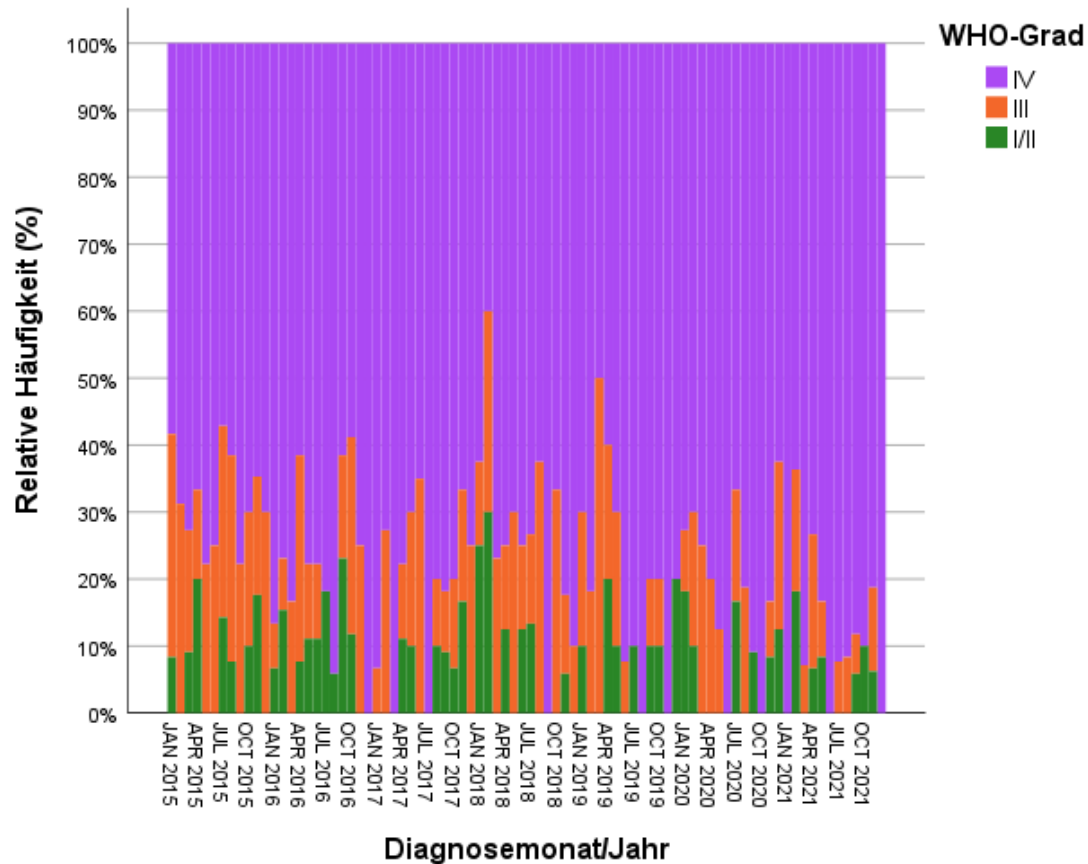
Grafik 4. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2021



Grafik 5. Vergleich der Neudiagnosen pro Monat der Jahre 2015-2019 mit dem Jahr 2021

Ein entsprechender Vergleich mit dem Jahr 2021 stellte bis auf Januar und Juni fast in jedem Monat angestiegene Zahlen der Neuerkrankungen dar. Diese Tendenzen waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 7, Grafik 4, Grafik 5).

3.2.5 Relative Häufigkeit des WHO-Grad nach Diagnosemonat und Jahr



Grafik 6. Relative Häufigkeit des WHO-Grad nach Diagnosemonat und Jahr

Die Prävalenz der WHO-Grad 4 Tumoren zeigte sich im Laufe der Untersuchungszeit stabil (Grafik 6).

3.3 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019

3.3.1 Vergleich nach Jahr der Diagnosestellung

Der Anteil der neu diagnostizierten Hirntumore WHO-Grade 4 im Jahr 2020 (73,7%, 98 von 133) war vergleichbar mit den jährlichen Anteilen im Untersuchungszeitraum 2015-2019 (73,2%, 492 von 672,, $p=0,911$, Tabelle 8).

		WHO-Grad						<i>p</i>
		WHO-Grad I-III		WHO-Grad IV		Gesamt		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Diagnosejahr	2015-2019	180	26,8%	492	73,2%	672	100,0%	0,911
	2020	35	26,3%	98	73,7%	133	100,0%	
	Gesamt	215	26,7%	590	73,3%	805	100,0%	

Tabelle 8. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019

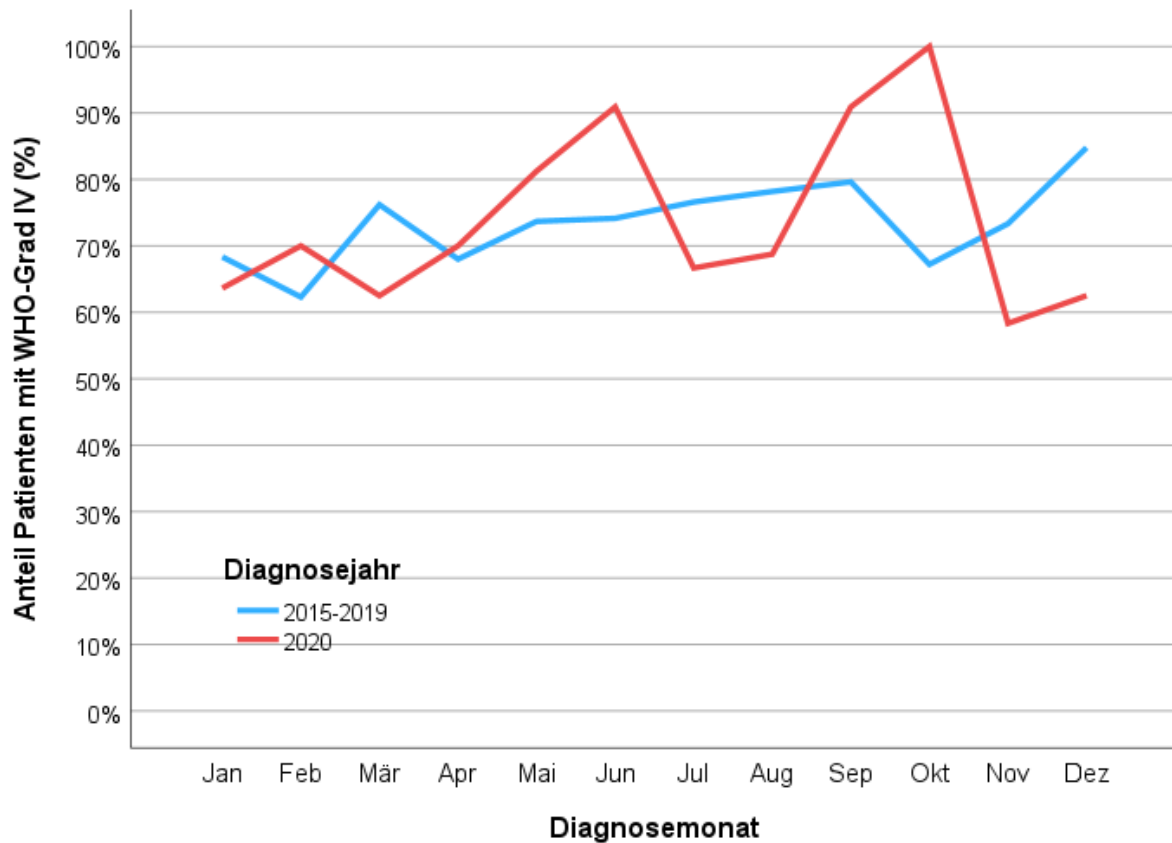
3.3.2 Vergleich nach Monat der Diagnosestellung

				WHO-Grad						<i>p</i> -Wert
				WHO-Grad I-III		WHO-Grad IV		Gesamt		
				Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	
Jan	Diagnosejahr	2015-2019	19	31,7%	41	68,3%	60	100,0%	0,760	
		2020	4	36,4%	7	63,6%	11	100,0%		

	Feb	Diagnosejahr	2015-2019	23	37,7%	38	62,3%	61	100,0%	
			2020	3	30,0%	7	70,0%	10	100,0%	0,639
	Mär	Diagnosejahr	2015-2019	15	23,8%	48	76,2%	63	100,0%	
			2020	3	37,5%	5	62,5%	8	100,0%	0,402
	Apr	Diagnosejahr	2015-2019	16	32,0%	34	68,0%	50	100,0%	
			2020	3	30,0%	7	70,0%	10	100,0%	0,901
	Mai	Diagnosejahr	2015-2019	15	26,3%	42	73,7%	57	100,0%	
			2020	3	18,8%	13	81,3%	16	100,0%	0,535
	Jun	Diagnosejahr	2015-2019	15	25,9%	43	74,1%	58	100,0%	
			2020	1	9,1%	10	90,9%	11	100,0%	0,227
	Jul	Diagnosejahr	2015-2019	11	23,4%	36	76,6%	47	100,0%	
			2020	4	33,3%	8	66,7%	12	100,0%	0,481
	Aug	Diagnosejahr	2015-2019	12	21,8%	43	78,2%	55	100,0%	

		2020	5	31,3%	11	68,8%	16	100,0%	0,437
Sep	Diagnosejahr	2015-2019	11	20,4%	43	79,6%	54	100,0%	
		2020	1	9,1%	10	90,9%	11	100,0%	0,379
Okt	Diagnosejahr	2015-2019	20	32,8%	41	67,2%	61	100,0%	
		2020	0	0,0%	8	100,0%	8	100,0%	0,055
Nov	Diagnosejahr	2015-2019	16	26,7%	44	73,3%	60	100,0%	
		2020	5	41,7%	7	58,3%	12	100,0%	0,297
Dez	Diagnosejahr	2015-2019	7	15,2%	39	84,8%	46	100,0%	
		2020	3	37,5%	5	62,5%	8	100,0%	0,134

Tabelle 9. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung



Grafik 7. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung

Die genaue Analyse nach Monat zeigte jedoch eine fast statistisch signifikante Zunahme der WHO-Grad 4 Tumore im Oktober 2020 ($p=0,055$). Im Juni, August und September 2020 konnte man ebenfalls einen Anstieg beobachten, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Juni: $p=0,227$, August: $p=0,437$, September: $p=0,379$ Tabelle 9, Grafik 7).

3.4 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019

Der Anteil der neudiagnostizierten WHO-Grad 4 Tumore im Jahr 2021 (75,3%, 110 von 146) im Vergleich zum Untersuchungszeitraum 2015-2019 (73,2%, 492 von 672) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p=0,597$, Tabelle 10).

3.4.1 Vergleich nach Jahr der Diagnosestellung

		WHO-Grad						p-Wert
		WHO-Grad I-III		WHO-Grad IV		Gesamt		
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	p
Diagnosejahr	2015-2019	180	26,8%	492	73,2%	672	100,0 %	0,597
	2021	36	24,7%	110	75,3%	146	100,0 %	
	Gesamt	216	26,4%	602	73,6%	818	100,0 %	

Tabelle 10. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019

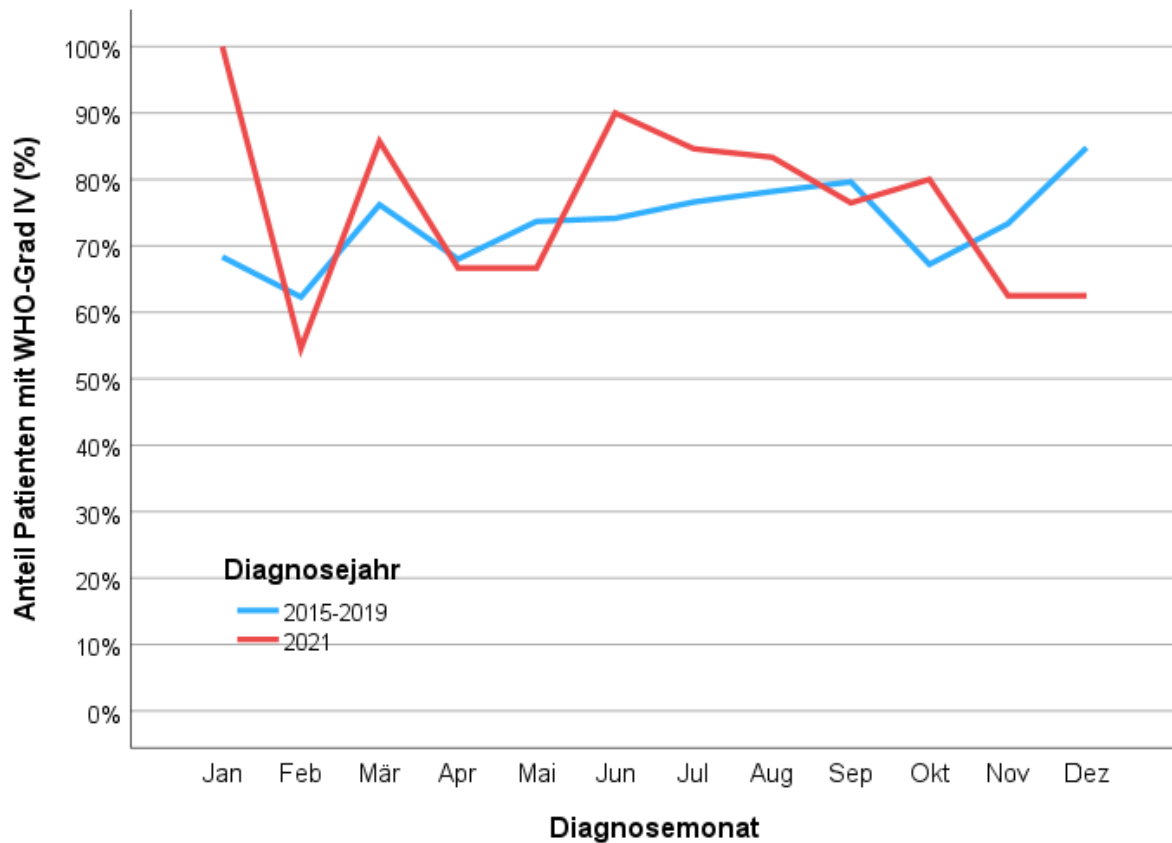
3.4.2 Vergleich nach Monat der Diagnosestellung

				WHO-Grad						p-Wert
				WHO-Grad I-III		WHO-Grad IV		Gesamt		
				Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	
Diagnosemonat	Jan	Diagnosejahr	2015-2019	19	31,7%	41	68,3%	60	100,0%	0,061
			2021	0	0,0%	8	100,0%	8	100,0%	
	Feb	Diagnosejahr	2015-2019	23	37,7%	38	62,3%	61	100,0%	0,627
			2021	5	45,5%	6	54,5%	11	100,0%	
	Mär	Diagnosejahr	2015-2019	15	23,8%	48	76,2%	63	100,0%	0,437
			2021	2	14,3%	12	85,7%	14	100,0%	
	Apr	Diagnosejahr	2015-2019	16	32,0%	34	68,0%	50	100,0%	0,923
			2021	5	33,3%	10	66,7%	15	100,0%	

	Mai	Diagnoseja hr	2015-2019	15	26,3 %	42	73,7%	57	100,0 %	
			2021	4	33,3 %	8	66,7%	12	100,0 %	0,621
	Jun	Diagnoseja hr	2015-2019	15	25,9 %	43	74,1%	58	100,0 %	
			2021	1	10,0 %	9	90,0%	10	100,0 %	0,275
	Jul	Diagnoseja hr	2015-2019	11	23,4 %	36	76,6%	47	100,0 %	
			2021	2	15,4 %	11	84,6%	13	100,0 %	0,534
	Aug	Diagnoseja hr	2015-2019	12	21,8 %	43	78,2%	55	100,0 %	
			2021	2	16,7 %	10	83,3%	12	100,0 %	0,691
	Sep	Diagnoseja hr	2015-2019	11	20,4 %	43	79,6%	54	100,0 %	
			2021	4	23,5 %	13	76,5%	17	100,0 %	0,781
	Okt	Diagnoseja hr	2015-2019	20	32,8 %	41	67,2%	61	100,0 %	

			2021	2	20,0 %	8	80,0%	10	100,0 %	0,418
	Nov	Diagnosejahr	2015-2019	16	26,7 %	44	73,3%	60	100,0 %	
			2021	6	37,5 %	10	62,5%	16	100,0 %	0,396
	Dez	Diagnosejahr	2015-2019	7	15,2 %	39	84,8%	46	100,0 %	
			2021	3	37,5 %	5	62,5%	8	100,0 %	0,134

Tabelle 11. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung



Grafik 8. Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung

Die Monatsanalyse wies den größten Anteil der WHO-Grad 4 Tumore im Januar 2021 (100%), sowie die Steigerung der Anteile im März (85,7%) und im Juni (90%) auf. Eine statistische Signifikanz ist nicht festzustellen (Januar: $p=0,061$, März: $p=0,437$, Juni: $p=0,275$, Tabelle 11, Grafik 8).

3.5 Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4)

Bei monatlichem Vergleich der Anteile der Operationen an Gliomen WHO-Grad 3 und 4 im Jahr 2020 vs. 2015-2019 fällt ein deutlicher signifikanter Rückgang bis Mitte des Jahres 2020 auf (Februar: $p=0,046$, Juni: $p=0,007$). Im Juli 2020 zeigte sich ein rasanter Anstieg der Operationen (Tabelle 11, Grafik 9).

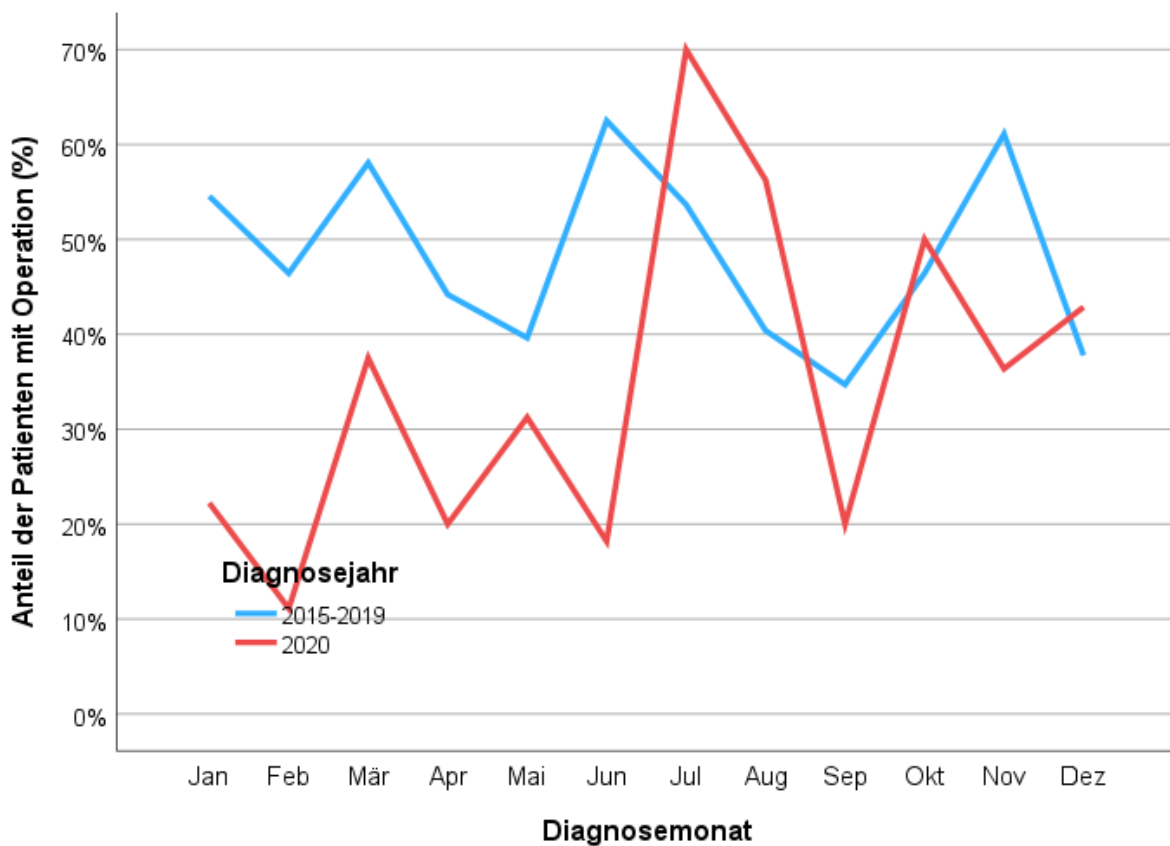
3.5.1 Vergleich nach Monat

				OP Primär						p-Wert
				ja		nein		Gesamt		
				Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	
Diagnosemonat	Jan	Diagnosejahr	2015-2019	30	54,5 %	25	45,5 %	55	100,0 %	0,072
			2020	2	22,2 %	7	77,8 %	9	100,0 %	
	Feb	Diagnosejahr	2015-2019	26	46,4 %	30	53,6 %	56	100,0 %	0,046
			2020	1	11,1 %	8	88,9 %	9	100,0 %	
	Mär	Diagnosejahr	2015-2019	36	58,1 %	26	41,9 %	62	100,0 %	0,270
			2020	3	37,5 %	5	62,5 %	8	100,0 %	
	Apr	Diagnosejahr	2015-2019	19	44,2 %	24	55,8 %	43	100,0 %	0,159
			2020	2	20,0 %	8	80,0 %	10	100,0 %	
	Mai	Diagnosejahr	2015-2019	21	39,6 %	32	60,4 %	53	100,0 %	0,545

			2020	5	31,3 %	11	68,8 %	16	100,0 %	
	Jun	Diagnoseja hr	2015- 2019	35	62,5 %	21	37,5 %	56	100,0 %	0,007
			2020	2	18,2 %	9	81,8 %	11	100,0 %	
	Jul	Diagnoseja hr	2015- 2019	22	53,7 %	19	46,3 %	41	100,0 %	0,350
			2020	7	70,0 %	3	30,0 %	10	100,0 %	
	Aug	Diagnoseja hr	2015- 2019	21	40,4 %	31	59,6 %	52	100,0 %	0,264
			2020	9	56,3 %	7	43,8 %	16	100,0 %	
	Sep	Diagnoseja hr	2015- 2019	17	34,7 %	32	65,3 %	49	100,0 %	0,365
			2020	2	20,0 %	8	80,0 %	10	100,0 %	
	Okt	Diagnoseja hr	2015- 2019	26	46,4 %	30	53,6 %	56	100,0 %	0,850
			2020	4	50,0 %	4	50,0 %	8	100,0 %	

	Nov	Diagnosejahr	2015-2019	33	61,1 %	21	38,9 %	54	100,0 %	0,131
			2020	4	36,4 %	7	63,6 %	11	100,0 %	
	Dez	Diagnosejahr	2015-2019	17	37,8 %	28	62,2 %	45	100,0 %	0,797
			2020	3	42,9 %	4	57,1 %	7	100,0 %	

Tabelle 11. Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4)

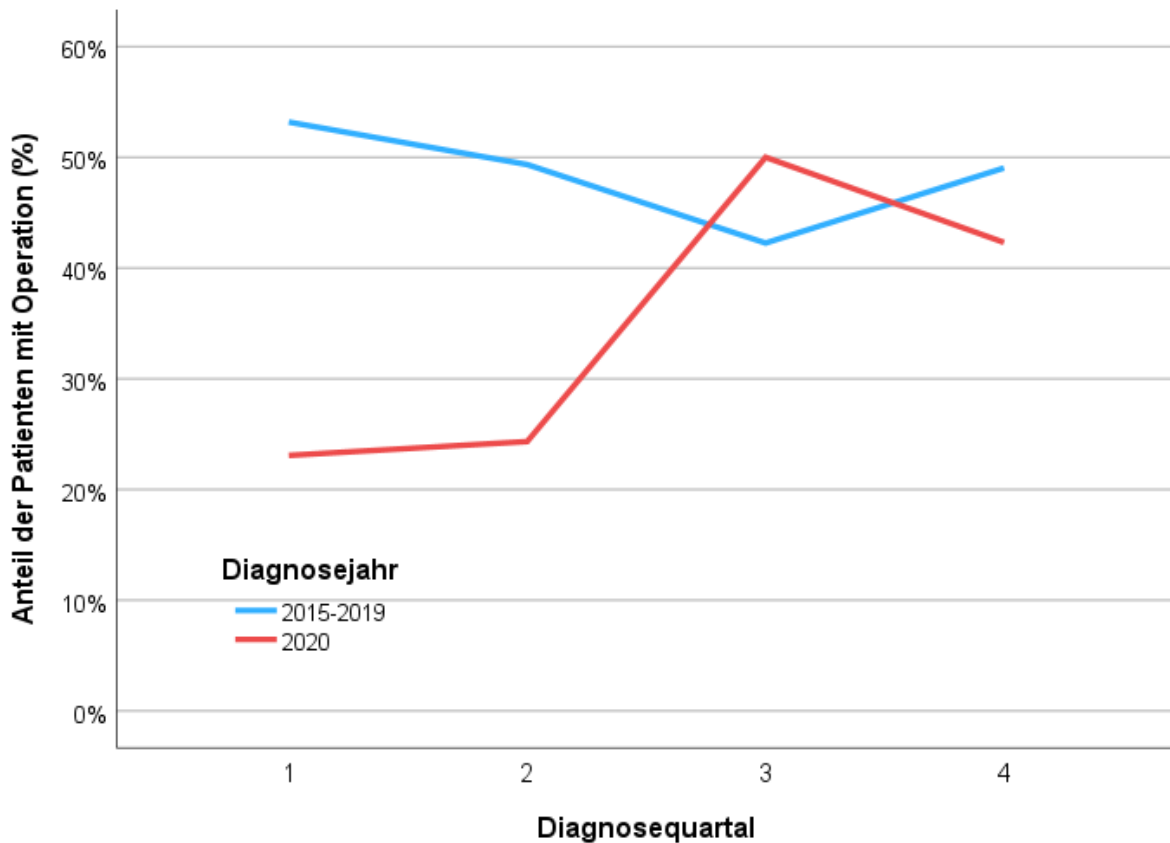


Grafik 9. Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4)

3.5.2 Vergleich nach Quartal

				OP Primär						p-Wert
				ja		nein		Gesamt		
				Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	
Diagnosequartal	1	Diagnosejahr	2015-2019	92	53,2%	81	46,8%	173	100,0%	0,004
			2020	6	23,1%	20	76,9%	26	100,0%	
	2	Diagnosejahr	2015-2019	75	49,3%	77	50,7%	152	100,0%	0,006
			2020	9	24,3%	28	75,7%	37	100,0%	
	3	Diagnosejahr	2015-2019	60	42,3%	82	57,7%	142	100,0%	0,403
			2020	18	50,0%	18	50,0%	36	100,0%	
	4	Diagnosejahr	2015-2019	76	49,0%	79	51,0%	155	100,0%	0,525
			2020	11	42,3%	15	57,7%	26	100,0%	

Tabelle 12. Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4) nach Quartal



Grafik 10. Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4) nach Quartal

Die Grafik des Quartalvergleichs 2020 vs. 2015-2019 zeigt eine statistisch signifikante Abnahme der Operationen bei den Patienten mit WHO-Grad 3 und 4 Gliomen mit Diagnose im ersten und zweiten Quartal des Jahres 2020 (1.Quartal: $p=0,004$, 2.Quartal: $p=0,006$, Tabelle 12, Grafik 10).

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beschreibung und Auswertung der Inzidenz, der Stadienverteilung und der onkologischen Behandlungssituation von Hirntumorpatienten während der Covid-19 Pandemie. Die Untersuchung erfolgte mithilfe der vom klinischen Krebsregister Regensburg erhobenen Daten zu den Krankheits- und Therapieverläufen von 1008 Krebspatienten/-patientinnen mit Wohnort in den Regierungsbezirken Oberpfalz und Niederbayern mit Diagnosen in den

Jahren 2015 bis 2021. Im Fokus der Untersuchung steht der Zeitraum ab Beginn der Covid-19 Pandemie, also Diagnosezeitraum ab dem 01.01.2020 bis zum 31.12.2021. Als Referenzzeitraum wurde der Diagnosezeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 festgelegt.

4.1 Vergleich der Ergebnisse zur Inzidenz mit anderen Studien

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied der Inzidenz neudiagnostizierter Hirntumore in den Pandemie Jahren 2020 und 2021 im Vergleich mit den Jahren vor der Pandemie festgestellt werden.

Eine krebregisterbasierte Studie aus Bayern zeigte demgegenüber eine deutliche Abnahme aller neudiagnostizierten malignen Tumoren während der Pandemie. Es wurde festgestellt, dass zwischen März 2020 und Februar 2021 im Vergleich zur Prä-Pandemie Zeit 2877 Fälle (-6,7%) weniger diagnostiziert worden. Die größte Reduktion wurde bei Kolon-, Rektumkarzinomen, Melanomen und, weniger, bei Mammakarzinomen festgestellt (67).

Eine registerbasierte Studie über Einfluss der Pandemie auf Inzidenz und Behandlung von HNO Tumoren in Bayern zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der neudiagnostizierten Fälle im April 2020 (1. Welle) um 30,8% und im 4. Quartal 2020 (2. Welle) um 22,4% mit folgender Zunahme im Mai und Juni (68).

Eine Stratifizierung nach Monat der Diagnosestellung zeigte in unserer Studie eine gegenüber den Vorjahren statistisch nicht signifikante Abnahme der Fälle im März und Oktober 2020 mit darauffolgender Steigerung. Diese Tendenz kann durch den ersten Lockdown mit dem Einsatz der Restriktionen erklärt werden. Ausgangsbeschränkungen, Kontaktbeschränkungen, sowie Angst der Menschen angesteckt zu werden, führte zu Absagen oder Verschiebungen der Vorstellungstermine bei Ärzten. Diese Faktoren konnten solche kollateralen Schäden, wie Verlängerung der Symptom-Vorstellung-Zeit und Symptom-Diagnose-Zeit hervorrufen. In dieser Zeit kam es zu krankheitsbedingten Ausfällen des medizinischen Personals im ambulanten und stationären Sektor. Viele Praxen wurden geschlossen. Kliniken hatten auch Personalengpässe. Manche Zentren führten die ambulante Terminvergabe per Telemedizin fort. Viele Kliniken berichteten über verspätete Diagnostik und Behandlung der Patienten mit Hirntumoren.

Eine andere Studie aus Deutschland zeigte eine signifikante Abnahme (10-20%) der Hospitalisationen der Patienten mit Tumorerkrankungen in der Zeit der ersten Lock down 13.03.-28.04.2020 (69).

Alle diese Faktoren erklären die Reduktion der Zahl der neudiagnostizierten Tumoren sowohl intrazerebral als auch anderen Lokalisationen in dieser Phase.

In unserer Studie war die Zahl der neudiagnostizierten Fälle Im Jahr 2021 stabil mit nicht signifikanter Tendenz zur Steigerung. Mit der gesammelten Erfahrung, Analyse der Probleme, die innerhalb des ersten Pandemiejahres aufgetreten sind, konnte die Versorgung der Patienten mit Hirntumoren im Jahr 2021 offensichtlich optimiert werden. Es wurden multiple Empfehlungen publiziert, in denen die Diagnostik- und Behandlungsstrategien bei den Patienten mit Hirntumoren im Allgemeinen und mit Gliomen im Besonderen während der Pandemie formuliert wurden (70) (71). Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung konnten die Autoren eine Zunahme der neudiagnostizierten HNO Tumoren um + 11,4% ganzjährlich im Jahr 2021 beobachten (68).

4.2 Vergleich der Ergebnisse zur Stadienverteilung

Unsere Studie zeigte eine statistisch nicht signifikante Zunahme der WHO-Grad 4 Tumoren im Juni und Oktober 2020 im Vergleich mit den Jahren 2015-2019. Im Jahr 2021 konnte man einen statistisch nicht signifikanten Anstieg im Januar, März und Juni beobachten.

Eine statistisch signifikante Zunahme der HNO Tumoren UICC Stadium III und IV konnte man im März 2020 (1. Welle) und im März 2021 (3.Welle) beobachten (68).

Eine andere Studie konnte eine statistisch signifikante Abnahme von Tumoren im Stadium I (-10,5%, $p < 0,001$) aber nicht im Stadium II-IV oder im unbekanntem Stadium X in dem Zeitraum vom Januar bis September 2020 im Vergleich mit 2019 feststellen (72).

4.3 Vergleich der Ergebnisse zur Primärtherapie

In Bezug auf Anteil der Operationen an Patienten mit Gliomen WHO-Grad 3 und 4 im Jahr 2020 vs. 2015-2019 konnte in der vorliegenden Untersuchung ein deutlicher Rückgang der Operationen bis Mitte des Jahres 2020 beobachtet werden. Im Juli 2020 zeigte sich ein rasanter Anstieg der Patienten mit Operationen.

Im Falle der bayerischen Studie zu HNO-Tumoren konnte man eine ganzjährige Reduktion der Operationen im Jahr 2020 sowie eine statistisch nicht signifikante Zunahme im Jahr 2021 beobachten (68). Eine deutsche Studie zeigte eine signifikante Abnahme der onkologischen Operationen während Lock down vom April bis Juni 2020. Im Jahr 2020 im Vergleich zu Jahren 2017-2019 wurden um 14,3% weniger Operationen bei onkologischen Patienten durchgeführt: Kolonkarzinom: 20%, Mammakarzinom: 17,9%, Rektumkarzinom: 17,6%, Lungenkarzinom: 14,3% (73).

Viele neuroonkologische Zentren in UK berichteten über Änderungen in der Behandlungstaktik. Zum Beispiel wurde die Strahlentherapie als einzige Behandlungsmethode anstelle einer Operation bei Hirntumorpatienten bevorzugt (74). Viele Zentren sagten die Operationen bei den Patienten mit Hirntumoren ab. Noch schlechtere Chancen hatten die Patienten, bei denen die Prognose als limitiert eingeschätzt wurde (75). In manche Studien wurde über signifikant längerer Zeit zwischen der initialen cMRT und Biopsie berichtet (76). Eine chinesische Studie berichtet über bis zu 50% Reduktion der neuro-onkologischen chirurgischen Aktivität. Ein Drittel von 144 Krankenhäuser, die in der Studie teilgenommen haben, stoppten die elektive Neurochirurgie und postoperative adjuvante Therapie vollständig (77).

Eine andere Studie von einem nationalen Netzwerk in Deutschland zeigt, dass die Covid-19 Pandemie keine Wirkung auf Häufigkeit der neurochirurgischen Behandlung bei den Patienten mit hochgradigen Gliomen hatte. 2,95 Patienten pro Woche erhielten eine operative Tumorresektion während der Pandemie (2020-2022) im Vergleich mit 3,04 Patienten pro Woche in den Jahren vor der Pandemie (2016-2020) (78).

5. Zusammenfassung

Hintergrund: das Ziel der Arbeit ist die Ermittlung des Einflusses der Pandemie auf Inzidenz, Therapie und eventuelle Verzögerung der Therapie zu ermitteln.

Methoden: basierend auf Daten des klinischen Krebsregisters Regensburg wurden die Jahre 2015-2019 mit den Pandemie Jahren 2020, 2021 verglichen.

Ergebnisse: im Untersuchungszeitraum von 2015 bis 2021 wurde die Erstdiagnose Gliom (ICD-10 Diagnose C71) bei 1008 Patienten gestellt. 142 (14,1%) bzw. 744 (73,8%) Patienten hatten Tumoren der WHO Grad 3 und 4, die dringend behandelt werden mussten. Die Analyse der jährlichen Zahl der neu diagnostizierten Fälle von 2015 bis 2021 zeigte keinen klaren Unterschied zwischen den Jahren vor und während der Pandemie. Im März und Oktober 2020 war der statistisch nicht signifikanter Rückgang der Neuerkrankungen um 37,5% (März) bzw. 35,5% (Oktober) im Vergleich zu den Vergleichsmonaten 2015-2019 zu beobachten. Die Prävalenz WHO Grad 4 Tumoren blieb im Verlauf der Studie stabil. Die Zahl der neudiagnostizierten WHO Grad 4 Tumoren blieb im Untersuchungszeitraum 2015-2019 (73,2%) mit der Zahl in den Jahren 2020 (73,7%, $p=0,911$) und 2021 (75,3 $p=0,597$). Eine monatliche Analyse der Anzahl der Operationen an Gliomen WHO Grad 3 und 4 im Jahr 2020 vs. 2015-2019 ergab einen deutlichen Rückgang bis zur Jahresmitte 2020. Die Anzahl der Operationen stieg im Juli 2020 rasant an. Der vierteljährliche Vergleich 2020 vs. der Zeitraum 2015-2019 stellt einen statistisch signifikanten Rückgang der Operationen bei Patienten mit WHO Grad 3 und 4 Gliomen im ersten und zweiten Quartal 2020 dar.

Zusammenfassung: mit Ausnahme eines Rückganges der Anzahl chirurgischer Eingriffe im ersten Quartal 2020 konnten wir während der Pandemie keine wesentlichen Veränderungen in der Inzidenz und Behandlung von Gliomen feststellen.

6. Summary

Background: the COVID-19 pandemic has affected neuro-oncology services around the world. Our objective was to determine the influence of the COVID-19 pandemic on the incidence, grade shift, therapy and delay of the therapy of gliomas.

Methods: based on data of clinical cancer registry Regensburg, years 2015-2019 were compared with pandemic years 2020, 2021.

Results: during the investigation period from 2015 to 2021 the initial diagnosis of glioma (ICD-10 diagnosis C71) was made in 1008 patients. WHO grade 3 and 4 tumors requiring urgent treatment had 142 (14,1%) and 744 (73,8%) patients, respectively. The analysis of the annual number of newly diagnosed cases from 2015 to 2021 showed no clear difference between the years before and during the pandemic. In March and October 2020 was observed a not statistically significant decrease of new cases of 37,5% (March) and 35,5% (October) compared to the comparison months 2015-2019. The prevalence of WHO grade 4 tumors remained stable over the course of the study. The number of newly diagnosed WHO grade 4 brain tumors remained comparable in the study period 2015-2019 (73,2%,) to the number in 2020 (73,7%, $p=0,911$) and 2021 (75,3%, $p=0,597$). A monthly analysis of the number of operations on gliomas WHO grade 3 and 4 in 2020 vs. 2015-2019 showed a significant regression until the middle of the year 2020. The number of operations increased rapidly in July 2020. The quarterly comparison 2020 vs. 2015-2019 represents statistically significant decrease in surgeries in patients with WHO grade 3 and 4 gliomas in the first and second quarter of 2020.

Conclusion: with the exception of a decrease in the number of surgical interventions in the first quarter of 2020, we have not identified any significant changes in the diagnosis and treatment of HGG during the pandemic.

7. Limitationen und Vorteile der vorliegenden Studie

Als Hauptlimitation der vorliegenden Studie kann man die geringe monatliche Fallzahl betrachten. Die Gesamtzahl der Patienten war wiederum groß. Die Erfassung der Befunde und Therapie, sowie die Vollzähligkeit in einer populationsbezogenen Untersuchung sind hoch, was als Vorteil der Studie betrachtet wird.

8. Schlussfolgerungen

Die national als auch international beobachteten Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Diagnostik und Therapie bei Krebspatient*innen waren bei Patient*innen mit Hirntumoren nicht so gravierend wie bei anderen soliden Tumoren. So konnte ein Rückgang der Fallzahlen während der Lockdowns in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden, allerdings eine relative Zunahme fortgeschrittener Tumore, die danach aber wieder kompensiert wurde.

Ebenso konnte ein Rückgang der Operationen während der Lockdown-Perioden gezeigt werden, der gleichfalls kurz danach wieder ausgeglichen wurde.

Eine fortlaufende Nachbeobachtung der Patienten sollte durchgeführt werden, um die langfristigen Auswirkungen der Pandemie zu evaluieren und um Strategien zur klinischen Versorgung von Krebspatient*innen in Pandemien zu entwickeln.

Daten der klinischen Krebsregister sind für die Verlaufsbeobachtung der klinischen Versorgung von Krebspatienten während Krisensituationen bestens geeignet und sollten auch für die Nachbeobachtung insbesondere der Langzeitfolgen herangezogen werden.

9. Quellenverzeichnis

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, u. a. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26. März 2020;382(13):1199–207.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. April 2020;5(4):536–44.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, u. a. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. März 2020;579(7798):270–3.
4. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [zitiert 24. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, u. a. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. September 2020;287(17):3633–50.
6. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, u. a. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis*. August 2005;11(8):1225–9.
7. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. November 2005;24(11 Suppl):S223-227, discussion S226.
8. Wevers BA, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin Lab Med*. Dezember 2009;29(4):715–24.
9. Human Coronavirus Types | CDC [Internet]. 2021 [zitiert 28. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
10. Bolles M, Donaldson E, Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Curr Opin Virol*. Dezember 2011;1(6):624–34.
11. SARS | Basics Factsheet | CDC [Internet]. [zitiert 28. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html>
12. Breugelmans JG, Zucs P, Porten K, Broll S, Niedrig M, Ammon A, u. a. SARS transmission and commercial aircraft. *Emerg Infect Dis*. August 2004;10(8):1502–3.
13. Lau ALD, Chi I, Cummins RA, Lee TMC, Chou KL, Chung LWM. The SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) pandemic in Hong Kong: effects on the subjective wellbeing of elderly and younger people. *Aging Ment Health*. November 2008;12(6):746–60.

14. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, u. a. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 19. April 2003;361(9366):1319–25.
15. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. November 2003;8 Suppl(Suppl 1):S9-14.
16. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis*. Juli 2004;10(7):1206–12.
17. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets*. Februar 2017;21(2):131–43.
18. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg Infect Dis*. Februar 2020;26(2):191–8.
19. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, u. a. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. Juni 2016;24(6):490–502.
20. CSR. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [zitiert 31. März 2023]. MERS outbreaks. Verfügbar unter: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
21. Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill*. 24. April 2014;19(16):20781.
22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [zitiert 8. April 2023]. CDC Works 24/7. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/index.htm>
23. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team null. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly*. 21. Februar 2020;2(8):113–22.
24. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. Mai 2020;109:102433.
25. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 13. März 2020;27(2):taaa021.
26. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, u. a. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 17. April 2020;69(15):458–64.
27. The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [zitiert 7. Juni 2023]. In patients of COVID-19, what are the symptoms and clinical features of mild and

moderate cases? Verfügbar unter: <https://www.cebm.net/covid-19/in-patients-of-covid-19-what-are-the-symptoms-and-clinical-features-of-mild-and-moderate-case/>

28. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide [Internet]. [zitiert 7. Juni 2023]. Verfügbar unter: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19__SARS_CoV_2__?refer=true
29. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, u. a. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* Juni 2020;20(6):669–77.
30. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, u. a. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* Mai 2020;8(5):475–81.
31. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, u. a. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* Mai 2020;63(5):706–11.
32. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [zitiert 7. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
33. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 12. Mai 2020;323(18):1775–6.
34. People who are at higher risk for severe illness [Internet]. [zitiert 7. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/86074>
35. Poltronieri P, Sun B, Mallardo M. RNA Viruses: RNA Roles in Pathogenesis, Coreplication and Viral Load. *Curr Genomics.* Oktober 2015;16(5):327–35.
36. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, u. a. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16. April 2020;181(2):271-280.e8.
37. He J, Tao H, Yan Y, Huang SY, Xiao Y. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses.* 10. April 2020;12(4):428.
38. Qiu Y, Zhao YB, Wang Q, Li JY, Zhou ZJ, Liao CH, u. a. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes Infect.* 2020;22(4–5):221–5.
39. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
40. Frieman M, Baric R. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome pathogenesis and innate immunomodulation. *Microbiol Mol Biol Rev.* Dezember 2008;72(4):672–85, Table of Contents.

41. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 27. März 2020;367(6485):1444–8.
42. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. Juni 2006;6(3):271–6.
43. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. Juni 2020;76:14–20.
44. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, u. a. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 13. März 2020;367(6483):1260–3.
45. Dietz L, Horve PF, Coil DA, Fretz M, Eisen JA, Van Den Wymelenberg K. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Built Environment Considerations To Reduce Transmission. *mSystems*. 7. April 2020;5(2):e00245-20.
46. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2020 [zitiert 7. Juni 2023]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
47. Blocken B, Malizia F, van Druenen T, Marchal T. Towards aerodynamically equivalent COVID19 1.5 m social distancing for walking and running.
48. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, u. a. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16. April 2020;382(16):1564–7.
49. Grote U, Arvand M, Brinkwirth S, Brunke M, Buchholz U, Eckmanns T, u. a. Maßnahmen zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie in Deutschland: nichtpharmakologische und pharmakologische Ansätze. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(4):435–45.
50. Die Bundesregierung informiert | Startseite [Internet]. 2020 [zitiert 3. Januar 2024]. Besprechung der Bundeskanzlerin mit den Regierungschefinnen und Regierungschefs der Länder vom 22.03.2020. Verfügbar unter: [//www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248](https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248)
51. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Müller-Nordhorn J, Voigtländer S, Gerken M, Ortmann O. Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Inzidenz und Therapie von Krebserkrankungen. *Forum*. 1. Juni 2022;37(3):198–203.
52. Reichardt P, Bollmann A, Hohenstein S, Glass B, Untch M, Reichardt A, u. a. Decreased Incidence of Oncology Admissions in 75 Helios Hospitals in Germany during the COVID-19 Pandemic. *Oncol Res Treat*. 2021;44(3):71–5.
53. Diers J, Acar L, Baum P, Flemming S, Kastner C, Germer CT, u. a. Fewer Operations for Cancer in Germany During the First Wave of COVID-19 in 2020–A

- Cohort Study and Time-Series Analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 12. Juli 2021;118(27–28):481–2.
54. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, u. a. The epidemiology of glioma in adults: a „state of the science“ review. *Neuro Oncol.* Juli 2014;16(7):896–913.
 55. Onkopedia [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. Gliome im Erwachsenenalter. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter>
 56. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet.* Dezember 2012;205(12):613–21.
 57. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer.* Juni 1991;63(6):993–9.
 58. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, u. a. Glioma. *Nat Rev Dis Primers.* 16. Juli 2015;1:15017.
 59. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* November 2012;19(11):1541–4.
 60. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* Oktober 2016;31(12):1341–53.
 61. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, u. a. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol.* 20. Oktober 2005;23(30):7621–31.
 62. Di L, Heath RN, Shah AH, Sanjurjo AD, Eichberg DG, Luther EM, u. a. Resection versus biopsy in the treatment of multifocal glioblastoma: a weighted survival analysis. *J Neurooncol.* Mai 2020;148(1):155–64.
 63. Hart MG, Grant GR, Solyom EF, Grant R. Biopsy versus resection for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 6. Juni 2019;2019(6):CD002034.
 64. Hong JB, Roh TH, Kang SG, Kim SH, Moon JH, Kim EH, u. a. Survival, Prognostic Factors, and Volumetric Analysis of Extent of Resection for Anaplastic Gliomas. *Cancer Res Treat.* Oktober 2020;52(4):1041–9.
 65. Kirson ED, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, u. a. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12. Juni 2007;104(24):10152–7.
 66. Li L, Wang Y, Li Y, Fang S, Jiang T. Role of molecular biomarkers in glioma resection: a systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal.* 18. Mai 2020;6(1):18.
 67. Voigtländer S, Hakimhashemi A, Grundmann N, Radespiel-Tröger M, Inwald EC, Ortmann O, u. a. Impact of the COVID-19 pandemic on reported cancer

diagnoses in Bavaria, Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. August 2023;149(10):7493–503.

68. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. [zitiert 3. Januar 2024]. Primary Diagnoses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck During the COVID-19 Pandemic (20.10.2023). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=233373>
69. Reichardt P, Bollmann A, Hohenstein S, Glass B, Untch M, Reichardt A, u. a. Decreased Incidence of Oncology Admissions in 75 Helios Hospitals in Germany during the COVID-19 Pandemic. *Oncol Res Treat*. 2021;44(3):71–5.
70. Gupta T, Singh VP, Balasubramian A, Menon H, Kurkure PA, Kumar S, u. a. ISNO Position Statement on Treatment Guidance in Neuro-oncology During Pandemics. *Neurol India*. 2020;68(4):769–73.
71. Batistella GNDR, Santos AJ, Paiva Neto MAD, Ferrigno R, Camargo VPD, Stavale JN, u. a. Approaching glioblastoma during COVID-19 pandemic: current recommendations and considerations in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. Februar 2021;79(2):167–72.
72. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. [zitiert 26. Januar 2024]. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Incidence and Treatment by Cancer Stage in Bavaria, Germany (01.10.2021). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=221201>
73. Diers J, Acar L, Baum P, Flemming S, Kastner C, Germer CT, u. a. Fewer Operations for Cancer in Germany During the First Wave of COVID-19 in 2020. *Dtsch Arztebl Int*. Juli 2021;118(27–28):481–2.
74. Fountain DM, Piper RJ, Poon MTC, Solomou G, Brennan PM, Chowdhury YA, u. a. CovidNeuroOnc: A UK multicenter, prospective cohort study of the impact of the COVID-19 pandemic on the neuro-oncology service. *Neuro-Oncology Advances*. 1. Januar 2021;3(1):vdab014.
75. Price SJ, Joannides A, Plaha P, Afshari FT, Albanese E, Barua NU, u. a. Impact of COVID-19 pandemic on surgical neuro-oncology multi-disciplinary team decision making: a national survey (COVID-CNSMDT Study). *BMJ Open*. 16. August 2020;10(8):e040898.
76. Vogel MME, Wagner A, Gempt J, Krenzlin H, Zeyen T, Drexler R, u. a. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the survival of patients with high-grade glioma and best practice recommendations. *Sci Rep*. 16. Februar 2023;13:2766.
77. Hameed NUF, Ma Y, Zhen Z, Wu S, Feng R, Li W, u. a. Impact of a pandemic on surgical neuro-oncology—maintaining functionality in the early phase of crisis. *BMC Surg*. 18. Januar 2021;21:40.
78. Neurosurgical care for patients with high-grade gliomas during the coronavirus disease 2019 pandemic: Analysis of routine billing data of a German nationwide hospital network | *Neuro-Oncology Practice* | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 3.

Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/nop/article-abstract/10/5/429/7085575?redirectedFrom=fulltext>

10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagram of SARS-CoV-2 virusstructure.....	6
Abbildung 2 Diagram of SARS-CoV-2 entry into host cell.....	7
Tabelle 1 Verteilung nach Geschlecht.....	15
Diagramm 1 Verteilung nach Alter.....	16
Tabelle 2 Tumorcharakteristika und WHO-Grad.....	17
Tabelle 3 Tumorlokalisation.....	18
Tabelle 4 Jährliche Fallzahlen.....	19
Tabelle 5 Anzahl der Neuerkrankungen nach Monat.....	21
Grafik 1 Anzahl der Neuerkrankungen nach Monat.....	21
Tabelle 6 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2020.....	23
Grafik 2 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2020.....	23
Grafik 3 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2020.....	24
Tabelle 7 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2021.....	25
Grafik 4 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2021.....	26
Grafik 5 Vergleich der Neudiagnosen pro Monat 2015-2019 mit dem Jahr 2021.....	27
Grafik 6 Relative Häufigkeit des WHO-Grad nach Diagnosemonat und Jahr.....	28
Tabelle 8 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO- Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019.....	29

Tabelle 9 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung.....	31
Grafik 7 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 Tumore 2020 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung.....	32
Tabelle 10 Vergleich der Anteile der Patienten mit Grad 4 2021 vs. 2015-2019.....	33
Tabelle 11 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung.....	36
Grafik 8 Vergleich der Anteile der Patienten mit WHO-Grad 4 2021 vs. 2015-2019 nach Monat der Diagnosestellung.....	37
Tabelle 11 Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4).....	40
Grafik 9 Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4).....	40
Tabelle 12 Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4) nach Quartal.....	41
Grafik 10 Vergleich der Anteile der Patienten mit primärer Operation 2020 vs. 2015-2019 (WHO-Grad 3 und 4) nach Quartal.....	42