

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. A. BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PARASAGITTALE UND SINUS-INFILTRIERENDE MENINGEOME-
DIAGNOSTIK, THERAPIE UND OUTCOME**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rahel Israel

2017

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. A. BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PARASAGITTALE UND SINUS-INFILTRIERENDE MENINGEOME-
DIAGNOSTIK, THERAPIE UND OUTCOME**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rahel Israel

2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Karl-Michael Schebesch
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Christina Wendl
Tag der mündlichen Prüfung:	16.05.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Einführung	4
1.2	Allgemeines	4
1.3	Ätiologie und Häufigkeitsverteilung	5
1.4	Pathologie	6
1.5	Klassifikation	7
1.5.1	Klassifikationskriterien	7
1.5.2	Charakteristika des 1. Grades	8
1.5.3	Charakteristika des 2. Und 3. Grades	8
1.6	Metastasierung	9
1.7	Diagnostik	9
1.8	Therapie	11
1.8.1	Operationsindikation	11
1.8.2	Operationstechnik	11
1.8.3	Besonderheiten bei Sinus Beteiligung	13
1.8.4	Bestrahlung	13
1.8.5	Stereotaktische Radiochirurgie	14
1.8.6	Chemotherapie und Targeted Therapy	16
1.9	Outcome	16
1.10	Zielsetzung dieser Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.2	Untersuchte Variablen	20
2.2.1	Präoperative Aspekte	20
2.2.2	Intraoperative Aspekte	22
2.2.3	Postoperative Aspekte und Nachsorge	24
2.3	Datenerhebung und -verarbeitung	26
2.4	Ethik	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Auswertung demographischer Daten	28
3.2	Ergebnisse präoperativer Variablen	28

3.3	Ergebnisse v.a. intraoperativ erhobener Variablen.....	31
3.3.1	Lokalisation.....	31
3.3.2	Sindou-Grading.....	31
3.3.3	Knocheninfiltration.....	32
3.3.4	Simpson-Grading.....	32
3.3.5	WHO-Grad und Volumen der Tumore.....	34
3.3.6	MIB-1-Labeling Index.....	34
3.4	Allgemeines zur Nachsorge.....	35
3.5	Auswertung des klinisch-neurologischen Status postoperativ und im Follow-up.....	35
3.5.1	Funktionelle Einschränkung durch neurologische Defizite.....	36
3.5.1.1	Vergleich präoperativer mit postoperativen Zuständen.....	36
3.5.1.2	Vergleiche präoperativer Zustände mit dem Follow-up.....	38
3.5.2	Medical Research Council- Neurological Performance Status.....	38
3.5.3	Karnofsky Performance Status.....	39
3.5.4	Krampfanfälle.....	40
3.5.5	Hirnorganisches Psychosyndrom.....	40
3.6	Restbestände und Rezidive.....	41
3.7	Rezidiv-Korrelationen.....	44
3.8	Rezidive und Restbestände.....	44
3.8.1	Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Rezidiven.....	44
3.8.2	Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Restbeständen.....	46
3.9	Weitere Behandlungen bei Rezidiv.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Evaluation demographischer Daten.....	48
4.2	Evaluation des operativen Eingriffs.....	48
4.3	Klinisch-neurologisches Outcome.....	49
4.4	Risikofaktoren für Rezidive.....	50
4.4.1	Resektionsgrad nach Simpson.....	51
4.4.2	Sinusinfiltration nach Sindou.....	52
4.4.3	Einfluss von Alter, Knocheninfiltration und Tumorgröße.....	52
4.4.4	Einfluss des MIB-1 Labeling Index.....	53
4.5	Evaluation von Rezidiven und Restbeständen.....	53
4.6	Schwächen dieser Arbeit.....	54
5	Zusammenfassung.....	56

6	Verzeichnis der Abkürzungen	57
7	Abbildungsverzeichnis.....	59
8	Verzeichnis der Tabellen	60
9	Verzeichnis der Diagramme.....	61
10	Bibliographie	62

1 Einleitung

1.1 Einführung

In der Medizin ist eine große Anzahl bösartiger, intrakraniell gelegener Raumforderungen mit meist infauster Prognose bekannt. Meningeome gehören im Gegensatz dazu zu jenen, für die im Allgemeinen gute Behandlungschancen bestehen und für welche dem Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit eine Heilung in Aussicht gestellt werden kann. Doch ist auch bei Meningeomen das Spektrum zwischen günstigeren und weniger vorteilhaften Eigenschaften weit gefächert, wie neue Forschungsarbeiten zur Histologie, Genetik und lokalisationsabhängiger Resektionsmöglichkeiten gezeigt haben ^{2, 4, 12, 84}. Eine besondere Herausforderung stellen hierbei an große venöse Sinus angrenzende Meningeome, aufgrund ihres meist irregulären Wachstumsverhaltens mit möglicher Sinusinfiltration dar. Die Rolle der Chirurgie als bevorzugte Behandlungsoption ist dabei nach wie vor unangefochten. Der allgemein postulierte Ansatz einer vollständigen Resektion als entscheidender Faktor zur Rezidivprävention ⁸³ greift hier allerdings nur bedingt, ist er doch mit häufigen Komplikationen assoziiert ⁴⁶. Der Arzt ist herausgefordert, in Anbetracht neuer diagnostischer Möglichkeiten und Behandlungsmethoden dem Patienten ein ideales, interdisziplinäres und individuell zugeschnittenes Therapiekonzept anzubieten. Hierbei sollte es das Ziel sein, eine vollständige Resektion zu erreichen und gleichzeitig etwaige Operationsschäden zu minimieren, um dem Patienten, trotz des Eingriffs ein hohes Maß an Lebensqualität zurückzugeben oder zu erhalten. Klinische Studien wie diese sind daher insofern bedeutsam, als sie die Versorgung - unter Berücksichtigung der präoperativen Voraussetzungen zu evaluieren vermögen.

1.2 Allgemeines

Bei Meningeomen handelt es sich um eine Gruppe meist benignen und nicht infiltrativ wachsender, von den Arachnoidalzotten der Meningen hervorgehender Tumore. „Da Meningeome meist von Arachnoidalvilli in der Dura mater ausgehen, sind sie (mit dieser) fest verwachsen. Seltener Ursprung sind desweiteren Arachnoidalzellen der Plexus choroidei der Seitenventrikel“ ¹, wobei die letztere Gruppe im Folgenden nicht weiter betrachtet wird. In 98% der Fälle liegen Meningeome intrakraniell ² und diese sind wiederum häufig parasagittal (20,8%) und im Bereich der Konvexität der Großhirnhemisphären (15,2%) anzutreffen ³.

Weitere häufige Lokalisationen bilden die Sellaregion, die Olfaktoriusrinne, die Keilbeinflügel, der Klivus, die Kleinhirnbrückenwinkel sowie das Tentorium³.

Im Folgenden beziehen sich die Begriffe „Tumor“, „Läsionen“, „Raumforderungen“ und „Gewächse“ ausschließlich auf die histologisch als Meningeom definierten, intracraniell gelegenen Geschwulste.

1.3 Ätiologie und Häufigkeitsverteilung

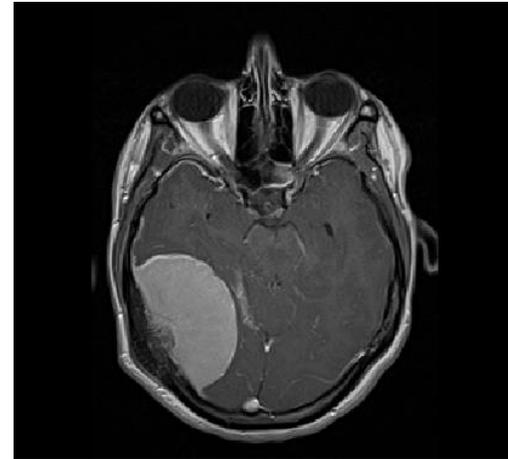
Meningeome bilden mit 33,8% den größten Anteil an primären Hirntumoren^{4, 5, 6} und treten im Verhältnis von 1,8:1 gehäuft bei Frauen im mittleren und höheren Lebensalter auf³. Die Inzidenz symptomatischer Meningeome liegt in etwa bei 2 pro 100 000^{7, 8}. Aufgrund älterer, weniger spezifischer Klassifikationsmethoden finden sich in der Literatur jedoch Angaben zwischen 1 und 8,4 pro 100 000¹⁰⁰.

Auswertungen von Autopsieberichten zeigten hingegen Meningeom-verdächtige Gewächse bei 3% aller Verstorbenen über 60 Jahren⁹. Diese Beobachtung suggeriert ein wesentlich häufigeres Auftreten in der Bevölkerung. Manche Autoren sprechen sogar von einer um den Faktor 1000 erhöhten Prävalenz⁹. Auch aufgrund des demographischen Wandels und besserer Bildgebungsmöglichkeiten wird in Zukunft eine weitaus höhere Inzidenz erwartet⁹⁹.

Ein vielfach belegter Zusammenhang besteht zwischen einer Strahlungsexposition und der Tumorgenese¹². Sie gilt als wichtigster vermeidbarer Risikofaktor. Das relative Risiko ionisierender Strahlung wird mit sechs- bis zehnfacher Erhöhung angegeben, wobei insbesondere die Strahlenexposition im Kindesalter bedeutsam zu sein scheint^{109- 114}. Es ist daher auch im medizinischen Alltag ein wohlüberlegter Umgang mit ionisierender Strahlung geboten. Eine rechtfertigende Indikation muss in jedem Fall bestehen.

Das Wachstum der Meningeome wird unter anderem auf die Ausbildung wachstumsstimulierender Rezeptoren zurück geführt. Entscheidend hierfür und das damit einhergehende diskordante Männer/Frauen-Verhältnis bei Meningeom-positiven Untersuchungsergebnissen scheint mit der Ausbildung von Östrogen- und Progesteron-

Abb. 1: Rechts parietal gelegene Meningeom-verdächtige Raumforderung in der axialen Aufnahme eines Schädel-MRT in T1-Wichtung



Rezeptoren während der Tumorgenese zusammen zu hängen^{7, 104}. Bestätigt wurde dies durch eine Studie, die ein häufigeres Auftreten von Meningeomen bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen unter hormoneller Substitutionstherapie - im Gegensatz zu postmenopausalen Frauen ohne Einnahme derartiger Pharmaka zeigen konnte¹⁰. Weitere möglicherweise wachstumsstimulierend wirkende Strukturen scheinen Somatostatin-Rezeptoren zu sein, welche in bis zu 70% der Meningeome zu finden waren¹¹. In der Literatur werden außerdem Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren wie der Epidermal Growth Factor¹⁰², das EGF-like domain- containing protein 6¹⁰², der Insulin-like Growth Factor II¹⁰³ und der Transforming Growth Factor α ¹⁰³ erwähnt.

Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind vorrangig mit einer Neurofibromatose vom Typ 1³ assoziiert. Multiple Meningeome treten dagegen häufig bei der Neurofibromatose vom Typ 2 (NF2) und den damit verbundenen häufigen Mutationen auf Chromosom 22q auf^{12, 13}. Diese am ausführlichsten beschriebene genetische Variation, welche für NF2 verantwortlich zu sein scheint, kodiert für den Tumor-Suppressor „Merlin“⁷, auch unter dem Namen „Schwannomin“ bekannt. Er gehört zur Gruppe der 4.1 Proteine, welche für die Steuerung des Zellwachstums verantwortlich sind. Forschungsergebnisse liefern darüber hinaus weitere molekulare Meningeom-assoziierte Aberrationen, welche die Chromosomen 1p, 14q, 10 und 7p betreffen⁷.

Neben der Neurofibromatose sind weitere Tumorsyndrome wie das Li-Fraumeni-, Cowden-, Gardner- und das Hippel-Lindau Syndrom mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Gewächse assoziiert². Auch sind bei 8% der Patienten mit Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) vom Typ 1 Meningeome beschrieben worden⁷.

Zusammenfassend sind Ätiologie und Pathogenese vielseitig und im Allgemeinen noch nicht abschließend geklärt.

1.4 Pathologie

Makroskopisch imponieren Meningeome häufig rund und glatt berandet mit grau-weißlicher Farbe. Mikroskopisch zeigen sich eine Hypervaskularisation und eine Zwiebelschalenformation der Tumorzellen¹¹⁴. Bei Verkalkungen entstehen Psammomkörperchen mit lamellärer Schichtung¹¹⁴. Die histologischen Subtypen werden in der Betrachtung der verschiedenen Grade weiter ausgeführt.

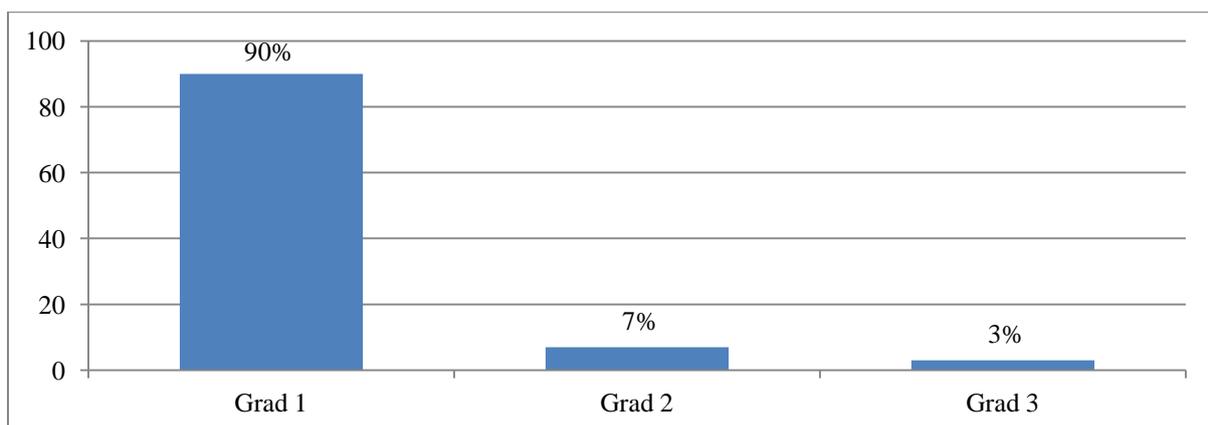
1.5 Klassifikation

1.5.1 Klassifikationskriterien

Die histologische Einteilung der Tumoren erfolgt nach Zelltypus, Zellularität, Nekrosen, Invasion und mitotischer Aktivität ². Diesen Kriterien entsprechend wurden die Tumore erstmals 1993 einheitlich in die drei WHO-Grade benigne (Grad 1), atypisch (Grad 2) und anaplastisch (Grad 3) unterteilt. Seither wurde die Klassifikation bereits mehrmals angepasst. 2000 und 2007 wurde jeweils eine revidierte Form veröffentlicht. Die Häufigkeitsverteilung der WHO-Grade nach der Einteilung von 2007 wird im **Diag. 1** dargestellt.

Das Verteilungsmuster zeigt ein deutliches Überwiegen der benignen Grad 1 Tumore. Grad 2 und 3 treten dagegen nur in etwa 5-7% respektive 3% auf ².

Diag. 1. Häufigkeitsverteilung nach WHO Einteilung ²



Anzumerken ist, dass sich in der Literatur häufig verschiedene Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Graden finden lassen. Dies rührt daher, dass sich viele Autoren noch auf frühere Einteilungen beziehen. Vereinzelt wird von Studien berichtet, in welchen von einem wesentlich häufigeren Auftreten höherer Grade als bislang erwartet ausgegangen wird. Die Autoren berichten von Häufigkeiten des 2. Grades mit einem Anteil von 20-35% ¹⁰¹.

Wie bei glialen Tumoren besteht die Möglichkeit, dass sich ein höher-gradiger Tumor aus einem niedrigeren heraus oder primär als maligne entwickelt ¹⁵, wobei hier die Pathogenese noch nicht ausreichend verstanden ist. Die Prognose der jeweiligen Patientengruppen mit einheitlichen Graden wird unter **Kap. 1.9** weiter ausgeführt.

Proliferationsrate und Invasion verdienen besondere Beachtung, um die Neoplasie einem der WHO-Grade zuzuordnen. Proliferationsraten werden beispielsweise mithilfe des Ki-67- oder

MIB-1 Labeling Index ermittelt. Der Index erlaubt eine Einteilung in die Rubriken „benigne“ (Grad 1) und „maligne“ (Grad 2-3), sollte allerdings nicht als einziges Kriterium zur Diskrimination verwendet werden³. Das Antigen Ki67 befindet sich während G1-, S-, G2-Phase und Mitose oberflächlich auf den Chromosomen, während sich zum Zeitpunkt der G0-Phase seine Lokalisation auf das Innere des Zellkerns beschränkt. Somit kann das Protein nur während des Wachstums- und Teilungsprozesses dargestellt werden, wodurch es sich in der pathologischen Diagnostik als Wachstumsmarker eignet. Dies erfolgt mit Hilfe des Molecular Immunology Borstel Antikörpers (MIB-1), woraus der MIB-1 Labeling Index ermittelt wird⁸⁶.

1.5.2 Charakteristika des 1. Grades

Beim Grad 1 existieren die histologischen Formen meningotheelial, fibroblastisch, gemischt, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, Lymphoplasmozyten-reich und metaplastisch^{2, 3}. Es lassen sich keine der weiter unten aufgeführten Charakteristika für höher-gradige Tumore finden. Der mittlere Ki-67-Labeling-Index liegt bei 0,7%³. Nach einer Resektion können Grad 1- Patienten zunächst als „geheilt“ angesehen werden, wobei auch noch nach 20 Jahren Rezidive mit einer Wahrscheinlichkeit von 11%-56% beschrieben wurden¹⁹.

1.5.3 Charakteristika des 2. Und 3. Grades

Beim Grad 2 existieren klarzellige und chordoide Formen². Der Proliferationsmarker liegt bei 2,1%³. Bei diesen höheren Teilungsraten lassen sich höhere Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten ausmachen^{17, 18}. Neben der erhöhten Zellularität imponieren ein erhöhtes Kern-Plasma-Verhältnis und ein schichtartiges Wachstum. Desweiteren lassen sich vereinzelt Nekrosen finden. Auch bei Fehlen der vorangegangenen Kriterien wird ein infiltrierendes Wachstumsverhalten bereits dem Grad 2 zugeordnet².

Vom dritten Grad wurden papilläre und rhabdoide Formen beschrieben². Sie zeichnen sich in erster Linie durch die hohe Zellproliferationsraten mit Ki-67-Indices von ca. 11% aus³. Invasion und Nekrosen sind besonders ausgeprägt².

Das invasive Potential eines Tumors wird von Matrix-Metalloproteinasen und Gewebsinhibitoren (Tissue Inhibitor) reguliert⁷. Ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen diesen Molekülen und den betreffenden Signalkaskaden stellt ein weiteres Forschungsgebiet dar.

1.6 Metastasierung

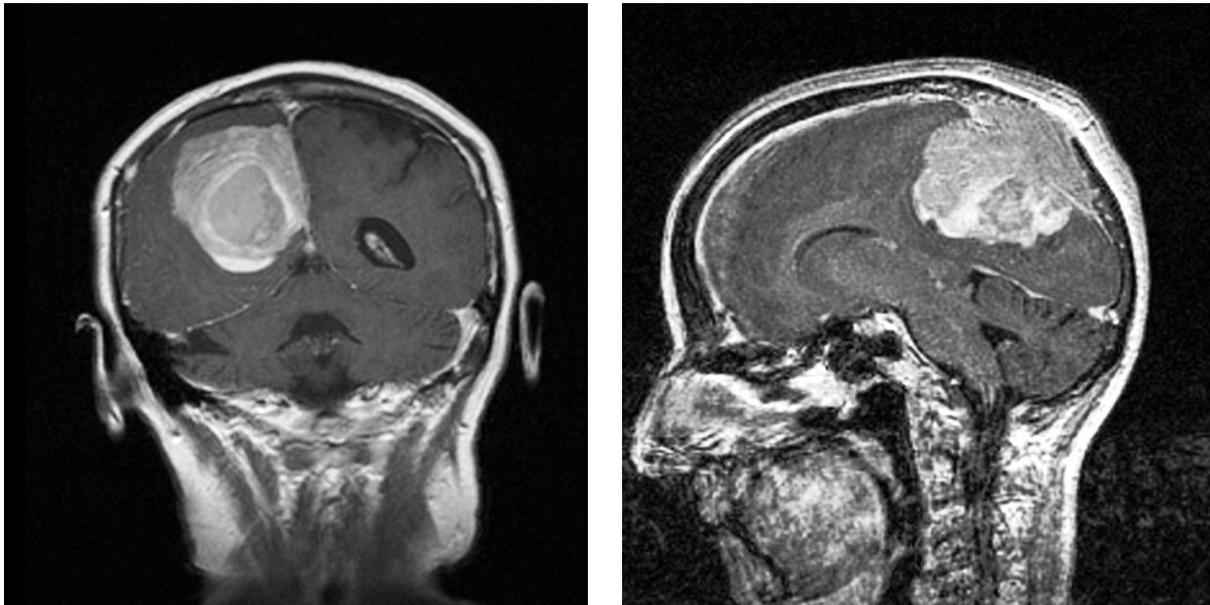
In sehr seltenen Fällen von ca. 0,1%^{20, 21} tritt eine extrakranielle Metastasierung auf, wobei hierbei vor allem die Lunge, seltener Leber, Knochen, Haut, Subkutangewebe und kraniospinale Regionen als Lokalisationen beschrieben wurden²². Vereinzelt wird auch die Glandula Parotidea erwähnt²⁰. Wie aufgeführt, neigen höher klassifizierte Tumore zur Filienbildung, jedoch zeigen selten auch Grad 1 Tumore, die histologisch vor allem als papillär typisiert werden, aus bis dato unerklärlichen Gründen eine Neigung zur Metastasierung²³. Auch genetische Tumorsyndrome wie der Morbus Recklinghausen sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zur Metastasenbildung assoziiert²⁰.

1.7 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, bleiben Meningeome bei langsamer Wachstumstendenz häufig asymptomatisch und daher über einen längeren Zeitraum unentdeckt. Oft werden die Raumforderungen in anderen Zusammenhängen wie beispielsweise einem Schädelhirntrauma mit entsprechender Bildgebung entdeckt. Manchmal machen sich Meningeome jedoch neuropsychologisch, durch sensorische oder motorische Defizite und Krampfanfälle jeglicher Art klinisch bemerkbar. Patienten mit schädelbasis- und hirnstammnahen Meningeomen werden häufig mit Dysfunktion von Hirnnerven klinisch auffällig.

Die Läsionen lassen sich computertomographisch als auch in der Kernspintomographie in T1- bzw. in T2-Wichtungen und in der FLAIR Sequenz darstellen. In der Magnetresonanztomographie imponieren rundliche und scharf begrenzte Raumforderungen. Sie erscheinen iso- bis hyperintens. Einen zusätzlichen Vorteil bietet das Kontrastmittel Gadolinium, wodurch Meningeome aufgrund der aufgelösten Blut/Hirn-Schranke im tumorösen Gewebe ein starkes, homogenes Enhancement aufweisen², was ihnen ihr typisches schneeballartiges Aussehen verleiht. Gegebenenfalls imponieren Ödeme und Kalzifikationen. Grad 1 Tumore erscheinen durch Liquorsuppression (FLAIR) und in der T2-Wichtung vor allem hyperintens^{24, 25}. Mittels Kontrastmittelgabe kann außerdem eine Aussage über Sinusinvasion mit einer Sensitivität von ca. 90% getroffen werden³.

Abb. 2a und b: Koronare und sagittale Darstellung eines parasagittalen Meningeoms mittels MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel



In der Computertomographie imponieren psammomatöse Kalzifikationen in den Hounsfield-Einheiten 60-70. Trotz der Überlegenheit der Magnetresonanztomographie bezüglich der Darstellung von Weichteilgeweben, besitzt das CT einen wichtigen Stellenwert in der Therapieplanung. Hierbei können Knocheninvasionen und eventuelle Knochendestruktion sowie Hyperostosen beurteilt werden^{26,27}.

In der Angiographie reichern Meningeome in der frühen arteriellen Phase Kontrastmittel an, das in der venösen Phase erhalten bleibt³. Mittels Angiographie kann die Durchlässigkeit eines Sinus, im Besonderen bei parasagittalen und falxialen Meningeomen mit Beteiligung des Sinus sagittalis superior beurteilt werden. Bei hoher Vaskularisation besteht die Möglichkeit einer präoperativen Embolisation unter sorgfältiger Abwägung der damit einhergehenden Risiken.

Auch das Single-Photon-Emission-CT (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET) finden heute gelegentlich Anwendung in der Diagnostik, um zelluläre Prozesse der Meningeome mittels Radionuklide in Erfahrung zu bringen.

1.8 Therapie

1.8.1 Operationsindikation

Wie bereits oben erwähnt, legen Autopsie-Ergebnisse ein häufiges Auftreten von lebenslang asymptomatisch gebliebenen Meningeomen nahe. Durch die Verbesserung der intrakraniellen Bildgebungsmöglichkeiten über die vergangenen Jahrzehnte hat sich die Zahl der bereits zu Lebzeiten entdeckten Meningeome maßgeblich erhöht^{28, 29, 30, 34}. Hieraus resultiert die Frage nach der Notwendigkeit einer Therapie, zumal das Wachstum im Allgemeinen als langsam angesehen wird^{30, 36, 37}.

Anerkannte Therapiemöglichkeiten bestehen in einer Resektion und gegebenenfalls einer adjuvanten Radiatio oder einer Radiochirurgie. Diese stellen den einzigen kurativen Ansatz dar und sind somit das Mittel der Wahl. Eine chirurgische Intervention muss jedoch individuell abgewogen werden und hängt maßgeblich von der jeweiligen Symptomatik, von Tumorlokalisation und -wachstumsverhalten sowie der Operationsfähigkeit des Patienten ab. Dabei dürfen die mit einer Operation assoziierte Morbidität und Mortalität nicht außer Acht gelassen werden. Bislang besteht ein Konsens darüber, dass kleine, zufällig entdeckte Tumore lediglich einer radiologischen Überwachung bedürfen²⁸. Der Zeitpunkt einer Strategieänderung von passiv zu aggressiv ist dagegen Gegenstand derzeitiger Diskussionen. Auswertungen von Verlaufsuntersuchungen über einen Zeitraum von zehn Jahren zeigen bei 35,4% der nicht behandelten Tumore eine Progredienz. Nach 15 Jahren stieg diese Zahl sogar auf 75% an²⁸. Diese neueren Erkenntnisse sprechen für ein frühzeitigeres, chirurgisches Einschreiten, vor allem bei jüngeren Patienten, da dies einen mit weniger Risiken assoziierten operativen Eingriff nahelegt²⁸. Generelle Indikationen für einen chirurgischen Eingriff sind symptomatische Tumore mit hoher Wahrscheinlichkeit auf vollständige Resezierbarkeit, (bei einer subtotalen Resektion gefolgt von einer Restbestrahlung) oder eine auf mehreren Bildern belegte Größenprogredienz asymptomatischer Meningeome in der Verlaufskontrolle².

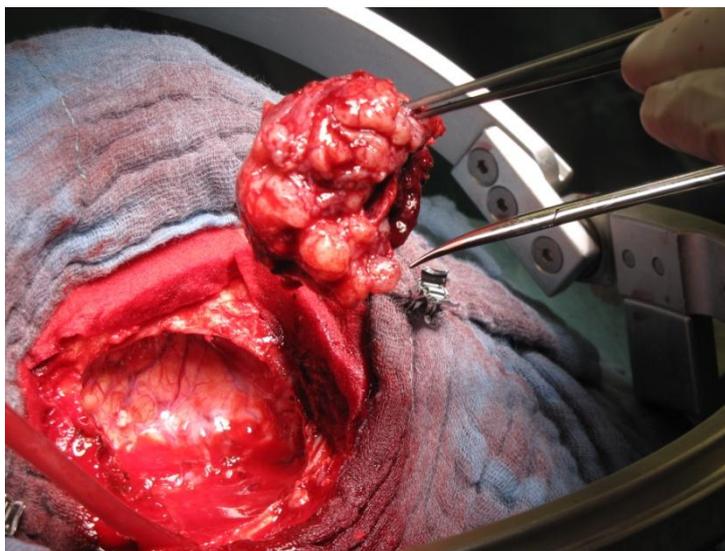
1.8.2 Operationstechnik

Über die vergangen 30 Jahre haben sich die Operationsmöglichkeiten maßgeblich verbessert. Dabei war die Einführung der Mikroskopie in der Neurochirurgie ein wichtiger Meilenstein.

Hinzu kamen neue technische Errungenschaften wie Neuro-Navigationsverfahren, intraoperative Elektrophysiologie, der Einsatz von Indocyaningrün und 5-Aminolävulinsäure als weitere Bildgebungsmöglichkeiten neben der intraoperativen Sonographie - und der Magnetresonanztomographie.

Die Lagerung des Patienten ist je nach Tumorlokalisation individuell. Häufig wird der Kopf des Patienten mit ca. 30° oberhalb des rechten Atriums gelagert. Bei Beteiligung des Sinus sagittalis superior kann eine gesonderte Lagerung erfolgen: Befindet sich der Tumor im anterioren Drittel in halbsitzender Rückenlage, bei Beteiligung des mittleren Drittels in Seitenlage (Tumor-Seite nach unten) mit Drehung des Kopfes um 45° zu der nach oben liegenden Schulter. Im posterioren Drittels wird eine Bauchlage bevorzugt³, ebenso bei Beteiligung des Sinus transversus oder suboccipital gelegenen Tumoren.

**Abb. 3a und b: Intraoperative Aufnahmen:
Entfernung einer links, parieto-frontal gelegenen
Meningeom-verdächtigen Raumforderung mit
intraossärem Wachstum**



Bei erhöhtem Blutungsrisiko und stark vaskularisierten Tumoren mit unter Umständen Kontakt zu angrenzenden Sinus, kann mithilfe präoperativer Embolisation der Blutverlust verringert werden. Dies ist allerdings nur sehr selten erforderlich. Intraoperativ ist eine frühe Unterbindung der Blutversorgung hilfreich, gefolgt von schneller, interner Dekompression. Anschließend wird die Tumorkapsel vom umliegenden Hirngewebe mittels Schneiden und Koagulation vaskulärer und arachnoidal angrenzender Strukturen reseziert, wobei das präparierte Gewebe nach innen in den dekomprierten Bereich ein gefaltet wird, um dabei die Retraktion des umliegenden Hirngewebes zu minimieren. Schlussendlich

wird sofern möglich, der meningeale und ossäre Ansatz entfernt³ (siehe hierzu auch **Tab. 1** in **Kap. 1.9**).

1.8.3 Besonderheiten bei Sinus Beteiligung

An venöse Sinus grenzende oder diese invadierende Tumore wurden von Sindou in seiner Klassifikation beschrieben, welche im **Kap. 2.2.2**, in **Tab. 4** und **Abb. 1** aufgeführt wird. Bei einer solchen Invasion des tumorösen Gewebes in einen Sinus ist eine subtotale Resektion des Tumors mit Erhalt des Sinus infiltrierenden Anteils einer totalen Entfernung vorzuziehen, um das Risiko eines venösen Infarkts, sinusoidalen Okklusion oder einer Ödembildung zu umgehen. Bei Beteiligung des hinteren Sinusanteils ist dies erforderlich, während das vordere Drittel grundsätzlich durchtrennt werden kann. Die erwähnten Komplikationen treten bei radikaler Operation sehr häufig auf. In ihrer Studie berichten Nowak et. al. von hämodynamisch relevanten Komplikationen in neun von 13 Fällen nach einer radikalen, sinusinfiltrierenden Tumorresektion, darunter vier mit venösem Infarkt, drei Fälle mit Hirnödemen und zwei Hypoperfusions-Syndrome⁴⁶. Bei partieller Okklusion können superfizial gelegene Tumoranteile unter Beachtung der Durchlässigkeit des Sinus abpräpariert werden. Bei ausgeprägter Invasion kann unter hohem Risiko eine Sinus Rekonstruktion unter Verwendung von venösen Transplantaten überlegt werden. Hierbei ist jedoch das Infarktrisiko deutlich erhöht und wird daher nicht empfohlen³.

Ein Verbleib des infiltrierenden Gewebes muss angesichts oben beschriebener Komplikationen unter Umständen in Kauf genommen werden. Eine anschließende bildgebende Langzeit-Kontrolle ist in jedem Fall durchzuführen, da durch den Verbleib von Tumorgewebe das Risiko eines Rezidivs signifikant ansteigt⁴⁶.

1.8.4 Bestrahlung

Ein Therapiekonzept mit einer Bestrahlung wird derzeit in den meisten Fällen in Form einer adjuvanten Radiatio durchgeführt. Es besteht bislang keine einheitliche Meinung bezüglich dieses Therapieverfahrens. Eine primäre Bestrahlung wird als weniger effektiv betrachtet, zumal der/die Patient/in damit einem erneuten Risiko der Tumorgenese ausgesetzt wird. Auch spielt eine neo-adjuvante Bestrahlung keine Rolle. Eine Ausnahme besteht dagegen in der Behandlung von Optikusscheiden- und Sinus Cavernosus Meningeomen oder auch bei Patienten, bei denen allgemein ein erhöhtes Operationsrisiko besteht. Mittels externer Bestrahlung können insbesondere bei Optikusscheiden-Meningeomen exzellente Langzeitergebnisse mit Visusverbesserung erzielt werden^{105, 106, 107}.

Im Allgemeinen wird die Effektivität einer primären Radiatio auch in Anbetracht zusammenhängender Nebenwirkungen noch kontrovers diskutiert. Mögliche Nebenwirkungen sind das Auftreten einer Strahlennekrose⁴⁷, einer weiteren malignen Entartung vor allem bei Tumor-Syndromen^{48, 49} und durch die Radiatio hervorgerufene kognitive Einschränkungen vor allem bei älteren Patienten, die mit Verlust der Selbstständigkeit einhergehen können⁵⁰. Hinzu kommen Radiatio-induzierte Alopezie, Zahnverluste, weitere Krampfanfälle, Hirnnervenausfälle, Ödeme und die Entwicklung eines Hydrocephalus².

Obwohl bislang kein einheitliches Therapieverfahren zur primären Radiatio vorliegt, wird sie doch in den meisten Fällen als Alternative zu einer streng kontrollierten Überwachung angeboten¹⁵. Dabei wird derzeit eine Strahlendosis von 50-55 Gy mit jeweils 1,8-2 Gy täglich empfohlen^{51, 52}, wobei auch über die Anzahl der Bestrahlungssitzungen noch kein einheitlicher Konsens besteht¹⁵. Es bedarf hier weiterer Studien, um ein einheitliches, dosen- und modalitätsspezifisches Therapieverfahren zu entwickeln und gleichzeitig die Rate an Nebenwirkungen zu minimieren.

Über eine adjuvante Bestrahlung nach subtotaler Resektion von Grad 2 Tumoren wird ebenfalls diskutiert. Häufiger wird das Konzept einer wiederholten Resektion ohne Bestrahlung verfolgt⁴.

1.8.5 Stereotaktische Radiochirurgie

Mit der stereotaktischen Radiochirurgie hat sich über die vergangenen zwei Jahrzehnte eine weitere Behandlungsmöglichkeit für schwer zugängliche Tumore etabliert. Insbesondere ihre weiterentwickelte Form, das Gamma-Knife-Systems wird bereits in einer Reihe von intrakraniell gelegenen Neoplasien erfolgreich angewandt. Neben den Meningeomen können sowohl Gliome und Metastasen als auch arteriovenöse Malformationen angegangen werden. Hierbei handelt es sich um ein sehr genaues Therapieverfahren mittels hochenergetischer Gammastrahlung.

Wie im Folgenden weiter ausgeführt, stellt die komplette operative Resektion d.h. mit Entfernung der angrenzenden Dura und des Knochengewebe (Simpson Grad 1) das angestrebte Therapieziel dar, doch ist dies vor allem bei schwer zugänglichen Tumoren nicht immer möglich. Einige Studien schildern bei Schädelbasistumoren ein mit der Mikrochirurgie assoziiertes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von 67%^{59, 60, 61, 62}. Ursprünglich wurde die stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung eben solcher, an der Schädelbasis lokalisierter und damit schwer zugänglicher Tumore entwickelt. Heute reicht ihr Einsatzgebiet darüber

hinaus. Sie bietet somit die Möglichkeit, auch diesen Patienten eine adäquate Therapie mit kurativem Ansatz anzubieten, zumal hier die Nebenwirkungen im Gegensatz zur alleinigen Bestrahlung stärker eingegrenzt werden können. Die Nebenwirkungen der Radiochirurgie werden im Allgemeinen als gering angesehen^{63, 64}. Langzeitnebenwirkungen über zehn Jahre wurden von Kondziolka et. al. bei allen Meningeomen, welche radiochirurgisch behandelt wurden, mit 7,7% angegeben¹⁰⁸. Diese beinhalten, wie auch bei konventioneller Bestrahlung Einschränkungen in Form von, Dysfunktionen von Hirnnerven, die Ausbildung eines Hydrocephalus, vaskuläre Okklusionen und Ödeme¹². Es gestaltet sich jedoch auch in diesem Zusammenhang als schwierig, Kausalitäten der stattgefundenen Therapie oder den etwaigen progressionsbedingten Beschwerden zu zuschreiben¹². Auch unterliegen die Studienergebnisse einer großen Spannweite aufgrund heterogener Eigenschaften der untersuchten Patientenkollektive¹².

Die stereotaktische Radiochirurgie wird vor allem bei kleinen Raumforderungen < 3cm im Durchmesser bzw. mit einem Volumen von 10cm³ angewandt⁶⁵. Klare Begrenzungen und ein ausreichender Abstand zu funktionell wichtigen cerebralen Strukturen müssen bestehen bleiben.

Eine stereotaktische Radiotherapie kann primär oder auch adjuvant erfolgen¹². Durch die Radiochirurgie können Ergebnisse ähnlich einer Simpson 1, also einer vollständigen Entfernung erzielt werden. Bei subtotaler Resektion mit anschließender Behandlung zeigt sie sich gegenüber einer ausschließlich chirurgischen Totalresektion überlegen in Bezug auf das progressionsfreie Intervall¹². Es bedarf hierbei jedoch noch weiterer Langzeitstudien. Der Tumorgrad ist auch hier entscheidend bezüglich des Therapieerfolges. Grad 1 Tumoren zeigen nach rein radiochirurgischer Behandlung in 91% der Fälle eine Rezidivfreiheit über einen Verlauf von 10 Jahren¹⁰⁸. Unter Anwendung von Kombinationstherapien bei Patienten mit den Tumor Graden 2 und 3, die sich einer mikrochirurgischen Resektion und einer anschließenden Radiochirurgie unterzogen hatten, lagen die Kontrollraten mit einem mittleren Zeitraum von fünf Jahren bei 81% (bei Grad 2) und 60% (bei Grad 3)⁶⁶.

Bei multimorbiden Patienten mit erhöhten Operationsrisiken, bei welchen sich postoperativ kleinere Residuen gezeigt haben, bietet die Radiotherapie anstelle einer reinen Überwachung den Vorteil einer kurativen Möglichkeit, zumal diese Residuen häufig ein Wachstumsverhalten zeigen¹². Wie oben erwähnt, sind wiederholte Operationen an schwerzugänglichen Lokalisation mit Risiken assoziiert, zu diesen zählen Meningeome mit Sinusassoziation und Patienten mit Tumorsyndromen, bei denen häufigere Eingriffe

wahrscheinlicher sind. In eben diesen Fällen kann primär radiochirurgisch oder eine subtotale Resektion mit anschließender adjuvanter Radiochirurgie erprobt werden ¹².

Uneinigkeit besteht bislang bezüglich der eingesetzten Strahlendosis. Einige Studien verzeichnen Erfolge bei der Behandlung von Grad 1 Tumoren mit 12-16 Gy ⁴. Bei höhergradigen Formen existiert bislang kein Konsens.

1.8.6 Chemotherapie und Targeted Therapy

Ein pharmakologischer Therapieansatz bei höhergradigen Tumoren befindet sich derzeit noch in den Kinderschuhen. Der Ribonukleotid-Reduktase-Inhibitor Hydroxyurea wirkt in den meisten Fällen immerhin in Form einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs ⁵³. Andere Studien bescheinigen dem Chemotherapeutikum dagegen keinen Erfolg ⁵⁴. Desweiteren wurden bislang einige Therapieversuche mit dem gegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichteten monoklonalen Antikörper Bevacizumab unternommen. Diese schreiben dem Antiangiogenetikum Erfolge durch Rezidivminderung zu ^{55, 56, 57}. Zusätzlich konnte das Pharmakon alternativ zu Kortikosteroiden bei der Behandlung von Hirnödemen erprobt werden, um damit die systemischen Nebenwirkungen der Steroide zu umgehen ^{55, 56, 57}. Bei NF2- Patienten konnte durch das Immunglobulin initial eine Abnahme der Tumorgöße erreicht werden. Dieser Zustand war jedoch nicht von Dauer und sollte daher durch weitere Maßnahmen ergänzt werden ⁵⁶. Experimente mit weiteren Substanzen waren bislang noch nicht von Erfolg gekrönt ⁵⁸. Die bereits oben erwähnten, in bis zu 70% der Fälle positiven Somatostatin-Rezeptoren bergen ein neues Interessensfeld für zielgenaue Therapieansätze, zumal diese bereits mittels PET als auch SPECT dargestellt werden können.

1.9 Outcome

Das Outcome eines Meningeom-Patienten nach dem operativen Eingriff hängt maßgeblich von dem jeweiligen Tumor- als auch dem Resektionsgrad (Simpson-Grading) ab (siehe **Tab. 1**). Simpson-Grad 1 Tumoren haben im Allgemeinen eine sehr gute Prognose mit einer 5-Jahres- Überlebensrate von über 80% ⁷¹. Nach einmaliger, vollständiger Resektion ist damit die Behandlung in den meisten Fällen abgeschlossen. Atypische Tumore neigen dagegen häufiger zu Rezidiven. Nach fünf Jahren lässt sich bei 50% der Patienten eine Progression feststellen ⁷⁴. Rückfälle nach einer Operation bei den drei Tumorgaden werden nach zehn Jahren mit 7%, bei Grad 1, 40% bei Grad 2 und 80% bei Grad 3 angegeben. Das mittlere Überleben liegt bei >10 Jahren (bei Grad 1), 11,5 Jahren (bei Grad 2) und 2,7 Jahren (bei Grad 3) ^{76, 77}. In Anbetracht dieser Zahlen sind wiederholte Eingriffe somit nicht selten erforderlich. Diese sind wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

Nach der Resektion eines Grad 3 Tumors scheint es auch eine Rolle zu spielen, ob es sich hierbei um einen de novo Grad 3 Tumor handelt oder um einen, sich aus niedriggradigeren heraus entwickelten. Letztere zeigen laut einer Studie von Moliterno et al. aus dem Jahr 2014 ein um 0,6 Jahre kürzeres Überleben¹⁵. In dieser Arbeit wird außerdem erwähnt, die Entwicklung von neu aufgetretenen Grad 3 Tumoren sei im Gegensatz zu progressiven Formen von Geschlecht und Tumorlokalisation eines Grad 3 Tumors abhängig, zuungunsten des männlichen Geschlechts und der Schädelbasis¹⁵. Nicht beeinflusst werde sie jedoch vom Alter des Patienten. Primär sich als maligne entwickelnde Formen neigen außerdem eher zur Bildung von Filiae¹⁵.

Nach wie vor gilt die totale Tumorsektion als entscheidender Faktor des klinischen Outcomes und der Rezidivbekämpfung. Die Bedeutung der totalen Tumorentfernung zur Rezidivbekämpfung beschreiben die Ergebnisse von Simpson. Er entwickelte im Jahr 1957 den Simpson Grading Score, der bis heute angewandt wird.

Tab. 1: Resektionsgrade nach Simpson aus einer Studie mit 265⁸³

Grad	Definition	Rekurrenz (%)
1	Totale Resektion von Tumor, angrenzendem Gewebe und atypischem Knochen	9
2	Totale Resektion des Tumors, Koagulation der angrenzenden Dura	19
3	Totale Resektion des Tumors mit/ohne Resektion oder Koagulation der angrenzenden Dura oder extraduraler Exzision	29
4	Partielle Tumorsektion	44
5	Einfache Dekompressio (Biopsie)	-

Die starke Aussagekraft der Klassifikation nach Simpson wurde vielfach in der Literatur bestätigt. Ein neueres Beispiel hierfür ist die Studie von Heald et. al. aus dem Jahr 2014⁸⁴.

Abschließend sei noch erwähnt, dass auch ein cerebral oder ossär infiltrierendes Wachstumsverhalten, wie dies bei höher gradigen Tumoren häufig der Fall ist, mit einer insgesamt schlechteren Prognose korreliert⁸⁵.

Das Outcome der Patienten hängt natürlich nicht nur von dem Rezidiv-freien Gesamtüberleben, sondern auch der Lebensqualität der Patienten nach dem operativen Eingriff ab. Mögliche, durch die jeweiligen Raumforderungen hervorgerufene defizitäre Symptome sollen durch den Eingriff möglichst eliminiert oder zumindest gebessert werden. Der Medical Research Council- Neurological Performance Score bietet die Möglichkeit diese Symptome zu quantifizieren (siehe **Tab. 2** in **Kap. 2.2.1**). Außerdem beschreibt der Karnofsky Performance Status Scale (**Tab. 3** in **Kap. 2.2.1**) den physischen Zustand bei Krebspatienten. Er quantifiziert die Möglichkeit zur Bewältigung von Tätigkeiten des Alltags.

1.10 Zielsetzung dieser Arbeit

Wie oben ausgeführt, leistet der neurochirurgische Eingriff einen wichtigen Beitrag zum Behandlungserfolg und der langfristigen Kuration des Patienten. Rezidivfreiheit ist dabei ein vorrangiges Ziel, das, wie vielfach belegt, in erster Linie durch eine vollständige Resektion erreicht werden kann. Dieser Ansatz wird jedoch in Anbetracht neuer Kenntnisse und weiterer Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt, da sich durch die aggressive Resektion langfristige Komplikationen ergeben können.

Diese Arbeit untersucht unter Berücksichtigung präoperativer klinischer und radiologischer Charakteristika, dem Wachstumsparameters MIB- 1 und dem Grad der Tumorresektion das Outcome eines solchen Patientenkollektivs. Dieses wurde nicht nur durch Rezidivfreiheit sondern auch anhand des neurologischen und allgemein klinischen Status beschrieben.

Angesichts der Heterogenität in ihrer Lokalisation beschränkt sich diese Arbeit auf die Betrachtung mittellinien- und sinusnah lokalisierter Raumforderungen. Dabei nehmen parasagittal und falxial lokalisierte Tumore den größten Anteil in dieser Beachtung ein. Diese Gewächse zeigen häufig ein irreguläres Wachstumsverhalten als auch die Invasion eines venösen Sinus, wodurch sich die operative Resektion damit häufig als schwierig erweist. In einigen Fällen kann eine vollständige Entfernung nicht erzielt werden. Es soll untersucht werden, ob sich ein Nutzen des aggressiven Ansatzes mit kompletter Resektion gegenüber einer subtotalen Entfernung ergibt. Die Kohorte soll auf mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs untersucht werden. Des Weiteren ist das klinisch Outcome der Patienten nach dem Eingriff von Interesse. Die Entwicklung der mit dem Tumor in Zusammenhang vermuteten Defizite und Einschränkungen der Patienten sollen quantifiziert und analysiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 141 Fälle von neurochirurgisch versorgten und histologisch gesicherten Meningeom-Patienten in die Studie eingeschlossen und retrospektiv untersucht. Diese entstammen einer Datenbank mit insgesamt 829 Patienten, welche sich in dem Zeitraum von Dezember 2000 bis einschließlich November 2012 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Regensburg aufgrund eines Meningeoms in stationärer Behandlung befanden.

Bei der Auswahl wurden ausschließlich Meningeom-Fälle eingeschlossen, die sich durch ihre besondere Lokalisation in unmittelbarer Nähe zu einem venösen Sinus auszeichneten oder sich als mittelliniennah bezeichnen ließen (Die Grenze des Tumors lag dabei maximal 2cm von dem nächstliegenden Sinus entfernt). Der Großteil der Raumforderungen der ausgewählten Patienten befand sich parasagittal, also in unmittelbarer Nähe des Sinus sagittalis superior. Der weitaus kleinere Anteil der untersuchten benignen Raumforderungen war dabei nahe eines der anderen Sinus lokalisiert (siehe auch [Kap. 2.2.1](#)) oder wurde mittelliniennah als rein „tentoriell“, also vom Tentorium ausgehend, klassifiziert. Alle Meningeom-Patienten des Klinikums waren von Dezember 2000 bis November 2012 in einer Datenbank des neurochirurgischen Instituts gesammelt worden. Alle Patienten dieser Datenbank wurden auf Einschlusskriterien untersucht. Ein zentrales Kriterium war hierbei die Lokalisation des Tumors. Die Datenbank enthielt bereits grobe Angaben hierzu. Die genaue Lokalisation der jeweiligen Raumforderung wurde anhand von Ambulanz- und Entlassbriefen, als auch anhand von Operationsberichten aus dem Datenverarbeitungssystem des Klinikums SAP[®] (SAP[®] Healthcare, Walldorf, Deutschland) sowie mittels Bildgebung erfasst. Für letztere wurden kernspintomographische Aufnahmen der Raumforderungen anhand der Röntgen-Betrachter-Software Syngo[®] (Siemens[®] Healthcare, Erlangen, Deutschland) und deren Werkzeugen vermessen. Entsprach die Lokalisation den anschließend aufgeführten Kriterien, wurde der/die Patientin/in in die Kohorte aufgenommen. Desweiteren bestand als Einschlusskriterium eine Nachsorge-Dauer von mindestens einem halben Jahr.

Der Großteil der Patienten stammt aus dem Einzugsgebiet der Klinik aus der Region Regensburg, Oberpfalz, Bayern.

2.2 Untersuchte Variablen

Angaben zu folgende Variablen wurden in dieser Studie erhoben:

Präoperative Aspekte: Zu den präoperativen Variablen zählten Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung (Seite und angrenzender bzw. infiltrierter Sinus), Größe und Volumen des Tumors, präoperativer Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS), funktionelle Einschränkung durch ein neurologisches Defizit, hirnorganische Psychosyndrome, präoperativer Karnofsky Performance Scale (KPS), Krampfanfälle, initiale Symptome und weitere intrakranielle Raumforderungen.

Intraoperative Aspekte: Intraoperative Aspekte beinhalteten eine Knocheninfiltration, die Implantation einer Schädeldachplastik, Simpson- und Sindou-Grad, ein verbliebener Tumorrest und dessen Größe.

Postoperative Aspekte und Nachsorge: Hierzu zählten ein postoperativ aufgetretenes hirnorganisches Psychosyndrom, MRC-NPS, KPS und funktionelle Einschränkungen durch neurologische Defizite jeweils postoperativ und im Follow-up, außerdem postoperativ aufgetretene Krampfanfälle, sonstige postoperativ oder im Follow-up aufgetretene Beschwerden, Rezidive und ihre Lokalisation, der MIB-1 Labeling Index, der WHO-Grad des Primarius und gegebenenfalls des Rezidivs, Zeitintervalle bis zu einer Größenprogredienz, die Größe von Restbeständen und Rezidiven nach einem und nach zwei Jahren, die Follow-up Dauer sowie die weitere Behandlung im Falle von Rezidiven (eine Bestrahlung oder weitere Operationen).

2.2.1 Präoperative Aspekte

Untersucht wurde jeder Fall zum einen auf präoperative Gesichtspunkte. Dabei wurde der neurologische Status des Patienten mit Hilfe des Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS) (siehe **Tab. 2**) als auch durch allgemeine Angaben zu neu aufgetretenen Einschränkungen durch fokale neurologische Defizite und auch sonstige Beschwerden erhoben. Als neurologisches Defizit wurden sämtliche Symptome gewertet, die als „neu aufgetreten“ dokumentiert worden waren. Diese hatten den Patienten dazu veranlasst, einen Arzt aufzusuchen. Eine Liste der angegebenen Symptome zeigt **Tab. 5** in **Kap. 3.2**.

Tab. 2: Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS)

1	Kein neurologisches Defizit
2	Neurologische Defizite, doch funktionelle Eignung, die Extremitäten für Tätigkeiten zu benutzen
3	Moderate funktionelle Einschränkung durch ein neurologisches Defizit wie schwerfälliges Benutzen der Extremitäten, moderate Dysphasie, moderate Parese und visuelle Störungen wie Gesichtsfeldeinschränkungen
4	Ausgeprägte funktionelle Einschränkung durch ein neurologisches Defizit
5	Funktionsunfähigkeit – bewusstes Antworten nicht möglich

Krampfanfälle wurden als „(komplex) fokal“ und „(sekundär) generalisiert“ erfasst. Desweiteren wurden Angaben zu Symptomen eines hirnorganischen Psychosyndroms erhoben. Dazu zählten psychosoziale Störungen folgender Art: Wesensveränderungen, kognitive Einschränkungen und Eintrübungen.

Der Karnofsky Performance Status (siehe **Tab. 3**), welcher vielfach bei Patienten mit malignen Krebserkrankungen Verwendung findet, wurde auch hier angewandt, um Selbstversorgung und Aktivitäten des Patienten prä- und postoperativ miteinander vergleichen zu können.

Bezüglich des Tumors wurden mithilfe des Syngo® Imaging Programms kernspintomographische Aufnahmen der Raumforderung unmittelbar präoperativ in ihren kranio-kaudalen (a), medio-lateralen (b) und anterior-posterioren (c) Umfängen vermessen und das Volumen berechnet. Dabei wurde aufgrund der häufig gleichmäßigen Struktur verallgemeinert von einer Ellipsen-förmigen Form der Menigeome ausgegangen und nach folgender Formel berechnet: $V = \frac{4}{3}\pi \times abc$. Mit Hilfe der Bildgebung konnten bereits Hinweise auf Knocheninfiltration oder einer Infiltration des Sinus gewonnen werden. Entscheidend hierfür waren jedoch die anschließenden Operationsberichte.

Neben dem Alter zum Diagnosezeitpunkt wurde die Lokalisation des Tumors nach Hirnhälfte und entsprechender Sinusnähe schematisch kategorisiert. Bei Sinus sagittalis superior-Nähe wurde außerdem zwischen prä- und postzentral unterschieden. Die Einteilung ergab sich wie folgt:

1. Sinus sagittalis superior (SSS) präzentral
2. SSS postzentral
3. Sinus transversus
4. Sinus sigmoideus
5. tentoriell
6. Sinus confluens
7. S sagittalis inferior/ Sinus rectus

Wie oben beschrieben, lagen alle Raumforderungen maximal zwei Zentimeter von einem Sinus entfernt.

Tab. 3: Karnofsky Performance Status

Grad	Leistung
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

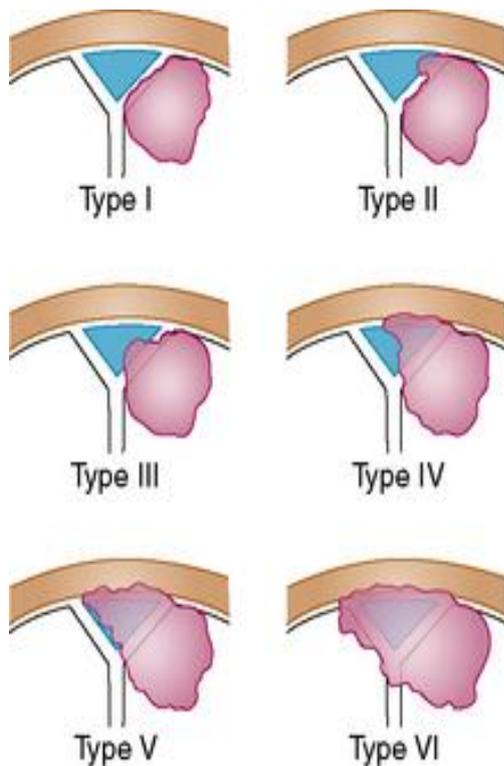
2.2.2 Intraoperative Aspekte

Aus den entsprechenden Operationsberichten wurden Angaben bezüglich einer Knocheninfiltration und einer möglicherweise erforderlichen Schädeldachplastik erhoben. Sinusinfiltrationen wurden nach Sindou⁹⁰ (siehe **Tab. 4** und **Abb. 1**) und der Resektionsgrad nach Simpson⁸³ (**Tab. 1**, in **Kap. 1.9**) eingeteilt.

Tab. 4: Klassifikation nach Sindou ⁹⁰

Grad	Charakteristika
1	Verbindung des Meningeoms zur äußeren Sinuswand
2	Invasion des lateralen Rezessus
3	Invasion der ipsilateralen Begrenzung
4	Invasion der ipsilateralen Begrenzung als auch des Sinus-Dachs
5	Vollständige Okklusion des Sinus, jedoch kontralaterale Begrenzung tumorfrei
6	Vollständige Tumordinvasion des Sinus, alle Begrenzungen betroffen

Abb. 4: Sindou Klassifikation



Simpson stellte im Jahr 1957 seine Einteilung einer makroskopischen Tumorresektion mit korrelierender Rezidivwahrscheinlichkeit vor ⁸⁷. Diese Klassifikation findet bis heute Verwendung und wurde auch in dieser Arbeit zur Datenanalyse gebraucht. Simpsons Einteilung wurde bereits in [Kap. 1.9](#) behandelt.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde die Tumorresektion unter Erhalt der angrenzenden venösen Sinus durchgeführt. Bei Infiltration der Sinuswand wurden angrenzende Duraschichten minimal invasiv disseziert. Kam es zur Blutung, so wurde die Sinuswand mittels TachoSil sealant matrix[®] (Takeda[®], Deutschland) und bei Bedarf mit Fibrinkleber rekonstruiert.

Bei ausgedehnterer Infiltration wurde auf eine vollständige Entfernung tumorösen Gewebes aus dem Sinus verzichtet. Vollständig okkludierte Sinus wurden teilweise entfernt, dies war nur in sehr wenigen Fällen nötig. Von Rekonstruktionsverfahren wurde abgesehen.

Lag zum Zeitpunkt der Operation eine weitere Meningeom verdächtige Raumforderung vor und wurde diese mit entfernt, so wurde auch dies dokumentiert.

2.2.3 Postoperative Aspekte und Nachsorge

Ebenso wie präoperativ wurde auch der postoperative neurologische Status des Patienten gleichermaßen anhand des MRC-NPS erhoben unter Beachtung neu aufgetretener Defizite als auch deren etwaige Verbesserungen oder Verschlechterungen. Der KPS wurde erneut erhoben ebenso wie postoperative Krampfanfälle und Symptome eines hirnrorganischen Psychosyndroms (HOPS). Besondere Beachtung fand die Frage, ob der Tumor vollständig entfernt werden konnte oder ob nicht resektable Anteile intrakraniell verbleiben mussten (siehe **Tab. 1**). War dies der Fall, so wurde der von radiologischer Seite dokumentierte, maximale Durchmesser des verbliebenen Rests bei der ersten postoperativen Bildgebung mit aufgenommen, um eine Größenprogredienz in den Verlaufskontrollen erfassen zu können. Sofern durch die postoperative radiologische Kontrolle nicht anders angegeben, wurden die Angaben des Operateurs über Vollständigkeit der Resektion übernommen und in den jeweiligen Simpson-Graden angegeben.

Die histologischen Ergebnisse des Resektats wurden nach der international anerkannten Einteilungen der WHO in revidierter Form von 2007¹²⁰ nach den drei Graden klassifiziert.

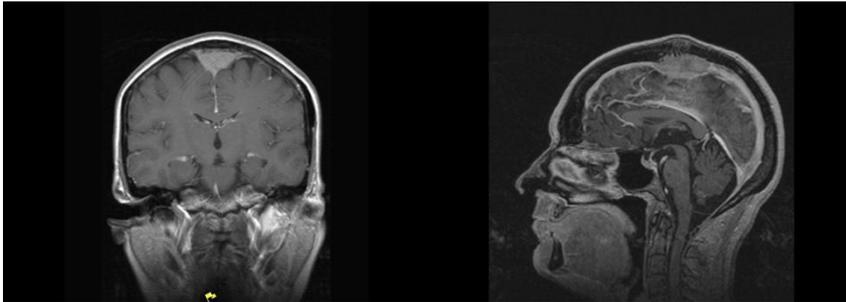
Bei der histologischen Einteilung werden auch Ki-67- und der MIB-1 Labeling Index als Proliferationsmarker berücksichtigt⁸⁶. Hierfür war von Seiten des pathologischen Instituts der Prozentsatz von 1000 durch den Antikörper markierten Tumorzell-Nuclei in mindestens vier High Power Fields bei 400-facher Vergrößerung der meist gefärbten Tumorareale ermittelt worden. Der MIB-1 Labeling Index wurde, sofern im histologischen Bericht des pathologischen Instituts der Klinik angegeben, mit in die Datenbank aufgenommen.

Die unmittelbar postoperativ bis zum Zeitpunkt der Entlassung aufgetretenen Beschwerden wurden in einer weiteren Kategorie von den sich im Anschluss daran ambulant manifestierten Beschwerden bis zur ersten Kontrolluntersuchung abgegrenzt.

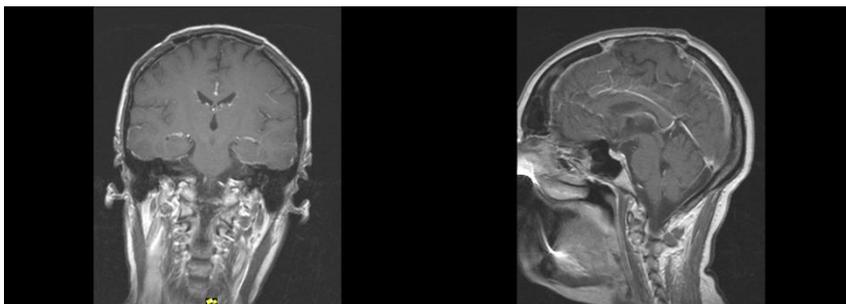
Schließlich wurden die Ergebnisse der Nachkontrollen untersucht. Der Zeitraum des Follow-ups, also dem Intervall zwischen Entlassung und der jüngsten Nachsorge-Untersuchung lag dabei zwischen 0,5 und 13 Jahren. Die Größe von Tumorresten sowie Rezidiven, als auch die Größenprogredienz von Zweitmenigeomen wurde sofern die Daten vorhanden waren, gesondert nach einem und nach zwei Jahren kontrolliert und erfasst. Als Rezidiv wurde eine Tumor-Wiederkehr nach totaler Resektion oder eine Progredienz belassener Tumoranteile bezeichnet

Abb 5: T-1 gewichtete MRT Bilder mit Kontrastmittel eines Patienten mit einem WHO-Grad 1 Tumor, der den Sinus sagittalis superior infiltriert. **a)** Präoperative Darstellung, **b)** postoperative Darstellung nach Resektion des Tumors mit Exzision des okkludierten Sinusanteils. Der infiltrierte Knochen wurde entfernt und mit Polymethylmethacrylat (PMMA) rekonstruiert. **c)** Follow-up nach neun Jahren mit Darstellung eines Rezidivs am posterioren Pol des ursprünglichen Tumors

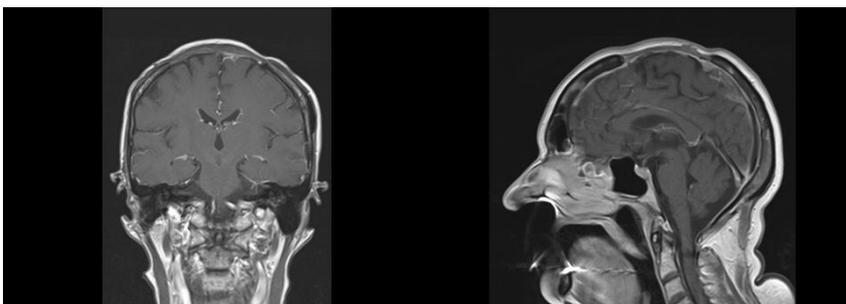
a)



b)



c)



Im Falle weiterer neurochirurgischer Eingriffe wurden die Anzahl der weiter erforderlichen Operationen, histologische Befunde nach WHO-Grad sowie nötige strahlentherapeutische Weiterbehandlungen anhand von weiteren Arztbriefen erfasst.

Im Follow-up wurden wiederum der MRC-NPS, Verbesserungen/Verschlechterungen von bekannten bzw. von neuen fokalen neurologischen Defiziten sowie weitere möglicherweise

aufgrund des operativen Eingriffs aufgetretene Beschwerden dokumentiert. Angaben zum Karnofsky Performance Status, zu hirnorganischen Psychosyndromen und Krampfanfällen wurden ebenfalls erhoben.

Dokumentiert wurde bei Rezidiven bzw. bei Progression eines Rests das zeitliche Intervall zwischen Operation und deren Auftreten. Das Datum wurde mit dem jeweiligen Tag des Scans festgelegt.

2.3 Datenerhebung und -verarbeitung

Sämtliche Informationen wurden durch die neurochirurgische und radiologische Klinik als auch dem pathologischen Institut der Universitätsklinik Regensburg zur Verfügung gestellt und aus dem SAP[®] Programm (SAP[®] Healthcare Walldorf, Deutschland) und dem Akten-Archiv entnommen. Läsionslokalisierung und -größe wurden bei vorhandenen CT- und MRT-Bildern mit Hilfe der Software Syngo[®] (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) ausgewertet. 16 Patienten wurden außerdem auch telefonisch kontaktiert, um fehlende Daten bezüglich des postoperativen Befindens und der Nachsorge zu erhalten. Bei drei dieser telefonisch befragten Patienten wurden die Angaben fremdanamnestisch über Familienangehörige oder den Hausarzt erhoben. Hierbei wurde erfragt, ob weitere Kontrolluntersuchungen in anderen klinischen Einrichtungen vorgenommen worden waren und ob dabei Rezidive oder größenprogrediente Restbestände aufgetreten waren. Außerdem waren eventuelle neurologische Defizite, welche die Patienten zuvor angegeben hatten, von Interesse. Es wurde erfragt, ob diese rückläufig oder gleichbleibend waren bzw. ob sich diese verschlechtert hätten. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand des KPS eingeschätzt. Fehlende Werte wurden als k. A. (keine Angaben) vermerkt.

Die Daten wurden mit Hilfe von von Microsoft[®] Excel und SPSS[®] Statistics für Windows[®] 2010 analysiert.

Die univariate Analyse der Risikofaktoren für Rezidivraten wurden mittels Chi-Quadrat-Test und dem Exakter Test nach Fisher erhoben. Das multivariate Testen von Faktoren, die signifikant mit dem Rezidiv auf der Grundlage einer univariaten Analyse assoziiert waren, wurde mittels einer logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde für den Vergleich von zwei Gruppen und die Varianzanalyse (ANOVA) bezüglich Rängen zum Vergleich verschiedener Gruppen mittels Dunns Methode angewandt (Stata Version 14.2, StataCorp, College Station, Texas, USA).

Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ wurden als signifikant definiert. Die in dieser Studie präsentierten Diagramme wurden mit Excel[®] angefertigt. Textverarbeitung, Layout und Tabellengestaltung erfolgten mit Microsoft Word[®] für Windows[®] 2010. Zur Literaturkategorisierung und als Zitationshilfe wurde das Programm Citavi[®] 5 verwendet.

2.4 Ethik

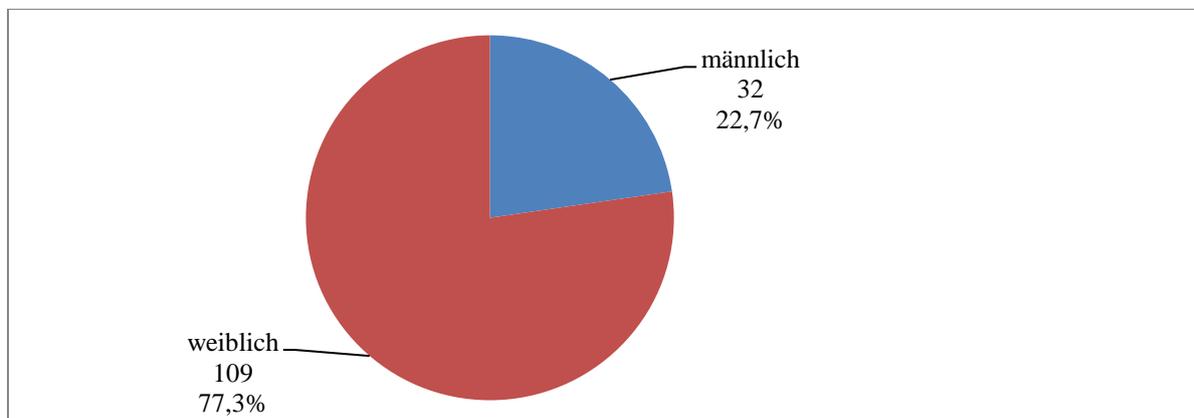
Diese retrospektive Studie wurde von der lokalen Ethik Kommission des Universitätsklinikums Regensburg mit der Fall Nummer: 14-101-0323 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung demographischer Daten

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten entstammen einem Screening, 829 Patienten umfassend, welche sich aufgrund eines Meningeoms im Zeitraum zwischen Januar 2000 bis November 2012 in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Regensburg in Behandlung befunden hatten. Die Ergebnisse der Nachsorge-Untersuchungen (Follow-up) wurden bis Dezember 2014 erfasst. Eine Darstellung der Aufnahmekriterien zu dieser Arbeit wurde bereits im **Kap. 2.1** aufgeführt. Die Studie umfasst insgesamt 141 Patienten im Alter zwischen 24 und 89 Jahren. Zum Zeitpunkt der Operation lag das durchschnittliche Alter bei 57,7 Jahren. Mit einem Verhältnis von 77,3% (n = 109) zu 22,7% (n = 32) unterzogen sich mehrheitlich Frauen dem operativen Eingriff (**Diag. 2**). Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten lag mit 56,8 Jahren etwas niedriger als das der männlichen mit 60,9 Jahren. Die Verteilung der Meningeome auf die beiden Hirn-Hemisphären war nahezu ausgeglichen. 65 (46,1%) waren auf der linken, 60 (42,6%) auf der rechten Seite zu finden. 16 Meningeome (11,3%) präsentierten sich bilateral, es befanden sich hierbei also Meningeom-Anteile auf beiden Hemisphären.

Diag. 2: Geschlechterverteilung dieser Studie



3.2 Ergebnisse präoperativer Variablen

Die von den Patienten primär als Beschwerden angegebenen Initialsymptome, aufgrund derer eine ärztliche Abklärung erfolgt war, wurden zusammengetragen und mit absteigender Häufigkeit in **Tab. 5** aufgelistet. Hierbei waren auch Mehrfachantworten möglich. Bei acht Patienten (5,7%) waren keine Symptome angegeben worden; das Meningeom war hier ein reiner Zufallsbefund. Im Allgemeinen handelte es sich bei den präoperativen Symptomen in

67 Fällen (47,5%) um eine Einschränkung durch ein neu aufgetretenes neurologisches Defizit. Unabhängig davon, traten bei 23 Patienten (16,3%) Beschwerden in Form eines hirnrorganischen Psychosyndroms (HOPS) auf. Die Symptom-Gruppen sind in der Tabelle farblich hervorgehoben und weiteren Beschwerden gegenüber gestellt. Unter „weitere Beschwerden“ werden Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit, Myoklonien und Tremores zusammengefasst. Die 67 Patienten mit Anzeichen eines erhöhten Hirndrucks und fokal neurologischen Defiziten hatten dabei vor allem motorische Ausfälle (n = 29; 20,6%), visuelle Störungen (n = 12; 8,5%) und Hypästhesien (n = 10; 7,1%).

Tab. 5: Initialsymptome

Farblgende: *neurologische Defizite*, *Symptome eines HOPS*, *weitere Beschwerden*

Symptom	Anzahl (n)	Anteil (%)
Kopfschmerz	61	42,1
Krampfanfall	35	24,8
Schwindel	31	21,8
Paresen	29	20,4
Kognitive Einschränkungen	16	11,2
Übelkeit/Erbrechen	12	8,4
Sehstörungen	12	8,4
Ataxie/Gangunsicherheit	12	8,4
Parästhesien	10	7,1
Wesensveränderungen	10	7,1
Hypästhesien	10	7,1
Aphasien	9	6,3
Müdigkeit	5	3,5
Eintrübung/AZ-Verschlechterung	4	2,8
Inkontinenz	3	2,1
Auditive Einschränkungen	2	1,4
Myoklonien	2	1,4
Dysosmien/geusien	2	1,4
Tremores	1	0,7
Dysphagien	1	0,7

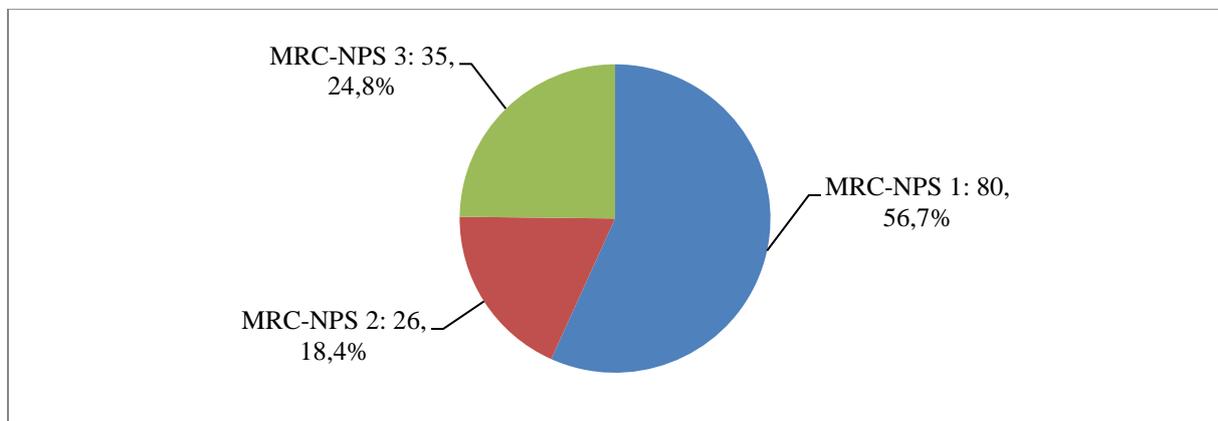
Präoperativ aufgetretene Krampfanfälle, welche als Initialsymptom beschrieben wurden, ließen sich darüber hinaus als „(komplex) fokal“ und „generalisiert“ (einschließlich sekundär

generalisierter Anfälle) klassifizieren. Von den 35 beschriebenen Anfällen traten erstere in zwölf Fällen (34,3%), letztere bei 23 Patienten (65,7%) auf.

In **Kap. 2.2.1** wurde der Medical Research Council - Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS) vorgestellt. Die präoperativen Untersuchungsergebnisse anhand dieses Scores sollen an dieser Stelle aufgeführt werden: MRC-NPS Grad 1 (n= 80, 56,7%), Grad 2 (n= 26, 18,4%) und Grad 3 (n=35, 24,8%), während die Grade 4 und 5 nicht aufgetreten waren (siehe **Diag. 3**).

Diag. 3: Häufigkeiten der MRC-NPS-Grade präoperativ

Darstellung der Häufigkeiten der MRC-NPS-Grade 1-3 zum präoperativen Zeitpunkt. Die Grade 4 und 5 waren nicht vertreten.



Der zur Einordnung der Autonomie eines Tumorpatienten häufig verwendete Karnofsky Performance Status wurde auch hier angewandt, um insbesondere das Outcome der Patienten genauer untersuchen und definieren zu können. Die Vergleiche werden im weiteren Verlauf genauer beschrieben. Präoperativ lag der durchschnittliche Wert aller Patienten bei 81,7 mit einem Minimum und Maximum von 20 und 100 respektive.

Bei einem Patienten hatte aufgrund einer malignen Erkrankung ein früherer intrakranieller Eingriff stattgefunden.

In zehn Fällen bestand außerdem ein Zweitbefund in Form eines weiteren Meningeoms. Diese wurden bei vier Patienten im selben Eingriff mit reseziert, in den übrigen Fällen (vorläufig) belassen.

3.3 Ergebnisse v.a. intraoperativ erhobener Variablen

3.3.1 Lokalisation

Wie bereits erwähnt, wurden ausschließlich solche Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Meningeome sich nahe eines venösen Sinus oder mittelliniennah befanden. Unter Beachtung mehrheitlicher Antwortmöglichkeiten ließen sich mit absteigender Häufigkeit folgende Lokalisationshäufigkeiten beobachten: Sinus sagittalis superior präzentral (= SSS präzentral; n=94; 66,7%), Sinus sagittalis superior postzentral (= SSS postzentral; n= 34; 24,1%), tentoriell (n=19; 13,5%), Sinus transversus (n= 6; 4,2%), Sinus sagittalis inferior/rectus (n=4; 2,8%), Sinus sigmoideus (n=3; 2,1%) und Sinus confluens (n=1; 0,7%).

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen

SSS = *Sinus sagittalis superior*, S. = *Sinus*

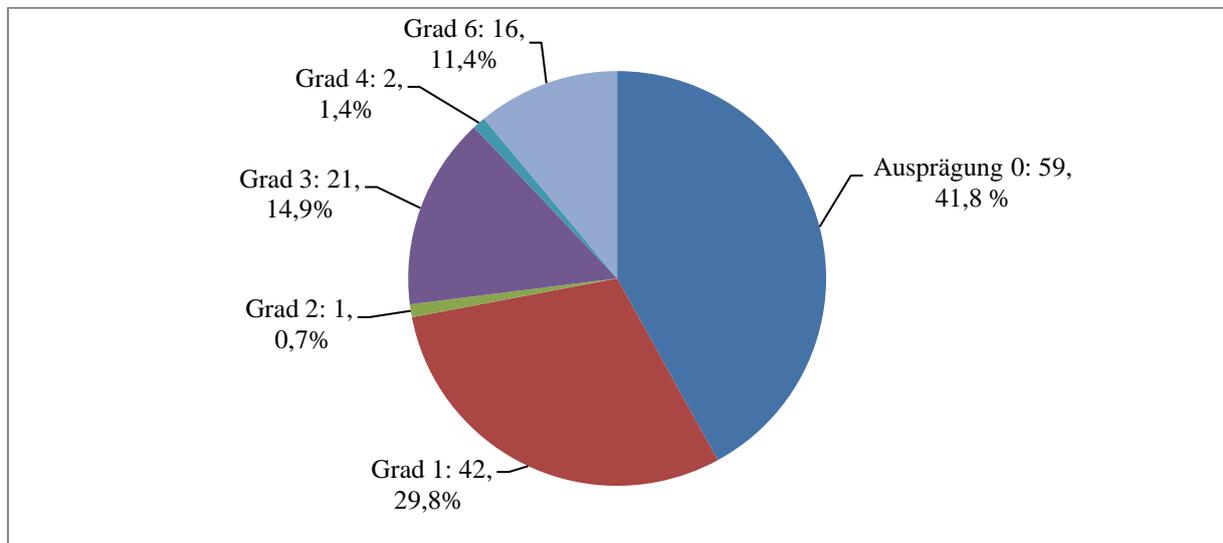
Lokalisation	Anzahl (n)	Anteil (%)
SSS präzentral	94	66,7
SSS postzentral	34	24,1
Tentoriell	19	13,5
S. transverses	6	4,2
S. rectus/inferior	4	2,8
S. sigmoideus	3	2,1
S. confluens	1	0,7

3.3.2 Sindou-Grading

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die jeweilige Sinus-Invasion gelegt und mit Hilfe von Operationsberichten und radiologischen Bildgebungsmöglichkeiten nach Sindou klassifiziert (siehe dazu [Kap. 2.2.2](#)) Der im Sindou-Grading nicht vorkommende Wert „0“ beschreibt hier eine Situation, ohne direkten Kontakt zu Sinus begrenzenden Strukturen, jedoch keinen größeren Abstand als maximal 2 cm. Mit n = 59 (41,8%) war dieser Zustand mehrheitlich zu finden. Der Sindou-Grad 1 fand sich bei 42 Patienten (29,8%), Grad 2 bei einem (0,7%), Grad 3 bei 21 Patienten mit 14,9% und der 4. Grad bei zwei Patienten (1,4%). Während ein Grad 5 nicht beschrieben wurde, lag die Anzahl des sechsten Grades mit 11,4% bei 16 Patienten. Das **Diag. 3** zeigt die Häufigkeitsverteilungen der jeweiligen Sindou-Grade mit der Ergänzung „0“ (ohne Sinus-Attachment).

Diag. 4: Häufigkeiten der einzelnen Sindou-Grade

Ausprägungen der Sindou-Grade. Der Grad 5 war nicht vertreten.



3.3.3 Knocheninfiltration

Neben der Sinus-Invasion wurde außerdem die Infiltration des Meningeoms in den Schädelknochen untersucht und in diesem Zusammenhang die Häufigkeit einer Schädeldachplastik in die Statistik aufgenommen (siehe **Tab. 7**). Bei 32 (22,7%) der Patienten war eine Invasion beobachtet worden und bei 18 (12,8%) eine entsprechende Schädeldachplastik von Nöten gewesen. Dies entspricht mit 56,3% knapp der Hälfte jener mit Knocheninfiltration. Diese Plastiken wurden unmittelbar nach Tumorentnahme eingesetzt. Als Folge von erforderlich gewordenen Wundrevisionen während der Nachsorge mussten vereinzelt weitere Schädeldachplastiken eingesetzt werden. Dieser Eingriff wurde im Verlauf bei fünf Patienten durchgeführt.

Tab. 7: Knocheninfiltration

Knocheninfiltration	Anzahl (n)	Anteil (%)
Ja	32	22,7
Nein	109	77,3

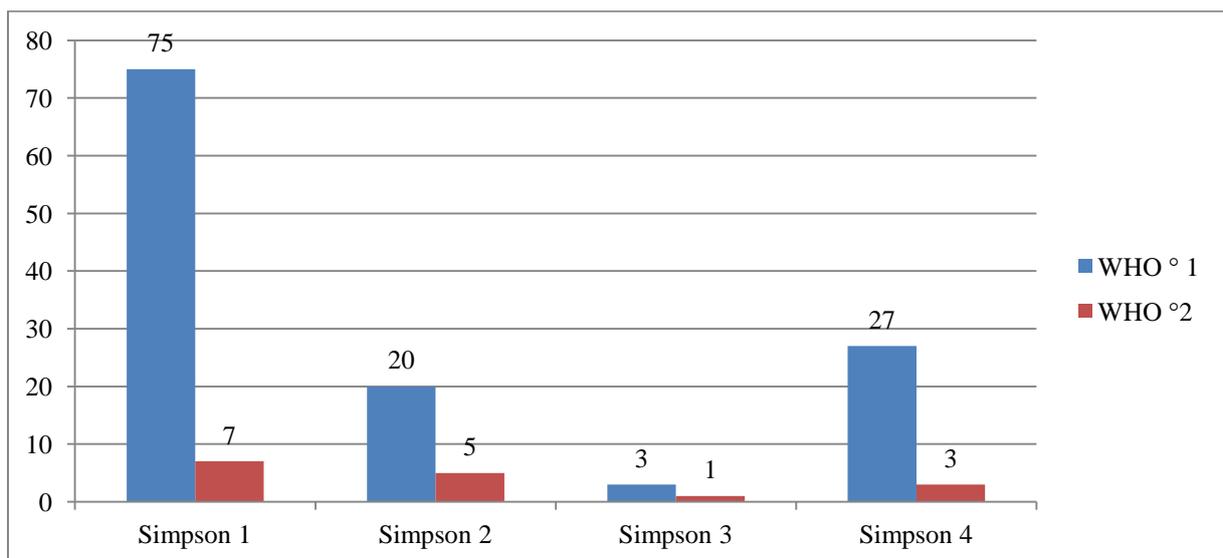
3.3.4 Simpson-Grading

Die Operationsberichte lieferten außerdem Auskunft über den Resektionsgrad. Anhand der jeweiligen Beschreibung wurde jedem Patienten ein entsprechender Simpson-Grad

zugeordnet. Damit ergaben sich folgende Häufigkeiten: 82 Patienten mit dem Resektions-Grad 1 (58,2%, davon 75 mit WHO-Grad 1, sieben mit WHO-Grad 2), 25 Fälle mit dem Simpson-Grad 2 (17,7%, 20 davon mit WHO-Grad 1, fünf mit WHO-Grad 2), 4 mit Grad 3 (2,8%, drei davon mit WHO-Grad 1 und einer mit WHO-Grad 2), und 30 mit einem Grad 4 (21,3%, hiervon 27 mit WHO-Grad 1, drei mit WHO-Grad 2). Ein ausschließlich bioptischer Eingriff (Grad 5) wurde bei keinem der Patienten durchgeführt. Das **Diag. 4** veranschaulicht die jeweiligen Verteilungen unter Berücksichtigung der WHO-Grade. Eine makroskopische Resektion des Tumors in toto (Simpson-Grad 1 und 2) konnte somit bei 107 Patienten (75,9%) erreicht werden, die Simpson-Grade 3 und 4 bei 34 Patienten (24,1%).

Diag. 5: Resektions-Grade nach Simpson und ihre WHO-Grade

Darstellung der Simpson-Resektionsgrade 1-4 unter Berücksichtigung ihrer WHO-Grade (°). Der Simpson-Grad 5 trat nicht auf, ebenso wie der WHO-Grad 3.



War keine vollständige Resektion möglich gewesen und somit entsprechende Restbestände belassen worden, wurde der maximale Durchmesser dieses Rests dokumentiert, um eine mögliche Größenprogredienz in der Nachsorge erfassen zu können. Nicht in jeder von chirurgischer Sicht aus berichteten subtotalen Resektion war der entsprechende Rest in der postoperativen Bildkontrolle erkennbar. Nur in 27 Fällen war ein Rest in der Bildgebung darstellbar, sodass auch deren maximale Ausdehnung vermessen werden konnte. In 114 Fällen (80,9%) war kein Rest erkennbar.

Bei 19 Patienten (13,5%) maß der Restbestand weniger als 1cm, in sieben (5%) Fällen < 2 cm und in einem Fall (0,7%) < 3 cm (**Tab. 8**).

Tab. 8: Größen der Restbestände

Größen der Restbestände	Anzahl (n)	Anteil (%)
kein Rest	114	80,9
Rest < 1,00cm	19	13,5
Rest < 2,00cm	7	5
Rest < 3,00cm	1	0,7

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei 107 Patienten (75,9%) das Ziel einer vollständigen Resektion des Tumors, entsprechend den Simpson-Graden 1 und 2 erreicht wurde. In 34 Fällen (24,1%) musste dagegen ein Rest (Simpson-Grade 3 und 4) belassen werden.

3.3.5 WHO-Grad und Volumen der Tumore

Von besonderem Interesse waren die Häufigkeiten der WHO-Grade der entnommenen Tumore. Die Ergebnisse verhielten sich hier wie folgt: Grad 1 (n=125, 88,7%), Grad 2 (n=16, 11,3%), der Grad 3 war bei den Primären nicht zu finden, bei Rezidiven hingegen schon, worauf im Ergebnisteil unter „Aspekte der Nachsorge“ eingegangen wird.

Im Durchschnitt lag das Volumen der entsprechenden Raumforderung bei 401,0 cm³, wobei sich hierbei eine deutliche Streubreite von minimal 1,9 cm³ bis maximal 13 906,0 cm³ beobachten ließ.

3.3.6 MIB-1-Labeling Index

Angaben zum Proliferationsindex MIB-1 lagen bei 120 Patienten und Patientinnen vor. Die Ergebnisse hierzu können aus den **Tabellen 9a-c** entnommen werden. Dabei werden zum einen die Ergebnisse bei den Patienten aufgeführt (**Tab. 9a**), desweiteren werden die Werte bei den insgesamt 16 Patienten mit WHO-Grad 2 Tumoren (**Tab. 9b**) und jenen 15 Patienten mit Rezidiv (**Tab. 9c**) dargestellt. In der Literatur wird eine Korrelation des MIB-1-Labeling Index mit der Prognose gesehen, der Wert sollte jedoch nicht als einziger Indikator für eine Malignitätseinteilung genommen werden³.

Tab. 9a: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei allen Patienten

Prozentangaben der Proliferationsindices bei der untersuchten Kohorte. Der Index war nicht bei allen Patienten erhoben worden (keine Angaben).

	≤ 5%	≤ 10%	≤ 20%	> 20%	keine Angaben	Summe
Anzahl (n)	99	7	7	7	21	141

Tab. 9b: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei den 16 Patienten mit WHO-Grad 2

	≤ 5%	≤ 10%	≤ 20%	> 20%	keine Angaben	Rezidive
Anzahl (n)	3	2	5	5	1	4

Tab. 9c: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei den 15 Patienten mit Rezidiv

	≤ 5%	≤ 10%	≤ 20%	> 20%	keine Angaben
Anzahl (n)	8	1	0	2	4

3.4 Allgemeines zur Nachsorge

Alle Patienten unterzogen sich den Nachsorge-Untersuchungen (Follow-up), mit zwei Ausnahmen: Ein Patient war nach dem ersten halben Jahr verstorben, sodass hier keine weiteren Verlaufskontrollen erhoben wurden. In einem weiteren Fall hatten keine ärztlichen Nachsorgeuntersuchungen stattgefunden. Der Patient war jedoch telefonisch über mögliche Symptome befragt worden.

Im Durchschnitt wurden die Patienten über einen Zeitraum von 42 Monaten (3,5 Jahren) beobachtet. Dabei lag das Minimum bei sechs Monaten, das Maximum bei 162 (13,5 Jahren). Während dieses Zeitraums wurden die allgemeinen Beschwerden der Patienten, Verbesserungen bzw. Verschlechterungen des neurologischen Status und der KPS festgehalten. Von besonderem Interesse war das Auftreten von Rezidiven. Auf diese Variablen soll im Folgenden einzeln eingegangen werden.

3.5 Auswertung des klinisch-neurologischen Status postoperativ und im Follow-up

In den Kontrollen postoperativ und im Follow-up wurde das Ergehen der Patienten anhand der Kriterien „Einschränkung durch funktionelle, neurologischer Defizite“, des „MRC-NPS“, dem „KPS“, anhand von Krampfanfällen und hirneigenen Psychosyndromen beurteilt.

3.5.1 Funktionelle Einschränkung durch neurologische Defizite

3.5.1.1 Vergleich präoperativer mit postoperativen Zuständen

Funktionelle Einschränkungen der Patienten durch neurologische Defizite ließen sich postoperativ folgendermaßen beschreiben. Die Anzahl solcher Defizite lag postoperativ bei $n=60$ (43,3%) und somit leicht unter der präoperativen Zahl ($n=67$, 47,5%). Es wurde untersucht, ob es sich hierbei mehrfach, um dieselben Patienten handelte oder ob die Operation in Verbindung mit einer Veränderung des neurologischen Status zu bringen war. Tatsächlich hatten von den 67 Patienten mit präoperativ bestehenden, neurologischen Defiziten nur noch 40 ein solches Symptom, sodass eine Verbesserung, d.h. völliges Verschwinden eines Defizits bei 27 Patienten (40,1%) zu beobachten war. Insgesamt stieg die Zahl der Patienten ohne derartiger Symptome von 74 auf 81 Patienten (in Bezug auf alle Patienten um 5%). Zusätzlich trat bei neun (6,4% aller Patienten bzw. 13,4% jener mit präoperativen Symptomen) eine Linderung der Einschränkung ein (d.h. das Symptom war nicht vollständig verschwunden, jedoch subjektiv gebessert). Nachgelassen hatten die Beschwerden somit bei insgesamt 36 Patienten respektive 53,7% (27 beschwerdefrei + neun mit Symptom-Linderung)

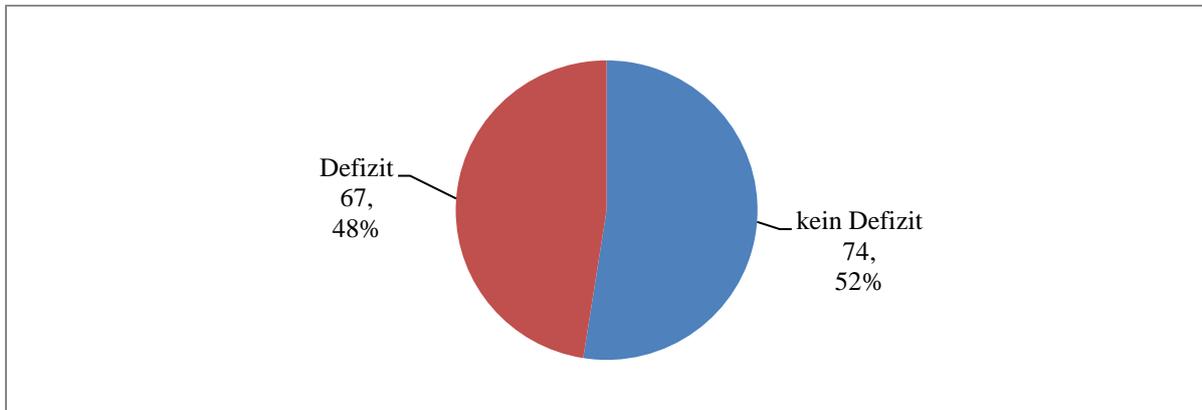
20 Mal trat dagegen ein neues neurologisches Defizit auf, sodass sich die Anzahl der Patienten mit neurologischem Defizit postoperativ auf $n = 60$ (40 davon vorbestehend + 20 neu aufgetreten) summieren lässt. Dies entspricht einem Anteil von 14,2% aller bzw. 27,0% derer ohne Ausgangssymptomatik). Eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes trat 27 Mal auf. Diese Zahl beinhaltet sowohl jene mit neuauftretenden ($n=20$), als auch die, mit einer Verschlechterung des ursprünglichen Beschwerdebildes ($n=7$). Somit erlebten insgesamt 19,2% aller Patienten eine postoperative Verschlechterung. Von jenen mit präoperativ bestehender Symptomatik erlebten 10,5% eine postoperative Verschlechterung.

Bei 24 Patienten zeigten die Beschwerden prä- und postoperativ das selbe Ausmaß (17,0% von allen, bzw. 35,8% von jenen mit präoperativer Symptomatik). Die **Diagramme 6a-c** sollen die symptomatische Entwicklung aller Patienten veranschaulichen.

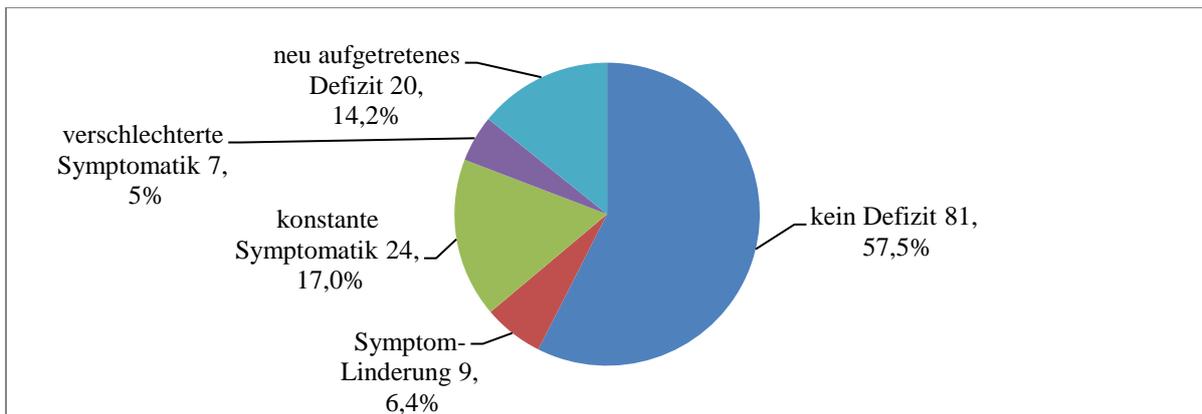
Diag. 6a-c: Entwicklung des neurologischen Status

Einschränkungen durch ein fokales neurologisches Defizit werden bei allen Patienten zu den Zeitpunkten „präoperativ“, „postoperativ“ und im „Follow-up“ dargestellt.

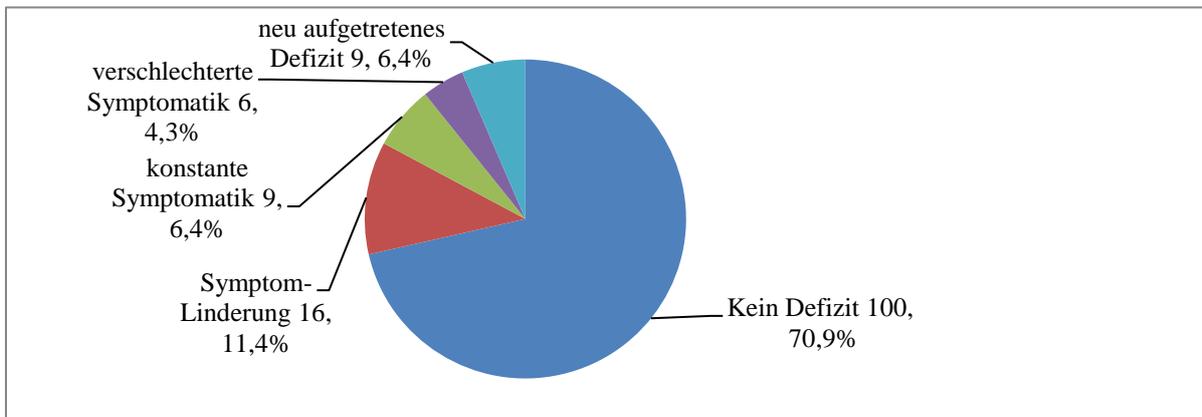
a) Neurologische Defizite präoperativ



b) Neurologische Defizite postoperativ



c) Neurologisches Defizit im Follow-up



3.5.1.2 Vergleiche präoperativer Zustände mit dem Follow-up

Zu den Einschränkungen durch erhöhten intrakraniellen Druck und fokale neurologische Defizite ließen sich im Follow-up die folgenden Beobachtungen im Vergleich zum präoperativen Zustand anstellen. Insgesamt lag die Zahl derer, mit Defiziten im Follow-up bei $n=40$ (28,6% von allen). Verglichen mit dem präoperativen Wert von 67 (47,5% aller) ging sie also zurück (postoperativ hatte sie ebenfalls bei $n=40$ gelegen).

Analog zu den postoperativen Vergleichen wurden auch hier Daten zur Symptom-Linderung erhoben. Diese traten 16 Mal auf (postoperativ lag sie bei neun). Symptom-Linderung, d.h. ohne die völlige Abwesenheit der Beschwerden erlebten damit 11,4% aller Patienten und 23,9% all jener mit präoperativer Symptomatik. Nachgelassen hatten die Beschwerden im Follow-up also bei insgesamt 43 Patienten (30,5%) (27 beschwerdefrei + 16 mit Symptom-Linderung)

In neun Fällen (6,4% insgesamt, 13,4% derer mit präoperativen Beschwerden) war das Beschwerdeausmaß dagegen konstant geblieben.

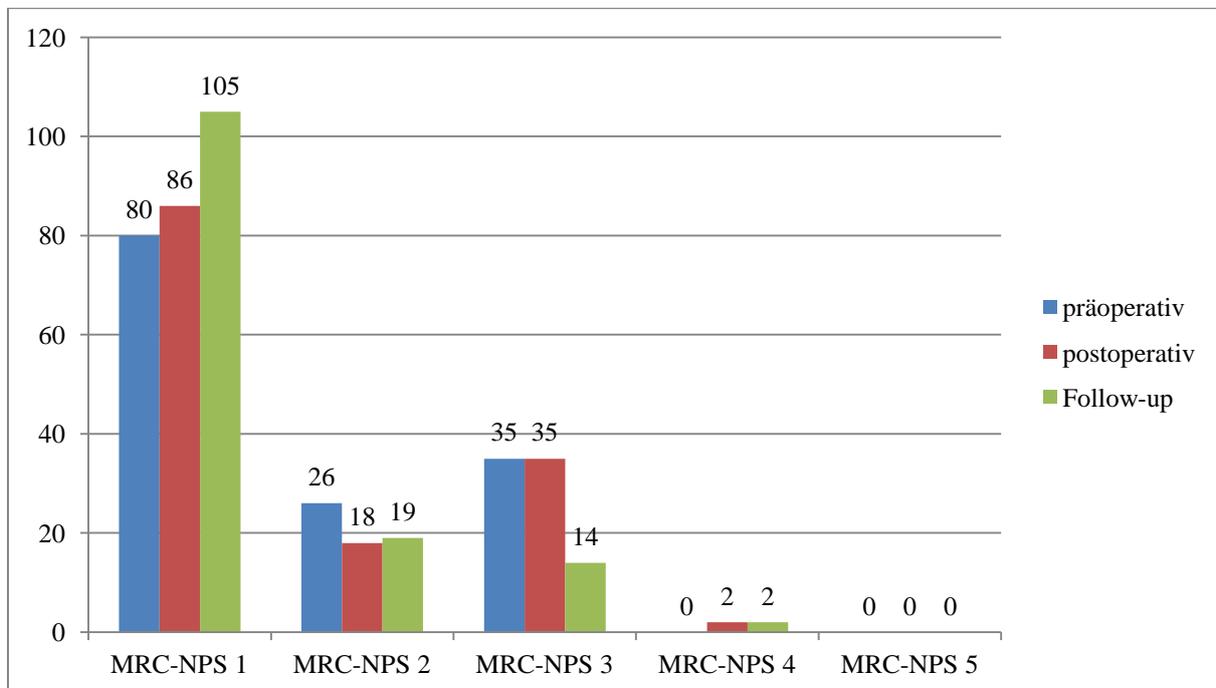
Eine Verschlechterung erlebten insgesamt 15 Patienten (10,7%). Diese Zahl beinhaltet sowohl jene neun (6,4%), bei denen präoperativ kein neurologisches Defizit bestanden hatte als auch sechs Patienten (4,3%), die eine Verschlechterung der ursprünglichen Symptomatik erlebten. Auch diese Entwicklung wird in den **Diag. 6a-c** dargestellt.

3.5.2 Medical Research Council- Neurological Performance Status

Der Medical Research Council-Neurological Performance Status (MRC-NPS) wurde ebenfalls postoperativ erhoben: Grad 1 ($n=86$, 61,0%), Grad 2 ($n=18$, 12,8%), Grad 3 ($n=35$, 24,8%) und Grad 4 ($n=2$, 1,4%). Grad 5 trat weiterhin nicht auf (s. präoperative MRC-NPS Werte unter **Kap. 3.2**). Verbesserungen, also eine Veränderung von einem höheren zu einem postoperativ niedrigeren Wert, traten in 34 Fällen auf (24,1% von allen Patienten). Ihre Zahl war allerdings nahezu vergleichbar mit jenen 28 (19,9%), welche die beschreibt, die postoperativ einen höheren Grad und damit eine Verschärfung der Beschwerdebildes aufwiesen (s. **Diag. 7**).

Diag. 7: Entwicklung der MRC-NPS-Grade von präoperativ, über postoperativ bis zum Follow-up

Dargestellt sind die Häufigkeiten der MRC-NPS-Grade zu den „Zeitpunkten“ präoperativ, postoperativ und im Follow-up.



Der Vergleich des präoperativen, neurologischen Status mit dem Follow-up gemessen anhand des MRC-NPS zeigte diese Ergebnisse: 40 Patienten (28,4%) mit Verbesserungen; dieses Ergebnis war signifikant ($p=0.002$). Verschlechterungen, d.h. der Übergang von einem niedrigeren zu einem höheren MRC-NPS Grad traten bei 11 Patienten (7,8%) auf. In allen übrigen Fällen unterschied sich der Status nicht von dem des Ausgangszeitpunktes. Siehe auch **Diag. 7**.

Insgesamt stieg der mediane Wert des MRC-NPS über den Verlauf von präoperativ, über postoperativ bis zum Follow-up signifikant an ($p<0,001$).

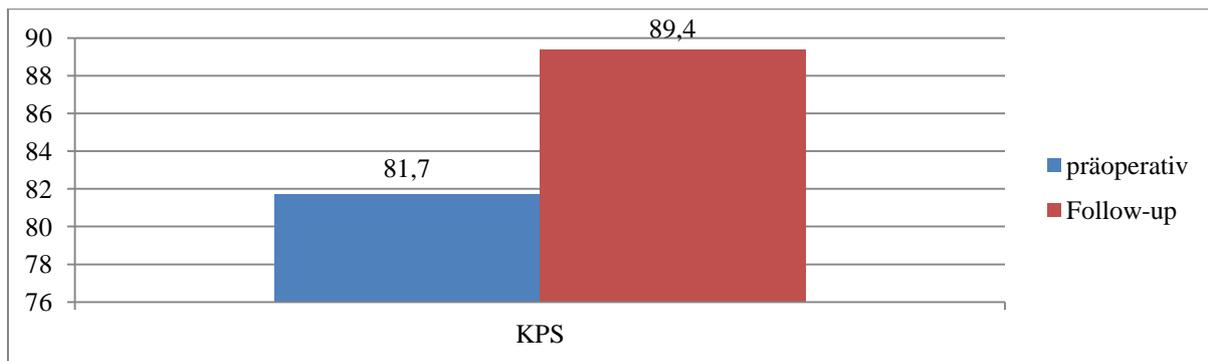
3.5.3 Karnofsky Performance Status

In der Analyse des Karnofsky Performance Status im Follow-up fiel dieser mit einem Mittelwert von 89,4 höher aus als der präoperative Wert (81,7) (s. **Diag. 8**) 78 Patienten zeigten eine Verbesserung und damit 55,1%. Diese Verbesserung war ebenfalls signifikant ($p = 0,025$). In 47 Fällen (33,3%) blieb er gleich, bei 16 Patienten (11,4%) zeichnete sich dagegen eine Verschlechterung ab. Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, hatten

einen signifikant geringeren KPS vor der ersten Operation als Patienten, bei denen es zu keiner Wiederkehr gekommen war (KPS 80 vs. KPS 90, $p = 0,012$).

Diag. 8: Entwicklung des KPS

Darstellung der durchschnittlichen Werte des Karnofsky Performance Scale (KPS) präoperativ im Vergleich zum Follow-up.



3.5.4 Krampfanfälle

Präoperativ war es bei 35 Patienten zu Krampfanfällen gekommen. Bei acht Patienten trat postoperativ ein Krampfanfall auf. Hiervon waren diese bei vieren zum ersten Mal aufgetreten; die andere Hälfte war dagegen bereits präoperativ durch ein derartiges Beschwerdebild aufgefallen.

Postoperativ hatten vier von ihnen erneut ein Krampfereignis, während weitere vier erst postoperativ ihren ersten Anfall erlitten. 88,6% der Patienten mit präoperativem Krampfanfall waren im Follow-up diesbezüglich beschwerdefrei. Während des Follow-ups traten sie in insgesamt 14 Fällen auf (10%), davon waren sechs (4,3%) (teilweise komplex) fokal, acht (5,7%) hingegen (teilweise sekundär) generalisiert. Ihre Anzahl war im Vergleich zum präoperativen Zeitraum rückläufig (präoperativ 24,8% vs., 10% im Follow-up). Sechs der 14 Patienten (42,9%) waren bereits präoperativ durch das Auftreten von Krampfanfällen belastet, bei den anderen traten sie dagegen erst im Follow-up bzw. bei einem Patienten bereits postoperativ auf. Vier der Patienten mit Krampfanfällen erlebten im weiteren Verlauf das Auftreten eines Rezidivs bzw. die Größenprogredienz eines Restbestandes.

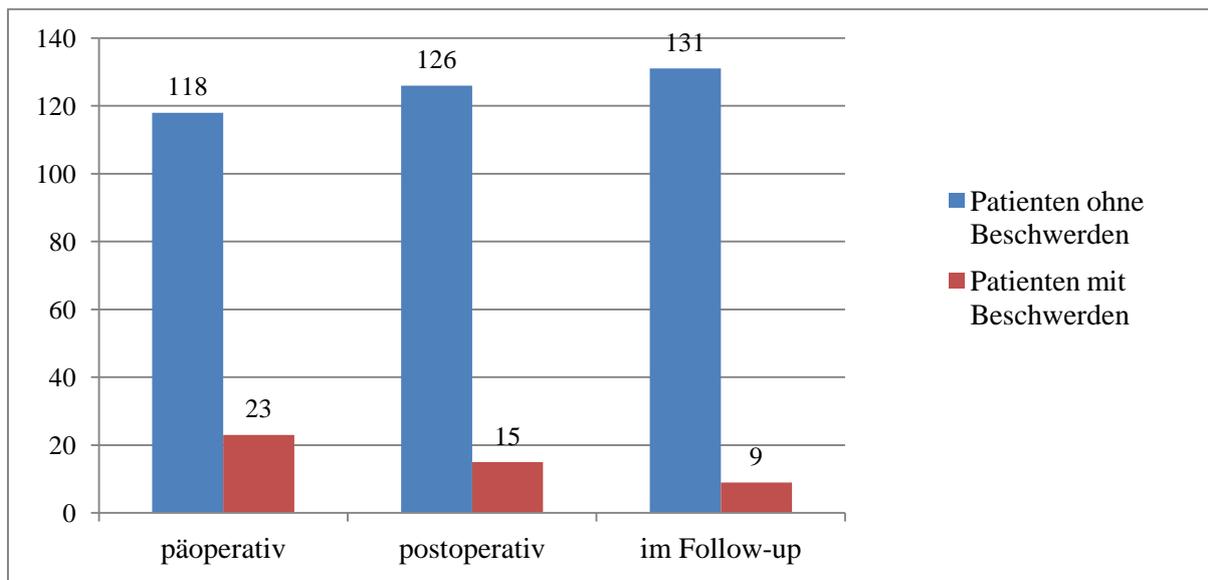
3.5.5 Hirnorganisches Psychosyndrom

Hirnorganische Psychosyndrome waren ebenfalls zu verzeichnen. Auch hier zeigt sich jedoch im Vergleich von prä- mit direkt postoperativen Zeiträumen ein Rückgang der Prävalenz: Hirnorganische Psychosyndrome waren von präoperativ 23 (16,3%), über postoperativ 15 (10,6%) auf 9 (6,4%) im Follow-up gesunken (s. **Diag. 8**). Desweiteren wurde untersucht, ob

diese jeweils neu aufgetreten waren oder bereits präoperativ bestanden hatten. Es zeigte sich, dass von den initial 23 Fällen postoperativ nur noch zehn bestanden (Verbesserung um 56,5%). Jedoch waren auch fünf neu aufgetreten. Ihr Anteil an jenen, die präoperativ nicht betroffen waren, liegt somit bei 4,2% (3,6% von allen Patienten).

Diag. 9: Entwicklung hirnorganischer Psychosyndrome

Darstellung der Patientenzahl mit Symptomen in Form eines hirnorganischen Psychosyndroms zu den Zeitpunkten präoperativ bis zum Follow-up



Im Follow-up waren von den initial 23 Fällen 18 regredient. Die Verbesserung lag daher bei 78,3%. Im Verlauf der Nachsorge neu aufgetretene Symptome entwickelten dagegen vier (2,9% von allen Patienten); sie hatten allesamt unmittelbar postoperativ noch nicht bestanden.

Es wurde untersucht, ob bei Patienten mit HOPS im Follow-up ein Rezidiv gefunden wurde. Bei drei von 9 war dies der Fall.

3.6 Restbestände und Rezidive

Wie bereits oben erwähnt, waren bei einem Teil der Patienten postoperativ Restbestände bekannt. Es soll nun untersucht werden, bei wie vielen dieser Patienten ein Wachstum zu beobachten war. Größenprogrediente Restbestände werden im Folgenden mitsamt der nach vollständiger Resektion neu aufgetretenen Tumore als „Rezidive“ bezeichnet.

Postoperativ waren bei 27 Patienten (19,2% von 141) Reste bekannt gewesen. Nach einem Jahr nahmen noch 114 Patienten an ärztlichen Nachsorgekontrollen teil. Hier lag die Zahl der Restbestände ebenfalls bei 27 (23,7% von 114). Zwei dieser Patienten mit postoperativem Restbestand waren im Follow-up „verloren“ gegangen, zwei waren dagegen neu aufgetreten.

Die Zahl 27 beinhaltet also sowohl jene mit Rezidiven (d.h. neu aufgetretener bzw. größenprogredienter Tumormasse), als auch jene mit größenkonstanten Restbeständen.

Es lagen 17 Fälle (14,91%) von Tumorresten bzw. Rezidiven mit einer Größe von <1cm vor, sieben (6,14%) mit < 2cm, ein Fall (0,88%) mit < 3cm und zwei (1,75%) < 4cm (**Tab. 10**).

Nach zwei Jahren war die Anzahl derer, die sich den Kontrolluntersuchungen unterzogen, auf 92 gesunken. Hiervon waren nun 21 Patienten (Anteil 22,8% von 92) mit einem Rest bzw. einem Rezidiv bekannt. (Im Follow-up waren acht Patienten mit bekanntem Rest nicht weiter verfolgt worden, drei Mal war neue Tumormasse aufgetreten (Rezidiv). Ein Patient war aufgrund einer innerhalb der zwei Jahre stattgefundenen Rezidiv-OP nun tumorfrei. Hier zeigten sich die in der **Tab. 10** aufgeführten Größenverteilungen: < 1cm (n = 9, 9,78%), < 2cm (n = 5, 5,4%), < 3cm (n = 4, 4,35%), < 4cm (n = 1, 1,1%), < 5cm (n = 0) und < 6cm (n = 2, 2,2%).

Tab. 10: Größenverteilung der Rezidive/Restbestände nach einem und nach zwei Jahren

Nach einem Jahr	Anzahl von 114 (n)	Anteil (%)
< 1cm	17	14,91
< 2cm	7	6,14
< 3cm	1	0,88
<4cm	2	1,75
Summe	27	
Nach zwei Jahren	von 92	
<1cm	9	9,78
< 2cm	5	5,54
< 3cm	4	4,35
< 4cm	1	1,1
< 5cm	-	-
< 6cm	2	2,2
Summe	21	

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass in 14 Fällen (66,67%) die Restbestände innerhalb dieser Zeitabstände größenkonstant geblieben waren. Diese werden damit auch nicht zu den Rezidiven gezählt. Über den beobachteten Zeitraum (auch über die zwei Jahre hinaus) traten insgesamt 15 Rezidive auf, d.h. größenprogrediente Reste und neu aufgetretene Tumore im

Operationsgebiet nach dokumentierter vollständiger Resektion. Bezogen auf alle 141 Patienten traten somit in 10,6% Rezidive im Operationsgebiet auf.

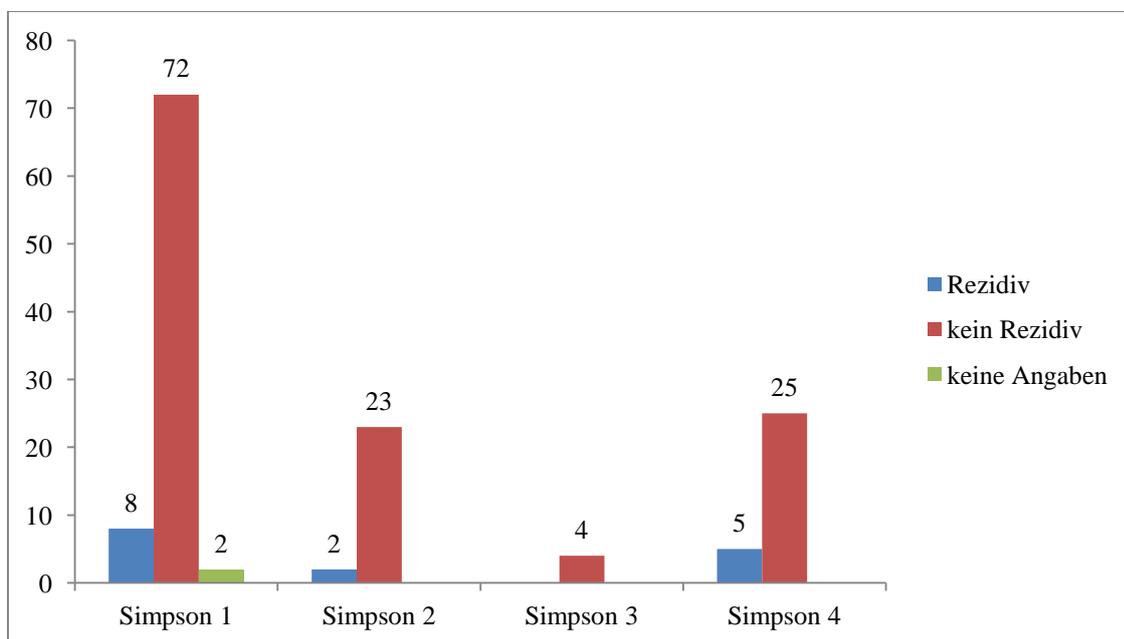
Der Vollständigkeit halber soll noch erwähnt werden, dass in drei Fällen neue Tumore an einer anderen Lokalisation aufgetreten waren. Diese werden jedoch im Weiteren nicht zu den Rezidiven hinzugezählt.

Es wurde auch der Zeitpunkt untersucht, an dem ein Rezidiv bzw. eine Größenprogredienz erstmalig in einer Bildkontrolle in Erscheinung trat. Mit Werten zwischen 4 Monaten und 16 Jahren lag sie durchschnittlich bei 47,3 Monaten (3,9 Jahren).

Untersuchungen des WHO-Tumorgrads und der Rezidivraten zeigten die in der **Tab. 11** aufgezeigten Zusammenhänge. WHO-Grad 1 Läsionen zeigten Rezidivraten von 8,8% (n = 11) und WHO-Grad 2 Tumore von 25% (n = 4).

Diag 10: Resektionsgrade und Rezidive

Darstellung der Häufigkeiten eines Rezidivs in Abhängigkeit der vier aufgetretenen Resektionsgrade nach Simpson



Desweiteren lassen sich die Zusammenhänge zwischen Simpson-Grad und Rezidivrate wie folgt darstellen. Nach Simpson-Grad 1 Resektion traten acht Mal Rezidive auf (9,8% von 82). Nach Simpson-Grad 2 Resektionen wiederum in 8% (2 von 25). Nach Grad 3 Resektion in keinem und nach Grad 4 in 16,7% (n=5) der Fälle ein Rezidiv (**Diag. 10**)

Tab. 11: Rezidivrate in Abhängigkeit des WHO-Grades des Primarius

WHO-Grad	Anzahl der Rezidive (n)	Anteil am entsprechenden WHO° (%)
Grad 1	11	8,8
Grad 2	4	25

3.7 Rezidiv-Korrelationen

Die univariate Analyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren WHO-Grad ($p = 0.001$), Tumorgöße ($p = 0.003$) als auch einer Knocheninfiltration mit einem Tumorrezidiv ($p = 0.002$). Multivariate Analyse (multiple logistic regression) ergaben einen höheren WHO-Grad ($p = 0.03$) und Tumorgöße ($p < 0.001$) als unabhängige Prädiktoren für eine Tumorrekurrenz. Eine Knocheninfiltration war hingegen nicht signifikant in der multivariaten Analyse ($p = 0.333$). Weder Sinusinfiltration (Sindou) noch die Simpson-Grade waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Wiederkehr assoziiert.

Patienten mit Rezidiven hatten einen höheren MIB-1 Labeling Index als solche ohne Rezidiv (Median 10.455 vs. 5.685). Diese Ergebnisse waren aufgrund der geringen Anzahl nicht signifikant.

Tab. 12: Ergebnisse univariater und multivariater Analysen für Rezidiv-Korrelation

OR = odds ratio, KI = Konfidenzintervall

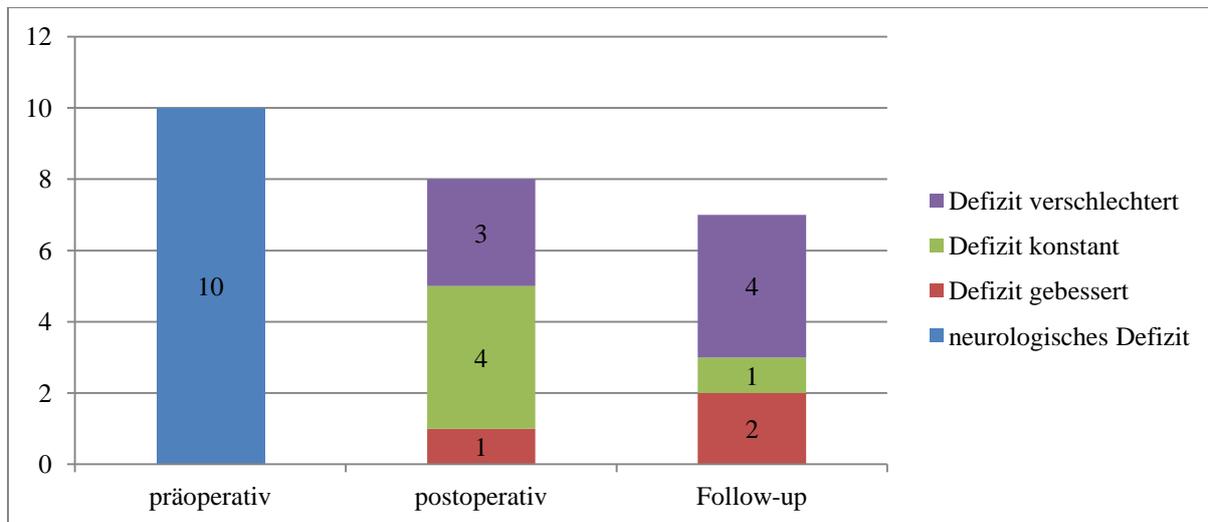
Parameter	univariate Analyse (p-Wert)	multivariate Analyse (p-Wert)	OR	5 % unteres KI	95% oberes KI
WHO-Grad	0.001	0.030	2.700	1.101	6.623
Tumorgöße	0.003	<0.001	1.446	1.164	1.797
Knocheninfiltration	0.002	0.333	1.478	0.670	3.259

3.8 Rezidive und Restbestände

3.8.1 Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Rezidiven

An dieser Stelle soll das klinisch Outcome der Patienten mit Rezidiv noch genauer betrachtet werden. Bei 15 Patienten konnte im Follow-up ein Rezidiv dokumentiert werden. Die Ergebnisse sollen im **Diag. 11** veranschaulicht werden.

Diag. 11: Verlauf funktioneller Einschränkungen zu präoperativen und postoperativen Zeitpunkten sowie im Follow-up bei Rezidiv-Patienten.



Auch hier zeigt sich eine positive Entwicklung. Zehn von den 15 Patienten mit Rezidiv hatten zu Beginn ein neurologisches Defizit. Postoperativ nur noch acht, allerdings drei mit Verschlechterung, vier mit konstantem Befund und einer mit Verbesserung. Im Follow-up waren es dann sieben Patienten, davon vier mit Verschlechterungen, einer mit konstantem und zwei mit verbessertem Befund. Die Ergebnisse des MRC-NPS werden in **Tab. 13** dargestellt.

Tab. 13: Verlauf der MRC-NPS-Grade von „postoperativ“ bis „Follow-up“ bei Rezidiv-Patienten

	MRC-NPS 5	MRC-NPS 4	MRC-NPS 3	MRC-NPS 2	MRC-NPS 1
Präoperativ	0	0	4	4	6
Postoperativ	0	0	6	0	8
Follow-up	0	1	4	2	7

Der KPS stieg bei diesen Patienten von durchschnittlich 72,6 auf 83,3. Nur bei einem Patienten war der Wert im Follow-up gesunken.

Der Zeitpunkt, bis ein Rezidiv diagnostiziert wurde, variierte stark und lag zwischen vier Monaten und 13,5 Jahren, im Durchschnitt bei 3,5 Jahren. Bei fünf von 15 Patienten war ein Restbestand dokumentiert worden.

3.8.2 Gesonderte Betrachtung der Patienten mit Restbeständen

Auch die Patienten mit Restbeständen sollen noch genauer betrachtet werden. Insbesondere um Hinweise darauf zu bekommen, ob sich für solche Patienten auch ein Vorteil aus der Operation ergibt. Bei 27 Patienten unserer Kohorte war dies der Fall. Hiervon lieferten drei histologische Untersuchungen den WHO-Grad 2. In acht Fällen war der Knochen bereits von Tumorgewebe infiltriert. Häufig war auch die ipsilaterale Sinuswand (Sindou-Grad 3) invadiert (14 von 27). Vier Mal bestand kein Kontakt zur Sinuswand, in drei Fällen bestand eine Verbindung zur äußeren Wand (Sindou-Grad 1), zwei Mal waren sowohl die laterale Wand als auch die Decke des Sinus (Grad 4) und vier Mal alle Sinuswände betroffen (Grad 6). Der KPS stieg von durchschnittlich 78,5 auf 90. Die Entwicklung des MRC-NPS wird in der **Tab. 14** dargestellt.

Tab. 14: Verlauf der MRC-NPS-Grade von „postoperativ“ bis „Follow-up“ bei Patienten mit Rest

	MRC - NPS 5	MRC - NPS 4	MRC - NPS 3	MRC - NPS 2	MRC -NPS 1
präoperativ			7	8	12
postoperativ			10	5	12
Follow- up		1	5	5	16

Der Zeitraum des Follow-ups dieser Subgruppe lag bei 3,6 Jahren. Während dieser Zeit blieben bei 22 Patienten die Restbestände größenkonstant.

3.9 Weitere Behandlungen bei Rezidiv

Insgesamt erhielten, soweit diese Informationen zur Verfügung standen, neun Patienten eine erneute Operation. Acht waren hiervon von einem Rezidiv betroffen; einer unterzog sich der Operation aufgrund eines vorbekannten Zweitmeningeoms.

Aussagen über die Malignitätsgrade der Rezidiv-Tumoren können nur beschränkt erfolgen, da nicht in allen Fällen eine erneute Operation erfolgt bzw. Informationen diesbezüglich zugänglich waren. Von den 15 Meningeomen, welche im ursprünglichen Operationsgebiet erneut auftraten, waren bei sechs die jeweiligen Grade dokumentiert. In vier Fällen lag ein Grad 2, in zwei ein Grad 3 vor. Davon war der Großteil bereits primär höhergradig gewesen: In jeweils zwei Fällen entstand aus einem Grad 2 ein Grad 3, aus solchen mit Grad 2 erneut ein Grad 2 und jenen mit einem Grad 1 ein Grad 2, anschaulicher in **Tab. 15** dargestellt.

Alternativ oder zusätzlich zum chirurgischen Eingriff bestand die Möglichkeit zur Bestrahlung. Von den 16 Patienten mit Grad 2 Tumoren wurde in fünf Fällen eine weiterführende Therapie in Form einer Radiatio angeboten.

Bei Vorliegen eines Rezidivs wurden Bestrahlungen hingegen neun Mal angeboten, davon fünf als Ergänzung zur Operation.

Tab. 15. Dignität primärer Tumoren und ihrer Rezidive

Anzahl (n) der WHO-Grade der Primärtumoren	WHO-Grad des Rezidivs	Anzahl
Grad 1 n=2	Grad 2	2
Grad 2 n=2	Grad 2	2
Grad 2 n=2	Grad 3	2

4 Diskussion

An dieser Stelle sollen die Ergebnisse aus den vorangegangenen Kapiteln zusammengefasst und bewertet werden, um bei der individuellen Therapieempfehlung für den Patienten behilflich zu sein. Es stellt sich die Frage nach dem Nutzen des operativen Eingriffs von Meningeomen in Sinusnähe. Von besonderem Interesse für Arzt und Patient ist dabei zum einen der Vergleich des prä- und langfristig postoperativen Beschwerdebildes, zum anderen das Auftreten von Rezidiven und großenprogredienten Restbeständen. Diese sollen an dieser Stelle evaluiert werden.

4.1 Evaluation demographischer Daten

Epidemiologisch finden sich Meningeome mehrheitlich bei Frauen mit einem Geschlechterverhältnis von 1,8:1 mit einer Häufung im mittleren bis höheren Lebensalter³. In unserer Kohorte überwog das weibliche Geschlecht deutlicher mit einem Verhältnis von ca. 4:1. Das durchschnittliche Lebensalter lag zwischen 50,6 (bei Frauen) und 60,9 (bei Männern). Angesichts unseres relativ kleinen Patientenkollektivs von 141 Patienten sind diese Zahlen durchaus mit der Literatur vereinbar. Anzumerken ist, dass es sich beim durchschnittlichen Lebensalter um den Zeitpunkt des operativen Eingriffs handelt und nicht unbedingt um das Alter bei Erstdiagnose. Daher könnte der Häufigkeitsgipfel noch etwas niedriger liegen als diese Zahlen vermuten lassen.

4.2 Evaluation des operativen Eingriffs

Wie von vielen weiteren Arbeiten bestätigt, bleibt der intrakranielle Eingriff zur Entfernung von parasagittalen oder Sinus-nahen Meningeomen eine delikate Angelegenheit, die sich als Inhalt fortlaufender Diskussionen zu diesem Thema über die vergangenen Jahrzehnte etabliert hat^{88, 89, 90, 91}. Die Schwierigkeit dieser Eingriffe ergibt sich aus ihrer unmittelbaren Nähe zu Sinuswänden oder mündender Venen mit etwaiger Tumorinvasion. Wie bereits aufgeführt, bergen radikalere Resektionen trotz der vollständigen Tumorentfernung ein langfristiges Beschwerdepotential, das die Lebensqualität des Patienten massiv einzuschränken vermag. Erhebliche Komplikationen bei radikaler Tumorentfernung, einschließlich des betroffenen Sinusanteils wurden beispielsweise von Nowak et al.⁴⁶ in Form von venösen Infarkten, sinusoidaler Okklusion oder der Bildung eines Ödems beschrieben. In neueren Ansätzen wie auch am Universitätsklinikum in Regensburg wird daher ein zurückhaltendes Vorgehen mit dem Erhalt venöser Sinus angestrebt, wobei gegebenenfalls ein Tumorrest toleriert werden kann. Der Nutzen dieser Entwicklung zeigt sich sowohl in der Literatur^{89, 91, 92} als auch in dieser Arbeit.

Wie im Ergebnisteil aufgeführt, trat bei 89,4% der Patienten im Laufe der Nachsorge an der operierten Stelle kein Rezidiv auf. Die Rezidivrate von 10,6% stimmt mit den Ergebnissen weiterer Arbeitsgruppen überein^{89, 91, 118}. (Anzumerken ist, dass bei drei weiteren Patienten Zweittumore an anderer Stelle auftraten, das heißt, nicht im ursprünglichen Operationsgebiet mit möglichem Resttumoranteil). Bei Patienten mit Tumor-Restbeständen verhält sich dies wie folgt: Die Daten zeigen einen relativ großen Anteil von 21,3% mit nicht vollständig entfernten Tumoren, dem Simpson-Resektionsgrad 4 (partielle Tumorentfernung) entsprechend. Selbst wenn keine vollständige Resektion vorgenommen werden konnte, wiesen doch 66,7% der Patienten, welche sich noch den Nachsorgeuntersuchungen unterzogen, eine konstante Größe der Restbestände nach zwei Jahren auf, wodurch tumorbedingt keine zusätzlichen Einschränkungen des Patienten zu erwarten waren. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ein eindeutiger Nutzen für den Patienten durch die Operation generell und insbesondere durch das oben beschriebene, schonendere Vorgehen mit Sinuserhalt erkennen.

15 Patienten hatten hingegen ein Rezidiv an derselben Stelle des ersten Tumors. Die Behandlung dieser Meningeome erfolgte neun Mal mittels Operation und bei elf Patienten mit zusätzlicher oder ausschließlicher Radiatio. Ein multimodaler Ansatz mit weniger aggressiven Operationsverfahren scheint hier günstig zu sein. Dies wurde kürzlich von Gatterbauer et al. in ihrer Studie über multimodale Ansätze bei parasagittalen Meningeomen mit geringeren Komplikationsraten bestätigt¹¹⁶.

4.3 Klinisch-neurologisches Outcome

Das klinisch-neurologische Ergebnis des Patienten ist neben einer Begrenzung der Größenprogredienz und damit einer Rezidiventwicklung entscheidend für den Erfolg des Eingriffs, zumal es sich, wie bereits im Eingangsteil erwähnt, in der Regel um eine „gutartige“ Raumforderung handelt. Ziel ist es, das Risiko einer Progredienz der Symptomatik sei es durch Tumor oder den operativen Eingriff so gering als möglich zu halten.

Initial zeigten die Patienten ein weites Spektrum an unterschiedlichen klinisch-neurologischen, psychischen oder eher unspezifischen klinischen Beschwerden, welche sie dazu veranlassten, einen Arzt aufzusuchen. Besonders häufig waren hierbei fokale neurologische Defizite unterschiedlicher Art (in 67 Fällen), neu aufgetretene epileptische Anfälle (in 35 Fällen) und allgemeine Symptome wie Müdigkeit oder Schwindel aufgetreten. Angesichts unterschiedlichster Lokalisationen der sinusnahen Meningeome in dieser Kohorte sind insbesondere die neurologischen Ausfälle durchaus vielfältig und reichen über Paresen,

visuelle Störungen, Hyp- und Parästhesien über Aphasien bis Dysosmien. Bei den besonders häufig aufgetretenen Symptomen wie Kopfschmerzen und Schwindel ist zu sagen, dass es sich hierbei um unspezifische Symptome handelt und diese somit auch schwierig evaluiert werden können. Aus diesem Grund wurden insbesondere fokalneurologische Defizite untersucht, außerdem die Entwicklung der Krampfneigung als auch der allgemeine Zustand des Patienten anhand des KPS und mögliche Veränderungen hirnormischer Psychosyndrome. In dieser Studie lässt sich somit anhand der Häufigkeit von Krampfanfällen, neurologischen Defizite, dem Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS), dem Karnofsky Performance Status (KPS) und HOPS ein deutlicher Aufwärtstrend nach der Operation bei den Patienten mit sinusnahen Meningeomen feststellen. Symptomatische Krampfanfälle waren in 88,6% der Fälle im Follow-up rückläufig. Bei 77,6% der Patienten war langfristig das neurologische Defizit gänzlich verschwunden. Auch der Neurological Performance Status Scale und der Karnofsky Performance Status zeigten Verbesserungsraten postoperativ und im Follow-up mit 28,4% und 55,3% respektive. Schließlich zeichnete sich der Erfolg auch in den rückläufigen Symptomen hirnormischer Psychosyndrome mit 78,3% ab. Vergleicht man diese Zahlen mit den Verschlechterungsraten im Follow-up (Fokal neurologische Defizite 9,9%; MRC-NPS 7,8 %; KPS 11,4%; HOPS 2,9%), lässt sich ein durch die Operation entstandener Benefit für die Patientengruppe erkennen. Operative Eingriffe bei Meningeomen im Allgemeinen, insbesondere aber bei solchen mit Sinusassoziation scheinen angesichts dieser Zahlen gerechtfertigt, auch unter der Anmerkung, dass gelegentlich Restbestände belassen worden waren.

Auffallend war eine signifikante Korrelation zwischen niedrigerem Ausgangs-KPS-Wert und Tumor-Wiederkehr ($p= 0,012$) Diese Beobachtung wurde bereits von Nada et al. in ihrer Studie mit einer Kohorte von 330 Patienten mit WHO Grad 1 gemacht⁹³. Patienten mit präoperativen KPS-Werten ≤ 70 zeigten höhere Rezidivraten. Nada et al. postulieren, dass ein weniger aggressiver Operationsansatz bei morbidem Patienten eher toleriert wird und somit höhere Rezidivraten auftreten könnten. Derartige Zusammenhänge wurden in unserer Studie nicht weiter untersucht, es scheint jedoch naheliegend, dass bei Patienten mit geringen KPS-Werten postoperativ mehr Komplikationen auftreten können.

4.4 Risikofaktoren für Rezidive

Wie vielfach vorbeschrieben, gilt der WHO-Grad als wichtigster Risikofaktor für ein Rezidiv^{16, 19, 119}. In dieser Studie konnte dies mit Werten von 8,8% bei Grad 1 und 25% bei Grad 2 bestätigt werden. Ähnliche Zahlen findet man in weiteren Studien^{94, 95}.

Desweiteren gilt das Ausmaß der Resektion als weiterer wichtiger Parameter für eine Vorhersage bezüglich der Rezidivrate. Die Ergebnisse des Sindou- und Simpson-Grading sollen diesbezüglich genauer betrachtet werden.

4.4.1 Resektionsgrad nach Simpson

Durch viele bestätigende Analysen gilt der Simpson-Grad bislang als entscheidender prognostischer Marker für ein Rezidiv^{92, 93, 94, 96}. Die Ergebnisse von Simpsons Studie mit einer Kohorte von 265 Patienten zeigten in 9% symptomatische Rezidive nach Simpson-Grad 1, 19% bei Grad 2, 29% nach Grad 3 und 44% bei einer Grad 4 Resektion⁸³. Die Bedeutung des Simpson-Grading wurde bereits in der Einleitung weiter ausgeführt.

Interessanterweise ließ sich dies in dieser Analyse jedoch nicht bestätigen. Wir fanden keine Korrelation zwischen dem Simpson-Grad und der Rezidivrate. Im Allgemeinen wurden in diese Kohorte mit nur 141 insgesamt allerdings weitaus weniger Patienten betrachtet. Auch lässt sich mit nur 15 Rezidiv-Fällen keine valide Aussage zu einer Korrelation treffen. Desweiteren belief sich die Follow-up Dauer auf nur 3,5 Jahre im Durchschnitt (Median 2,5 Jahre). Vermutlich wurden daher viele der Langzeitrezidive nicht mit erfasst, was die Aussagekraft diesbezüglich stark limitiert. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass es sich mit diesen Studienergebnissen um keinen Einzelfall handelt. Bereits 2010 postulierten Sugrue et al., dass technische Fortschritte wie unter anderem der Einsatz des OP-Mikroskops oder dem Cavitron Ultrasound Aspirator (CUSA) als auch Fortschritte in der Bildgebung die Bedeutung des Simpson Klassifikationssystems überträfen¹²⁰. So würden beispielsweise Tumore, welche früher als „vollständig entfernt“ klassifiziert worden waren, im Zeitalter der intraoperativen Mikroskopie heute möglicherweise als „inkomplett entfernt“ beschrieben. Desweiteren habe Simpson nur symptomatische Rezidive dokumentieren können, während heute Nachsorge-Untersuchungen auch eine Bildgebung beinhalte. Viele asymptomatische Rezidive wären somit unentdeckt geblieben¹²⁰. 2011 stellten Sugrue et al. eine weitere Veröffentlichung, 135 Patienten mit parasagittalen Meningeomen umfassend, vor, in welcher wiederum keine Korrelation zwischen Simpson-Grading und Tumor-Wiederkehr zu finden war⁹⁶. Auch die Sinusinfiltration war diesbezüglich nicht entscheidend. 2010 erschien außerdem die Studie von Raza et al., welche eine Kohorte von 61 Patienten mit parasagittalen Meningeomen und einer Follow-up Dauer von mindestens 24 Monaten untersuchte⁸⁹. Ihre Rezidivraten sind mit 11,0% vergleichbar mit diesen Werten. Auch hier war keine Korrelation zwischen dem Simpson-Resektionsgrad und der Rezidivrate gefunden worden⁸⁹. Dem gegenüber stehen jedoch die Untersuchungen weiterer Arbeitsgruppen, welche die

Aussagekraft der Simpson Klassifikation bis dato untermauern^{82, 93, 94}. Anzumerken ist, dass sich sowohl Raza et al. als auch Sugrue et al. für eine Grad 1 Resektion aussprechen, sollten die Voraussetzungen dafür bestehen. Doch seien auch Grad 2 und 3 Resektionen vertretbar, aufgrund der Möglichkeit einer adjuvanten Bestrahlung, um damit einer neurologischen Verschlechterung des Patienten entgegen zu wirken^{87, 89}. Dieser Ansatz wird auch in der kürzlich erschienen Veröffentlichung von Gatterbauer et al.¹¹⁶ empfohlen. Sie hatten lediglich zeitliche Korrelation bis zur Rezidiv-Entwicklung bei Simpson-Grad 4 Resektionen feststellen können.

Angesichts vieler Daten kann die Relevanz der Simpson Klassifikation nur schwer angezweifelt werden. Es bedarf hier jedoch sicher noch weiterer Daten, um die Relevanz der sich über die letzten Jahrzehnte bewährten Simpson Klassifikation angesichts neuer technischer Möglichkeiten weiter zu verfolgen.

4.4.2 Sinusinfiltration nach Sindou

Auch anhand der Beschreibung der Sinus-Infiltration nach Sindou lässt sich den vorliegenden Ergebnissen zufolge keine Korrelation über Tumorausdehnung und Rezidivwahrscheinlichkeit treffen. In dieser Studie zeigten 16 Patienten (11,3%) eine vollständige Okklusion des betroffenen Sinus (Sindou-Grad 6, während ein Grad 5 nicht aufgetreten war), bei 24 (17%) war lediglich eine Invasion (Sindou 2-4) dokumentiert, während bei 42 (29,8) das Meningeom Verbindungen zur lateralen Sinuswand (Sindou 1) und bei 59 Patienten (41,8%) kein Kontakt zum Sinus bestanden hatte (Ausprägung 0). Insgesamt fällt die Zahl derer, mit Sinusinvasion recht gering aus, im Besonderen die Zahl derer ohne Sinus-Kontakt. Dass hier die Aussagekraft begrenzt ist, liegt auf der Hand. In ihrer 2011 veröffentlichten Studie mit einer Kohorte von 135 Patienten mit parasagittalen Meningeomen hatten Sugrue et al.⁹⁶ jedoch ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Sinus-Infiltration (Sindou-Klassifikation) und der Rekurrenz gefunden. Auch in der bereits erwähnten Veröffentlichung von Raza et al. war kein Zusammenhang diesbezüglich aufgefallen⁸⁹. Möglicherweise wäre die Zahl derer mit im Follow-up weiter bestehenden Symptomen noch höher ausgefallen, hätte eine größere Kohorte vorgelegen.

4.4.3 Einfluss von Alter, Knocheninfiltration und Tumorgroße

Desweiteren lässt sich anhand dieser Daten das Alter ebenfalls nicht als Risikofaktor für ein frühes Rezidiv festhalten. Ähnliches wurde in vorrausgegangenen Arbeiten publiziert^{94, 98}. In diesen beiden Studien war allerdings aufgefallen, dass das Gesamtüberleben bei älteren Patienten mit Meningeomen eingeschränkt war.

Im Gegensatz dazu erbrachte insbesondere die univariate Analyse sowohl die Tumorgöße als auch eine Knocheninfiltration als mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv. Hier bestand eine signifikante Korrelation. Beschrieben wurde dies ebenfalls in einigen weiteren Arbeiten^{16, 92, 97}.

4.4.4 Einfluss des MIB-1 Labeling Index

Der MIB-1 Labeling Index war in unseren Daten bei Patienten mit höheren WHO-Graden (hier nur der Grad 2) durchschnittlich höher ausgefallen. Bei den Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, war in drei Fällen ein erhöhter Wert $\geq 10\%$ aufgetreten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Dennoch scheint der Proliferationsmarker mit der Rekurrenz zu korrelieren, was bereits von einigen Studien berichtet wurde^{2, 14, 88, 90, 119}.

4.5 Evaluation von Rezidiven und Restbeständen

Was zeichnete also nun jene Patienten aus, die ein Rezidiv hatten? Dieser Frage soll im Folgenden nochmals genauer nachgegangen werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen können diesbezüglich keine signifikanten Aussagen getroffen werden, jedoch zeigen sich Trends bei der Auswertung der Daten. Betrachtet man das Outcome der Patienten, die später ein Rezidiv entwickelten, so lässt sich sagen, dass auch diese Patienten klinisch von dem Eingriff profitierten. Fokal neurologische Defizite, MRC-NPS und KPS fielen bei ihnen insgesamt betrachtet postoperativ und im Follow-up immer höher aus, als dies präoperativ der Fall gewesen war. Bei jenen Patienten mit erneuter klinischer Verschlechterung im Follow-up war hierfür am wahrscheinlichsten das Rezidiv verantwortlich. Auf alle Patienten bezogen (und soweit in den Zeiträumen erfasst) entwickelte sich der Allgemeinzustand im Durchschnitt jedoch deutlich zum Positiven.

Im vorliegenden Kollektiv traten Rezidive häufiger in den ersten Jahren auf. Der Zeitpunkt lag im Durchschnitt bei 3,5 Jahren nach der Operation. Aussagen über einen längeren Zeitraum können allerdings nicht gemacht werden aufgrund des stark variierenden Follow-up Zeitraums.

Wie bereits erwähnt, korrelierte eine Knocheninfiltration als auch die Tumorgöße mit dem Auftreten eines Rezidivs, jedoch waren interessanterweise Restbestände (Simpson-Grad 2) nicht überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit anschließendem Rezidiv dokumentiert worden (5 Restbestände von 15 Patienten mit Rezidiv). Da bei insgesamt 27 Patienten der Tumor nicht vollständig reseziert worden war, waren somit 22 Reste über den untersuchten Zeitraum größenkonstant. Angesichts der erwähnten Komplikationen bei radikalen

Operationen und der Möglichkeit einer postoperativen Bestrahlung, ist eine subtotale Entfernung also durchaus in Erwägung zu ziehen. Bei den 27 Patienten mit Restbeständen war in über einem Drittel der Fälle ($n = 8$) der Knochen infiltriert und spiegelt somit zum Teil die Herausforderung einer kompletten Entfernung wider. Angesichts der häufigen Verbindung zu einem Sinus oder einer Invasion desselben, scheint dies der häufigste Grund für die subtotale Resektion gewesen zu sein. In 20 Fällen lag mindestens ein Sindou-Grad 3 vor. Trotz des verbliebenen Gewebes verbesserten sich auch diese Patienten klinisch gemessen am Karnofsky Performance Status, der von durchschnittlich 78,5 auf 90 anstieg. Die Entwicklung des MRC- NPS beschreibt auch hier eine Tendenz zum Besseren. Eingeschränkt werden diese Aussagen durch die relativ kurze Dauer des Follow-ups bei diesen Patienten: Er lag bei 3,6 Jahren und damit vergleichbar mit der Dauer für die gesamte Kohorte (Nachsorgedauer im Durchschnitt 3,5 Jahre).

4.6 Schwächen dieser Arbeit

Die Schwäche dieser Arbeit besteht in erster Linie in ihrem retrospektiven Studiendesign, wodurch bereits im Vorhinein eine Selektion stattgefunden hat, das einige Ergebnisse möglicherweise verzerrt. Insgesamt ist die untersuchte Kohorte mit 141 Patienten relativ klein, sodass sich somit häufig keine statistisch signifikanten Ergebnisse berechnen ließen. Damit sinkt die Aussagekraft dieser Arbeit. Die Nachsorge-Zeiträume der einzelnen Patienten variiert sehr stark. Sie lag bei einigen bei nur sechs Monaten, während andere über viele Jahre nachkontrolliert wurden. Nach einem Jahr lagen nur noch die Informationen von 114 Patienten, nach zwei Jahren die von 92 Patienten vor. Somit konnte bei vielen Patienten keine endgültige Aussage bezüglich Größenprogredienz oder Rezidiv getroffen werden. Man könnte vermuten, dass sich Patienten mit symptomatischer Progredienz möglicherweise wieder im selben Versorgungszentrum vorgestellt hätten, in dem sie bislang behandelt worden waren. Letztendlich liegen diese Informationen aber nicht vor und die Studie gibt nur den Zustand der letzten Kontrolluntersuchung als Endpunkt wieder. Die durchschnittliche Nachsorgedauer von 3,5 Jahren war vergleichbar mit den Zeiträumen anderer Arbeitsgruppen^{87, 89, 93, 94}, jedoch sind längere Zeiträume wünschenswert, um auch späte Rezidive miterfassen zu können.

Die Informationen wurden alle aus den jeweiligen ärztlichen Operations-, Entlass- und Nachsorgeberichten als auch den kernspin- und computertomographischen Bildern der Kliniken entnommen. Die Berichte waren damit subjektiv, unterschiedlich detailliert und insgesamt sehr heterogen. Die Schwäche liegt hierbei darin, dass bei der Zuordnung der

Patienten in Gruppen nur auf diese, mehr oder weniger ausführlichen Informationen zurückgegriffen werden konnte.

Zu bedenken ist außerdem, dass nur jene Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die auch aufgrund der Symptomatik oder Progredienz operationspflichtig wurden. Jene, deren Meningeom nur verlaufskontrolliert wurde, geschweige denn solche, die gar nicht entdeckt wurden, sind in den Zahlen nicht vertreten. Man kann davon ausgehen, dass die Anzahl von vermutlich niedrig-gradigen, kleinen Tumoren wesentlich häufiger ist, als hier der Eindruck vermittelt wird. Man sollte daher eher von „Angaben bei operierten Meningeomen“ sprechen.

Die Studie ist außerdem sehr heterogen, was die Lokalisation der Tumore betrifft. Es wurden unterschiedliche Sinus eingeschlossen, sodass auch von unterschiedlichen operativen Eingriffen und von insgesamt unterschiedlichem Outcome bei den Patienten ausgegangen werden muss. Wären ausschließlich solche mit Sinus sagittalis superior Beteiligung betrachtet worden, hätte sich wohl ein klareres Bild des Outcomes zeichnen lassen.

Letztendlich wurden auch operationsabhängige Komplikationen nur am Rande behandelt. Information hierüber als auch die Analyse der von den Patienten empfundenen Lebensqualität nach dem Eingriff wären sicherlich interessant, um ein umfassenderes Bild des Outcome entwickeln zu können.

5 Zusammenfassung

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich der operative Eingriff an Meningeomen in Sinusnähe empfehlen, wobei ein gutes operatives, klinisches und neurologisches Outcome dieser Patienten erwartet werden kann. KPS und MRC-NPS, als auch die Ausprägung fokal neurologischer Defizite, epileptischer Anfälle und himorganischer Psychosyndrome verbesserten sich insgesamt bei der untersuchten Kohorte postoperativ und darüber hinaus im Follow-up. Um postoperative Komplikationen zu umgehen, dürfen venöse Strukturen, welche von Tumorgewebe infiltriert werden, erhalten bleiben. Diese Patienten profitierten klinisch ebenfalls von der Operation.

Die Rezidivrate lag bei 10,6% und hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. In dieser Untersuchung war der WHO Grad, die Tumorgröße und eine Knocheninfiltration signifikant mit einem Tumorrezidiv oder -progress assoziiert. Der Allgemeinzustand des Patienten, gemessen am KPS korrelierte außerdem mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit hierfür. Weitere Risikofaktoren wie der Sindou- als auch der Simpson-Grad, ließen sich anhand unserer Daten nicht bestätigen.

Zu bedenken ist, dass Tumorgröße und Knocheninfiltration wohl auch einen Einfluss auf die Vollständigkeit der Resektion haben und bei diesen Patienten wohl auch mehr Restbestände belassen worden waren. Die Möglichkeit einer Größenprogredienz darf bei diesen Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Patienten, mit unvollständiger Resektion entwickelten in 18,5% ein Rezidiv, während jene mit vollständiger Resektion nur in 8,8% ein Rezidiv aufwiesen. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Risikofaktoren für eine Größenprogredienz bei Rest scheinen vielfältig zu sein und aufgrund geringer Fallzahlen ließen sich hierfür keine eindeutigen Aussagen treffen. Dennoch war das klinische Outcome auch bei diesen Patienten positiv. Nur vereinzelt zeigte sich ein weiterhin bestehendes oder progredientes Beschwerdebild.

Zusammenfassend bestätigt sich der Therapieansatz einer Resektion von symptomatischen und größenprogredienten Meningeomen mit beschriebener Lokalisation nicht nur in Anbetracht der Tumorkontrolle sondern auch in Bezug auf das klinische und neurologische Outcome dieser Patienten.

6 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AZ	Allgemeinzustand
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
Diag.	Diagramm
FU	Follow-up
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
k.A.	keine Angaben
Kap.	Kapitel
KPS	Karnofsky Performance Status
MIB	Molecular Immunology Borstel
MRC-NPS	Medical Research Council-Neurological Performance Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NF2	Neurofibromatose vom Typ 2
OP(s)	Operation(en)
PMMA	Polymethylmethacrylat
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
s.	siehe
S.	Sinus
SSS.	Sinus sagittalis superior

Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxation
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach

7 **Abbildungsverzeichnis**

- S. 5 **Abb. 1: Rechts parietal gelegene Meningeom-verdächtige Raumforderung in der axialen Aufnahme eines Schädel-MRT in T1-Wichtung**
von Prof. Dr. Schebesch, Klinik für Neurochirurgie UKR
- S. 10 **Abb. 2a und b: Koronare und sagittale Darstellung eines parasagittalen Meningeoms mittels MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel**
von Prof. Dr. Schebesch, Klinik für Neurochirurgie UKR
- S. 12 **Abb. 3a und b: Intraoperative Aufnahmen: Entfernung einer links, parieto-frontal gelegenen Meningeom-verdächtigen Raumforderung mit intraossärem Wachstum**
von Prof. Dr. Schebesch, Klinik für Neurochirurgie UKR
- S. 23 **Abb. 4: Sindou Klassifikation**
https://www.google.de/search?q=sindou+grading&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwji0IXkj3UAhURL1AKHeT5AkAQ_AUIBigB&biw=1355&bih=660#imgrc=0EAD9RdlUTCu4M:&spf=1499085264453
- S. 25 **Abb. 5 a-c: Meningeome nach Resektion und Rezidiv**
von Prof. Dr. Schebesch, Klinik für Neurochirurgie UKR

8 Verzeichnis der Tabellen

- S. 17 **Tab. 1: Resektionsgrade nach Simpson aus einer Studie mit 265** ⁸³
- S. 21 **Tab. 2: Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS)**
- S. 22 **Tab. 3: Karnofsky Performance Status**
- S. 23 **Tab. 4: Klassifikation nach Sindou** ⁹⁰
- S. 29 **Tab. 5: Initialsymptome**
- S. 31 **Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen**
- S. 32 **Tab. 7: Knocheninfiltration**
- S. 34 **Tab. 8: Größen der Restbestände**
- S. 35 **Tab. 9a: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei allen Patienten**
- Tab. 9b: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei den 16 Patienten mit WHO-Grad 2**
- Tab. 9c: Häufigkeiten des MIB-1 Labeling Index bei den 15 Patienten mit Rezidiv**
- S. 42 **Tab. 10: Größenverteilung der Rezidive/Restbestände nach einem und nach zwei Jahren**
- S. 44 **Tab. 11: Rezidivrate in Abhängigkeit des WHO-Grades des Primarius**
- S. 44 **Tab. 12: Ergebnisse univariater und multivariater Analysen für Rekurrenz-Korrelation**
- S. 45 **Tab. 13: Verlauf der MRC-NPS-Grade von „postoperativ“ bis „Follow-up“ bei Rezidiv-Patienten**
- S. 46 **Tab. 14: Verlauf der MRC-NPS-Grade von „postoperativ“ bis „Follow-up“ bei Patienten mit Rest**
- S. 47 **Tab. 15: Dignität primärer Tumoren und ihrer Rezidive**

9 Verzeichnis der Diagramme

- S. 7 **Diag. 1: Häufigkeitsverteilung nach WHO Einteilung²**
- S. 28 **Diag. 2: Geschlechterverteilung dieser Studie**
- S. 30 **Diag. 3: Häufigkeiten der MRC-NPS-Grade präoperativ**
- S. 32 **Diag. 4: Häufigkeiten der einzelnen Sindou-Grade**
- S. 33 **Diag. 5: Resektions-Grade nach Simpson und ihre WHO-Grade**
- S. 37 **Diag. 6: Entwicklung des neurologischen Status**
- a) Neurologische Defizite präoperativ
- b) Neurologische Defizite postoperativ
- c) Neurologische Defizite im Follow-up
- S. 39 **Diag. 7: Entwicklung der MRC-NPS-Grade von präoperativ, über postoperativ bis zum Follow-up**
- S. 40 **Diag. 8: Entwicklung des KPS**
- S. 41 **Diag. 9: Entwicklung hirnorganischer Psychosyndrome**
- S. 43 **Diag. 10: Resektionsgrade und Rezidive**
- S. 45 **Diag. 11: Verlauf funktioneller Einschränkungen zu den Zeitpunkten „präoperativ“, „postoperativ“ und im „Follow-up“ bei Rezidiv-Patienten**

10 Bibliographie

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Böcker-Denk-Heitz-Moch (eds) (2012) Pathologie. 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript], 5. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München (S. 258)
2. Fathi A, Roelcke U (2013) Meningioma. *Current neurology and neuroscience reports* 13(4): 337
3. Greenberg MS, Abel NA (eds) (2010) Handbook of neurosurgery, 7th ed. Thieme, New York, NY
4. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, Schiff D, Weber DC, Wen PY, Vogelbaum MA (2015) Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of neurosurgery* 122(1): 4–23
5. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 57:1088–1095, 2005
6. Central Brain Tumor Registry of the United States: Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2006. Hinsdale, IL: CBTRUS, 2010
7. Lysis E, Gutmann DH (2004) Meningioma. An update. *Current Opinion in Neurology* 17(6): 687–692
8. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, et al. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1995; 37:67–73.
9. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol* 1987; 27:319-322.
10. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003; 99:848–853.
11. Schulz S, Pauli SU, Handel M, Dietzmann K, Firsching R, Hollt V. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res.* 2000;6(5):1865–74.
12. Mansouri A, Guha D, Klironomos G, Larjani S, Zadeh G, Kondziolka D (2015) Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: current concepts and future perspectives. *Neurosurgery* 76(4): 362–371.
13. Elder JB, Chiocca EA. Editorial: radiosurgery and atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(4):676-678.
14. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery.* Sep 2008;63(3):427-433; discussion 433-424.
15. Moliterno J, Cope WP, Vartanian ED, Reiner AS, Kellen R, Ogilvie SQ, Huse JT, Gutin PH (2015) Survival in patients treated for anaplastic meningioma. *Journal of neurosurgery* 123(1): 23–30.
16. Scheitzach J, Schebesch K, Brawanski A, Proescholdt MA (2014) Skull base meningiomas: neurological outcome after microsurgical resection. *Journal of neuro-oncology* 116(2): 381–386.

17. Nakao N, Ohkawa T, Miki J, Nishibayahsi H, Ogura M, Uematsu Y, Itakura T (2011) Analysis of factors affecting the long-term functional outcome of patients with skull base meningioma. *J Clin Neurosci* 18:895–898.
18. Ohba S, Kobayashi M, Horiguchi T, Onozuka S, Yoshida K, Ohira T, Kawase T (2011) Long-term surgical outcome and biological prognostic factors in patients with skull base meningiomas. *J Neurosurg* 114:1278–1287.
19. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol.* 1986;26(5):461–9.
20. Herbst A, Mueller-Vogt U, Brawanski A, Proescholdt M, Riemenschneider M, Schebesch K (2011) WHO Grade III Anaplastic Meningioma Metastasizing to the Parotid Gland and the Lungs: Case Report and Review of the Literature. *Central European neurosurgery* 72(S 01): 1.
21. Kuroda H, Kashimura H, Ogasawara K et al. Malignant intracranial meningioma with spinal metastasis – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49: 258–261.
22. Estanislau E S, Carvalho G T, Reis B L et al. Malignant meningioma with extracranial metastases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 730–732.
23. Erman T, Hanta I, Hacıyakupoglu S et al. Huge bilateral pulmonary and pleural metastasis from intracranial meningioma: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2005; 74: 179–181.
24. Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, Yoshimoto Y. Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema. *J Neurooncol.* 2012;111:49–57.
25. Regelsberger J, Hagel C, Emami P, Ries T, Heese O, Westphal M. Secretory meningiomas: a benign subgroup causing life-threatening complications. *Neuro Oncol.* 2009;11(6):819–24.
26. Omay SB, Barnett GH. Surgical navigation for meningioma surgery. *J Neurooncol.* 2010;99(3):357–64.
27. Fathi AR, Marbacher S, Lukes A. Cost-effective patient-specific intraoperative molded cranioplasty. *J Craniofac Surg.* 2008;19(3):777–81.
28. Jadid KD, Feychting M, Höijer J, Hylin S, Kihlström L, Mathiesen T (2015) Long-term follow-up of incidentally discovered meningiomas. *Acta neurochirurgica* 157(2): 225–30; discussion 230.
29. Awad IA, Kalfas I, Hahn JF, Little JR (1989) Intracranial meningiomas in the aged: surgical outcome in the era of computed tomography. *Neurosurg* 24(4):557–560.
30. Chamberlain MC, Barnholtz-Sloan JS (2011) Medical treatment of recurrent meningiomas. *Expert Rev Neurother* 11(10):1425–1432.
31. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT (2011) Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus* 31(6):E19.
32. Go SR, Taylor BV, Kimmel DW (1998) The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurol* 51(6):1718–1720.
33. Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Morii E, Kishima H, Maruno M, Kato A, Yoshimine T (2012) Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg* 116(3):574–580.

34. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baesa S, Bélanger G (1999) Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 91(3):375–383.
35. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW (1995) The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 83(2):222–224
36. Yano S, Kuratsu J (2006) Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 105(4):538–543
37. Black PM, Morokoff AP, Zauberman J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery*. 2008;62(6 Suppl 3):1115–21. discussion 21–3.
38. Strassner C, Buhl R, Mehdorn HM. Recurrence of intracranial meningiomas: did better methods of diagnosis and surgical treatment change the outcome in the last 30 years? *Neurol Res*. 2009;31(5):478–82.
39. Al-Mefty O, Holoubi A, Rifai A, Fox JL. Microsurgical removal of suprasellar meningiomas. *Neurosurgery*. 1985;16(3):364–72.
40. Black PM, Morokoff AP, Zauberman J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery*. 2008;62(6 Suppl 3):1115–21. discussion 21–3.
41. Kim EH, Cho JM, Chang JH, Kim SH, Lee KS. Application of intraoperative indocyanine green videoangiography to brain tumor surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(7):1487–95. Discussion 94–5.
42. Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, Cordovi S, Muroi C, Landolt H. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(10):1711–9.
43. Bekelis K, Valdes PA, Erkmen K, Leblond F, Kim A, Wilson BC, et al. Quantitative and qualitative 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in skull base meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2011;30(5):E8.
44. Solheim O, Selbekk T, Lindseth F, Unsgard G. Navigated resection of giant intracranial meningiomas based on intraoperative 3D ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(9):1143–51.
45. Soleman J, Fathi AR, Marbacher S, Fandino J. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in complex meningioma surgery magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012; In Press [accepted].
46. Nowak A, Dzedzic T, Czernicki T, Kunert P, Marchel A (2014) Surgical treatment of parasagittal and falicine meningiomas invading the superior sagittal sinus. *Neurologia i neurochirurgia polska* 48(3): 174–180.
47. Carangelo B, Cerillo A, Mariottini A, Peri G, Rubino G, Mourmouras V, et al: Therapeutic strategy of late cerebral radionecrosis. A retrospective study of 21 cases. *J Neurosurg Sci* 54:21–28, 2010.
48. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME: Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 43:289–294, 2006.
49. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T: Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet* 360:309–310, 2002 und 26. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K: Recurrence of meningiomas. *Cancer* 89:1102– 1110, 2000.

50. Taillia H, Bompaire F, Jacob J, Noël G: [Cognitive evaluation during brain radiotherapy in adults: a simple assessment is possible.] *Cancer Radiother* 17:413–418, 2013 (Fr).
51. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL: Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:427–436, 1997.
52. Goldsmith B: Meningioma, in Leibel S, Phillips T (eds): *Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp 324–340.
53. Newton HB, Slivka MA, Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J Neurooncol* 2000.
54. Loven D, Hardoff R, Sever ZB, et al. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J Neurooncol* 2004; 67:221–226.
55. Nayak S, Goel MM, Chandra S, et al. VEGF-A immunohistochemical and mRNA expression in tissues and its serum levels in potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2012;48(3):233-239.
56. Nunes FP, Merker VL, Jennings D, et al. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59941.
57. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1487-1495.
58. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO et al. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery*. 2000; 46: 938–947; discussion 947–948 Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg* 2002; 97:341–346.
59. Couldwell WT, Fukushima T, Giannotta SL, Weiss MH. Petroclival meningiomas: surgical experience in 109 cases. *J Neurosurg*. 1996;84(1):20-28.
60. DeMonte F, Smith HK, al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 1994;81(2):245-251.
61. Sekhar LN, Patel S, Cusimano M, Wright DC, Sen CN, Bank WO. Surgical treatment of meningiomas involving the cavernous sinus: evolving ideas based on a ten year experience. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;65:58-62.
62. Zentner J, Meyer B, Vieweg U, Herberhold C, Schramm J. Petroclival meningiomas: is radical resection always the best option? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4):341-345.
63. Girvigian MR, Chen JC, Rahimian J, Miller MJ, Tome M: Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Neurosurgery* 62 (5 Suppl):A19–A28, 2008.
64. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G: Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1425–1430, 2005.

65. Aboukais R, Zairi F, Lejeune J, Le Rhun E, Vermandel M, Blond S, Devos P, Reyns N (2015) Grade 2 meningioma and radiosurgery. *Journal of neurosurgery* 122(5): 1157–1162
66. El-Khatib M, El Majdoub F, Hoevels M, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(9):1761-1767.
67. Harris AE, Lee JY, Omalu B, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. *Surg Neurol*. 2003;60(4):298-305; discussion 305.
68. Ojemann SG, Sneed PK, Larson DA, et al. Radiosurgery for malignant meningioma: results in 22 patients. *J Neurosurg*. 2000;93(suppl 3):62-67.
69. Bassiouni H, Asgari S, Sandalcioğlu IE, Seifert V, Stolke D, Marquardt G. Anterior clinoidal meningiomas: functional outcome after microsurgical resection in a consecutive series of 106 patients. *Clinical article. J Neurosurg*. 2009;111(5): 1078-1090.
70. Ohba S, Kobayashi M, Horiguchi T, et al. Long-term surgical outcome and biological prognostic factors in patients with skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1278-1287.
71. Rosenberg LA, Prayson RA, LeeJet et al. Longterm experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 427 – 432.
72. Modha A, Gutin PH: Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 57:538– 550, 2005.
73. Mori Y, Tsugawa T, Hashizume C, Kobayashi T, Shibamoto Y: Gamma knife stereotactic radiosurgery for atypical and malignant meningiomas. *Acta Neurochir Suppl* 116:85–89, 2013.
74. Durand A, Labrousse F, Jouvét A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, et al: WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol* 95:367–375, 2009.
75. Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K: Recurrence of meningiomas. *Cancer* 89:1102– 1110, 2000.
76. Black PM, Morokoff AP, Zauberman J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery*. 2008;62(6 Suppl 3):1115–21. discussion 21–3.
77. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):574–80.
78. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC: “Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 85:2046– 2056, 1999.
79. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006;5:1045–1054.
80. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G: Longterm prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 86:793–800, 1997.

81. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, et al: Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 37:177–188, 1998.
82. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *Journal of neurosurgery*. Sep 2016;125(3):551-560.
83. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22–39, 1957.
84. Heald JB, Carroll TA, Mair RJ (2014) Simpson grade: an opportunity to reassess the need for complete resection of meningiomas. *Acta neurochirurgica* 156(2): 383–388.
85. Gabeau-Lacet D, Aghi M, Betensky RA, Barker FG, Loeffler JS, Louis DN. Bone involvement predicts poor outcome in atypical meningioma. *J Neurosurg*. 2009;111(3):464–71
86. Scholzen T, Gerdes J (2000) The Ki-67 protein. From the known and the unknown. *J. Cell. Phys.* 182(3): 311–322
87. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *Journal of neurosurgery*. Nov 2010;113(5):1029-1035.
88. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L, Ulfarsson E (2014) Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg* 81:116-124
89. Raza SM, Gallia GL, Brem H, Weingart JD, Long DM, Olivi A (2010) Perioperative and long-term outcomes from the management of parasagittal meningiomas invading the superior sagittal sinus. *Neurosurgery* 67:885-893; discussion 893
90. Sindou MP, Alvernia JE (2006) Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg* 105:514-525
91. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW (2011) Results with judicious modern neurosurgical management of parasagittal and falcine meningiomas. Clinical article. *J Neurosurg* 114:731-737
92. DiMeco F, Li KW, Casali C, Ciceri E, Giombini S, Filippini G, Broggi G, Solero CL (2004) Meningiomas invading the superior sagittal sinus: surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery* 55:1263-1272; discussion 1272-1264
93. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B (2016) Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg*:1-11
94. Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E (2012) Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg* 117:999-1006
95. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A (1986) Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 25:233-242
96. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Results with judicious modern neurosurgical management of parasagittal and falcine meningiomas. Clinical article. *Journal of neurosurgery*. Mar 2011;114(3):731-737.

97. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C (2008) Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:153-171
98. Brokinkel B, Holling M, Spille DC, Hess K, Sauerland C, Bleimuller C, Paulus W, Wolfer J, Stummer W (2016) Surgery for meningioma in the elderly and long-term survival: comparison with an age- and sex-matched general population and with younger patients. *J Neurosurg*:1-11
99. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1250–6.
100. McDermott MW, Wilson CB: Meningiomas, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 2782–2825
101. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, et al: Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurg Focus* 24(5):E3, 2008
102. Wang X, Gong Y, Wang D, Xie Q, Zheng M, Zhou Y, et al. Analysis of gene expression profiling in meningioma: deregulated signaling pathways associated with meningioma and *egfl6* overexpression in benign meningioma tissue and serum. *PLoS One*. 2012;7(12):e52707.
103. Ragel BT, Jensen RL. Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol*. 2010;99(3):315–24.
104. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006;105(2):163–73
105. Perry A, Dehner LP: Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review. *Brain Pathol* 13:386–408, 2003 106.
106. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al: Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:994–1003, 2001 107.
107. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A: Meningeal tumours, in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, ed 4. Lyon: IARC Press, 2007, pp 164–172
108. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2008;62(1):53-58; discussion 58-60.
109. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*. 1988;319(16):1033–9.
110. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2007;297(11):1207–15.
111. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *JNCI*. 2002;94(20):1555–63.

112. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, et al. High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Rad Res.* 1999;40(1):49–57.
113. Sadezki S, Flint-Richter P, Starinsky S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:969–976.
114. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, et al. Radiation-Induced Meningioma. *Neurosurgical Focus.* 2008;24(5):E7.
115. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA: Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1000–1005, 2003
116. Gatterbauer B, Gevsek S, Höftberger R, Lütgendorf-Caucig C, Ertl A, Mallouhi A, Kitz K, Knosp E, Frischer JM (2017) Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience. *Journal of neurosurgery:* 1–8
117. Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, Randolph Jackson P, White RL, Aulisi E, et al: Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurgery* 70:639–645, 2012
118. DiMeco F, Li KW, Casali C, et al. Meningiomas invading the superior sagittal sinus: surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery.* Dec 2004;55(6):1263-1272; discussion 1272-1264.
119. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica.* Jun 2016;131(6):803-820.
120. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.

Anhang

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karl-Michael-Schebesch für die freundliche Erteilung dieses Themas und die großzügige Betreuung während der Forschungsarbeiten. Ich bedanke mich herzlich für die Möglichkeit, während der Arbeit, Zutritt zum Operationsaal und Einblicke in die Operationsmethodik bekommen zu haben. Besonders bedanken möchte ich mich außerdem für die zeitliche Kulanz bei der Fertigstellung dieses Themas.

Ebenso gilt der Dank meiner Promotionsbetreuerin Frau Dr. med. Judith Anthofer, die mich als freundliche und zuverlässige Ansprechpartnerin in sämtlichen Fragen begleitet und unterstützt hat. Ich bedanke mich für alle hilfreichen Anregungen, Ergänzungen und Korrekturen, ohne welche, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiter gilt der Dank meinem treuen Freund und Ehemann Kornelius Israel, der durch konstruktives Nach-und Hinterfragen diese Arbeit maßgeblich vorangetrieben hat. Ich bedanke mich für seine geduldige Unterstützung in statistischen Fragen und seine kontinuierliche, liebevolle Motivation bei der Fertigstellung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und beiden Schwestern bedanken, die mich vor allem durch moralischen Zuspruch treu begleitet und motiviert haben. Mein herzlicher Dank geht besonders auch an Ruth für ihre Hilfestellung bei der Formatierung und dem Layout.

