Aus der Klinik für Neurochirurgie
Prof. Dr. med. Veit Rohde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Untersuchung zu Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und Rezidivverhalten von operativ resezierten intrakraniellen Meningeomen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Corinna Carla Dobroniak
aus
Bochum

Göttingen 2025

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in:	Prof. Dr. med. V. Rohde
Ko-Betreuer/in:	PD Dr. S. Unkel

Prüfungskommission

Referent/in:	..……..…….
Ko-Referent/in:	..……..
Drittreferent/in:	…..……..

Datum der mündlichen Prüfung: ……

[Das Datum wird nachgetragen]

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchung zu Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und Rezidivverhalten von operativ resezierten intrakraniellen Meningeomen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK 1
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND INZIDENZ 2
1.3 PATHOLOGIE 3
1.4 ÄTHIOPATHOGENESE UND SYMPTOMATIK 5
1.5 DIAGNOSTIK 9
1.6 THERAPIE 10
1.7 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT 16

2 MATERIAL UND METHODEN 17

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENAKQUISE 17
2.2 BERECHNUNG DES TUMORVOLUMENS UND DES ÖDEMGRADES 18
2.3 SIMPSON-KLASSIFIKATION 20
2.4 KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE 20
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG 21
2.5.1 Deskriptive Statistik 21
2.5.2 Univariate Analyse 22
2.5.3 Multivariate Analyse 22

3 ERGEBNISSE 23

3.1 GESCHLECHT 23
3.2 REZIDIVWACHSTUM UND SIMPSON-GRAD 24
3.3 PATIENTENKOLLEKTIV 26
3.4 TUMORVOLUMEN 28
3.5 PERITUMORALES ÖDEM 29
3.6 KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE 32
3.7 ORDINALE REGRESSIONSANALYSE MIT DEM PRÄDIKTOR KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE ALS ABHÄNGIGE VARIABLE 33
3.8 LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE MIT DEM PRÄDIKTOR REZIDIV ALS ABHÄNGIGE VARIABLE 35

4 DISKUSSION 39

4.1 ALLGEMEINES 39
4.2 REZIDIVVERHALTEN IN ABHÄNGIGKEIT DES TUMORVOLUMENS 40
4.3 RISIKOFAKTOREN FÜR REZIDIVVERHALTEN: WHO-GRAD UND SIMPSON-GRAD 41
4.4 LANGZEITERGEBNIS 46
4.5 LANGZEITERGEBNIS ANHAND DER ALTERSSTRUKTUR 47

5 ZUSAMMENFASSUNG 49

6 ANHANG 50

7 LITERATURVERZEICHNIS 51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Intrakranielle Lokalisationen der Meningeome 7
Abbildung 2 CT-Bild von einem Meningeom mit peritumoralem Ödem 9
Abbildung 3 Behandlungspfad bei neudiagnostizierten intrakraniellen Meningeomen 12
Abbildung 4 Beispiel für die Morphologie eines Rezidivmeningeoms 15
Abbildung 5: cCT eines Meningeoms mit peritumoralem Ödem 19
Abbildung 6: Anzahl der Primär- und Rezidivtumore nach Geschlecht 23
Abbildung 7: Der Wert der KPS aufgeführt nach Anzahl der Patienten je Altersgruppe 24
Abbildung 8: Aufteilung der Simpson-Grade unter den 141 eingeschlossenen Erstresektionen 25
Abbildung 9: Volumen der Primärtumore in cm^3 ohne Rezidiv vs. mit Rezidiv. 29
Abbildung 10: Ödemgrad Primärtumor mit vs. ohne Rezidiv 30
Abbildung 11: Zuordnung und Anzahl der Primär- und Rezidivtumore pro Lokalisation 31
Abbildung 12: Anteil der Patienten mit Rezidiv vs. ohne Rezidiv pro KPS-Stufe 33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von Meningeomen nach WHO 4
Tabelle 2: Karnofsky Performance Scale 4
Tabelle 3: klinische Symptome von Meningeomen nach Lokalisation 8
Tabelle 4: Eigenschaften der einzelnen WHO-Grade von Meningeomen 17
Tabelle 5: Resektionsgrad nach Simpson mit assoziierter Rezidivrate und Subgruppierung 20
Tabelle 6: Korrelationstabelle nach Spearman zu den einzelnen Prädiktoren 26
Tabelle 7: Übersichtstabelle zum gesamten Patientenkollektiv mit deskriptiven Daten 27
Tabelle 8: Legende zur Lokalisation der Meningeome 31
Tabelle 9: Univariate Analyse der Prädiktoren zur abhängigen Variable KPS 34
Tabelle 10: Regressionstabelle zur multivariaten ordinalen Regressionsanalyse mit der KPS als abhängige Variable 35
Tabelle 11: Univariate Analyse mit dem Prädiktor Rezidivauftreten 36
Tabelle 12: Regressionstabelle zur multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit dem Rezidivauftreten als abhängige Variable 38

Abkürzungsverzeichnis

cCT	Kranielle Computertomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment
FACT-BR	Functional Assessment of Cancer Therapy Brain
FITC	Fluoreszeinisothiocyanat
GTR	Gross Total Resection
GVIF	General Variance Influence Factor
Gy	Gray
HRQoL	Health Related Quality of Life
KPS	Karnofsky Performance Scale
MDASI-BT	MD Anderson Symptom Inventory Brain Tumor
MRT	Magnetresonanztomographie
PROM	Patient Reported Outcome Measures
QLQ-BN	Quality of Life Questionnaire Brain
RFS	Recurrence Free Survival
RKI	Robert-Koch-Institut
STR	Subtotal Resection
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Bereits im Jahr 1922 wurde von Harvey Cushing das Meningeom als ein gutartiger Tumor, der von den Meningen des zentralen Nervensystems ausgeht, beschrieben (Cushing 1922). Besonders bemerkenswert ist in dem historischen Zusammenhang die Erstbeschreibung des Rezidivverhaltens von Meningeomen durch Cushing. Er gilt als einer der ersten Chirurgen, der das Auftreten von Rezidiven eines Meningeoms nach initial erfolgreicher operativer Resektion beschrieb und diskutierte (Cushing 1922). Cushing und Eisenhardt (1938) beschrieben 1938 in ihrem Werk *Meningiomas: Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical Ends Results* erstmals die Klassifikation, deren Rezidivverhalten und die unterschiedlichen Lokalisationen des Tumorwachstums von Meningeomen, ausgehend von einem prominenten historischen Fall eines Generals der *U.S. Army* (Meningiomas. Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results 1938). Bereits 1897 erlitt General L. Wood ein schweres Schädelhirntrauma. In den folgenden Jahren litt er an rezidivierenden epileptiformen Anfällen. Im Jahr 1905 wurde schließlich von Cushing ein epidural gelegener Teil eines rechtsseitigen Meningeoms operativ entfernt. Im weiteren Verlauf kam es über einem Zeitraum von vier Jahren zu linksseitigen Jackson-Anfällen, die zu einer erneuten Konsultation bei Cushing führten. Es folgte schließlich die operative Resektion eines rechtsseitig parasagittal gelegenen Konvexitätmeningeoms, woraufhin L. Wood nach vier Wochen in gutem Gesundheitszustand die Klinik verlassen konnte. Die Aufzeichnungen der Aktenlage weisen darauf hin, dass eine erneute Konsultation erst im Jahr 1927 erfolgte. Hier zeigten sich ausgeprägte linksseitige Spastiken. Nach einer erneuten operativen Versorgung kam es zu einer Einblutung in die Ventrikel, weshalb L. Wood postoperativ verstarb.

Erst im Jahr 1957 gelangte die Problematik des Rezidivverhaltens von Meningeomen wieder in die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Gesellschaft, als Simpson in seiner Arbeit über die Rezidivrate der Meningeome auf die Wichtigkeit einzelner Einflussfaktoren hinwies, wie z.B. die Lokalisation oder den histologischen Subtyp. Eine weitere wichtige Erkenntnis aus der Untersuchung Simpsons einem australischen Neurochirurgen, beschrieb die Rezidivrate in Abhängigkeit von dem Grad der Resektion

(vgl. Tab. 5): Grad I (komplette Resektion einschließlich Resektion der Anhaftungsstellen sowie des Knochens) 9%, Grad II (Resektion und Koagulation der Ansatzstelle) 16%, Grad III (Resektion ohne Koagulation der Ansatzstelle) 29% und Grad IV (subtotale Resektion/Biopsie) 39% (Simpson 1957). Mirimanoff et al. (1985) beschrieben die Rezidivraten zusätzlich im zeitlichen Intervall nach der initialen operativen Resektion. Bei makroskopisch kompletter Resektion, heute a.e Simpson 1 entsprechend, zeigten sich nach 5 Jahren eine Rezidivrate von 7% Rezidivtumore, nach 15 Jahren 32%. Bei inkompletter Resektion betrug der Anteil nach 5 Jahren 37% bzw. nach 15 Jahren 91% (Mirimanoff et al. 1985).

1.2 Epidemiologie und Inzidenz

Meningeome sind gutartige, langsam wachsende Hirntumore, die von den arachnoidalen Deckzellen ausgehen. Am häufigsten treten sie intrakraniell (90%) auf, jedoch sind auch spinale Manifestationen (10%) bekannt (Marosi et al. 2008). Nur selten sind maligne Entartungen zu beobachten. Heutzutage machen Meningeome in etwa 37% aller intrakranieller Tumore aus und gelten somit als häufig. Unter den benignen Hirntumoren beträgt der Anteil sogar knapp 53% (Ostrom et al. 2015). Die Anzahl der diagnostizierten Meningeome hat sich in den letzten 40 Jahren mehr als verdoppelt, da die Häufigkeit und Qualität von intrakraniellen Bildgebungen deutlich zugenommen haben. (Bondy und Lee Ligon 1996). Häufig ist der Tumor ein Zufallsbefund einer intrakraniellen Bildgebung. Die Symptome, welche zur Bildgebung geführt hatten, werden in der Regel anderen Befunden zugeordnet. Insgesamt treten intrakranielle (maligne) Tumore häufiger bei Männern auf. Meningeome jedoch sind häufiger bei Frauen. Das Verhältnis beträgt etwa 2:1 zugunsten des weiblichen Geschlechts. In einigen Altersgruppen, wie beispielsweise bei den 30-59-jährigen liegt es sogar bei 3,6:1 (Baldi et al. 2018). Während im Erwachsenenalter Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer, ist die Geschlechterverteilung bei pädiatrischen Patienten ausgeglichen, wobei zu erwähnen ist, dass Meningeome bei dieser Patientengruppe sehr selten und meistens im Rahmen von hereditären Syndromen auftreten (Marosi et al. 2008).

Das Meningeom kann bei Patienten aller Altersklassen auftreten, gilt allerdings als Tumor des höheren Alters. Internationale Daten zeigen, dass sich die Erkrankten bei der Erstdiagnose zwischen der sechsten und siebten Lebensdekade befinden. Die höchste Inzidenz in Frankreich pro 100.000 Einwohner wird in der Altersgruppe zwischen 75 und 89 Jahren beschrieben, sie beträgt 22,2. Im Vergleich dazu ist sie in den USA bei

Patienten im Alter zwischen 55 und 75 Jahren mit 20 am höchsten (Ostrom et al. 2015), Baldi et al. 2018). In zahlreichen Studien aus verschiedenen Ländern wird über eine Zunahme der Inzidenz berichtet. Jedoch wird diskutiert, ob diese Zunahme auf einer tatsächlichen Zunahme der Erstdiagnosen beruht oder auf einer Reihe von Einflussfaktoren, die durch den demografischen Wandel und medizinischen Fortschritt bedingt sind (Baldi et al. 2018). Als häufigste Gründe für die zunehmende Inzidenz werden genannt: Das Altern der Bevölkerung, die Verbesserung gesundheitlicher Versorgung und die dadurch zunehmende Anzahl von kranialen Bildgebungen und die steigende Anzahl von histologischen Sicherungen auch bei älteren Patienten, da heutzutage ein hohes Alter keine Kontraindikation für neurochirurgische Eingriffe mehr darstellt (Baldi et al. 2018).

Zwar sind Meningeome benigne Tumore, stellen aber die behandelnden Mediziner in symptomatischen Fällen vor schwerwiegende Therapieentscheidungen. Die Schwere der Symptome hängt häufig von der Lokalisation des Tumors ab. Während sie beispielsweise an der Falx cerebri eine beachtliche Größe erreichen können, bevor der Patient Symptome entwickelt, reichen z.B. am N. opticus kleinste Raumforderungen aus, um schwerwiegende klinische Symptome hervorzurufen. In der Gesamtbetrachtung ist dabei natürlich zu berücksichtigen, dass z.B. Falxmeningeome mit einer Häufigkeit von ca 60% aller intrakraniellen Meningeom auftreten, Opticusmeningeome hingegen zu ca 1-2% (Parker et al. 2018). Die meisten intrakraniellen Meningeome sind im Bereich der Konvexität lokalisiert, die zweithäufigste Lokalisation ist interhemisphärisch an der Falx cerebri (Marosi et al. 2008).

Die Dominanz des weiblichen Geschlechts unter den erwachsenen Meningeom-Patienten wurde schon vor über 100 Jahren von Harvey Cushing beschrieben. In den meisten Studien wird über alle Altersklassen gerechnet ein Verhältnis von etwa 2:1 (w:m) angegeben. In einer neueren deutschen Studie aus dem Jahr 2019, wurde das Verhältnis mit 2,5:1 angegeben (Holleczek et al. 2019). Des Weiteren ist das steigende Alter für beide Geschlechter als Risikofaktor für die Meningeom-Entstehung zu betrachten. Im Rahmen des demographischen Wandels ist ein weiterer Anstieg der Fallzahlen zu erwarten.

1.3 Pathologie

Die genaue Pathogenese von Meningeomen ist noch ungeklärt und Gegenstand der gegenwärtigen Forschung. Fest steht allerdings, dass es bisher keinen singulär zu

definierenden Hauptrisikofaktor gibt, sondern verschiedene Faktoren auf die Entstehung eines Meningeoms hinwirken. Zu unterscheiden sind dabei intrinsische und extrinsische Faktoren. Bei den intrinsischen Faktoren sind besonders Alter und Geschlecht hervorzuheben, wobei, wie bereits in 1.2 erwähnt, auch genetische Polymorphismen und Syndrome eine Rolle spielen. Zu den gesicherten extrinsischen Risikofaktoren zählen ionisierende Strahlung und hormonelle Dysbalancen. Weiterführend wird auch bei elektromagnetischen Feldern, ernährungsbiologischen Faktoren und Pestiziden ein Einfluss in Bezug auf die Tumorentstehung vermutet, diese sind jedoch noch nicht endgültig gesichert (Baldi et al. 2018).

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von Meningeomen nach WHO

Histologischer Subtyp	WHO-Grad
Meningeothelial, fibroblastisch, transitional, psammomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch; Hämangioblastom	I
Atypisch, klarzellig, choroid	II
anaplastisch, rhabdoid, papillär	III

Die Neuropathologie unterscheidet bei Meningeomen drei Grade nach WHO, bezeichnet als WHO-Grad I, II oder III. Die einzelnen Grade umfassen jeweils mehrere histologische Subgruppen, wie in Tabelle 1 aufgeführt. Der WHO-Grad I ist mit circa 81% mit Abstand der häufigste, WHO-Grad II mit 15 % deutlich seltener. Der WHO-Grad III gilt als bösartig und ist mit ca. 2% der seltenste Subtyp (Ostrom et al. 2015).
Die histologische Untergliederung der einzelnen WHO-Grade in weitere Subtypen hat in den meisten Fällen keinen relevanten Einfluss auf die Symptomatik der Patienten.

Tabelle 2: Karnofsky Performance Scale

Karnofsky Performance Scale (KPS)	Beschreibung
100 %	Keine Beschwerden oder Zeichen der Krankheit
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptomlast
80 %	Normale Aktivität unter Anstrengung möglich, deutliche Symptome

70 %	Selbstversorgung; normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	Hilfestellung nötig, Selbstständigkeit in den meisten Bereichen erhalten
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung werden oft in Anspruch genommen
40 %	Behindert, qualifizierte Hilfe nötig
30 %	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20 %	Schwer krank, intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, unaufhaltsamer Verfall
0 %	Tod

1.4 Äthiopathogenese und Symptomatik

Erwachsene weibliche Patienten erkranken in etwa doppelt so häufig an intrakraniellen Meningeomen wie erwachsene männliche Patienten. Des Weiteren ist ein höheres Alter für beide Geschlechter als Risikofaktor für die Meningeom-Entstehung zu betrachten. Im Rahmen des demographischen Wandels und der alternden Bevölkerung ist ein weiterer Anstieg der Fallzahlen zu erwarten. Lin et al. konnten feststellen, dass die Inzidenz von Meningeomen in der amerikanischen Bevölkerung im Alter bis zu 20 Jahren 0,13 pro 100000 Einwohner betrug, während in der Altersgruppe über 80 die Inzidenz bei 46,83 pro 100000 Einwohnern lag (Lin et al. 2019). Dies verdeutlicht die mit dem Alter steigende Inzidenz und bestätigt das Meningeom als Tumor des hohen Alters.

Multiple Meningeome treten in ca. 8% aller Fälle auf und sind teilweise mit Neurofibromatose assoziiert. Auf molekulargenetischer Ebenen gibt es zahlreiche hereditäre Syndrome, welche mit Meningeomen assoziiert sind. Jedoch sind die meisten sehr selten und weiterhin Gegenstand gegenwärtiger Forschung. Das am häufigsten Meningeom-assoziierte genetische Syndrom ist die Neurofibromatose 2, welche mit der Deletion des NF2-Gens einhergeht (Marosi et al. 2008). Meningeome treten in etwa bei 45-58% aller Erkrankten auf und sind mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert (Baser et al. 2002).

Todesfälle in Bezug auf Meningeome als Ursache sind selten, da Menigeome als benigne Tumore gelten und in der Regel nicht invasiv, sondern verdrängend wachsen. Infolgedessen orientiert sich die Symptomatik der intrakraniellen Meningeome an der Tumorlokalisation. Das Optikusmeningeom z.B. hat folgerichtig aufgrund von

Kompression des Sehnervs Einfluss auf den Visus, während ein Olfaktoriusmeningeom häufig zu Anosmie führt. Diese Einschränkungen führen bei Patienten häufig zu einer Reduktion der Leistungsfähigkeit bzw. der Selbstständigkeit in der Bewältigung ihres Alltages und Einbußen in der Lebensqualität. Die häufigsten von Meningeompatienten genannten Symptome sind unspezifisch wie z.B Kopfschmerz, Wetterfühligkeit und Fatigue. Diese bestehen häufig unabhängig von der Lokalisation des Tumors. Je nach Lokalisation gibt es aber auch eine Reihe spezifischer Symptome, welche in der folgenden Tabelle aufgeführt sind (Tabelle 3).

Generell treten Symptome aufgrund des langsamen und nicht-invasiven Wachstums der intrakraniellen Meningeome spät und eher unspezifisch auf. Oft kann erst retrospektiv anhand einer sorgfältigen Anamnese auf die Lokalisation eines intrakraniellen Meningeoms geschlossen werden, ohne dass zuvor die Diagnose thematisiert wurde. Während für einen Teil der intrakraniellen Meningeome ein asymptomatischer Verlauf z.B. anhand von von Zufallsbefunden i.R von intrakranieller Bildgebung nachgewiesen werden kann, verursachen einige intrakranielle Meningeome früh Symptome; diese können spezifisch durch ihre Lokalisation bedingt sein oder aber unspezifisch durch Erhöhung der intrakraniellen Druckverhältnisse auftreten. Neben Hyperostosen oder Verdrängung der umgebenen Strukturen können auch Änderungen in der Gefäßversorgung ursächlich für die Symptomatik sein.

Eine erstmals 1969 in Harvard beschriebene Beobachtung zeigt, dass es in Phasen mit erhöhtem Progesteronspiegel, wie z.B. bei einer Schwangerschaft, vermehrt zur Entwicklung bzw. Entstehung von Meningeomen bzw. Aggravierung derer Symptomatik kommt (Michelsen und New 1969). Sobald der Progesteronspiegel wieder abfällt, z.B. nach Entbindung, bessert sich die Symptomatik wieder. Der genaue Signalweg der vermuteten Progesteronabhängigkeit ist jedoch trotz umfangreicher Untersuchungen noch nicht vollständig geklärt und es gibt Evidenz, dass von einem erhöhten Progesteronspiegel als Einzelfaktor keine erhöhte Gefahr der Menigeom-Entstehung ausgeht (Roser et al. 2004).

Ein weiteres mögliches, wenn auch lokalisationsabhängiges, Symptom von intrakraniellen Meningeomen sind epileptiforme Anfallsgeschehen. Bei erstmaligen Auftreten eines solchen Anfalls ist die CT- und / oder MRT-Diagnostik indiziert und etabliert, um mögliche zugrundeliegende Pathologien (z.B Tumore) beurteilen zu können(Lieu und Howng 1999).

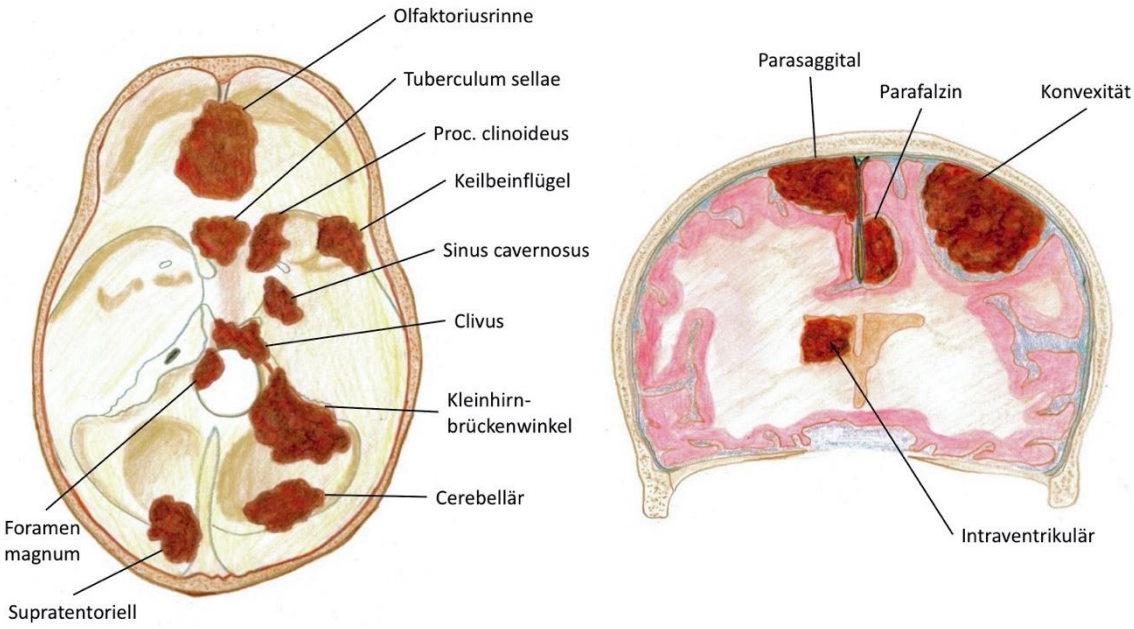

Abbildung 1: Intrakranielle Lokalisationen der Meningeome, C. Dobroniak Göttingen 2023 (Vorlage aus Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital Bern 2022)

Allgemeine Symptome entstehen häufig durch Kompression des Gehirngewebes. Hierbei kann es zu generalisierten zerebralen Dysfunktionen kommen wie z.B. Abgeschlagenheit, Dysphasie, Apathie, Somnolenz und Kopfschmerz.

Während die oben aufgeführten Symptome eher unspezifisch erscheinen, sollten spezifischere, jedoch deutlich seltenere Lokalisationen nicht außer Acht gelassen werden. So können in der Schädelbasis gelegene Meningeome die wichtige zerebrale arterielle Versorgung komprimieren oder verschließen und zu einer ischämischen Symptomatik führen.

Im Bereich der Sella turcica gelegene Tumore können Symptome eines Panhypopituitarismus auslösen. Optikusmeningeome können abhängig von ihrer genauen Lokalisation unterschiedliche Einschränkungen des Gesichtsfeldes und Visusminderung hervorrufen (Fahlbusch und Schott 2002).

In sehr seltenen Fällen kann außerdem unabhängig von der Lokalisation der Hirndruck steigen. Dies führt zu einem Papillenödem, herabgesetzter allgemeiner zerebraler Leistungsfähigkeit und bis hin zur Einklemmungssymptomatik (Pyramidenbahnzeichen, Parese des N. oculomotorius oder N. abducens).

Im Bereich der Schädelbasis können je nach Beteiligung oder Kompression von spezifischen Hirnnerven Anosmie, Gesichtsfelddefekte, Optikusatrophie, Diplopie, Sensiblitätsstörungen im Gesicht, Fazialisparese, Hypakusis, Deviation der Uvula oder halbseitige Zungenatrophie die Folge sein.

Tabelle 3: klinische Symptome von Meningeomen nach Lokalisation

Lokalisation	Symptome
Parasagittal/parafalcin	Einfache einseitige Anfälle, Paraparese, Homonyme Hemianopsie (posterior), Psychosyndrom (anterior)
Keilbeinflügel	Visusverschlechterung, Trigeminusdysfunktion, Ophthalmoplegie
Olfactoriusrinne	Anosmie, Demenz
Klinoidfortsatz/ Diaphragma sellae	Bitemporale Hemianopsie
Tentorium	Kopfschmerz, Ataxie, Schwindel
Petroklival/ Foramen magnum	Kopfschmerz, Neuralgie/ Hypästhesie Nervus trigeminus. Hypakusis, Gangataxie, Abducensparese, Diplopie
Orbital	Einseitige Visusminderung, Exophthalmus, Diplopie
Konvexität	Kopfschmerz, je nach lokalem Kompressionsort: Paresen

Allgemeine Symptome aufgrund von verdrängendem Wachstum eines intrakraniellen Meningeoms in der nicht-dominanten Hemisphäre können sensomotorische Ausfälle der kontralateralen Seite, Apraxie und Störungen in der räumlichen Orientierung zur Folge haben. Das verdrängende Wachstum in der dominanten (meist linken) Hemisphäre kann zur Kombination aus Dysphasie, Agraphie, Akalkulie, Rechts-Links-Desorientierung und Finger-Agnosie führen. Bei Lokalisation im Okzipitallappen kann häufig eine homonyme Hemianopsie beobachtet werden.

Die Kompression des Hirngewebes erfolgt nicht immer durch die Tumormasse selbst, sondern kann häufig auch durch das peritumorale Ödem, welches durchaus größer sein kann als der Tumor selbst, bedingt sein. Die genaue Pathophysiologie dessen ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch gibt es multiple Theorien wie es zur Entstehung des Ödems kommen kann. Eine bereits gesicherte Ursache stellt der durch den Tumor bedingte Verschluss cerebraler Drainagevenen dar, wodurch es folgend zu einem Stauungsödem kommt. Die zwei am meisten untersuchten Hypothesen sind zum einen eine Entkoppelung der normalen Proteinsynthese durch Tumorzellen, welche Signalfaktoren freisetzen, welche wiederum zum Aufbau eines durchlässigeren Kapillarnetzes führen und zum anderen der VEGF-Signalweg, bei welchem die Anbindung des VEGF durch eine Tyrosinkinase an das Endothel für eine erhöhte Permeabilität sorgt (Stummer 2007).

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik bei Meningeomen hat aufgrund der heterogenen Symptomatik im klinischen Alltag häufig einen prolongierten Verlauf. In der klinischen Untersuchung sind unspezifische Symptome wie leichte Sehstörungen, Cephalgien und Unwohlsein führend (Marosi et al. 2008). Seltener können spezifische Symptome bei genauer Untersuchung herausgearbeitet werden, welche unmittelbar auf ein verdrängendes Wachstum bzw. Kompression im Bereich neuronaler Strukturen hinweisen. Bezüglich radiologischer Diagnostik gilt das MRT und CT als Goldstandard. Das typische verdrängende, nichtinvasive Wachstum ist in beiden Diagnostiken gleichermaßen zu erkennen. In der MR-Untersuchung erscheinen Meningeome in der Regel in der T1-Sequenz hypo- bis isodens in Relation zum zerebralen Kortex (Abbildung 4). MR-morphologisch weisen sie klassische Merkmale auf: In vielen Fällen ist ein Duratail zu sehen, welcher eine hohe Spezifität bzgl. der Detektion eines Meningeoms aufweist (Rokni-Yazdi und Sotoudeh 2006). Weiterhin erscheinen Meningeome als glattbegrenzte, häufig runde, kontrastmittelaufnehmende Strukturen, welche der Dura breitbasig aufsitzen (Abbildung 2). Ein begleitendes Ödem ist in 38 – 67 % der Fälle zu beobachten (Berhouma et al. 2019), allerdings ist dies auch bei anderen Tumorentitäten der Fall, sodass keine sicheren Rückschlüsse auf ein Meningeom gezogen werden können. Da Meningeome aus arachnoidalen Deckzellen hervorgehen, welche insbesondere entlang der Sinus lokalisiert sind, sind die Tumore häufig ebenfalls dort aufzufinden. Ein Vorteil der MRT liegt in der Identifikation von Tumorvaskularisation und Erkennung von Infiltration der Sinus sowie in der verbesserten Auflösung des peritumoralen Ödems (Huang et al. 2019).

Abbildung 2: CT-Bild von einem Meningeom mit peritumoralem Ödem in der Sagittalebene. Das Meningeom sitzt klassischerweise einer breiten Durabasis auf.

Anhand dieser Merkmale kann die Diagnose eines Meningeoms mit hoher Sicherheit gestellt werden, sodass keine bioptische Sicherung nötig ist und bei milder klinischer Symptomatik – abhängig von der initialen Größe – zunächst zugewartet werden kann. Lediglich regelmäßige MR-Verlaufskontrollen zur Überwachung des Tumorwachstums werden dann empfohlen. In seltenen Fällen weisen die Tumore Malignitätsmerkmale wie Inhomogenität, intratumorale Zysten und Einblutung auf (Huang et al. 2019). In solchen Fällen ist die Indikation zur zeitnahen Resektion und histologischen Untersuchung des entfernten Tumors gegeben.

Eine weitere Modalität der aussagekräftigen bildgebenden Diagnostik stellt die kranielle Computertomographie dar. In vielen Fällen erkennt man die Tumore zuverlässig an ihrer regelmäßigen, häufig runden Form und breitbasiger Durakontaktfläche (Abbildung 2), jedoch ist die Erkennbarkeit mit Kontrastmittel, insbesondere bei kleinen Tumoren im Bereich der Schädelbasis teilweise erschwert. Ein weiteres charakteristisches Merkmal sind die Kalzifikationen im Tumorgewebe, welche in der CT-Untersuchung gut sichtbar sind. Im Vergleich zum MRT ist im CT die ossäre Beteiligung besser abzugrenzen. Diese kann als Hyperostose oder Osteolyse auftreten. Sehr selten wird auch ein Pneumosinus dilatans beschrieben. Bei einem Pneumosinus dilatans kommt es zu einer Dilatation der Nasennebenhöhlen ohne Destruktion der knöchernen Anteile. Das Krankheitsbild wird mit Schädelbasismeningeomen assoziiert. Der Pathomechanismus ist bisher nicht endgültig erklärt (Parizel et al. 2013). Bei bestehender OP-Indikation kann die Diagnostik um eine Bildgebung mit navigierbarem Datensatz ergänzt werden. Dies ermöglicht den intraoperativen Einsatz eines Navigationssystems. Dadurch kann eine präzisere Tumorlokalisierung, eine kürzere OP-Dauer, ein geringerer intraoperativer Blutverlust und somit letztlich ein kürzerer Krankenhausaufenthalt erreicht werden (Akyuz und Kadioglu 2022). In seltenen Fällen kann ergänzend, bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, eine zerebrale Angiographie und ggf. Tumorembolisation durchgeführt werden. Typisch für Meningeome sind in der zerebralen Angiographie die zur Darstellung kommenden korkenzieherartigen Gefäße des typischerweise stark vaskularisierten Tumorgewebes.

1.6 Therapie

Bei der Therapie von Meningeomen besteht aufgrund der Benignität in den meisten Fällen keine Indikation zur notfallmäßigen Therapie. Symptomlose Tumore werden größtenteils klinisch-radiologisch in regelmäßigen Intervallen kontrolliert.

Als Kriterien die zunächst für radiologische Kontrollen ohne Intervention sprechen gelten: Tumore, die kleiner als 2,5 Kubikzentimeter sind, neurologisch symptomfrei und im MRT-Bild hypointens und verkalkt erscheinen (Apra et al. 2018). Bei fortschreitendem Tumorwachstum, Neuauftreten von Symptomen oder ausdrücklichem Therapiewunsch seitens der Patienten besteht Therapiebedarf.

Grundsätzlich wird bei Meningeomen die komplette chirurgische Resektion als Goldstandard angestrebt (Apra et al. 2018). Das Ergebnis der Resektion, d.h. eine komplette oder nur unvollständige Entfernung, bewertet der Operateur selbst. Anhand der Vollständigkeit der Resektion lässt sich das jeweilige Operationsergebnis nach Simpson in fünf Grade einteilen (Tabelle 5). Bei einer kompletten Resektion des Tumors (Simpson I) bedarf es keiner weiteren Therapie. Rezidive sind bei diesem Resektionsgrad sehr selten. Auch die Rezidivrate ist bei einer Simpson-I- oder II- Resektion, im Vergleich zur inkompletten Resektion (≥ Simpson-Grad II) deutlich niedriger ((Bumrungrachpukdee et al. 2014).

Allerdings sind vor allem Meningeome im Bereich der Schädelbasis für eine chirurgische Therapie bzw. eine vollständige Resektion aufgrund ihrer anatomischen Lage schlecht zugänglich. Als kritisch gelegen gelten ferner Tumore in anatomischer Nähe zu Hirnnerven oder Gefäßen oder auch knocheninfiltrierende Meningeome. Als (adjuvante) Therapie steht für ebendiese Fälle die Strahlentherapie zur Verfügung. Nach einer inkompletten Resektion sollte eine Bestrahlung des Tumorareals erfolgen (s. Abbildung 3).

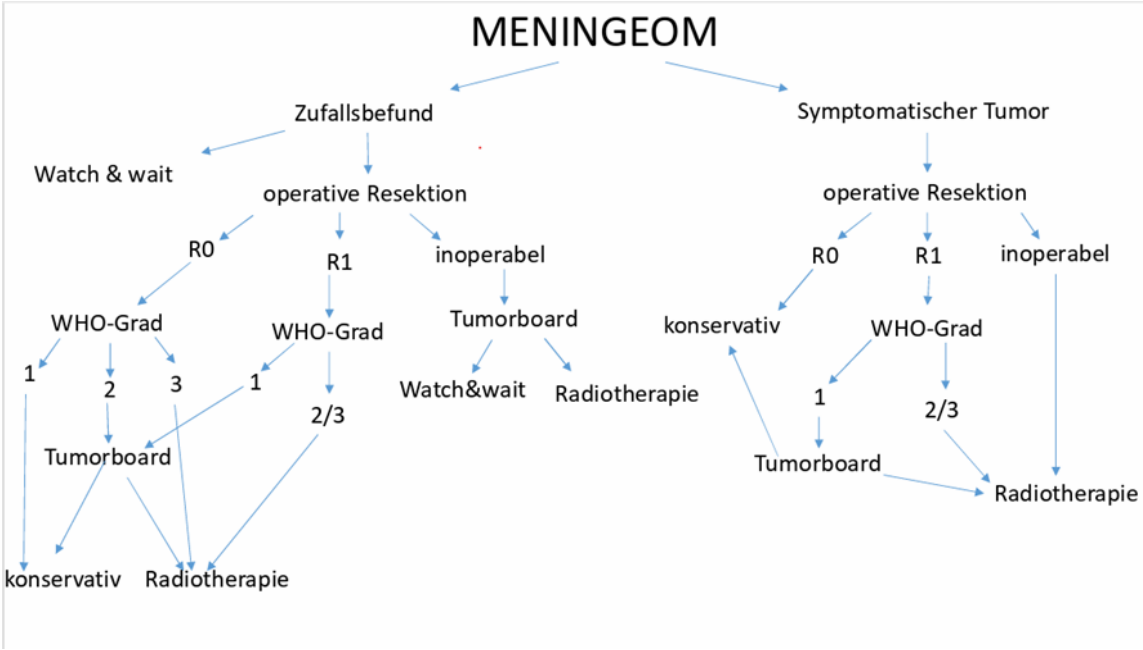

Abbildung 3: Behandlungspfad bei neudiagnostizierten intrakraniellen Meningeomen in Bezug auf Symptomlast, Resektionsgrad und WHO-Grad (C. Dobroniak, Göttingen 2023; vgl. Schmieder et al. (2010): The impact of microsurgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy in the treatment of meningiomas depending on different localizations)

Im Rahmen einer adjuvanten Strahlentherapie stehen verschiedene Anwendungsschemata bzw. -modalitäten zur Verfügung. Zum einen gibt es die standardisierte fraktionierte stereotaktische Radiotherapie, zum anderen verschiedene Möglichkeiten wie Einzelbestrahlungen oder Radiochirurgie, welche sich bisher in verschiedenen Studien alle als wirksam erwiesen (Apra et al. 2018). Stereotaktische Radiotherapie (SRS) ist eine präzise Bestrahlungsart, bei welcher mehrere hochdosierte Bestrahlungseinheiten in einer Einzelsitzung auf ein präzise berechnetes Volumen in diesem Fall das Tumorvolumen, fokussiert werden. In der Regel gilt diese Art der Bestrahlung als ambulanter Therapieansatz und wird insbesondere für Patienten genutzt, deren Tumore der Operation nicht zugänglich sind aufgrund von Faktoren wie kritischer Nähe zu wichtigen Gefäß- oder (Hirn-) Nervenstrukturen (Ahmeti et al. 2023). Darüber hinaus werden zum einen Patienten mit nicht resezierbarem Rezidivtumor einer SRS unterzogen und zum anderen geriatrische Patienten mit erhöhtem perioperativem Letalitätsrisiko (Elia et al. 2007).

Fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) umfasst eine tägliche fraktionierte Bestrahlung im festgelegten Zeitintervall, typischerweise für 15 oder 30 Tage mit jeweils

1,8-2,0 Gray pro Sitzung. Die kumulative Dosis in diesem Intervall sollte 50 Gy nicht überschreiten.

Ein neuerer und gewebeschonender strahlentherapeutischer Ansatz ist die intensity-modulated radio therapy (IMRT). Bei dieser hochindividualisierten Therapie wird mittels Software die für das Gewebe maximale zu tolerierende Strahlendosis berechnet. Sie wird besonders häufig bei Tumoren angewendet, welche an anatomisch sensitiven Strukturen liegen oder aber komplex geformt sind und somit nicht gebündelt bestrahlt werden können. Ein weiterer moderner therapeutischer Ansatz ist die Proton-beam-radiation. Diese nutzt radioaktive Protonen, um möglichst zielgenau nur das Tumorgewebe zu bestrahlen und die umliegenden Strukturen zu schonen.

Seit der Erstbeschreibung durch Simpson im Jahr 1957 wurde über die Jahre immer wieder wissenschaftlich fundiert berichtet, dass ein Tumorrest einen wesentlichen Risikofaktor für erneutes Tumorwachstum darstellt (Spille et al. 2020). Während die gutartigen Meningeome nach den bereits beschriebenen Schemata therapiert werden, haben die (semi-)malignen Tumore aus therapeutischer Sicht eine Sonderrolle.

Bei malignen Meningeomen entsprechend dem WHO-Grad III folgt auf eine operative Therapie obligat eine Bestrahlung, unabhängig vom Resektionsgrad. Auch bei inoperablen symptomatischen Tumoren kommt diese Art der Therapie zur Anwendung (Abbildung 3). Hierbei kommt wie bereits oben als adjuvante Therapie bei Meningeomen mit WHO-Grad III erwähnt -einerseits die stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) zum Einsatz und andererseits die fraktionierte Bestrahlung. Bei der Radiochirurgie erfolgt die Bestrahlung in einer Sitzung, bei der eine sehr hohe lokale Strahlendosis punktgenau appliziert wird. Die Radiochirurgie ist an einige Voraussetzungen gebunden. Zum einen sollte der zu bestrahlende Tumor nicht größer als 3,5 cm sein, zum anderen sollten sich keine wichtigen Strukturen wie z.B. der N. opticus in direkter Umgebung des Bestrahlungsvolumens befinden. Für diese Therapieform stehen Geräte wie das Gamma-Knife und das LINAC-System zur Verfügung (Kaul et al. 2014). Überschreitet der Tumor einen Durchmesser von 3,5 cm oder liegt der Tumor zu nahe an kritischen Strukturen, sollte eine fraktionierte Bestrahlung erwogen werden, bei der die applizierte Gesamtdosis auf mehrere Fraktionen aufgeteilt wird und sich somit die umliegenden Strukturen in den bestrahlungsfreien Zeiträumen regenerieren können. Die Bestrahlungsdosen betragen bei Radiochirurgie 13 bis 16 Gy und bei fraktionierter Bestrahlung 50 bis 54 Gy, aufgeteilt in Fraktionen von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag (Day und Halasz 2017). Beide Therapieformen zeigen in multiplen Untersuchungen einer

Übersichtsarbeit von Day und Halasz aus 2017 eine Tumorkontrolle über 5 Jahre von über 90% bei benignen Meningeomen. Bei der Bestrahlung gilt als größter Kritikpunkt die fraglich toxische Wirkung der Strahlung. Es gibt immer wieder Berichte, dass ein benigner Tumor nach Strahlentherapie zu einem malignen Tumor wird, bzw. entsprechend der WHO-Skala mehr Malignitätskriterien erfüllt werden als vorher, jedoch sind diese Fälle in der aktuellen Literatur mit Angaben von 2,2 %insgesamt als selten anzusehen (Pollock et al. 2017).

Die bisher genannten Therapien gehören allesamt der First-Line-Therapie von Meningeomen an. Darüber hinaus gibt es noch verschiedene Ansätze, Meningeome mit Medikamenten bzw. Hormonpräparaten zu behandeln (Apra et al. 2018). Bei diesen Therapieansätzen handelt es sich jedoch bisher um experimentelle Therapieansätze und da diese in der vorliegenden Arbeit nicht miteinbezogen werden, wird darauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

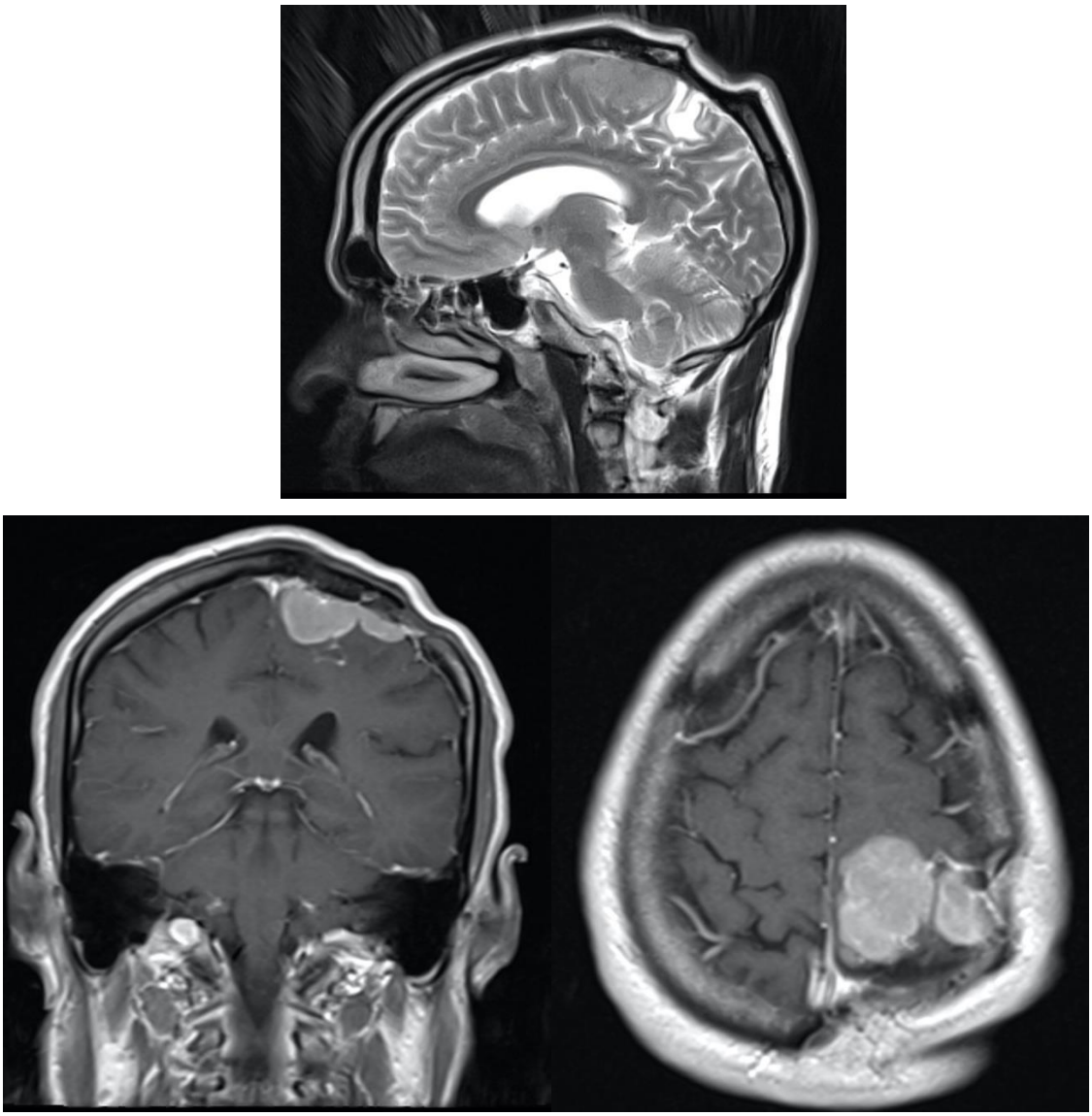

Abbildung 4: Beispiel für die Morphologie eines Rezidivmeningeoms im Bereich der Konvexität 61 Monate nach der Erstresektion im MRT: Rezidivmeningeom eines Patienten aus dem vorliegenden Studienkollektiv. Oben: sagittal in T-2 Wichtung, unten links: coronar in T1-Wichtung mit Kontrastmittel, unten rechts: axial in T1-Wichtung mit Kontrastmittel

1.7 Fragestellung der Arbeit

Für die Entstehung von intrakraniellen Meningeomen sind nur wenige gesicherte Risikofaktoren bekannt. Daher wirft insbesondere deren Rezidivverhalten zahlreiche Fragen auf. Es ist weiterhin ungeklärt, weshalb diese benignen Tumore, z.B im Vergleich zum ebenfalls benignen Akustikusneurinom (10-Jahres Rezidivrate 1%), durch hohe Rezidivraten gekennzeichnet sind und wovon diese beeinflusst werden (Samii und Matthies 1997). In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse und die Analyse der retrospektiven Untersuchung von operativ behandelten Patienten mit intrakraniellem Meningeom dargestellt. Ziel der Untersuchung war es, Faktoren, die das Rezidivverhalten beeinflussen, zu identifizieren, zu analysieren sowie deren Messinstrumente zu evaluieren. Folgend werden die Ergebnisse von Patienten mit und ohne Rezidiv hinsichtlich der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Tumorvolumen und -lokalisation sowie deren histologische Subtypen diskutiert. Obwohl Meningeome als gutartige Tumore gelten und der Patient nach der vollständigen Resektion zunächst als geheilt angesehen wird, leiden viele Patienten auch Jahre nach der Resektion noch an persistierenden Symptomen. Dies beeinflusst häufig deren Alltagsaktivität und die gesundheitsbezogene, aber auch die allgemeine Lebensqualität. Daher werden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich Einflüsse auf das Langzeit-Therapieergebnis und das Rezidivverhalten geprüft und statistisch evaluiert. Neben den Patienten, welche nach der Tumor-Erstresektion als tumorfrei gelten, werden auch die mit Rezidivereignis betrachtet und analysiert, ob dieses das Leben der Patienten postoperativ in Bezug auf Alltagsaktivität und Lebensqualität beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenakquise

Das der vorliegenden statistischen Untersuchung zugrundeliegende Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten zusammen, die sich im Zeitraum vom 30.01.2006 bis zum 31.01.2014 in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erstmalig einer intrakraniellen Meningeomresektion unterzogen. Zusätzlich galt ein mindestens 60-monatiger Nachuntersuchungszeitraum als Einschlusskriterium. Rezidivresektionen in diesem Zeitraum und Patienten mit diagnostizierter Meningeomatosis wurden nicht berücksichtigt. Die Datenakquise erfolgte anhand der vorliegenden digitalisierten Patientenakten der Neurochirurgischen Klinik der UMG und wurde mithilfe eines Erhebungsbogens erfasst. Neben dem Alter und Geschlecht der Patienten wurden die Lokalisation, das Vorhandensein eines peritumoralen Ödems und der WHO-Grad des Meningeoms entnommen. Die histologischen Merkmale der einzelnen WHO-Grade sind in Tabelle 4 aufgeführt. Ferner stand auch das lokale Archiv für radiologische Bildgebung zur Verfügung. In der patientenbezogenen Untersuchung wurde das Tumorvolumen berechnet und der Ödemgrad beurteilt.

Tabelle 4: Eigenschaften der einzelnen WHO-Grade von Meningeomen

WHO- Grad I	- ca. 90% aller intrakraniellen Meningeome - Benigne - Keine Metastasen - Keine Infiltration - Keine erhöhte mitotische Aktivität	Rezidivrate: 7-20%
WHO -Grad II	- ca. 6% aller intrakraniellen Menigeome - Erhöhte mitotische Aktivität + mindestens drei der folgenden Kriterien: - erhöhte Zelldichte - Keine Zellen mit hoher Nukelus-Plasma-Relation - Blattartiges Wachstum - Nekrosen oder Infiltration	Rezidivrate: 30-40%
WHO -Grad III	- ca 1-3% aller intrakraniellen	Rezidivrate:

	Meningeome - maligne - Erhöhte mitotische Aktivität - Metastasierend - infiltrierend	50-80%

Die Daten zur Tumorlokalisation, der Art des operativen Eingriffs, dem Langzeitverlauf mit Daten zu ggf. stattgefundener Bestrahlung und der letzten Nachuntersuchung, wurden aus den Operationsberichten und den Arztbriefen, sowie Befundberichten der Neurochirurgischen Klinik der UMG erhoben. Des Weiteren wurde aus den Operationsberichten der Resektionsgrad der Tumore entnommen; dieser wird mit dem Simpson-Grad angegeben. Teilweise wurde der Simpson-Grad direkt durch den Operateur im Bericht erwähnt, teilweise wurde er anhand des beschriebenen Resektionsausmaßes ermittelt. Die Aufteilung der Resektionsgrade nach Simpson, sowie die damit einhergehende erwartete 10-Jahres-Rezidivrate sind in Tabelle 5 aufgeführt.
Das der statistischen Auswertung zugrundeliegende Alter der Patienten bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der operativen Meningeomresektion in der Neurochirurgischen Klinik der UMG.
Zur Bestimmung des Diagnosezeitpunkts eines Rezidivs dienten die Befundberichte des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der UMG, sowie die Arztbriefe der Neurochirurgischen Klinik. Der Zeitraum bis zum Rezidiv wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Operationstag und dem Tag der Erstdiagnose des Rezidiv-Tumors. Der histologische Subtyp wurde dem Befundbericht des Instituts für Neuropathologie der UMG entnommen.

2.2 Berechnung des Tumorvolumens und des Ödemgrades

Die Form eines Meningeoms ist am ehesten als ellipsenförmig zu beschreiben. Demzufolge wurde zur Berechnung des Tumorvolumens die Formel zur Volumenberechnung einer Ellipse angewandt. Diese lautet:

$$\mathbf{V} = \frac{3}{4} \times \pi \times a \times b \times c$$

Hier entspricht die Variable a der Halbachse des axialen Tumordurchmessers, b der Halbachse des transversalen Tumordurchmessers und c der Halbachse des vertikalen Tumordurchmessers. Diese Durchmesser wurden anhand der CT- und MRT-Originaluntersuchungen mittels der Universitätsmedizin-Software erfasst.

Häufig tritt bei intrakraniellen Meningeomen ein begleitendes peritumorales Ödem auf. Die Größe dieses Ödems wird in Graden angegeben; dabei ist ein Ödem Grad I maximal so groß wie der Tumor, wobei Grad II größer ist als der Tumor in seinem maximalen Durchmesser. Ein Meningeom ohne peritumorales Ödem gilt als Grad 0 (Ahmeti et al. 2023) .

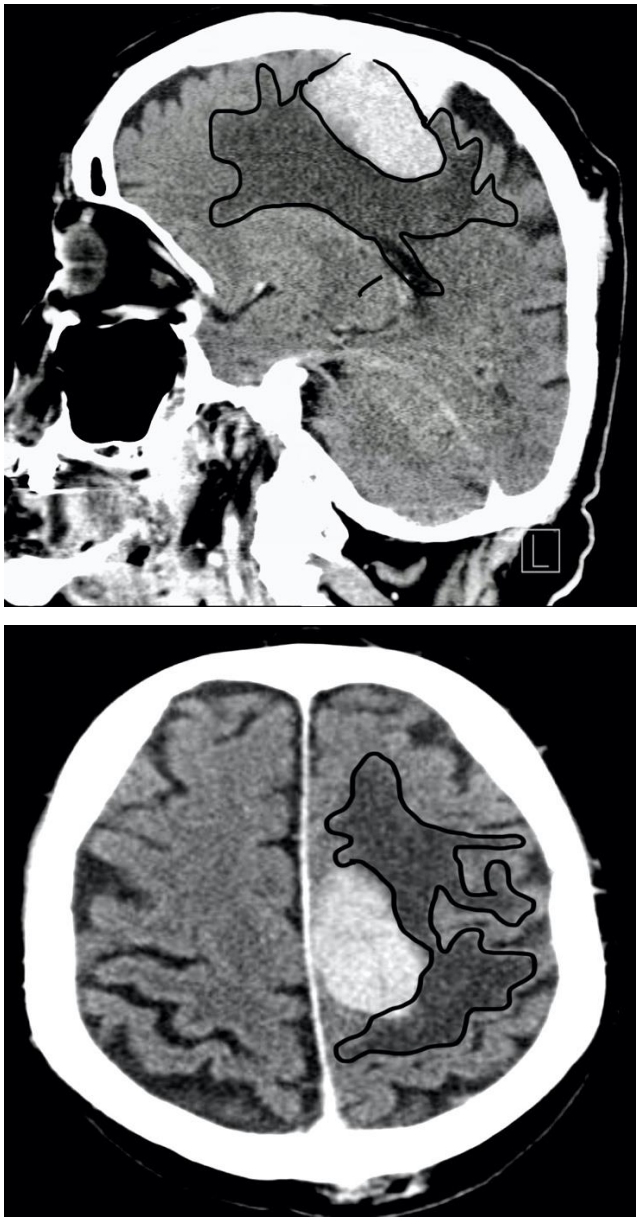

Abbildung 5: cCT eines Meningeoms mit peritumoralem Ödem Grad 2 aus dem vorliegenden Studienkollektiv. oben: sagittal, unten: axial. Die schwarze Linie umrandet jeweils das peritumorale Ödem.

2.3 Simpson-Klassifikation

Die Simpson-Klassifikation wurde 1957 von Donald Simpson in Oxford erstmals publiziert und hat sich seitdem international als Einteilung des Tumor-Resektionsgrades bei Meningeomen etabliert. Die Einteilung umfasst insgesamt fünf Grade, welche sich von der totalen Tumorresektion samt anhaftender Dura bis zur Biopsie erstrecken. Die genaue Einteilung ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Neben dem reinen Ausmaß der Resektion beobachtete Simpson das Rezidivwachstum nach Resektion und ordnete den einzelnen Graden die entsprechenden Rezidivraten zu. Diese sind ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführt. Seit der Erstbeschreibung der Klassifikation im Jahr 1957 wurden die verschiedenen Grade nochmal in Gross Total Resektion (GTR), welche Simpson-Grad I-II umfasst und Sub Total Resection (STR), welche Simpson-Grad III - V beschreibt, unterteilt (Goldbrunner et al. 2021).

Tabelle 5: Resektionsgrad nach Simpson mit assoziierter Rezidivrate und Subgruppierung

Grad	Definition	Rezidivrate/10 Jahre bei benignen Tumoren	Subgruppe
I	Vollständige Tumorresektion inkl. Infiltriertem Gewebe (z.B Dura mater, Knochen, Sinus-wand)	9 %	GTR
II	Vollständige Tumorresektion inkl. Koagulation der duralen Ansatzpunkte	19 %	GTR
III	Vollständige Tumorresektion ohne duralen Ansatzpunkt oder extraduraler Fläche	29 %	STR
IV	Teilresektion	40 %	STR
V	Biopsie	-	STR

2.4 Karnofsky Performance Scale

Das Langzeittherapieergebnis der Patienten in dieser Studie wurde anhand der Karnofsky Performance Scale (KPS) bewertet. Die Skala stellt dar, inwiefern die Fähigkeit des Patienten besteht, seinen Alltag ohne tumorassoziierte Einschränkungen bzw. Symptome zu bestreiten (Tabelle 2). Der Index reicht dezimalskaliert von 0 bis 100, wobei null den

Tod des Patienten bedeutet und 100 uneingeschränkte Alltagsfähigkeit ohne Krankheitssymptome suggeriert (Grieco und Long 1984). In den Arztbriefen der neurochirurgischen Klinik wird bei jedem Kontrolltermin die Aktivität des Patienten und der Verlauf seit der letzten Vorstellung in der Anamnese zusammengefasst und eine neurologische Untersuchung dokumentiert. Anhand der Beschreibung der Symptome und Alltagsfähigkeit bei der letzten Vorstellung in der neurochirurgischen Klinik und der Definition der Stufen der KPS wurde die jeweilige Index-Zahl der Patienten erhoben. Bei vielen Patienten war im System außerdem eine Anmeldung zum interdisziplinären Tumorboard vorhanden. In der Anmeldung muss der behandelnde Arzt den aktuellen KPS-Wert bei Anmeldung angeben. Diese Angabe diente in den meisten Fällen als gute Orientierungshilfe für den postoperativen Status des Patienten.

2.5 Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Faktoren erhoben, welche auf ihren potentiellen Einfluss auf das Rezidivauftreten und Langzeittherapieergebnis von Meningeomen, geprüft wurden. Zunächst wurden die einzelnen Faktoren betrachtet und eine deskriptive Analyse durchgeführt, um das Patientenkollektiv und seine Eigenschaften darstellen zu können. Ferner erfolgte eine univariate Analyse, welche den Einfluss jedes einzelnen Faktors gesondert prüft. Die darauffolgende multivariate Analyse untersucht die Effekte mehrerer Faktoren gleichzeitig. Sämtliche Analysen wurden mit den Programmen Excel (Microsoft® Excel® 2019 MSO, Redmond, USA) und R (R 4.1.2, Posit PBC, Boston, MA, USA2.8.2 2017) durchgeführt.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistikauswertung, dient zur Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs. Als Kenngrößen galt hier in Abhängigkeit des Variablentyps der Durchschnittswert, der Median und der Modus bzw. die Häufigkeiten, welche für alle Variablen erhoben wurden. Häufig wurden auch der minimale und maximale Wert der jeweiligen Variable erwähnt, da so der Umfang einzelner Variablen besser einzuschätzen ist. In dieser Arbeit diente die deskriptive Statistik besonders zur Einordnung des Patientenkollektivs und Herausstellung seiner Charakteristika. Man kann beispielsweise einordnen, in welchem Alter die Patienten durchschnittlich erkranken oder wie groß der Tumor im Durchschnitt ist. Andererseits gibt die deskriptive Statistik auch Informationen über Häufigkeiten verschiedener Merkmale wie z.B. an welcher Lokalisation

Meningeome im beschriebenen Kollektiv am häufigsten auftraten oder in wie vielen Fällen bildgebend ein peritumorales Ödem detektiert werden konnte. Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen wurde additiv eine Rangkorrelation nach Spearman berechnet.

2.5.2 Univariate Analyse

Bei der univariaten Regressionsanalyse wurde jeder potentielle Einflussfaktor aus den erhobenen Daten einzeln auf seinen Effekt auf das Rezidivverhalten und das Langzeittherapieergebnis geprüft. Als signifikant wurden Ergebnisse gewertet für die ein p-Wert von 0,05 oder weniger berechnet wurde. Das Signifikanzniveau wurde in allen Analysen auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Die Nullhypothese wurde verworfen, insofern $p \leq \alpha$ vorlag.

2.5.3 Multivariate Analyse

Da die abhängige Variable KPS ordinalskaliert mit mehr als zwei Kategorien ist, wurde für die Analyse eine ordinale Regressionsanalyse berechnet. Zur Berechnung der ordinalen Regression wurde die polr-Funktion aus dem MASS-Packet in der R-Software verwendet. Da sich in den Kategorien <70 der KPS nur sehr wenige Probanden befanden, wurde sich dazu entschlossen, diese aus der ordinalen Datenanalyse auszuschließen. Dies diente dem Ziel, eine Verzerrung der Daten durch wenige Patienten zu vermeiden. Zur Verifizierung der Annahmen des ordinalen Models wurde anschließend der Brandt-Wald-Test und der Omnibus-Test durchgeführt. Der Brandt-Wald-Test überprüft die Proportionalität der Odds, bzw. ob diese erfüllt ist. Der Omnibustest wiederum testet das ganze Modell mit allen gegebenen Prädiktoren einzeln.

Weiterhin wurde ein Vergleich mit dem Nullmodell vorgenommen, hierfür wurde eine ANOVA-Analyse genutzt. Der Vergleich erfolgte, um festzustellen, ob mit den gewählten Prädiktoren eine signifikant bessere Vorhersage über die KPS getroffen werden kann. Der Vergleich wurde durchgeführt anhand des Likelihood Ratio Test für ordinale Regressionsmodelle.

Bei der weiteren Analyse um die abhängige Variable des Rezidivereignisses handelt es sich um eine dichotome Variable. Dementsprechend wurde eine binominale logistische Regression berechnet, mit dem Ziel herauszufinden, welche der o.g. Prädiktoren einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der abgängigen Variable haben.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht

Von den insgesamt 141 untersuchten Patienten, waren 37 männlich und 104 weiblich (das entspricht einem Verhältnis von 1:3). Bei 18 Patienten wurde in der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv diagnostiziert. Unter diesen Rezidiven waren beide Geschlechter mit jeweils neun Fällen gleich häufig betroffen (siehe Abbildung 6). Die univariate Analyse zeigt, dass es in der vorliegenden Arbeit bei männlichen Patienten signifikant häufiger zu Rezidivauftreten kommt (p-Wert 0,03).

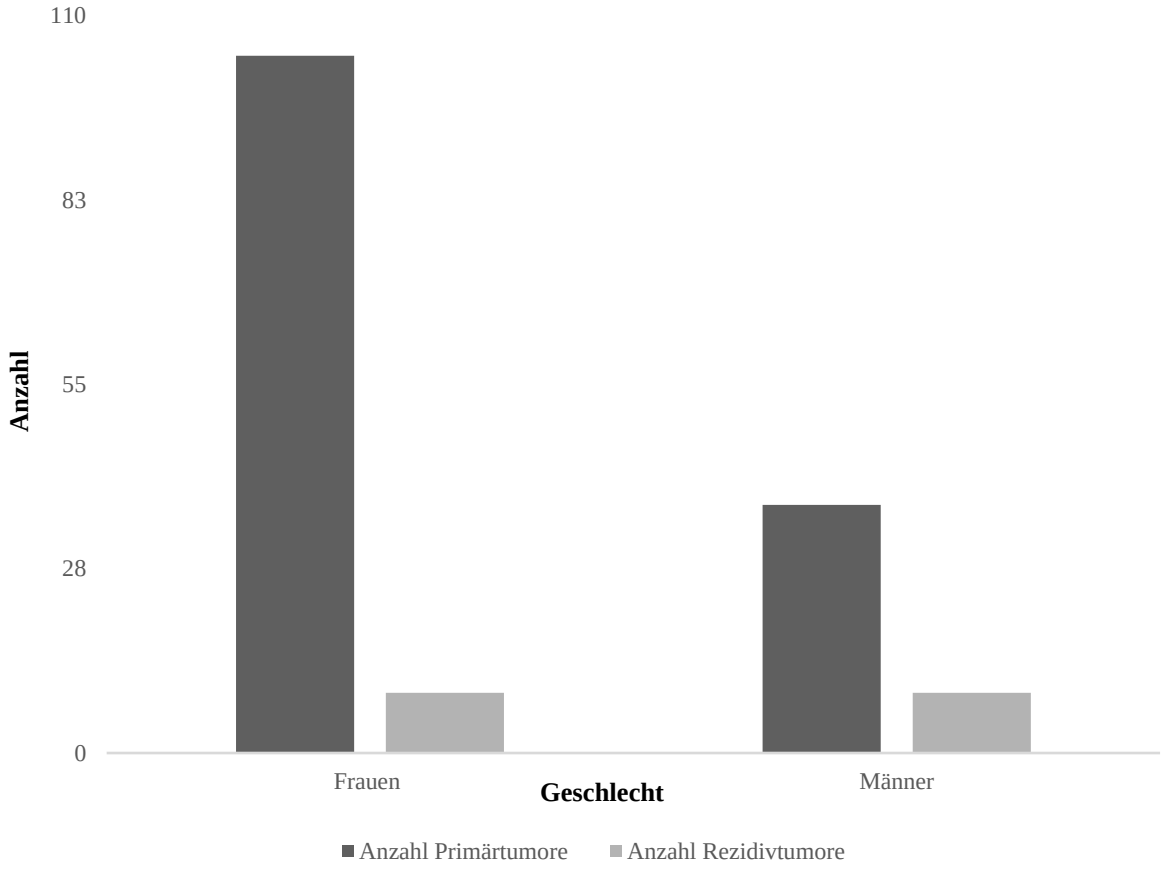

Abbildung 6: Anzahl der Primär- und Rezidivtumore nach Geschlecht. Mit weniger männlichen Patienten (p-Wert 0,05) in der Patientengruppe der Primärtumore und gleicher Geschlechterverteilung unter den Rezidivtumoren.

Bei den Frauen liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 56,3±11,99 Jahren etwas niedriger als bei den männlichen Patienten (im Mittel 57,8± 12,94 Jahren). Das mittlere Tumorvolumen bei weiblichen Patienten betrug 17,2 cm^3, während die Tumore der männlichen Patienten ca. 22,6 cm^3 maßen. Unter den diagnostizierten intrakraniellen

Meningeomen bei Frauen, entsprachen 95 von insgesamt 104 (91,3 %) dem histologischen WHO-Grad I und 9 (8,7 %) dem WHO-Grad II. Bei den männlichen Patienten betrug die Anzahl der WHO-Grad-I klassifizierten Meningeome 29 von insgesamt 37 (78,3 %). Die übrigen acht (21,7 %) wurden dem WHO-Grad II zugeordnet. Für die weiblichen Patientinnen konnte in Bezug auf das Langzeitergebnis, welches anhand der KPS gemessen wird, ein durchschnittlicher Wert von 88,8 % und für die männlichen Patienten 89,2 % fünf Jahre postoperativ ermittelt werden. Dies entspricht für beide Geschlechter gerundet der KPS-Stufe 90 %.

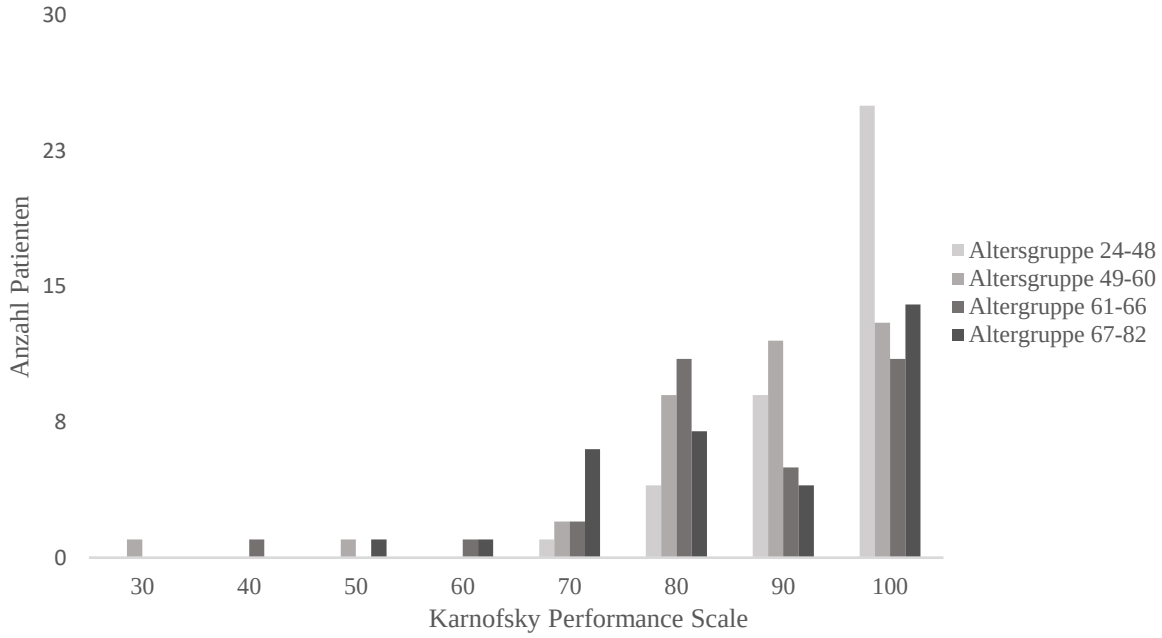

Abbildung 7: Der Wert der Karnofsky Performance Scale aufgeführt nach Anzahl der Patienten je Altersgruppe

3.2 Rezidivwachstum und Simpson-Grad

Das Rezidivkollektiv umfasst 18 Patienten und insgesamt 24 Rezidivtumore. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug im Mittel 57,6 Jahre. Bei 14 Patienten wurde im beschriebenen Nachbeobachtungszeitraum ein einzelner Rezidivtumor nachgewiesen. Bei vier Patienten sind multiple Rezidivtumore aufgetreten, die maximale Anzahl an intrakraniellen Rezidivtumoren eines Patienten im gesamten Nachbeobachtungsverlauf betrug drei. Diese traten nacheinander zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Die Erstdiagnose des Rezidivtumors erfolgte im Mittel 59,7 Monate postoperativ nach Resektion des Primärtumors. Unter den Rezidivtumoren konnten 15 dem histologischen

WHO-Grad I zugeordnet werden und drei dem WHO-Grad II. Dabei beträgt die durchschnittliche Zeit bis zur Erstdiagnose des Rezidivtumors bei den WHO-I Tumoren 63 Monate. Bei den drei WHO-II Meningeomen vergingen im Mittel 42 Monate bis zur Rezidivdiagnose. Darüber hinaus zeigte sich bei elf Rezidiven im Verlauf kein peritumorales Ödem; entsprechend dem Grad 0. Bei drei Rezidiven zeigte sich im Verlauf ein Ödem Grad I und bei vier Rezidivtumoren ein Ödem Grad II.
Unter den 141 Primärtumorresektionen sind alle Simpson-Grade vertreten. Die genaue Aufteilung ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Weiterführend kann beschrieben werden, dass bei den 18 Rezidivmeningeomen bei der initialen Tumorresektion in 15 Fällen Simpson-Grad I und II und drei Mal III und IV Simpson-Grad dokumentiert wurde. Weder in der univariaten, noch in der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Simpson-Grad und dem Rezidivwachstum gefunden werden.

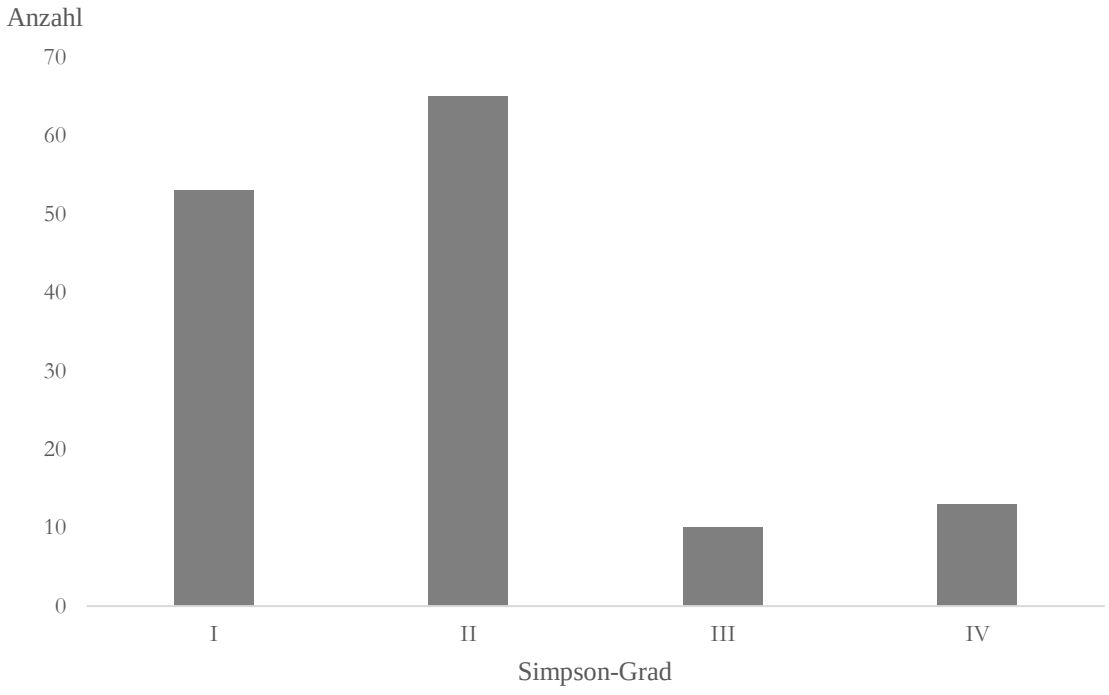

Abbildung 8: Aufteilung der Simpson-Grade unter den 141 eingeschlossenen Erstresektionen

Ferner konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Simpson-Grad und der KPS festgestellt werden. Insgesamt 23 Tumore gehörten zur Gruppe der STR und 118 zur GTR-Gruppe. Bei Aufteilung der Gruppen in STR und GTR konnte ebenfalls kein

signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die beiden abhängigen Variablen gefunden werden.

3.3 Patientenkollektiv

In den Patientenakten der Neurochirurgischen Klinik der UMG konnten 141 erwachsene Patienten identifiziert werden, die in dem Zeitraum vom 30.01.2006 bis zum 31.01.2014 einer operativen Meningeomresektion eines intrakraniellen Primärtumors unterzogen wurden und anschließend mindestens 60 Monate lang nachbeobachtet worden sind. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 153 Monate. Rezidivoperationen wurden nicht berücksichtigt. Für die Stratifizierung des Gesamtkollektivs nach Altersgruppen, wurden annähernd gleichgroße Gruppen gebildet, um die Ergebnisse statistisch vergleichbar zu machen.

Tabelle 6: Korrelationstabelle nach Spearman zu den einzelnen Prädiktoren

	n	M (SD)	(1)	(2)	(3)	(4)	-5	-6
(1)KPS	135	90.67 (10.09)						
(2)Geschlecht	135	0.74 (0.44)	-0.05					
(3)Alter	135	56.20 (12.17)	-0.21*	-0.05				
(4)Volumen	135	18.57 (23.96)	0.09	-0.14	1			
(5)Rezidiv	135	0.12 (0.32)	-0.12	-0.2*	1	0.19*		
(6)Ödem	135	0.61 (0.71)	-0.04	-0.18*	8	0.27**	-2	

Der Altersgruppe 24-48 Jahre wurden 39 Patienten zugeordnet. Die Altersgruppe von 49-60 Jahren umfasste 38 und die von 61-66 Jahren 31 Patienten. Insgesamt gab es 33 Patienten die älter waren als 66 Jahre; die Alterspanne in dieser Gruppe lag bei 67-82 Jahren. Von den 141 Primärtumoren wurden 120 Primärtumore dem histologischen WHO-Grad I zugeordnet, während 21 die Kriterien eines WHO-II Tumors erfüllten s.

Abbildung 6. Meningeome vom WHO-Grad III gab es keine. Die Kriterien für die Einteilung der einzelnen WHO- Grade sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 7: Übersichtstabelle zum gesamten Patientenkollektiv mit deskriptiven Daten

n	141
KPS (%)	Anzahl (%)
30	1 (0,7)
40	1 (0,7)
50	2 (1,4)
60	2 (1,4)
70	11 (7,8)
80	31 (22,0)
90	31 (22,0)
100	62 (44,0)
Geschlecht w/m	104 (73,8) / 37 (26,2)
Alter (mean (SD))	56,67 (12,22)
Altersgruppen	
0 (24-48 Jahre)	39 (27,7)
1 (49-60 Jahre)	38 (27,0)
2 (61-66 Jahre)	31 (22,0)
3 (67-82 Jahre)	33 (23,4)
Tumorvolumen in cm^3 (Standardabweichung)	18,62 (23,68)
Ödemgrad (%)	
0	72 (51,1)
1	49 (34,8)
2	20 (14,2)
Kein Rezidivauftreten	123 (87,2)
Rezidivauftreten	18 (12,8)

Additiv wurde zur besseren Beurteilung der Zusammenhänge der einzelnen Variablen eine Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Die jeweiligen Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

3.4 Tumorvolumen

Das Tumorvolumen wurde als Ellipse anhand der unter 2.2 dargestellten Formel für alle Primär- und Rezidivtumore berechnet. Dabei zeigte sich für alle einbezogenen Primärtumore eine mittlere Größe von 18,3 cm^3 ±23,67. Betrachtet man nur die Tumore der Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtung ein Rezidiv erlitten haben, kann ein mittleres Tumorvolumen von 31,8 cm^3 ±24,21 für den Primärtumor berechnet werden. Die Patienten ohne Rezidivauftreten wiesen ein signifikant kleineres Tumorvolumen mit im Mittel 16,7 cm^3 ± 23,07 auf (p-Wert 0,01). Die beiden Gruppen sind in der Abbildung 10 graphisch dargestellt. Der Rezidivtumor wies bei der Diagnosestellung im Mittel ein Volumen von 3,3 cm^3 ±1,78 auf. Das mittlere Tumorvolumen der Primärtumore bei weiblichen Patienten betrug 17,2 cm^3 ±2,30, während die Primärtumore der männlichen Patienten ca. 22,6 cm^3 ±3,94 maßen. Dieser Volumenunterschied stellte sich als nicht signifikant heraus.

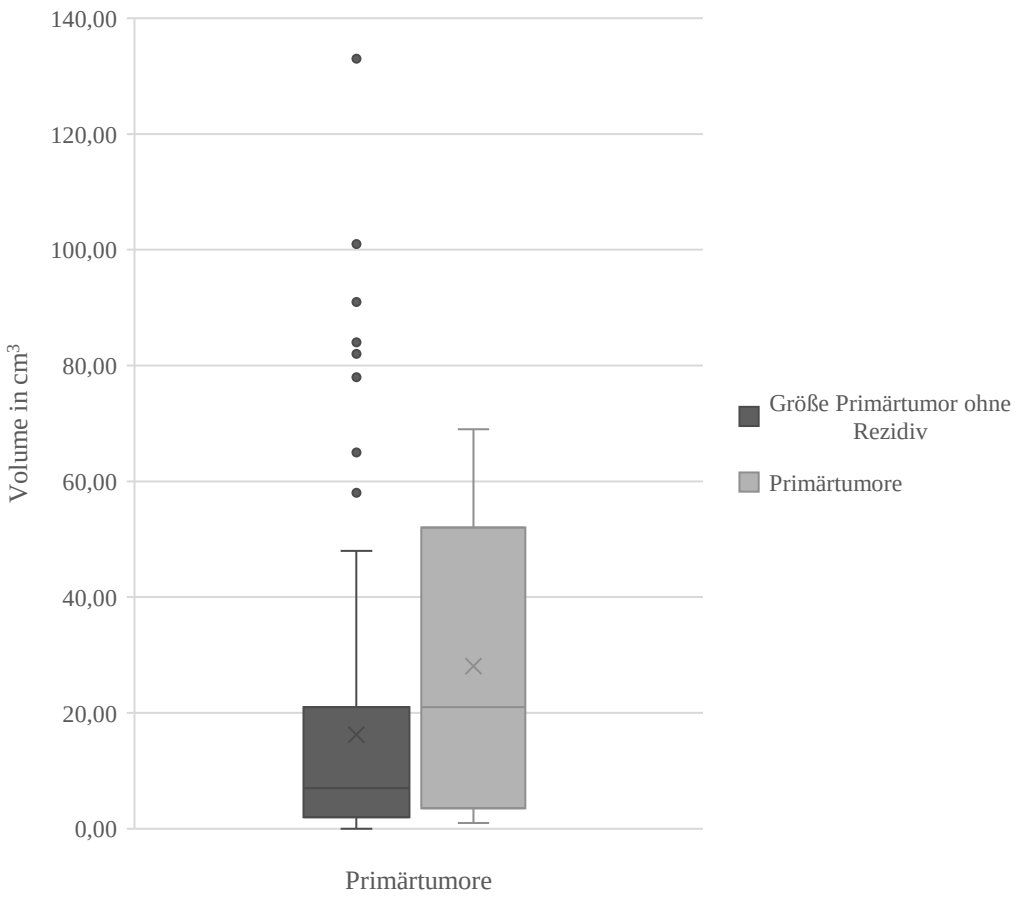

Abbildung 9: Volumen der Primärtumore in cm^3 ohne Rezidiv vs. mit Rezidiv. Primärtumore mit Rezidiv sind signifikant größer; p-Wert 0,01. Das Volumen der Primärtumore ohne Rezidiv im Verlauf betrug 16,7 cm^3 (0,1- 133 cm^3). Die Primärtumore mit Rezidiv im Verlauf zeigten im Mittel ein Volumen von 31,7 (1,0-69,0 cm^3).

3.5 Peritumorales Ödem

Bei 72 der 141 untersuchten Primärtumore wurde in der kranialen Bildgebung kein peritumorales Ödem diagnostiziert, entsprechend Grad 0. Bei 49 Tumoren zeigte sich ein Ödem Grad I. Bei 20 Primärtumoren wurde ein Ödem entsprechend Grad II festgestellt (s. Abbildung 10). Bei den Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten, konnte in sieben von 18 Fällen ein peritumorales Ödem beim Primärtumor detektiert werden. Von den sieben Fällen mit Begleitödem, entsprachen vier dem Grad II und drei dem Grad I. In Bezug auf den KPS konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Das gesamte Patientenkollektiv betrachtet zeigten Tumore mit Ödem-Grad 0, I und II gerundet alle 90 % auf der KPS (90,1 %, 88,6 %, 86 %) (p-Wert 0,8). Unter den Rezidivtumoren zeigten die vier mit einem peritumoralen Ödem Grad II einen mittleren

KPS von 85 %, drei Tumore mit Ödem Grad I durchschnittlich KPS 76,6 % und die elf Tumore bei denen kein peritumorales Ödem detektiert werden konnte einen mittleren KPS von 81,4 %. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen pro Ödemgruppe (n = < 5) ist ein statistischer Vergleich in Hinblick auf signifikante Unterschiede nicht sinnvoll. Unterteilt man die Rezidivpatienten/-tumore in zwei Gruppen nämlich mit peritumoralem Ödem (7 Patienten) und ohne peritumorales Ödem (11 Patienten), so wird der jeweilige Mittelwert auf der KPS mit 81,4 % bzw. 82,7 % berechnet. Der Unterschied ist nicht signifikant (p-Wert 0,38). Beide Gruppen entsprechen gerundet auf der KPS einem Wert von 80 %.

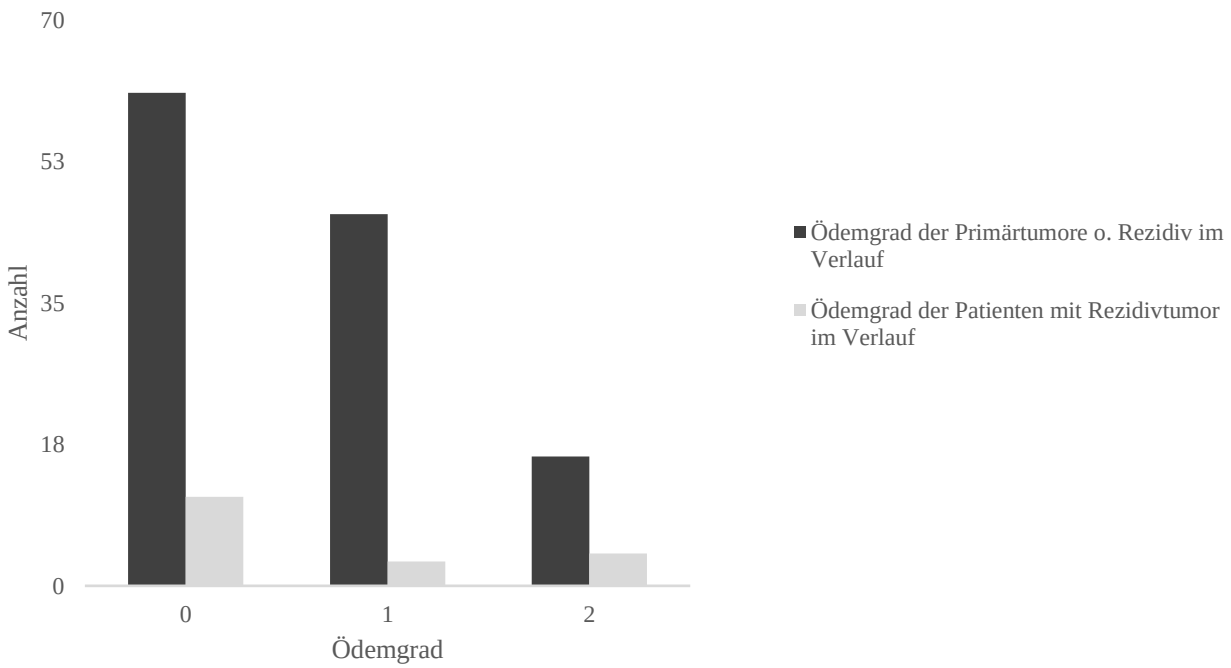

Abbildung 10: Ödemgrad Primärtumor mit vs. ohne Rezidiv. Kein signifikanter Unterschied bei Ödemgrad (p-Wert 0,19)

Insgesamt werden 14 Lokalisationen unterschieden (Tabelle 8). Rezidivtumore traten nur in sechs der insgesamt 14 Lokalisationen auf. Knapp 31 % aller berücksichtigten Primärtumore befanden sich in Lokalisation Nr. 4 (Konvexität 44/141). Auch bei den Rezidiven war die Hälfte aller Tumore (9/18) dort lokalisiert.

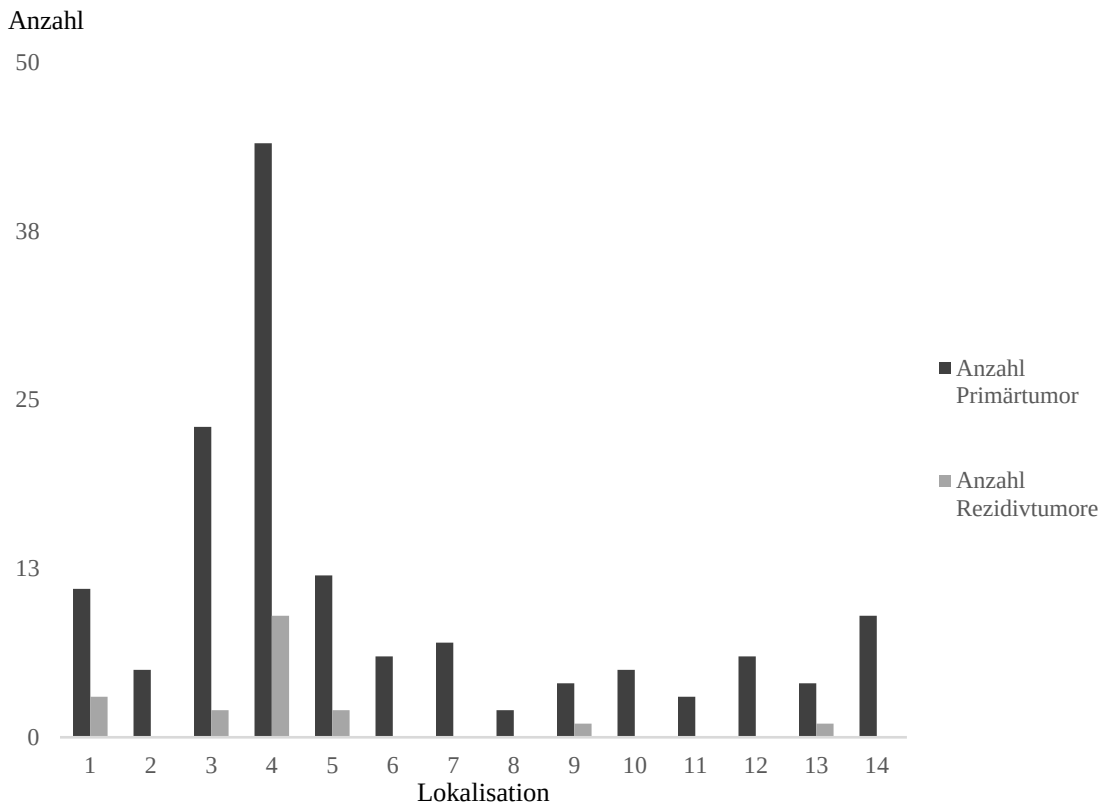

Abbildung 11: Zuordnung und Anzahl der Primär- und Rezidivtumore pro Lokalisation

In Bezug auf die Tumorlokalisation zeigte sich bei der Lokalisation Nr. 4 (Konvexität) ein mittlerer KPS-Wert von 89,7 %, während er bei den anderen Lokalisationen im Mittel 90,2 % betrug. Unter den Rezidivtumoren zeigte sich unter der Lokalisation Nr. 4 ein mittlerer KPS-Wert von 75,5 % und bei allen weiteren im Mittel 88,9 %. In der vorliegenden Analyse ist dieser Unterschied auf der KPS zwischen Lokalisation Nr. 4 und allen anderen zusammengefasst nicht signifikant (p-Wert 0,055).

Tabelle 8: Legende zur Lokalisation der Meningeome

Bezeichung	Intrakranielle Lokalisation
1	Falx cerebri
2	Felsenbein
3	Keilbeinflügel
4	Konvexität
5	Olfaktoriusrinne

6	Sinus cavernosus
7	Tentorium cerebelli
8	Intraventrikulär
9	Sphenoorbital
10 11	Foramen magnum Processus clinoideus
12	Tuberculum sallae
13	Os sphenoidale
14	Andere

3.6 Karnofsky Performance Scale

Die KPS wurde für alle Patienten bei Vorstellung 5 Jahre postoperativ in der neurochirurgischen Klinik erhoben. Im vorliegenden Kollektiv wurden alle Patienten den KPS-Stufen zwischen 30 % und 100 % zugeordnet. Dem in der vorliegenden Arbeit geringsten Wert von 30 % wurde ein Patient (0,7 %) zugeordnet. Die Leistung für die höchste Stufe mit 100 %, erfüllten 62 Patienten. Insgesamt wurden 135 von 141 Patienten den Kategorien 80-100 % zugeordnet. Lediglich 6 wiesen einen geringeren Index am Ende Ihrer Nachbeobachtungszeit auf. Der durchschnittliche KPS aller eingeschlossenen Patienten betrug 88,9 % ± 13,26. In der Patientengruppe ohne beschriebenes Rezidivwachstum im Nachbeobachtungsverlauf (n = 123) betrug die KPS im Mittel 89,9 %. Insgesamt 85 von 124 Patienten (68,5 %) erreichten postoperativ volle Alltagsfähigkeit, mit minimalen oder keinen Symptomen, also entsprechend des KPS 90 bzw. 100 %. Durch die Symptome der Meningeomerkrankung wurden 27,5 % der rezidivfreien Patienten 60 Monate postoperativ in ihrem Alltag als deutlich eingeschränkt und nur mit Hilfe oder großer Anstrengung alltagsfähig eingestuft. Dies entspricht einem KPS-Wert von 70 bzw. 80 %. Bei der Gruppe der Patienten mit Rezidivtumor in der Nachbeobachtungszeit (n = 18), erreichen 44,4 % (n = 8) der Patienten volle Alltagsfähigkeit mit ggf. geringen Symptomen (entsprechend KPS 90 % bzw. 100 %). Genauso viele sind stark eingeschränkt und kommen nur mit großer Anstrengung bzw. Hilfe im Alltag zurecht. Nach Aufteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen – also Patienten mit und ohne Rezidiv– können zwei nicht signifikant unterschiedliche Werte detektiert werden. Bei einem p-Wert von 0,051 ist jedoch von einer Tendenz auszugehen. Der mittlere KPS-Wert betrug bei Patienten ohne Rezidivtumor im Verlauf 89,8 %, im

Kollektiv mit diagnostiziertem Rezidivtumor betrug er 82,2 %. Die genaue Aufteilung zwischen den Gruppen pro KPS-Stufe ist der folgenden Abbildung 12 zu entnehmen.

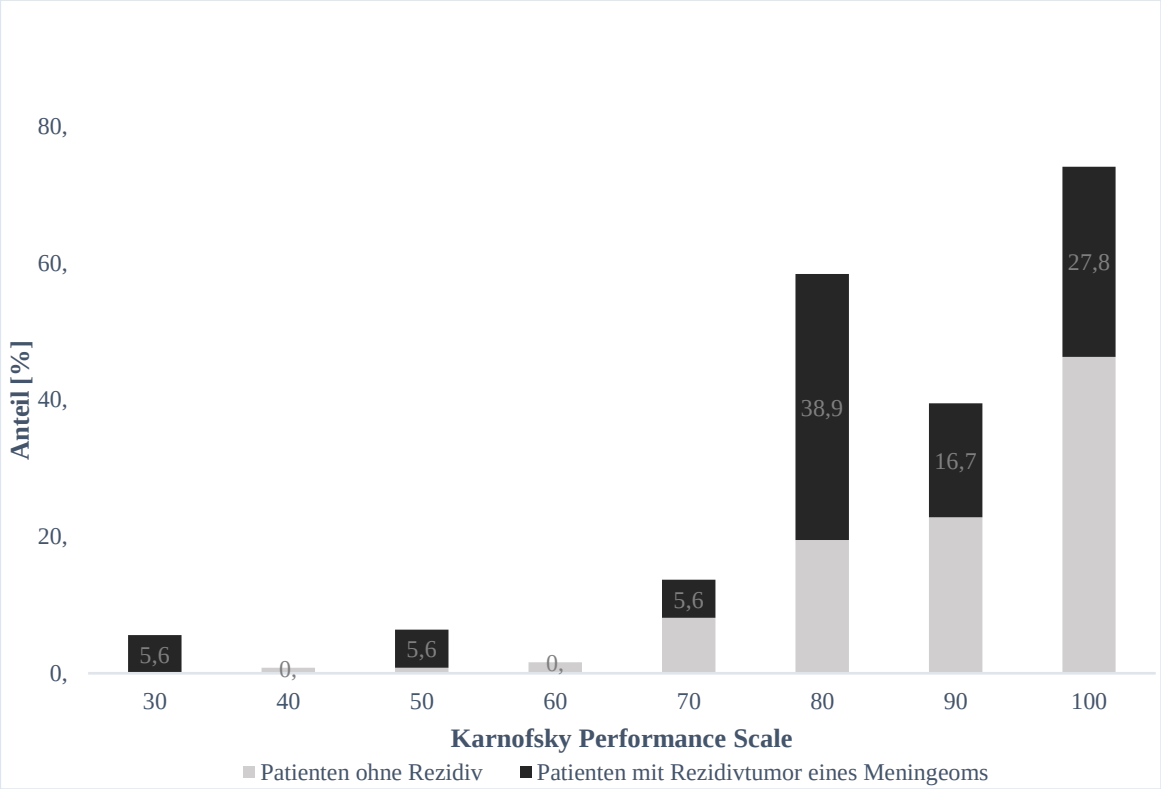

Abbildung 12: Anteil der Patienten mit Rezidiv vs. ohne Rezidiv pro KPS-Stufe

Wie bereits in Kapitel 3.2 aufgeführt, wies die KPS im Vergleich weiblicher und männlicher Patienten keinen signifikanten Unterschied auf (Frauen 88,8 % vs. Männer 89,2 %; entspricht gerundet jeweils 90 %). Darüberhinaus wurde die KPS auch gesondert in Bezug auf die bereits oben unter 2.2 genannten Altersgruppen betrachtet. So ergab sich für die Patienten zwischen 24 und 48 Jahren eine mittlere KPS von 94,9 %, während die Altersgruppe 49-60 Jahre im Mittel bei 87,4 % lag. Die Patienten im Alter von 61-66 Jahren kamen auf 86,1 %, während die Gruppe der 67- bis 82-Jährigen durchschnittlich einen KPS-Wert von 86,3 %; gerundet von 90 % erreichte (s. Abbildung 7).

3.7 Ordinale Regressionsanalyse mit dem Prädiktor Karnofsky Performance Scale als abhängige Variable

Die ordinale Regressionsanalyse der KPS-Stufen 70 – 100 % basiert auf einem Datensatz von 135 der 141 Patienten, da sechs Patienten des Kollektivs einen KPS-Wert kleiner 70 % erreichten. Um eine Datenverzerrung zu vermeiden, wurden diese sechs Patienten in den Regressionsanalysen ausgeschlossen.

Da die abhängige Variable mehr als zwei Kategorien umfasst und ordinalskaliert ist, wurde für die Analyse eine “Ordinale Regression“ angewendet. Zunächst wurde ein Vergleich mit dem Nullmodell, welches keine Prädiktoren enthält, angefertigt. Dieser zeigte, dass das gebildete Modell mit den Prädiktoren Geschlecht, Alter, Größe, Rezidiv, Lokalisation und Ödem keine signifikant bessere Vorhersage der jeweiligen KPS-Stufe liefern kann als das Nullmodell (p-Wert 0,065). Auch ein Vergleich der empirischen Werte mit den vorhergesagten Werten, auf der Basis des berechneten Modells, zeigt, dass sich die vorhergesagten Werte Kategorien signifikant von den empirisch beobachteten Kategorien unterscheiden ($p \leq 0{,}01$).

Das berechnete Modell kann bei 50 % der Patienten die korrekte KPS-Stufe prognostizieren.

Tabelle 9: Univariate Analyse der Prädiktoren zur abhängigen Variable KPS. Stratifiziert nach KPS 70-80 % und 90-100 %. * entspricht einem p-Wert ≤ 0,05; ** entspricht einem p-Wert ≤ 0,1

	< 90	≥ 90	p-Wert
n	42	93	
KPS (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	<0,001*
70	11 (26,2)	0 (0,0)	
80	31 (73,8)	0 (0,0)	
90	0 (0,0)	31 (33,3)	
100	0 (0,0)	62 (66,7)	
Geschlecht w/m	30 (71,4) / 12 (28,6)	69 (74,2) / 24 (25,8)	1,000
mittleres Alter (Mittelwert (SD))	60,48 (11,98)	54,27 (11,81)	0,01*
Tumorvolumen (cm^3) (mean (SD))	17,50 (22,78)	19,05 (24,58)	0,73
Ödemgrad	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,71
0	22 (47,9)	49 (52,7)	
1	13 (33,3)	33 (35,5)	
2	7 (18,8)	11 (11,8)	
Rezidivauftreten	8 (20.8)	8 (8.6)	0,058**

In Bezug auf die einzelnen Prädiktoren weist lediglich das Alter einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable auf (p-Wert 0,01). Mit einem Anstieg des Alters um ein Jahr, sinkt die Wahrscheinlichkeit in einer höheren KPS-Kategorie als 70 % eingestuft zu werden, um 3,5 %. Patienten mit Rezidivtumor erreichen im Verlauf einen tendenziell schlechteren KPS- Wert (p-Wert 0,08). Alle weiteren Prädiktoren zeigten bei einem p-Wert > 0,05 bzw. > 0,1 keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis auf der KPS. Die genauen Werte sind für die weiteren Prädiktoren in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 10: Regressionstabelle zur ordinalen Regressionsanalyse mit der Karnofsky Performance Scale als abhängige Variable * entspricht einem p-Wert ≤ 0,05; ** entspricht einem p-Wert ≤ 0,1

	Koeffizient	Standardfehler	p-Wert
Geschlecht	0,355	0,395	0,37
Alter	-0,035	0,144	0,01*
Volumen	0,013	0,835	0,11
Rezidivauftreten	-0,88	0,519	0,09**
Peritumorales Ödem	-0,172	0,368	0,63
Resektionsgrad n. Simpson	-0,464	0,521	0,37

Um die Voraussetzung der proportionalen Wahrscheinlichkeiten zu untersuchen, wurde ein logistisches Regressionsmodell für alle relevanten KPS-Stufen berechnet. Nach einer ersten Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede in den Koeffizienten der jeweiligen Prädiktoren festgestellt werden. Der Brandt-Wald-Test bestätigt dieses Ergebnis. Bei dem Omnibustest und dem Prädiktor Tumorvolumen findet der Brandt-Wald-Test signifikante Unterschiede zwischen den Odds zu den verschiedenen Kategorien der abhängigen Variablen.

3.8 Logistische Regressionsanalyse mit dem Prädiktor Rezidiv als abhängige Variable

Die Analyse basiert auf einem Datensatz von 141 Patienten. Da es sich bei der folgenden Fragestellung um eine dichotome abhängige Variable handelt, wurde eine binominale

logistische Regression gerechnet, mit dem Ziel herauszufinden, welche Prädiktoren einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der abhängigen Variable, in diesem Fall das Auftreten eines Rezidivtumors, haben. Es erfolgte zunächst eine univariate Analyse, zur Prüfung signifikanter Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidivauftreten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Univariate Analyse mit dem Prädiktor Rezidivauftreten; * kennzeichnet einen p-Wert ≤ 0,05, ** entspricht einem p-Wert ≤ 0,1.

	kein Rezidivauftreten	Rezidivauftreten	p-Wert
n	123	18	
KPS (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,052
30	0 (0,0)	1 (5,6)	
40	1 (0,8)	0 (0,0)	
50	1 (0,8)	1 (5,6)	
60	2 (1,6)	0 (0,0)	
70	10 (8,1)	1 (5,6)	
80	24 (19,5)	7 (38,9)	
90	28 (22,8)	3 (16,7)	
100	57 (46,3)	5 (27,8)	
weiblich/ männlich	95 (77,2) / 28 (22,8)	9 (50,0) / 9 (50,0)	0,03*
mittleres Alter	56,53 (12,56)	57,61 (9,82)	0,727
Altersgruppen	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,634
0 (24-48 Jahre)	35 (28,5)	4 (222)	
1 (49-60 Jahre)	31 (25,2)	7 (38,9)	
2 (61-66 Jahre)	27 (22,0)	4 (22,2)	
3 (67-82 Jahre)	30 (24,4)	3 (16,7)	
mittleres Tumorvolumen (cm^3)	16,70 (23,07)	31,78 (24,22)	0,01*
peritumorales Ödem	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,19
0	61 (49,6)	11 (61,1)	
1	46 (37,4)	3 (16,7)	
2	16 (13,0)	4 (22,2)	

Da anfangs von einem Modell ausgegangen wurde, welches das Geschlecht, das Alter, die Größe, die verschiedenen Kategorien des Ödems und die Lokalisation jeweils als Prädiktoren dafür einstuft, ob ein Patient ein Rezidiv erleidet, wurde ein logistisches Regressionsmodell entwickelt, bei dem von Beginn an alle Prädiktoren aufgenommen wurden. Die Voraussetzungen für das Berechnen einer binominalen logistischen

Regression konnten erfüllt werden. Die abhängige Variable ist dichotom. Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen den intervallskalierten Prädiktoren und der Logit-Transformation der abhängigen Variable aufgezeigt werden. Es konnte keine Multikollinearität zwischen den Prädiktoren gefunden werden, da sämtliche GVIF-Werte (general variance inflation factor) ≤ 1,3 lagen. Auch die Korrelationen der Prädiktoren untereinander sind stets kleiner als 0,7. Anhand von Cooks-Distanzen wurde untersucht, ob in dem Regressionsmodell einflussreiche Werte vorliegen. Auch hier konnten keine bedeutende Verletzung der Voraussetzung gefunden werden. Letztlich kann auf der Basis des Versuchsdesigns sichergestellt werden, dass alle Beobachtungen unabhängig sind. Mit mindestens 20 Fällen pro Prädiktor ist die Stichprobe ausreichend groß.

Es konnte gezeigt werden, dass das Gesamtmodell signifikant ist, p-Wert 0,04. Die Modelgüte wurde mittels Pseudo-R-Quadrat nach Nagelkerke ermittelt und lag bei 18 %, entsprechend einem kleinen Effekt. In der univariaten Analyse zeigen sich lediglich das Geschlecht und das Volumen als signifikante Einflussfaktoren. Die Odds-Ratio des Prädiktors Volumen sagt aus, dass bei einem Anstieg des Volumens des Primärtumors um einen Kubikzentimeter die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person im weiteren Verlauf ein Rezidiv erleidet, um 2.5 % ansteigt.

Alle weiteren Prädiktoren zeigten einen p-Wert > 0,05 in Bezug auf das Rezidivereignis, sodass hier von keinem signifikanten Zusammenhang ausgegangen werden kann. Die genauen Werte sind in der Tabelle 10 zusammengefasst. In der multivariaten Analyse zeigte nur das Alter einen signifikanten Einfluss (p-Wert 0,002). Das Tumorvolumen zeigte einen p-Wert ≤ 0,1, jedoch mit einem p-Wert von 0,08 keinen signifikanten Einfluss. Für alle weiteren Prädiktoren ergab sich ein p-Wert ≥ 0,1, sodass hier von keinem signifikanten Zusammenhang ausgegangen wird. Die Ergebnisse sind folgend in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Regressionstabelle zur logistischen Regressionsanalyse mit dem Rezidivauftreten als abhängige Variable * entspricht einem p-Wert ≤ 0,05; ** entspricht einem p-Wert ≤ 0,1

	Koeffizient	Standardfehler	p-Wert
Geschlecht	0,371	0,387	0,35
Alter	-0,424	0,141	0,002*
Volumen	0,141	0,814	0,08**
Peritumorales Ödem	-0,333	0,358	0,35
Resektionsgrad n. Simpson	-0,657	0,502	0,19

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die Daten der vorliegenden Arbeit weisen den Einzelfaktoren Primärtumorvolumen und Patientengeschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivgenese von intrakraniellen Meningeomen zu. Für die Einzelfaktoren Tumorlokalisation, Ödemgrad und Simpson-Grad konnte kein statistischer Vorhersagewert nachgewiesen werden. Das zugrundeliegende Patientenkollektiv entsprach einer Normalverteilung in Bezug auf Alter, Geschlecht und Rezidivrisiko bezogen auf Geschlecht und WHO-Grad.

In Bezug auf das Patientengeschlecht zeigt sich im Patientenkollektiv eine weibliche Dominanz in einem Geschlechterverhältnis Frauen zu Männern von 3:1 (105:36). Dieses Verhältnis zeigt sich bei den Rezidivtumoren mit 1:1 ausgeglichen (9:9).

Holleczek et al. (2019) konnten in einer deutschen epidemiologischen Studie über Meningeompatienten aus dem Saarland mit insgesamt 990 Patienten keine geschlechtsspezifisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Rezidivrisiko nachweisen. Das Gesamtverhältnis von 3:1 bei den Primärtumoren zugunsten der weiblichen Patienten glich dem aus der vorliegenden Arbeit. Bei den Rezidivtumoren zeigte sich jedoch ein Unterschied. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei 24 % (n = 9 von 36) der männlichen und 8,6 % (n = 9 von 105) der weiblichen Patientinnen ein Rezidivtumor. Auch bei Holleczek et al. (2019) traten bei den männlichen Patienten häufiger Rezidivtumore auf; mit 12 % der männlichen und 8 % der weiblichen Patienten, die einen Rezidivtumor erlitten. Der statistische Zusammenhang von Geschlecht und Auftreten eines Rezidivtumors stellte sich in der Analyse der vorliegenden Arbeit wie bei Holleczek et al. (2019) in der multivariaten Analyse als nicht signifikant heraus (p-Wert 0,21). Nanda et al. (2017) präsentieren in einer großen retrospektiven Studie zum Rezidivverhalten von intrakraniellen Meningeomen ihre Ergebnisse und postulieren, dass Patienten des weiblichen Geschlechtes wahrscheinlicher ein RFS (recurrence free survival/ rezidivfreies Überleben (p-Wert 0,016) erreichen. Zusammenfassend weist dieses Ergebnis auf eine geschlechterspezifische Diskrepanz hin und sollte daher Gegenstand weiterer, prospektiver Untersuchungen sein. In der Literatur erscheint die beschriebene Beobachtung diskrepant (Zhu et al. 2020), da das Rezidivverhalten von intrakraniellen Meningeomen in verschiedenen Lokalisationen und unter verschiedenen Therapieregimen heterogen und daher nur schwer statistisch darstellbar ist. Im US-

amerikanischen Register für Tumore des zentralen Nervensystems konnte in einem Zeitraum von 2008-2015 beobachtet werden, dass Frauen grundsätzlich häufiger an benignen intrakraniellen Läsionen, Männer jedoch häufiger an malignen und aggressiven Tumorarten erkranken (Ostrom et al. 2015). Die Beobachtung über die bei Männern häufiger auftretenden malignen Tumore erscheint im Zusammenhang der primär benignen intrakraniellen Meningeome als wenig hilfreich. Jedoch kann das aggressivere Wachstum der Tumore bei Männern in Abhängigkeit des histologischen Grades konkludiert werden. Die Beobachtung für das schnellere und aggressivere Wachstum von Tumoren bei Männern wird in der vorliegenden Arbeit insofern suggeriert, als dass das mittlere Zeitintervall zwischen der Resektion des Ersttumors und der Diagnose des Rezidivtumors im Mittel kürzer ist (53 Monate) als bei den Frauen (55 Monate), obwohl Frauen mehr Rezidivtumore des histologischen Subtyps WHO-II zeigen und deren Zeitraum bis zum Rezidiv mit im Mittel 42 Monaten kürzer ist als bei den WHO-I Tumoren mit 63 Monaten im Mittel. Aufgrund der geringen Rezidive des WHO- II Typs ist eine statistisch signifikante Aussage, insbesondere geschlechtsspezifisch, nicht möglich. Weiterführend suggerieren Holleczek et al. (2019), dass der Anteil der männlichen Patienten mit höherem WHO-Grad ansteigt. Eine bestimmte dem zugrundeliegende molekularbiologische Mutation konnte bisher nicht ausgemacht werden (Le Rhun und Weller 2020).

4.2 Rezidivverhalten in Abhängigkeit des Tumorvolumens

Ein prädiktiver Faktor für das Auftreten eines Rezidivs in der vorliegenden Analyse ist das Tumorvolumen des Erstmeningeoms. Anhand der Datenauswertung in dieser Arbeit kann postuliert werden, dass je größer der Primärtumor ist, desto höher die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs sein wird. Das durchschnittliche Volumen des Primärtumors liegt bei 18,6 cm^3, bei Patienten mit einem Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum jedoch bei 31,7 cm^3 (p-Wert 0,03). Diese Beobachtung lässt sich durch die aktuelle Literatur nicht bestätigen. Allerdings ist zu erwähnen, dass in der Literatur meist kein präzises Tumorvolumen angegeben wird, sondern nur mit einem orientierenden Richtwert gerechnet wird und das Tumorvolumen in „größer“ oder „kleiner“ dessen zugeordnet wird. In den retrospektiven Studien von Islim et al. (2019) und Oya et al. (2011) wird nach radiologischen Prädiktoren für das Rezidiv-Wachstum gesucht. In beiden Studien wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen initial gemessenem maximalen Tumordurchmesser und Wachstumsgeschwindigkeit

nachgewiesen. Während Oya et al. 2011 den Grenzwert bei 25mm maximal darstellbaren Durchmessers definierten, suggerierten Islim et al. (2019), dass ein initial gemessener Tumordurchmesser > 40 mm eine hohe Wahrscheinlichkeit hat, schneller zu wachsen. Schnelles Wachstum wurde als Zunahme des Durchmessers von mindestens 20 % pro Jahr definiert. Magill et al. (2018) konnten in ihrer Studie zu präoperativen Risikofaktoren bei Meningeomresektionen nachweisen, dass ein größerer Tumor mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen WHO-Grad > I aufweist. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Die Einschätzung des WHO-Grades ist insofern von großem Interesse, als dass sich bei einem WHO-Grad > I die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Rezidivs aufgrund des aggressiveren Tumorwachstums erhöht. Ein höherer WHO-Grad korreliert den Arbeitsgruppen Bumrum et al. (2014), Strassner et al. (2009) und Holleczek et al. (2019) zufolge mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivtumors. Cheung et al. (2015) ordneten den WHO-Grad als festen Risikofaktor für die Rezidiventstehung ein. All die genannten Arbeiten befassen sich mit der Risikostratifizierung von Meningeomen bzw. deren Rezidivwachstum.

4.3 Risikofaktoren für Rezidivverhalten: WHO-Grad und Simpson-Grad

Die fehlenden Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Tumorentität und Rezidivverhalten veranlassen zahlreiche Arbeitsgruppen dazu, sich damit zu beschäftigen und potentielle Risikofaktoren zu analysieren. Einzelne Risikofaktoren konnten bereits identifiziert werden. Dazu zählen das Ausmaß der Resektion gemessen anhand der Simpson-Klassifikation und das Patientenalter. Außerdem wird auch der WHO-Grad als Risikofaktor für Rezidivwachstum diskutiert, wie Cheung et al. (2018) in einer Metaanalyse von insgesamt 13 Studien zum Rezidivverhalten von intrakraniellen Meningeomen bestätigen konnten. In der vorliegenden Arbeit kann der Zusammenhang zwischen einem höherem WHO-Grad und der höheren Wahrscheinlichkeit eines Rezidivwachstum weder bestätigt noch ausgeschlossen werden, da insgesamt nur 18 Rezidivereignisse detektiert werden konnten. Weitere Autoren kommen zu dem Schluss, dass allein anhand des höheren WHO-Grades keine Aussage zum Rezidivverhalten gemacht werden kann. Petersson-Siegerlind et al. (2011) werteten retrospektiv das Rezidivverhalten von parasagittalen Meningeomen über 25 Jahre nach Erstdiagnose bzw. -resektion bei 51 Patienten aus. Nach dieser verhältnismäßig langen Nachbeobachtungszeit ergab sich insgesamt eine Rezidivrate von 47 %, obwohl nur fünf

der 51 Patienten ein intrakranielles Meningeom dem WHO-Grad II oder höher entsprechenden Kriterien erlitten. Nach 25 Jahren lebten noch 18 von ursprünglich 51 Patienten. Die Arbeitsgruppe suggerierte, dass nicht der WHO-Grad selbst, sondern die biomolekularen Eigenschaften ein aggressiveres Tumorwachstum hervorrufen könnten. Dazu zählen z.B. Proliferationsindices wie KI-67 (Tabelle 4) (Pettersson-Segerlind et al. 2011). Auch Patel et al. (2022) stellten die Hypothese auf, dass die WHO-Einteilung von 2016 zwar eine adäquate Aussage zur Aggressivität des Wachstums der Tumore trifft, es jedoch häufig auch Meningeome WHO-Grad I gibt, welche hochaggressive Wachstumsmuster aufzeigen. Diese beinhalten z.B. metaplastische Aspekte, welche teilweise eine gesteigerte Proliferationstendenz aufweisen. Diese Annahmen werden mithilfe von zahlreichen klinischen Patientenbeispielen aus dem Institut der Autoren belegt. Die Autoren schlussfolgern, dass eine bessere Aussage anhand der Proliferationsindices erfolgen sollte (Patel et al. 2022). Es konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivtumors und einem hohen Simpson-Grad beobachtet werden. Bereits 1956 beschrieb Klaus Joachim Zülch, dass für die Voraussage eines Rezidivereignisses nicht der histologische Subtyp, sondern die Vollständigkeit der Resektion Priorität hat (Zülch 1956). Die Frage, ob tatsächlich der WHO-Grad oder das Ausmaß der Resektion der sicherere prognostische Faktor für das Rezidivwachstum von intrakraniellen Meningeomen ist, lässt sich aufgrund von divergierenden Studiendesigns, sowie vielen monozentrischen Berichten mit geringen Fallzahlen nicht abschließend klären. In der aktuellen Literatur herrscht insofern Einigkeit, als dass die radikale Resektion von intrakraniellen Meningeomen mit einer besseren Prognose hinsichtlich eines Rezidivtumors und Verbesserungen der Alltagsaktivität, gemessen anhand der KPS, korreliert (Holleczek et al. 2019)(Dobran et al. 2018). Das mit dem Simpson-Grad bewertete Resektionsausmaß wird intraoperativ bzw. postoperativ durch den operierenden Chirurgen festgelegt. Das Resektionsausmaß reicht von der kompletten Tumorresektion bis zur Biopsieentnahme s. Tabelle 5. Ferner wird noch zwischen der *Gross Total Resection* (GTR), welche Simpson- Grad I-II umfasst und der *Subtotal Resection* (STR) (Simpson -Grad > II) unterschieden. Nanda et al. (2017) konnten bestätigen, dass ein niedrigerer Simpson-Grad mit einem wahrscheinlicheren RFS korreliert. In der vorliegenden Arbeit kann der Zusammenhang zwischen niedrigem Simpson-Grad und wahrscheinlicherem RFS nicht bestätigt werden. Unter den insgesamt 18 Patienten die ein Rezidiv erleiden sind 15 Resektionen als GTR und drei Resektionen als STR bewertet worden. Der Simpson-Grad stellt ein aktuell

umstrittenes Messinstrument dar, da er auf einer subjektiven Bewertung des Operateurs basiert. So wurde von Ehresman et al. (2018) festgestellt, dass es in seinem Kollektiv von 572 retroperspektiv untersuchten Patienten mit intrakraniellen Meningeomen keinen Zusammenhang zwischen hohem Simpson-Grad und häufigerem Rezidivwachstum gab (Ehresman et al. 2018). Dies bestätigen die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Um objektivieren zu können, inwiefern der vom Operateur angegebene Simpson-Grad mit dem tatsächlichen postoperativen Resektionsergebnis übereinstimmt, wurde von Slot et al. (2018) eine 24-monatige prospektive Studie durchgeführt, in welcher 35 Patienten in einem postoperativen Zeitfenster von 72 Stunden eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) erhielten. Die cMRTs wurde dann unabhängig und ohne Kenntnis des Simpson-Grades durch einen Neuroradiologen befundet. In 20 % der Fälle konnte die Analyse der MRT-Bildgebung dabei nachweisen, dass das erreichte Resektionsausmaß durch den Operateur besser als objektiv nachweisbar eingeschätzt wurde (Slot et al. 2018). Die geringe Patientenzahl ließ jedoch keine definitiven Schlüsse zu. In 2020 konnten Spille et al. (2020) in einer monozentrischen retrospektiven Studie, welche den prädiktiven Wert von Simpson-Grad und tatsächlichem postoperativen Tumor vergleichen sollte, mit einem Patientenkollektiv von 1300 Patienten diese Beobachtung bestätigen. Es konnte eine 8 %-ige Überschätzung des Resektionsgrades seitens des Operateurs nachgewiesen werden (Spille et al. 2020). KPS und ein Ausblick auf Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Langzeitergebnis anhand der KPS nach 60 Monaten erfasst. Veröffentlichungen in der aktuellen Literatur liegen Nachbeobachtungszeiträume von 6 (Cannizzaro et al. 2020) bis 33 (Bumrungrachpukdee et al. 2014) Monaten zugrunde. Allerdings konnte Miao et. al (2010) anhand eines vierdimensionalen Fragebogens zu den Bereichen Physiologie, Psychologie, Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung und Selbstständigkeit zeigen, dass ein Teil der Meningeompatienten innerhalb der ersten 36 Monate postoperativ noch eine Verbesserung der Alltagsaktivität - welche in der vorliegenden Arbeit anhand der KPS gemessen wurde - und zusätzlich im Bereich von Gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL) erfährt (Miao et al. 2010). Um ebendiese detektieren zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 60 Monaten als Einschlusskriterium festgelegt. Dies ist eine Stärke der vorliegenden Arbeit, da alle Patientendaten gut miteinander vergleichbar sind. Viele retroperspektive Studien zum Rezidivverhalten bzw. HRQoL weisen häufig eine weite Streuung von

Nachbeobachtungszeiträumen innerhalb eines Patientenkollektivs auf. Dies macht die jeweiligen Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da sich in den ersten postoperativen Monaten Veränderungen in Bezug auf die Alltagsaktivität und HRQoL einstellen. Ein interessantes und effizientes Messinstrument für den Gesundheitszustand von Patienten sind die Patient Reported Outcome Measures (PROM), denn sie messen den Gesundheitszustand bzw. Behandlungserfolg anhand der Patientenaussagen. Hierzu gehört zum einen der HRQoL Teil, welcher den physischen, mentalen, sozialen und emotionalen Status der Patienten erfasst und zum anderen der spezifisch neuro-onkologische Teil, welcher bestimmt Symptome wie z.B. Gedächtnisleistung, Schwäche und Visus abfragt. Ferner werden sie vor, während und nach der Behandlung erhoben. Basch et al. (2016) vergleichen insgesamt 477 Patienten, von denen 277 den EQ-5D-Fragebogen (Mobilität, Selbstständigkeit, Teilhabe an Alltagsaktivitäten, Depression und Ängste) nutzten. Weitere 180 Patienten in Standardversorgung unterlaufender Chemotherapie dienten als Vergleichskollektiv. Insgesamt konnte bei den EQ-5D-Patienten eine verbesserte HRQoL sowie reduzierte Hospitalisation aufgrund von frühzeitiger Erkennung von Zustandsveränderung bzw. -verschlechterung beobachtet werden. Die Patienten haben die standardisierten Fragen über insgesamt 36 Monate in einem digitalisierten Fragebogen beantwortet (Basch et al. 2016) . In diesem Kontext zeigt sich auch eine Limitation der vorliegenden Arbeit, da der KPS-Wert lediglich postoperativ erhoben wurde und somit weder ein Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status möglich ist, noch mögliche Verbesserungen bzw. Verschlechterungen in der Nachbeobachtungszeit erhoben werden können. Um einen Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zustand des Patienten und somit dem aus der Therapie folgenden Benefit ziehen zu können, sollte der KPS zu mehreren fest definierten Zeitpunkten, am ehesten prä- und postoperativ bestimmt werden. Dobson et al. (2018) und Chen et al. (2016) implementierten in ihrem Studiendesign den prä- und postoperativen Vergleich des erreichten Wertes auf der KPS in ihrer Studie zum Behandlungsverlauf nach Meningeomresektion bei geriatrischen Patienten. Beide konnten postoperativ eine statistisch signifikante Verbesserung des erreichten postoperativen Wertes feststellen. Guyatt et al. (1993) suggerierten, dass die KPS zwar ein gutes Instrument zum globalen Vergleich der Alltagseinschränkung von Tumorpatienten darstellt, allerdings keine wirkliche Aussage über die gesundheitsbezogene (HRQoL) und allgemeine Lebensqualität der Patienten trifft (Guyatt et al. 1993). Die KPS misst, wie bereits unter 2.4 erläutert, die Einschränkung der

Alltagsaktivität aufgrund von tumorspezifischen Krankheitssymptomen. Das postoperative Ziel jedoch sollte es sein, die Patienten weit gehend symptomfrei in ihr sozioökonomisches Umfeld zu reintegrieren. Dieses multidimensionale Konstrukt kann anhand von Fragebögen zur HRQoL, welche die physische, psychologische und soziale Funktion im Alltag in Bezug auf krankheits- und behandlungsspezifische Einschränkungen darstellt, erhoben werden (Guyatt et al. 1993). Es existieren eine Reihe an Fragebögen, welche die typischen Symptome von Hirntumoren, wie Kopfschmerzen, physische und psychische Einschränkungen, sowie Fatigue oder auch Krampfleiden und visuelle Beeinträchtigung einbeziehen. Folgende Fragebögen aus vorangegangenen Arbeiten wurden von Haider et al. (2021) als sinnvoll betrachtet, um hirntumorspezifische Aspekte der HRQoL zu untersuchen: Fragebogen zur HRQoL bei onkologischen Patienten (EORTC), HRQoL bei Hirntumoren (QLQ-BN20), HRQoL nach Hirntumortherapie (FACT-BR) und Einfluss von tumorspezifischen Symptomen auf den Alltag (MDASI-BT) (Haider et al. 2021). Es konnte gezeigt werden, dass bei Meningeompatienten eine präoperativ reduzierte HRQoL festgestellt wurde, welche sich nach erfolgter Behandlung zwar verbesserte, insgesamt aber auch in der weiteren Nachbeobachtungsperiode im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reduziert blieb. Als Hauptrisikofaktoren für eine reduzierte HRQoL werden Tumorvolumen und -lokalisation (Schädelbasis), Rezidivtumore, postoperativ rezidivierende Krampfanfälle und der WHO-Grad genannt (Haider et al. 2021). In der vorliegenden Arbeit hat das Vorkommen eines Rezidivtumors ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den erhobenen KPS-Wert. Ein weiterer wichtiger Aspekt der HRQoL ist es, dass der betroffene Patient selbst die Fragen beantwortet, während der in dieser Arbeit zugrundeliegende KPS von den behandelnden Ärzten erhoben wurde. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die Bewertung von Langzeitergebnissen durch klinische Mitarbeiter gegenüber der Eigenbewertung durch Patienten selbst signifikante Unterschiede aufzeigte. Es wird suggeriert, dass die Klinikmitarbeiter den Zustand der Patienten besser bewerten, als dieser von den Patienten selbst subjektiv wahrgenommen wird (Guyatt et al. 1993). In Bezug auf das Langzeitergebnis lässt sich also zusammenfassen, dass die KPS ein gutes international anerkanntes Werkzeug zur Darstellung der postoperativen Alltagsaktivität darstellt und durch die häufige Nutzung in der internationalen Literatur eine Vergleichbarkeit ermöglicht, sich jedoch nicht eignet, um ein multimodales Langzeitergebnis im Sinne der posttherapeutischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden (Grieco und Long 1984).

4.4 Langzeitergebnis

In der vorliegenden Arbeit geht ein Rezidivereignis innerhalb der Nachbeobachtungszeit mit einem niedrigeren KPS-Wert 60 Monate postoperativ (p-Wert 0,052) einher. Das Ergebnis ist zwar nicht signifikant, zeigt jedoch eine gute Tendenz. Dies bedeutet, dass die Alltagsfähigkeit des Patienten aufgrund von krankheitsspezifischen Symptomen eingeschränkt ist. Die KPS soll in der vorliegenden Arbeit das Ausmaß der Reintegration des Patienten in seinen Alltag im Langzeitverlauf messen. Ärztlicherseits ist das Wunsch-Ziel, dass der Patient bei der Messung nach dem festgelegten Nachbeobachtungszeitraum eine Alltagsfähigkeit mit möglichst wenig Symptomlast und Hilfsbedürftigkeit zurückerlangt. Inwiefern dieses Ziel bei den einzelnen Patienten erreicht werden konnte, wird anhand der KPS wiedergegeben. Die Ergebnisse der Analyse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass Patienten mit einem Rezidiv im Nachbeobachtungsverlauf einen signifikant niedrigeren KPS-Wert erreichen als diejenigen Patienten mit einem RFS. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Effekt auf das Langzeitergebnis. Ein weiterer vermuteter Prädiktor für eine herabgesetzte HRQoL nach Meningeomtherapie ist die Lokalisation des Tumors. In der vorliegenden Arbeit erreichten die 44 Patienten mit einem Tumor am Keilbeinflügel im Mittel 85 % auf der KPS, während die Patienten in den weiteren Lokalisationen im Mittel 90,2 % erreichten. In der statistischen Analyse war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Von den Rezidivtumoren waren 9 von 18 in an der Konvexität verortet. Unter diesen neun Patienten lag der mittlere KPS-Wert bei 75,5 %, während die anderen neun Rezidivpatienten 88,9 % erreichten. In der statistischen Analyse war das Ergebnis knapp nicht signifikant (p-Wert 0,06), ist jedoch als Trend zu interpretieren. Das Ergebnis ist möglicherweise nicht signifikant aufgrund der geringen Patientenzahl mit Rezidivtumor im Nachbeobachtungsverlauf. Sowohl Zamanipoor Najafabadi et al. (2017), als auch Haider et al. (2021) bestätigen in ihrer Übersichtsstudie die Vermutung, dass die Tumorlokalisation einen signifikanten Einfluss auf die HRQoL hat (Zamanipoor Najafabadi et al. 2017a; Haider et al. 2021). In den meisten Arbeiten wird zwischen Schädelbasismeningeomen und Nicht-Schädelbasismeningeomen unterschieden. Schädelbasismeningeome weisen häufig eine höhere Rezidivrate auf, als Nicht-Schädelbasismeningeomen (Lemée et al. 2020). Dies liegt am ehesten daran, dass eine vollständige Resektion in diesem Bereich aufgrund häufiger ossärer Infiltration, sowie ummauerndem Wachstum im Bereich von Nerven oder Gefäßen (z. B im Bereich des N. opticus oder der Olfaktoriusrinne) schwieriger bzw. morbiditätsbehafteter ist und seltener erreicht wird als bei Nicht-

Schädelbasismeningeomen. Die HRQoL von Patienten mit Schädelbasismeningeom jedoch zeigt in einer Studie von Fisher et al. aus 2021 keinen signifikanten Unterscheid im Vergleich zu den Patienten, welche an einem Nicht-Schädelbasismenigeom litten (Fisher et al. 2021).

4.5 Langzeitergebnis anhand der Altersstruktur

In der vorliegenden Arbeit erreichten ältere Patienten (> 65 Jahre) einen signifikant niedrigeren Wert auf der KPS als jüngere Patienten (p-Wert 0,02). Ähnliche Ergebnisse führten auch Canizarro et al. (2019) auf. Insbesondere konnten sie in ihrer Arbeit zu geriatrischen Meningeompatienten aus Italien nachweisen, dass der KPS-Wert signifikant vom Patientenalter abhängt. Weiterführend stellten sie fest, dass auch unter den älteren Patienten (> 65 Jahre) der mittlere postoperative KPS-Wert mit zunehmendem Alter signifikant sinkt. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur teilweise überein. Wie erwartet wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass die Altersgruppe der jüngsten Patienten im Alter zwischen 24-48 Jahren den höchsten Mittelwert auf der KPS erreichen. Der erreichte Mittelwert ist signifikant höher als in allen anderen Altersgruppen. Dennoch fällt auf, dass die Patientengruppe im Alter von 61-66 Jahren den niedrigsten KPS-Wert erreichte. In der ältesten Gruppe wiederum zeigt sich eine minimale Verbesserung des mittleren KPS-Wertes. Dies deutet zum einen daraufhin, dass der KPS-Wert altersabhängig ist, was auch in der vorliegenden Arbeit als signifikanter Faktor auf den KPS-Wert herausgestellt werden konnte, und zum anderen, dass der Wert bedingt wird durch den Anspruch der Gesellschaft an Patienten in bestimmten Altersgruppen. Patienten im fortgeschrittenen Alter haben einen niedrigeren bzw. anders gelagerten Anspruch an ihre Alltagsaktivität als jüngere, arbeitsfähige Patienten. Im Rahmen der demographischen Entwicklung stellt sich allgemein die Frage, ab wann ein Patient als alt bzw. älter gilt. Die bisher angenommene Altersgrenze von 60 Jahren scheint nicht mehr zeitgemäß (Ältere Menschen in Deutschland und der EU, 2016). Cannizarro et al. (2020) setzten in ihrer multizentrischen Studie zur Evaluation des klinisch-ökonomischen Stellenwertes von geriatrischen Menigeompatienten die Altersgrenze für ältere Patienten auf 65 Jahre. (Chen et al. 2015) wählten in ihrer Arbeit zur Meningeomchirurgie bei älteren Patienten die gleiche Altersgrenze. In den aktuellen Arbeiten aus dem US-amerikanischen Register für neurologische Tumore werden Patienten ab 70 Jahren als älter eingestuft. Auch andere Fachrichtungen, welche in den letzten Jahren ein deutlich alterndes Patientenklientel zu versorgen haben, wie

beispielsweise die Traumatologie, benennen 70 Jahre als sinnvolle Grenze im Rahmen des fortschreitenden demographischen Wandels. Die Arbeitsgruppe um Rupp et al. (2021) belegte dies, indem sie aufzeigten, dass 59 % aller Frakturen bei über 70-Jährigen auftritt und somit deren Anteil innerhalb der Jahre 2011 – 2019 um ein Drittel zugenommen hat. Der Anspruch an länger anhaltende Mobilität und Selbstständigkeit führt zum einen zu einer gestiegenen Inzidenz für typische alterstraumatologische Verletzungen und zum anderen zu einem gesteigerten Anspruch an den Erhalt der Alltagsaktivität seitens der Patienten. Dies spiegelt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen wider, da die jungen Patienten erwartungsgemäß einen hohen KPS-Wert nach Meningeomresektion erreichen, jedoch die älteren Gruppen, insbesondere die Patienten im Alter von 61-66 und 67-82 Jahren, einen signifikant niedrigeren KPS-Wert erreichen (p- Wert 0,02). Dies ist auf die relativ zum Alter gesehenen hohen Ansprüche an diese Altersgruppe zurückzuführen. Während der eigene Anspruch und der des Umfeldes an Aktivität und Funktion im Alltag und Arbeitsumfeld hoch bleibt, beginnen Alterserscheinungen und chronische Erkrankungen symptomatisch zu werden. So steigt z.B. in dieser Altersgruppe das Risiko für nosokomiale Infektionen der Atemwege an. In Deutschland ist die gesetzliche Rente ab 67 Jahren festgelegt, sodass sich die Patientengruppe der 61-66-jährigen in den letzten Arbeitsjahren befindet, weiterhin aber den hohen sozioökonomischen Ansprüchen der arbeitenden Bevölkerung gerecht werden muss. Diese Hypothese liefert auch eine gute Begründung für die ausbleibende Verschlechterung, bzw. sogar leichte Verbesserung in der ältesten Patientengruppe ab 66 Jahren, da in dieser die Anforderungen an die Alltagsaktivität wieder niedriger sind. Hierbei scheint es hauptsächlich um die eigene Grundversorgung z.B. Körperpflege, Einkaufen, etc. zu gehen, als um höher definierte alltägliche Ziele wie z.B Leistungsfähigkeit im Beruf (Cannizzaro et al. 2020). Weiterführend haben Canizarro et al. (2019) eine negative Korrelation zwischen der Einnahme von Antiepileptika und postoperativem KPS detektieren können und auch Chen et al. (2015) berichteten von neurologischen Defiziten als prädiktivem Faktor für schlechtere KPS-Werte. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Parameter nicht einzeln erhoben, allerdings sind sie wesentliche Faktoren in der Bestimmung der Alltagsaktivität, sodass zu vermuten ist, dass sie zumindest teilweise in die KPS einfließen.

5 Zusammenfassung

Intrakranielle Meningeome gelten unter den gutartigen Hirntumoren als häufig und langsam wachsend. Viele Meningeome bleiben lange unbemerkt und werden in regelmäßigen Kontrollen beobachtet. Sobald meningeomassoziierte Symptome auftreten, gilt die Resektion weiterhin als Goldstandard. Bei kritischem Abstand zu intrakraniellen Strukturen kommen auch Strahlen- und radiochirurgische Therapien zum Einsatz. Trotz der Gutartigkeit kommt es bei Meningeomen unabhängig vom WHO-Grad zu Rezidivwachstum.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, bei welchen im Zeitraum vom 30.01.2006 – 31.01.2014 die Resektion eines Erstmeningioms vorgenommen wurde, retrospektiv untersucht. Die Einschlusskriterien umfassten eine Mindestnachbeobachtungszeit von 60 Monaten postoperativ, sowie das Vorhandensein von bildgebender Diagnostik und einer digitalen Patientenakte. Insgesamt wurden 141 Patienten eingeschlossen. Das Ziel der Nachuntersuchung war die Risikostratifizierung von Rezidivauftreten unter Einbeziehung der Faktoren: Alter, Geschlecht, Tumorvolumen und -lokalisation, peritumorales Ödem, WHO-Grad, KPS und dem Resketionsgrad nach Simpson. Die statistische Analyse umfasste eine uni- und multivariate Analyse. Als abhängige Variable wurde zu einem das Auftreten eines Rezidivtumors und zum anderen der Wert auf der KPS benannt. Entsprechend der Variablen-Art wurde zum einen eine logistische Regressionsanalyse (Rezidivauftreten) und zum anderen eine ordinale Regressionsanalyse (KPS) durchgeführt.

Es zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von 3:1 (w:m). Am häufigsten war der Tumor im Bereich der Konvexität lokalisiert. Ein Rezidivwachstum wurde in 12,75 % aller Fälle detektiert. In der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter in Bezug auf das Ergebnis auf der KPS festgestellt werden. Das Rezidivauftreten zeigte in Bezug zur KPS eine deutliche Tendenz, jedoch in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang. Weiterführend zeigte weder das Tumorvolumen, noch der Resektionsgrad nach Simpson einen signifikanten Zusammenhang zum Rezidivauftreten. Ferner konnte auch kein Zusammenhang zwischen höherem WHO-Grad und einem häufigeren Rezidivauftreten festgestellt werden.

Gegenstand der Diskussion war unter anderem, dass aktuelle Literatur bestätigt, dass der WHO-Grad und Simpson-Grad keinen guten Prädiktor in Bezug auf das Rezidivauftreten darstellen. Vielmehr sollen biomulekulare Eigenschaften der Tumore wie z.B Prolifertionsindices (z.B Ki-67) einen zuverlässigeren Prädiktor darstellen. Ferner ist festzustellen, dass die KPS nur eine unzureichende Variable zur Darstellung des Langzeitergebnisses ist. Einen ganzheitlicheren Ansatz bietet die HRQoL, welche den physischen, mentalen, sozialen und emotionalen Status der Patienten anhand verschiedener Fragebögen erhebt.

Zusammenfassend konnten nur wenige Faktoren als Prädiktoren für das Rezidivauftreten und das Langzeitergebnis bestätigt werden. Dies ist teilweise auf das multifaktoriell beeinflusste Wachstum von Meningeomen zurückzuführen und teilweise darauf, dass in der vorliegenden Arbeit nur eine geringe Anzahl von Patienten zur Nachuntersuchung zur Verfügung stand. Insbesondere in Ländern mit einem zentralen Tumorregister wie z. B den USA, ist es niederschwellig möglich große Patientenkohorten zu untersuchen und somit sichere Ergebnisse zu liefern und die Patientenversorgung flächendeckend zu verbessern. Die aktuellen Forschungsansätze zu biomolekularen Markern bieten Potential in Zukunft einen sichereren Prädiktor in Bezug auf das Rezidivauftreten zu bieten und somit individualisierte Therapieansätze und Nachbehandlungsalgorithmen zu etablieren.

Literaturverzeichnis

Ahmeti H, Caliebe A, Röcken C, Jansen O, Mehdorn MH, Synowitz M (2023): Impact of peritumoral brain edema on pre- and postoperative clinical conditions and on long-term outcomes in patients with intracranial meningiomas. Eur J Med Res 28, 40

Akyuz ME, Kadioglu HH (2022): Application of neuronavigation system in intracranial meningioma surgery: a retrospective analysis of 75 cases. Cirugía y Cirujanos 90, 092–097

Statistisches Bundesamt (2016): Ältere Menschen in Deutschland und der EU, 2016. https://www.bmfsfj.de/resource/aeltere-menschen-deutschland-eu-data.pdf; abgerufen am 15.09.2024

Apra C, Peyre M, Kalamarides M (2018): Current treatment options for meningioma. Expert Rev Neurother 18, 241–249

Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, Loiseau H (2018): Epidemiology of meningiomas. Neurochirurgie 64, 5–14

Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, et al. (2016): Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 34, 557–565

Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, Joe H, Wallace AJ, Ramsden RT, Evans DGR (2002): Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 71, 715–723

Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, Cotton F (2019): Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. Neurosurg Rev 42, 59–71

Bondy M, Lee Ligon B (1996): Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. J Neuro-Oncol 29, 197–205

Bumrungrachpukdee P, Pruphetkaew N, Phukaoloun M, Pheunpathom N (2014): Recurrence of intracranial meningioma after surgery: analysis of influencing factors and outcome. J Med Assoc Thai 97, 399–406

Cannizzaro D, Tropeano MP, Zaed I, De Robertis M, Olei S, Vindigni M, Pegolo E, Bagatto D, Cardia A, Maira G, et al. (2020): Intracranial Meningiomas in the Elderly: Clinical, Surgical and Economic Evaluation. A Multicentric Experience. Cancers (Basel) 12, 2685

Chen Z-Y, Zheng C-H, Tang Li, Su X-Y, Lu G-H, Zhang C-Y, Xiao S-W, Tan Y-F (2015): Intracranial meningioma surgery in the elderly (over 65 years): prognostic factors and outcome. Acta Neurochir 157, 1549–1557

Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2. Auflage; Routledge, New York 1988

Cushing H (1922): THE MENINGIOMAS (DURAL ENDOTHELIOMAS): THEIR SOURCE, AND FAVOURED SEATS OF ORIGIN. Brain 45, 282–316

Day SE, Halasz LM (2017): Radiation therapy for WHO grade I meningioma. Chin Clin Oncol 6, 5–5

Dobran M, Marini A, Nasi D, Liverotti V, Benigni R, Iacoangeli M, Scerrati M (2018): Surgical treatment and outcome in patients over 80 years old with intracranial meningioma. Clin Neurol Neurosurg 167, 173–176

Ehresman JS, Garzon-Muvdi T, Rogers D, Lim M, Gallia GL, Weingart J, Brem H, Bettegowda C, Chaichana KL (2018): The Relevance of Simpson Grade Resections in Modern Neurosurgical Treatment of World Health Organization Grade I, II, and III Meningiomas. World Neurosurg 109, 588–593

Elia AEH, Shih HA, Loeffler JS (2007): Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. Neurosurg Focus 23, E5

Fahlbusch R, Schott W (2002): Pterional surgery of suprasellar meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological results. J Neurosurg 96, 235–243

Fisher FL, Najafabadi AHZ, Meer PB van der, Boele FW, Peerdeman SM, Peul WC, Taphoorn MJB, Dirven L, Furth WR van (2021): Long-term health-related quality of life and neurocognitive functioning after treatment in skull base meningioma patients. J Neurosurg 136, 1077–1089

Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, Preusser M, Minniti G, Lund-Johansen M, Lefranc F, et al. (2021): EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. Neuro Oncol 23, 1821–1834

Grieco A, Long CJ (1984): Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life. Health Psychol 3, 129–142

Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL (1993): Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 118, 622–629

Haider S, Taphoorn MJB, Drummond KJ, Walbert T (2021): Health-related quality of life in meningioma. Neurooncol Adv 3, 89

Holleczek B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, Ketter R (2019): Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. Cancer Epidemiol. 62, 101562

Huang RY, Bi WL, Griffith B, Kaufmann TJ, la Fougère C, Schmidt NO, Tonn JC, Vogelbaum MA, Wen PY, Aldape K, et al. (2019): Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas. Neuro Oncol 21, i44–i61

Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P, Badakhshi H (2014): Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. Radiat Oncol 9, 78

Le Rhun E, Weller M (2020): Sex-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: primary brain tumours. ESMO Open 5, e001034

Lemée J-M, Corniola MV, Meling TR (2020): Benefits of re-do surgery for recurrent intracranial meningiomas. Sci Rep 10, 303

Lieu A-S, Howng S-L (1999): Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. Epilepsy Res 38, 45–52

Lin D, Lin Jia-Liang, Deng X, Li W, Li D, Yin B, Lin Jian, Zhang N, Sheng H (2019): Trends in intracranial meningioma incidence in the United States, 2004-2015. Cancer Med 8, 458–467

Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C (2008): Meningioma. Crit Rev Oncol Hematol 67, 153–171

Cushing H, Eisenhart L: Meningiomas. Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results. Charles C Thomas, Springfield and Baltimore 1938

Miao Y, Lu X, Qiu Y, Jiang J, Lin Y (2010): A multivariate analysis of prognostic factors for health-related quality of life in patients with surgically managed meningioma. J. Clin. Neurosci 17, 446–449

Michelsen JJ, New PF (1969): Brain tumour and pregnancy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 32, 305–307

Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL (1985): Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurg 62, 18–24

Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2015): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol 17, 1–62

Parizel PM, Carpentier K, Van Marck V, Venstermans C, De Belder F, Van Goethem J, van den Hauwe L, Menovsky T (2013): Pneumosinus dilatans in anterior skull base meningiomas. Neuroradiology 55, 307–311

Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C (2018): Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. Eye Brain 10, 85–99

Pettersson-Segerlind J, Orrego A, Lönn S, Mathiesen T (2011): Long-Term 25-Year Follow-up of Surgically Treated Parasagittal Meningiomas. World Neurosurg 76, 564–571

Rokni-Yazdi H, Sotoudeh H (2006): Prevalence of “dural tail sign” in patients with different intracranial pathologies. Eur J Radiol 60, 42–45

Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M (2004): The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. J Clin Pathol 57, 1033–1037

Samii M, Matthies C (1997): Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. Neurosurg 40, 248–260

Schmieder K, Engelhardt M, Wawrzyniak S, Börger S, Becker K, Zimolong A (2010): The impact of microsurgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy in the treatment of meningiomas depending on different localizations. GMS Health Technol Assess 6, Doc02

Simpson D (1957): THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20, 22–39

Slot KM, Verbaan D, Bosscher L, Sanchez E, Vandertop WP, Peerdeman SM (2018): Agreement Between Extent of Meningioma Resection Based on Surgical Simpson Grade and Based on Postoperative Magnetic Resonance Imaging Findings. World Neurosurg 111, 856–862

Spille DC, Hess K, Bormann E, Sauerland C, Brokinkel C, Warneke N, Mawrin C, Paulus W, Stummer W, Brokinkel B (2020): Risk of tumor recurrence in intracranial meningiomas: comparative analyses of the predictive value of the postoperative tumor volume and the Simpson classification. J Neurosurg 134, 1764–1771

Stummer W (2007): Mechanisms of tumor-related brain edema. Neurosurg Focus 22, 8

Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Lobatto DJ, Broekman MLD, Smith TR, Biermasz NR, Peerdeman SM, Peul WC, Taphoorn MJB, van Furth WR, Dirven L (2017a): Health-related quality of life of cranial WHO grade I meningioma patients: are current questionnaires relevant? Acta Neurochir (Wien) 159, 2149–2159

Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Dirven L, Lobatto DJ, Groen JL, Broekman MLD, Peerdeman SM, Peul WC, Taphoorn MJB, van Furth WR (2017b): Impaired health-related quality of life in meningioma patients—a systematic review. Neuro Oncol 19, 897–907

Zhu Z, Wang Chengde, Xu J, Wang Chunyong, Xia L, Li Q, Lu J, Cai L, Zheng W, Su Z (2020): A Quantified Risk-Scoring System for the Recurrence of Meningiomas: Results From a Retrospective Study of 392 Patients. Front Oncol 10, 585313

Zülch KJ: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Zülch KJ, Christensen E (Hrsg.): Handbuch der Neurochirurgie. Band 3; Springer, Berlin 1956, 1–702

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation in sämtlichen Prozessen auf unterschiedlichste Art und Weise unterstützt haben:

Bei Herrn Prof. Dr. med. Rohde, PD Dr. med. Unkel und Herrn PD Dr. med. Fiss, die mich als Betreuer im Rahmen meiner Promotion anleiteten und bei der Erarbeitung der Inhalte und Ergebnisse unterstützten.