

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Prädiktoren für prä- und postoperative Krampfanfälle
bei Patienten mit Meningeomen:
Eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rother, Christian

2018

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Honegger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Bornemann
Tag der Disputation:	26.10.2018

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
1.1	DIE BEDEUTUNG DER MENINGEOME IN DER NEUROCHIRURGIE	3
1.2	EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	4
1.3	HISTOPATHOLOGISCHE KLASSIFIKATION	5
1.3.1	<i>WHO-Grad I</i>	6
1.3.2	<i>WHO-Grad II</i>	6
1.3.3	<i>WHO-Grad III</i>	7
1.4	LOKALISATION UND KLINISCHE PRÄSENTATION	7
1.4.1	<i>Lokalisation</i>	7
1.4.2	<i>Klinische Präsentation</i>	8
1.5	DIAGNOSTIK	9
1.5.1	<i>Computertomographie</i>	10
1.5.2	<i>Kernspintomographie</i>	10
1.5.3	<i>Angiographie</i>	11
1.6	THERAPIE	11
1.6.1	<i>Chirurgische Maßnahmen</i>	12
1.6.2	<i>Präoperatives Management</i>	12
1.6.3	<i>Operation</i>	13
1.6.4	<i>Strahlentherapie</i>	14
1.6.5	<i>Systemische Therapie</i>	16
1.7	KONTROLLUNTERSUCHUNG UND REZIDIVRATE	17
1.8	MENINGEOME UND KRAMPFANFÄLLE	18
1.8.1	<i>Die Bedeutung von Krampfanfällen für den Patienten</i>	19
1.8.2	<i>Medikamentöse Therapie von Krampfanfällen</i>	19
1.8.3	<i>Medikamentöse Prophylaxe vor neurochirurgischen Operationen</i>	21
1.8.4	<i>Vor- und Nachteile einer medikamentösen Prophylaxe</i>	22
1.9	FRAGESTELLUNG	23
2	MATERIAL UND METHODEN	25
2.1	PATIENTENGUT	25

2.2	METHODIK UND PARAMETER DER DATENANALYSE	25
2.3	STUDIENDESIGN UND ANALYSE DER DATEN.....	26
2.4	STATISTIK.....	28
2.5	RISIKOMODELL UND PROGNOTISCHER SCORE	28
3	ERGEBNISSE	30
3.1	CHARAKTERISTIKA DER KLINISCHEN DATEN	30
3.2	PROFIL DER PATIENTENSELEKTION	33
3.3	RISIKOFAKTOREN FÜR PRÄOPERATIVE KRAMPFANFÄLLE.....	36
3.4	RISIKOFAKTOREN FÜR POSTOPERATIVE KRAMPFANFÄLLE	38
3.5	MULTIVARIATE ANALYSE DER RISIKOFAKTOREN FÜR PRÄOPERATIVE KRAMPFANFÄLLE – BESTEHT EINE GESCHLECHTS- ODER ALTERSABHÄNGIGKEIT?	41
3.6	RISIKOMODELL UND PROGNOTISCHER SCORE.....	42
4	DISKUSSION	43
4.1	ZIEL DIESER STUDIE UND EIGENE ERGEBNISSE	43
4.2	LIMITATIONEN DER EIGENEN METHODIK UND ERGEBNISSE	44
4.3	INTERPRETATION DER SCHLÜSSELERGEBNISSE IN BEZUG ZUR AKTUELLEN LITERATUR.....	45
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN	48
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	52
7	DIAGRAMMVERZEICHNIS	62
8	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL.....	63
9	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	64
10	LEBENS LAUF.....	65

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung der Meningeome in der Neurochirurgie

Meningeome sind die häufigsten überwiegend gutartigen Tumore des zentralen Nervensystems und machen dabei ca. 36% aller primären intrakraniellen Tumoren aus¹. Sie entstehen aus Arachnoidea-Deckzellen und können somit überall entlang der Dura mater auftreten, meistens jedoch an der Konvexität und entlang der Duplikaturen der Dura². Unterteilt werden sie anhand morphologischer Kriterien, wobei zwischen WHO-Grad I, II und III unterschieden wird. Diese Kriterien werden von der WHO veröffentlicht und wurden zuletzt 2016 aktualisiert³. Die Einteilung korreliert mit der Prognose und beeinflusst damit auch die Wahl des Therapieregimes. Klinisch imponieren Meningeome äußerst unterschiedlich, abhängig von ihrer Größe, Wachstumsgeschwindigkeit und Lokalisation. Viele Meningeome sind asymptomatisch und wachsen sehr langsam, wodurch sie oft als Zufallsbefunde diagnostiziert werden^{4,5}. In einigen Fällen (27-67%) treten Krampfanfälle auf, welche fokal, komplex-fokal und generalisiert sein können und einer begleitenden Therapie bedürfen^{6,7}. Als weitere Symptome können Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen und andere neurologische Defizite in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors auftreten. In der Regel handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer^{8,9}. Die Therapie der Wahl ist weiterhin die chirurgische Exstirpation, wobei kleine, langsam wachsende Meningeome auch regelmäßig neuroradiologisch kontrolliert werden können¹⁰. Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen in der fraktionierten Radiotherapie und der stereotaktischen Radiochirurgie^{11,12}. Meningeome haben meist eine gute Langzeitprognose, Rezidive sind jedoch in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation und der Dignität häufig zu beobachten. Die Rezidivwahrscheinlichkeit lässt sich u.a. anhand des Resektionsausmaßes des Tumors mit Hilfe der Simpson-Klassifikation abschätzen¹³.

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Mehr als ein Drittel aller primären Tumore des zentralen Nervensystems sind Meningeome, mit einer jährlichen Inzidenz von 7 pro 100.000 Einwohner¹. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, die meisten Meningeome treten ab der 5. Lebensdekade auf. Frauen sind statistisch gesehen häufiger betroffen als Männer, bei einem Verhältnis von 2-3 zu 1⁹. Betrachtet man lediglich spinale Meningeome, steigt dieses Verhältnis sogar auf 9 zu 1¹⁴. Eine erhöhte Inzidenz bei Frauen wird aber nur bei den WHO-Grad-I-Meningeomen beobachtet, nicht jedoch bei anaplastischen, atypischen sowie bei strahleninduzierten Meningeomen. Schätzungen zufolge haben etwa 2-3% der Bevölkerung asymptotische Meningeome; bei Autopsien im Rahmen von Studien traten diese sogar zu 8% z.T. an mehreren Stellen auf⁵. Bei Kindern bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Inzidenzen, überhaupt sind Kinder, abgesehen von hereditären Syndromen wie der Neurofibromatose Typ II (NF2), sehr selten betroffen¹⁵.

Abgesehen von genetischen Erkrankungen wie der NF2 ist lediglich von ionisierender Strahlung bekannt, dass sie das Auftreten von Meningeomen induziert. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer Strahlenexposition und dem Auftreten von Meningeomen beobachten^{16,17}. Diese Meningeome neigen häufiger zu Atypien und treten gehäuft multipel auf. Betroffen sind somit u.a. Patienten, die im Rahmen einer Radiotherapie bestrahlt werden, wobei die Latenzzeit bis zum Auftreten von Meningeomen für gewöhnlich über 20 Jahre beträgt. Auch ionisierende Strahlung, verursacht durch radiologische Bildgebung, kann das Auftreten von Meningeomen beeinflussen. So fand sich einer Studie zufolge ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Röntgenstrahlung im Rahmen zahnärztlicher Bildgebung und dem Auftreten von Meningeomen¹⁸. Wie bereits erwähnt, tragen auch genetische Faktoren zur Entwicklung von Meningeomen bei. Es handelt sich hierbei meistens um Mutationen des NF2-Gens, ein Tumorsuppressorgen auf Chromosom 22, das für ein Protein des Zytoskeletts namens Merlin kodiert¹⁹. Meistens handelt es sich hierbei um die Neurofibromatose Typ II, eine

autosomal dominante Erkrankung. Etwa 75% dieser Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens Meningeome, die gehäuft multipel auftreten^{20,21}.

Auch hormonelle Faktoren könnten bei der Entwicklung von Meningeomen eine Rolle spielen. Etwa zwei Drittel aller Meningeome exprimieren Progesteron- und Androgen-Rezeptoren, während nur 10% Östrogen-Rezeptoren exprimieren²²⁻²⁴. In Studien wurde beobachtet, dass Änderungen der Konzentrationen dieser Hormone, beispielsweise im Rahmen einer Schwangerschaft, die Wachstumsgeschwindigkeit von Meningeomen beeinflussen können²⁵. Weitere vermutete Risikofaktoren sind Brustkrebs, Adipositas und Schädelhirntraumata.

1.3 Histopathologische Klassifikation

Die histologische Einteilung erfolgt nach dem Schema der WHO anhand von morphologischen Kriterien. Es werden verschiedene Subtypen von Meningeomen unterschieden, welche jeweils in Grad I, II oder III eingeteilt werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Subtypen.

Tabelle 1²⁶: Histopathologische Klassifikation der Meningeome

Histologischer Subtyp	WHO-Grad	Rezidivrisiko	Häufigkeit
Meningotheliomatös	I	Niedrig	50-60%
Fibroblastisch	I	Niedrig	7-25%
Transitional	I	Niedrig	20-40%
Psammomatös	I	Niedrig	Selten
Angiomatös	I	Niedrig	5%
Mikrozystisch	I	Niedrig	Selten
Sekretorisch	I	Niedrig	Selten
Lymphoplasmazellreich	I	Niedrig	Selten
Metaplastisch	I	Niedrig	Selten
Chordoid	II	Hoch	Selten
Klarzellig	II	Hoch	Selten
Atypisch	II	Hoch	5%

Histologischer Subtyp	WHO-Grad	Rezidivrisiko	Häufigkeit
Anaplastisch	III	Hoch	1,2-10%
Papillär	III	Hoch	Selten
Rhabdoid	III	Hoch	Selten

Weiterhin werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016 alle Meningeome, die ein invasives Wachstum zeigen, unabhängig von ihrem Subtyp als Grad II oder III eingestuft¹.

Makroskopisch imponieren Meningeome als scharf begrenzte, abgekapselte Tumore von prall-elastischer und derber Konsistenz. Sie sind hypervaskularisiert und die Schnittfläche ist in der Regel grau und körnig. Man unterscheidet anhand des Wachstumsmusters plaqueförmige von knotenförmigen Meningeomen. Bei einigen Meningeomen lässt sich eine Knocheninfiltration mit einhergehender Hyperostose beobachten, welche in der Computertomographie besonders gut sichtbar wird³.

1.3.1 WHO-Grad I

Zu den häufigsten Vertretern dieser Gruppe gehören die Subtypen meningotheiomatös, fibroblastisch und transitional. Grad-I-Meningeome gelten als benigne und zeigen nur vereinzelt mitotische Figuren; Kernpleomorphien sind jedoch gelegentlich zu beobachten². Die einzelnen Subtypen unterscheiden sich nicht in der Wahl der Therapie. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv beträgt ohne Berücksichtigung des Resektionsausmaßes 7-20%³.

1.3.2 WHO-Grad II

Chordoide, klarzellige und atypische Meningeome werden als Grad-II-Meningeome eingestuft. Chordoide und klarzellige Meningeome werden anhand ihrer typischen histologischen Architektur charakterisiert. Atypische

Meningeome können jeden histologischen Subtyp annehmen und werden anhand anderer Kriterien identifiziert. Dazu gehört eine erhöhte mitotische Aktivität von mehr als 4 Mitosen pro 10 Gesichtsfeldern bei starker Vergrößerung oder mindestens 3 der nachfolgend genannten histopathologischen Veränderungen: 1) erhöhte Zelldichte, 2) kleine Zellpopulation mit erhöhter Kern-Plasma-Relation, 3) prominente Nukleolen, 4) ein strukturloses oder flächenhaftes Wachstumsmuster sowie 5) Nekrosen. Die Rezidivrate ohne Berücksichtigung des Resektionsausmaßes ist hier höher und liegt bei über 40%²⁷.

1.3.3 WHO-Grad III

Hierzu gehören papilläre, rhabdoide und anaplastische Meningeome. Der papilläre Subtyp ist gekennzeichnet durch ein pseudopapilläres Wachstumsmuster und ist eine sehr seltene Variante. Rhabdoide Meningeome imponieren unter dem Mikroskop durch typische rhabdoide Zellen. Anaplastische Meningeome hingegen zeichnen sich aus durch mehr als 20 Mitosen pro 10 Gesichtsfelder, zudem treten karzinom-, melanom- und sarkomähnliche Bereiche auf, man beobachtet also den Verlust meningeomtypischer Wachstumsmuster. Weitere Merkmale sind atypische Mitosen und Nekroseherde sowie ein invasives Wachstum, welches typisch ist für anaplastische Meningeome. Die Rezidivrate ohne Berücksichtigung des Resektionsausmaßes beträgt hier über 50%²⁸. Auch wenn Grad-III-Meningeome als maligne eingestuft werden, sind Metastasen sehr selten. Prognoselimitierender Faktor sind hier lokale Rezidive, die eine fortwährende Behandlung nötig machen und schließlich auch zum Tode führen können²⁹.

1.4 Lokalisation und klinische Präsentation

1.4.1 Lokalisation

Meningeome entstehen aus Arachnoidea-Deckzellen und kommen somit überall im intrakraniellen und intraspinalen Raum vor. Die häufigsten

Prädilektionsstellen sind die Konvexität und die Duplikaturen der Dura, beispielsweise entlang der Falx cerebri. Etwa 90% der Meningeome liegen supratentoriell. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Prädilektionsstellen intrakranieller Meningeome.

Tabelle 2: Häufigkeit intrakranieller Meningeome nach Lokalisation³⁰

Lokalisation	Häufigkeit
Parasagittales Meningeom	20%
Falxmeningeom	8%
Konvexitätsmeningeom	15-20%
Keilbeinflügelmeningeom	12%
Tuberculum-sellae-Meningeom	13%
Olfaktorium-Meningeom	10%
Tentorium-Meningeom	4%
Andere (Orbita-Meningeom, clivales Meningeom, Kleinhirnbrückenwinkelmeningeom u.a.)	Selten bis sehr selten

1.4.2 Klinische Präsentation

Die klinische Beschwerdesymptomatik ist abhängig von der Lokalisation, Tumorgröße und Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Ein überwiegender Teil bleibt asymptomatisch, da Meningeome sehr langsam wachsen. Einer Studie zufolge, bei der 2000 Probanden einer neuroradiologischen Bildgebung unterzogen wurden, konnten bei 18% asymptotische Meningeome nachgewiesen werden⁴, wobei die Inzidenz mit dem Alter der Probanden anstieg.

Krampfanfälle stellen mit 25-40% ein häufiges spezifisches Symptom dar. Laut einer Studie beträgt der Abstand zwischen neu aufgetretenem Krampfanfall und Diagnose des Meningeoms im Mittel etwa einen Monat^{6,7}. Krampfanfälle treten vor allem bei Patienten mit supratentoriellen Meningeomen, Konvexitätsmeningeomen und Meningeomen mit begleitendem Ödem auf⁷.

Abhängig von der Lokalisation des Meningeoms sind fokale Ausfälle zu beobachten, von denen hier einige beispielhaft aufgeführt werden:

- 1) Einschränkungen des Visus: Diese bleiben oft unbemerkt, treten jedoch häufig auf bei parasellären Meningeomen, Optikuscheidenmeningeomen und Sinus-cavernosus-Meningeomen. Nach einer ophthalmologischen Studie litt etwa ein Drittel von 80 Meningeompatienten an Gesichtsfeldausfällen, einer Minderung der Sehstärke oder Diplopie³¹.
- 2) Hörverlust durch Kleinhirnbrückenwinkelmeningeome.
- 3) Bewusstseinsveränderung verursacht durch große subfrontale Meningeome.
- 4) Schwäche der Extremitäten verursacht durch parasagittale Meningeome, Foramen-magnum- und vor allem spinale Meningeome. Dies äußert sich in einer progressiven spastischen Paraparese.
- 5) Hydrocephalus occlusus durch Meningeome der hinteren Schädelgrube. Der dadurch bedingte erhöhte Hirndruck kann zu Erblindung, Übelkeit und Erbrechen führen.

Unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit kommen sehr oft vor und werden etwa von der Hälfte aller Patienten angegeben.

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt in der Regel mittels Computer- oder Kernspintomographie. Vor der Entwicklung dieser Schnittbildverfahren kam die Angiographie zum Einsatz, welche heutzutage jedoch nur noch einen geringen Stellenwert in der Diagnostik hat. Meningeome sind gut abgrenzbare, extraaxiale Raumforderungen, die durch ihr Wachstum das Gehirn verdrängen. In der Regel sind sie in der Bildgebung gut von Tumoren anderer Herkunft abzugrenzen. Nachfolgend werden die einzelnen Diagnostikverfahren erläutert.

1.5.1 Computertomographie

Bei der Computertomographie werden von einem Objekt sogenannte Absorptionsprofile erstellt und anschließend daraus die Volumenstruktur ermittelt. Durch computergestützte Bildrekonstruktion wird so für jedes Volumenelement, ein sogenanntes Voxel, der Absorptionsgrad ermittelt und daraus das Bild berechnet³². Dieses Verfahren basiert auf Röntgenstrahlung.

Das Meningeom stellt sich im CT als homogene, gut abgrenzbare Raumforderung dar, die in 70% der Fälle leicht hyperdens zum gesunden Gehirn erscheint³⁰. Typisch ist eine starke Anreicherung nach Kontrastmittelgabe. Eine Anheftung an die Meningen oder den Schädelknochen ist oft gut erkennbar. In einigen Fällen sind Kalzifikationen oder Hyperostosen (Knochenhypertrophien) erkennbar, welche im CT im Vergleich zum MRT besonders gut erkennbar sind. Zur Operationsplanung wird jedoch in den meisten Fällen zusätzlich ein MRT benötigt.

1.5.2 Kernspintomographie

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das auf den Prinzipien der Kernspinresonanz beruht. Vereinfacht ausgedrückt werden hierbei Atomkerne im untersuchten Gewebe durch eine Kombination von statischen und hochfrequenten magnetischen Feldern phasensynchron zu einer bestimmten Bewegung angeregt. Bis diese Bewegung abgeklungen ist, geben die Atomkerne ein messbares Signal in Form einer Wechsellspannung ab. Diese sogenannten Relaxationszeiten unterscheiden sich in den verschiedenen Gewebearten, woraus schließlich unterschiedliche Helligkeiten im Bild resultieren³³.

Das MRT ist die Methode der Wahl bei der Diagnostik von Meningeomen, da der durale Ursprung des Tumors in den meisten Fällen gut erkennbar ist. Meningeome sind in der T1-Wichtung iso- oder hypointens und in der T2-Wichtung iso- oder hyperintens zur grauen Substanz, zudem erfolgt eine kräftige und homogene Anreicherung nach Gabe des Kontrastmittels

Gadolinium. Typisch für Meningeome sind charakteristische Ausläufer entlang der Dura mater, auch „dural tail sign“ genannt.

Die Kernspintomographie bietet eine höhere Auflösung als die Computertomographie und setzt den Patienten keinerlei Röntgenstrahlung aus, ist jedoch kontraindiziert bei ferromagnetischen Implantaten oder Prothesen.

1.5.3 Angiographie

Vor der Entwicklung der Schnittbildverfahren behalf man sich der Angiographie zur Diagnose eines Meningeoms. Anhand der typischen Gefäßversorgung des Meningeoms konnte die Diagnose damals abgeschätzt werden. Dazu wurde damals wie heute ein jodhaltiges Kontrastmittel in das darzustellende Gefäß injiziert. Hilfreich ist die Angiographie heutzutage bei der Operationsplanung, wenn zuführende Gefäße dargestellt werden sollen. Wichtig ist vor allem zu wissen, ob ein Meningeom einen angrenzenden venösen Sinus infiltriert, was das Ausmaß der Resektion beeinflussen kann. Mit Hilfe der Angiographie können zudem gefäßreiche Tumoren präoperativ embolisiert und damit verschlossen werden, wodurch die Blutungsgefahr reduziert wird.

1.6 Therapie

Mittel der Wahl bei Patienten mit Meningeomen ist weiterhin die Operation. Kleine asymptomatische Meningeome, die zufällig entdeckt werden, können in abwartender Haltung regelmäßig kontrolliert werden. Die Notwendigkeit einer Therapiemaßnahme ergibt sich erst bei beschleunigtem Wachstum des Meningeoms oder wenn erste Symptome auftreten³⁴. Der Patient sollte alle 3 bis 6 Monate eine Bildgebung des Kopfes erhalten, um das Größenwachstum des Tumors zu beurteilen. Verbleibt der Patient weiterhin symptomfrei, so ist eine jährliche Bildgebung ausreichend. Eine abwartende Haltung empfiehlt sich vor allem bei älteren und komorbiden Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention mit erhöhtem Risiko verbunden wäre³⁵. Bei jungen Patienten wird

die Therapieindikation großzügiger gestellt, da in den meisten Fällen von einem zukünftigen Wachstum des Meningeoms ausgegangen werden kann³⁶.

1.6.1 Chirurgische Maßnahmen

Zeigt ein Meningeom beschleunigtes Größenwachstum oder wird es symptomatisch, kann die Indikation zu einer Operation gestellt werden. Auch infiltrierende und von Ödemen umgebende Meningeome sollten operiert werden.

1.6.2 Präoperatives Management

1.6.2.1 Embolisation

Da Meningeome sehr gefäßreiche Tumoren sind, bietet sich in manchen Fällen eine präoperative Embolisation des Tumors an. Bei diesem Verfahren wird ein tumorversorgendes Gefäß therapeutisch verschlossen, indem kathetergesteuert Mikrospiralen, sogenannte Coils, Mikropartikel oder Gewebekleber in das Gefäß eingebracht werden. Diese präoperative Maßnahme ermöglicht in manchen Fällen sogar die Resektion zuvor inoperabler Tumore, wie beispielsweise riesiger Konvexitätsmeningeome^{37,38}. Zudem ermöglicht die Embolisation den intraoperativen Blutverlust gering zu halten³⁷. Trotz dieser Vorteile ist dieses Verfahren umstritten. Einer retrospektiven Studie zufolge, bei der 200 Patienten eine Embolisation erhielten, betrug die Komplikationsrate 3-13%, wobei die Komplikationen in den meisten Fällen nur vorübergehend waren³⁹. In einigen Fällen traten schwere Komplikationen wie Blutungen oder Ischämien auf. Andere Studien stellen den therapeutischen Nutzen einer Embolisation in Frage⁴⁰. Als Nebeneffekt der Embolisation können außerdem histopathologische Veränderungen wie beispielsweise Nekrosen auftreten, wodurch benigne Meningeome fälschlicherweise als höhergradig eingestuft werden können⁴¹. Die Embolisation kann einen Tag vor der Operation geschehen, idealerweise sollte die Operation etwa 24 Stunden nach der

Embolisation veranlasst werden, da nach dieser Zeitspanne mit dem geringsten intraoperativen Blutverlust zu rechnen ist⁴².

1.6.2.2 Präoperative Medikation

Um einem zerebralen Ödem vorzubeugen, kann über eine präoperative Gabe von Kortikosteroiden nachgedacht werden.

Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese kann eine prophylaktische Gabe von Antiepileptika sinnvoll sein, wobei dieses Vorgehen sehr umstritten ist^{4,7-9}. Auf das Risiko und den Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Antiepileptika wird im weiteren Verlauf noch eingegangen.

1.6.3 Operation

Ziel der Operation ist stets die komplette Entfernung des Meningeoms, wobei die gesamte betroffene Dura mitentfernt werden sollte. Bei Meningeomen, die an einen Sinus grenzen oder schwer zu erreichen sind, ist oftmals nur eine inkomplette Resektion möglich. Das Ausmaß der Resektion beeinflusst dabei direkt die Rezidivrate. Zur Abschätzung der Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsgrad kann die Einteilung nach Simpson angewandt werden¹³, auf die in Punkt 1.7 noch genauer eingegangen wird.

Meningeome der Konvexität, der Olfaktoriusrinne, der hinteren Schädelgrube und einige Tentoriummeningeome lassen sich in der Regel komplett entfernen, wohingegen Clivusmeningeome oft nur teilweise entfernt werden können, so dass häufig eine anschließende Radiotherapie zu diskutieren ist.

Die Operation geschieht mikrochirurgisch mit Hilfe des Operationsmikroskops. Dieses ermöglicht dem Operateur eine sehr detaillierte Betrachtung des Operationssitus, um den Tumor schonend entfernen zu können. Bei Meningeomen weicher Konsistenz kommt zudem der Ultraschallaspirator zum Einsatz, der es ermöglicht, das Tumorgewebe zu zertrümmern und anschließend abzusaugen. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe des Tumors erfolgt zum Ausschluss von Komplikationen am Folgetag eine Kontroll-

Bildgebung, für gewöhnlich ein CCT. Perioperativ angesetzte Kortikosteroide zur Verringerung eines Ödems können in der Regel nach drei Tagen wieder abgesetzt werden.

1.6.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von Meningeomen. Tumore, die nur teilweise reseziert werden konnten, können postoperativ einer Strahlentherapie zugeführt werden, wohingegen maligne Meningeome ungeachtet ihres Resektionsausmaßes immer bestrahlt werden.

Es existieren keine randomisierten Studien zu diesem Thema, retrospektive Daten legen aber nahe, dass eine Strahlentherapie das Langzeitüberleben bei Patienten mit subtotaler Resektion verlängert^{43,44}. Zudem besteht bei inoperablen Meningeomen die Möglichkeit einer alleinigen Strahlentherapie. Laut einer Studie, bei der Patienten mit Schädelbasismeningeomen entweder eine alleinige Strahlentherapie oder eine Strahlentherapie im Anschluss an eine subtotale Resektion erhielten, waren die Rezidiv- bzw. Progressionsraten nach 5, 10 und nach 15 Jahren identisch⁴⁵.

Einschränkend wirkt sich hier die Größe des Tumors aus, da große Tumoren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ödems infolge der Strahlentherapie darstellen, was wiederum zu neurologischen Ausfällen führen kann. Aufgrund dieser Risiken wird eine subtotale Resektion einer alleinigen Strahlentherapie bei Patienten ohne wesentliche Komorbidität in der Regel vorgezogen.

Benigne Meningeome können fraktioniert mit einer Gesamtdosis von 54 Gray bestrahlt werden, aufgeteilt in Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gray/Tag, wobei für maligne Meningeome höhere Dosen von bis zu 60 Gray empfohlen werden. Als Nebenwirkungen einer Strahlentherapie können Ödeme oder Strahlennekrosen auftreten, sie sind bei einer Gesamtdosis von unter 60 Gray jedoch selten.

1.6.4.1 Radiochirurgie

Mit Hilfe der Radiochirurgie, auch stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung, ist es möglich, ein relativ kleines Volumen im Körper des Patienten mit einer sehr hohen Dosis zu bestrahlen, um es so in einer einzigen Sitzung zu behandeln. Dieses Volumen muss während der Behandlung fixiert werden und der Eingriff erfordert höchste Präzision, weshalb Tumoren des Gehirns hierfür gut geeignet sind. Für Meningeome werden Dosen von 12 bis 14 Gray verwendet. Diese Therapiemethode stellt eine gute Alternative zur Operation dar, vor allem bei Patienten mit kleinen Meningeomen, die operativ nur schwer zu erreichen sind, oder bei Patienten mit zu hohem Operationsrisiko. Durch die hohe Präzision wird die Strahlenbelastung für das restliche gesunde Hirngewebe zudem verringert. Wie bei der herkömmlichen Strahlentherapie existieren derzeit keine randomisierten Studien, welche die Radiochirurgie mit der Operation vergleichen. Drei große Studien mit fast 400 Patienten mit Sinus-cavernosus-Meningeomen verglichen die Radiochirurgie mit der Operation und anderen radiotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, wobei die Tumorkontrollraten für 5 und 10 Jahre bei der Radiochirurgie bei über 94% lagen⁴⁶⁻⁴⁸. Die Radiochirurgie scheint somit eine gute Alternative zur Operation zu sein.

1.6.4.2 Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie

Bei dieser Therapiemethode wird der Tumor, ähnlich der Radiochirurgie, nach computergestützter dreidimensionaler Planung zielgenau bestrahlt. Im Gegensatz zur Radiochirurgie wird die Gesamtdosis jedoch nicht in einer einzelnen Sitzung, sondern fraktioniert verabreicht, also in mehrere Einzeldosen aufgeteilt. Durch die Fraktionierung ist es möglich gewebeschonender zu bestrahlen. Damit eignet sich diese Art der Bestrahlung vor allem bei Meningeomen, die in Nachbarschaft zu Strukturen liegen, die besonders empfindlich auf Strahlung reagieren, beispielsweise Optikuscheidenmeningeome⁴⁹. Die Strahlengesamtdosis beträgt hier 54 Gray, bei Einzeldosen von 1,8 Gray.

1.6.5 Systemische Therapie

Systemische Therapien kommen bei Patienten mit Meningeomrezidiven, bei denen trotz Ausschöpfung aller Therapiemodalitäten keine Kontrolle des Tumorwachstums erreicht werden kann, als Ultima Ratio zum Einsatz. Die bis dato untersuchten chemotherapeutischen Therapieansätze zeigen bei einem hohen Risiko von Nebenwirkungen nur eine marginale therapeutische Wirksamkeit⁵⁰. Die vielversprechendsten Ergebnisse konnten mit Somatostatin-Agonisten erreicht werden. Es gibt Hinweise, dass Octreotid, ein lang wirkender Somatostatin-Agonist, das Wachstum von Meningeomen in einzelnen Fällen stoppen kann, es sind jedoch nur einzelne Fälle beschrieben⁵¹. In einer anderen Studie wurde 7 Patienten mit Rezidivmeningeomen ein Somatostatin-Retardpräparat verabreicht⁵². Eine erhöhte Expression von Somatostatin-Rezeptoren der Tumoren wurden vor Verabreichung des Präparats radiologisch mittels Indium 111-Octreotid-SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) gesichert. Bei 4 der 7 Patienten ließ sich klinisch und radiologisch eine Wirkung der Therapie nachweisen.

1.6.5.1 Hormonelle Therapie

Etwa zwei Drittel aller Meningeome tragen Progesteron- und Androgen-Rezeptoren, etwa 10% Östrogen-Rezeptoren. Diese Beobachtung gibt Hinweise darauf, dass Hormone das Wachstum von Meningeomen beschleunigen können²²⁻²⁴. Ein Therapieansatz besteht darin, diese Rezeptoren im Rahmen einer systemischen Therapie gezielt zu inhibieren, um so das weitere Tumorwachstum zu stoppen. Bei einer Placebo-kontrollierten Studie mit dem Progesteron-Inhibitor *Mifepriston* zeigte sich jedoch keine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch die Anwendung des Progesteron-Inhibitors⁵³. Kleinere Studien, die den therapeutischen Nutzen von Androgen-Antagonisten untersuchten, zeigten ebenfalls keine Wirksamkeit⁵³. Auch Östrogen-Antagonisten scheinen keine signifikante therapeutische Wirkung zu zeigen. Im Rahmen zwei kleinerer Studien, bei denen Patienten mit Meningeomen das Medikament *Tamoxifen* verabreicht wurde, zeigte sich nur

bei einem von 6 Patienten ein Ansprechen auf die Therapie^{54,55}. Basierend auf der aktuellen Literatur kann demzufolge eine antihormonelle Therapie bei Patienten mit Meningeomen zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

1.6.5.2 Zytostatische Therapie

In kleineren Studien wurde bisher die Wirksamkeit von *Temozolomid*, *Cyclophosphamid*, *Doxorubicin* und *Vincristin* bei Patienten mit Meningeomrezidiven erprobt, diese brachten aber keine überzeugenden Ergebnisse⁵³. Einzig das Zytostatikum *Hydroxyurea* bewirkte bei einigen Patienten im Rahmen individueller Heilversuche eine partielle Remission des Tumors oder einen passageren Stillstand des Tumorwachstums⁵⁶. Diese einzelnen Erfolge ließen sich aber in einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie nicht replizieren⁵⁷. Nach aktuellem Stand der Literatur wird von einer Therapie mit *Hydroxyurea* oder anderen Zytostatika eher abgeraten; sie kommt nur im individuellen Einzelfall als Ultima Ratio zur Anwendung⁵⁸.

1.7 Kontrolluntersuchung und Rezidivrate

Die erste Kontrolluntersuchung zur Verlaufsbeurteilung sollte nach 3 Monaten stattfinden, idealerweise eine Kernspintomographie mit und ohne Kontrastmittel. In Abhängigkeit vom Resektionsgrad und von der Dignität des Tumors sollten dann die weiteren Kontrollen erfolgen. Bei einem Simpson-Grad I-III (s.u.) resezierten Meningeom WHO-Grad I sollten die weiteren Bildgebungen in Abständen von einem Jahr geschehen.

Bei inkompletter Resektion muss über das weitere Procedere entschieden werden, möglich ist beispielsweise eine anschließende konsolidierende Radiotherapie durchzuführen. Bei atypischen Meningeomen wird aktuell eine konsolidierende Radiotherapie von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) empfohlen⁵⁹.

Zufällig diagnostizierte asymptomatische Meningeome können zunächst im Abstand von 3 bis 6 Monaten kontrolliert werden. Zeigen diese kein

Größenwachstum, kann dieser Abstand auf ein jährliches Intervall verlängert werden.

Die Rezidivrate hängt von verschiedenen Faktoren wie Größe des Tumors, Ausmaß der Resektion oder histopathologischem Befund ab. Die Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsgrad sowie die zugrunde liegenden Kriterien nach Simpson sind in Tabelle 3 aufgeführt¹³.

Tabelle 3: Fünf-Jahres-Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsgrad¹³

Grad	Ausmaß der Resektion	Rezidivrate nach 5 Jahren in %
I	Makroskopisch komplette Entfernung mit Exzision der Duramatrix und des infiltrierten Knochens	9
II	Makroskopisch komplette Entfernung mit Koagulation der Duramatrix an der Ansatzstelle	19
III	Makroskopisch komplette Entfernung ohne Resektion oder Koagulation der Duramatrix	29
IV	Teilresektion	44
V	Tumordekompression	-

1.8 Meningeome und Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Meningeomen. Sie können als Erstsymptom oder auch postoperativ auftreten. Gemäß einer retrospektiven Studie traten bei etwa 25-40% von 222 Patienten präoperative Krampfanfälle auf⁷. Verursacht werden diese durch die Raumforderung des Tumors und den damit verbundenen Druck auf das Gehirn. Die Anfälle können fokal oder generalisiert auftreten. Während und nach dem Ereignis kann es zu zahlreichen schädlichen Nebenwirkungen für das Hirngewebe kommen,

beispielsweise bedingt durch einen erhöhten zerebralen Sauerstoffverbrauch oder einen ansteigenden Hirndruck. Bei ausgeprägten Anfällen kann es zudem zu einer neuronalen Schädigung verursacht durch hohe Konzentrationen von Neurotransmittern und Kalzium kommen. Nicht zuletzt können Krampfanfälle mit einhergehendem Bewusstseinsverlust zu Stürzen führen, welche Frakturen und Begleitverletzungen zur Folge haben können. Eine retrospektive Studie von Lieu AS et al. zeigte, dass diese Anfälle vor allem bei supratentoriellen Meningeomen, Konvexitätsmeningeomen und bei Meningeomen mit begleitendem zerebralem Ödem auftreten⁷.

1.8.1 Die Bedeutung von Krampfanfällen für den Patienten

Krampfanfälle haben einen negativen Effekt auf die Lebensqualität des Patienten. Sie können für die Bewältigung des Lebensalltags eine große Hürde bedeuten, in physischer und in psychischer Hinsicht. In manchen Fällen kann mit der Diagnose von Krampfanfällen der Verlust des Führerscheins einhergehen. Auch andere spezielle Tätigkeiten können nicht mehr ausgeübt werden, was bei manchen Patienten den Verlust des Arbeitsplatzes bedeuten kann. Durch eine medikamentöse Therapie können diese Anfälle bei den meisten Patienten jedoch gut kontrolliert werden.

1.8.2 Medikamentöse Therapie von Krampfanfällen

Zur Therapie von Krampfanfällen stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Man unterscheidet zwischen Antikonvulsiva der ersten und der zweiten Generation. Die Gruppe der klassischen Antikonvulsiva der ersten Generation besteht aus mehreren chemisch heterogenen Arzneistoffen. Einige Vertreter sind *Phenobarbital* (ein Barbiturat), *Valproinsäure* (eine Carbonsäure), *Benzodiazepine*, *Phenytoin* (ein Hydantoin-Derivat) und *Carbamazepin* (ein Carboxamid). Einige dieser Arzneistoffe haben vergleichsweise starke Nebenwirkungen und induzieren die CYP450-Enzyme (Cytochrom P450) der Leber, und beeinflussen damit den Abbau anderer Medikamente.

Die Gruppe der neueren Antikonvulsiva wird ebenfalls aus chemisch heterogenen Arzneistoffen gebildet. Einige Vertreter dieser Gruppe sind *Pregabalin*, *Tiagabin* und *Gabapentin*, welche sich strukturell von γ -Aminobuttersäure (GABA) ableiten. *Lamotrigin*, *Topiramate* und *Levetiracetam* haben hingegen keine strukturelle Ähnlichkeit mit den klassischen Antikonvulsiva. Typische Nebenwirkungen dieser Arzneigruppe sind Sedierung und allergische Reaktionen, eine Interaktion mit den CYP450-Enzymen konnte nicht beobachtet werden. Überhaupt fallen unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei den neuen Antikonvulsiva schwächer aus, sie sind im Allgemeinen besser verträglich als die klassischen Antikonvulsiva.

Ein aufgrund seiner guten Verträglichkeit häufig genutztes Antikonvulsivum ist *Levetiracetam*. Dieser Arzneistoff bewirkt eine erhöhte Freisetzung von GABA, was durch eine Erhöhung der Chloridionenkonzentration einen inhibierenden Effekt hat und damit die Krampfschwelle anhebt. *Levetiracetam* wird durch Hydrolyse abgebaut und kaum in der Leber verstoffwechselt, interagiert also fast nicht mit den Biotransformationsenzymen der Leber. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Asthenie und Somnolenz, schwerere Nebenwirkungen treten nur selten auf.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Therapiemöglichkeiten, zudem werden Nebenwirkungen und Interaktionen aufgeführt.

Tabelle 4: Medikamente zur Therapie der tumorbedingten Epilepsie^{60,61}

Medikament	Dosis (mg/Tag)	Nebenwirkungen (Auszug)	Interaktionen mit Chemotherapeutika
Valproinsäure	1200-2400	Tremor, Gewichtsverlust, Thrombopenie, Teratogenität, Anstieg der Leberenzyme	Enzym-Inhibierung → Erhöhte Toxizität
Phenytoin	200-350	Müdigkeit, Ataxie, Allergie, Anstieg der Leberenzyme, Gingivahyperplasie, Kleinhirnatrophie	CYP450-Induktion → Abschwächung der Wirkung
Carbamazepin	600-2000	Müdigkeit, Übelkeit, Ataxie, Hyponatriämie, Nystagmus, Allergie, Anstieg der	CYP450-Induktion → Abschwächung

		Leberenzyme	der Wirkung
Oxacarbazepin	600-2400	Ähnlich Carbamazepin, jedoch weniger stark ausgeprägt	CYP450- Induktion → Abschwächung der Wirkung
Phenobarbital	50-300	Sedierung, Allergie	CYP450- Induktion → Abschwächung der Wirkung
Primidon	500-1500	Sedierung, Allergie	CYP450- Induktion → Abschwächung der Wirkung
Lamotrigin	100-300	Allergie, Tremor, Sedierung (selten)	Wahrscheinlich keine
Gabapentin	900-2400	Sedierung	Wahrscheinlich keine
Levetiracetam	1000- 3000	Sedierung (selten)	Wahrscheinlich keine
Topiramate	50-200	Sedierung, Appetitlosigkeit	Wahrscheinlich keine

1.8.3 Medikamentöse Prophylaxe vor neurochirurgischen Operationen

Es ist bis heute umstritten, ob Patienten mit Meningeomen ohne Krampfanfälle in der Anamnese von einer antiepileptischen Medikation profitieren. Es existiert keine offizielle Leitlinie zu dieser Fragestellung, weshalb sich die Vorgehensweise von Klinik zu Klinik unterscheidet. Siomin V et al. führten im Jahr 2005 eine Befragung unter 386 Neurochirurgen durch, der zufolge 53,8% der befragten Ärzte antiepileptische Medikamente bei Patienten mit extraaxialen benignen Hirntumoren verordneten, bei Gliomen waren es sogar über 77%⁶². Betrachtet man jedoch Patienten, bei denen ein Hirntumor durch Krampfanfälle symptomatisch geworden ist, wird generell zu einer medikamentösen Therapie geraten⁶³.

1.8.4 Vor- und Nachteile einer medikamentösen Prophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe von Krampfanfällen bei Patienten mit Meningeomen sollte in jedem Fall genauestens abgewogen werden, denn zahlreiche Antiepileptika haben starke Nebenwirkungen. Vor allem Medikamente wie *Valproat*, *Phenytoin* und *Carbamazepin* haben zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In Tabelle 4 sind die gängigsten Medikamente mit ihren Nebenwirkungen aufgeführt. Weiterhin gilt es zu beachten, dass viele dieser Medikamente mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem interagieren und somit die Wirkung von zahlreichen Chemotherapeutika vermindern. Bei *Valproat* hingegen kann es infolge einer Enzyminhibierung zu einem verminderten Abbau von Chemotherapeutika kommen, wodurch die Toxizität selbiger erhöht wird⁶⁴. Da Antiepileptika normalerweise präoperativ nicht abgesetzt werden, müssen auch Interaktionen mit Anästhetika beachtet werden. Bei der Frage einer antiepileptischen Prophylaxe im Generellen und der Wahl des Medikamentes im Speziellen spielt zuletzt im Hinblick auf seine zweifelhafte Wirksamkeit auch der wirtschaftliche Faktor eine Rolle. Die Kosten einer Behandlung mit Antiepileptika schwanken von 0,90 bis 7,50 Euro pro Tag⁶⁰.

Tremont-Lukats et al. konnten im Jahre 2014 in einem Cochrane-Review zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Patienten zu beobachten war. Von 404 Patienten, die an einem Hirntumor litten, erhielten 210 eine antiepileptische Medikation und 194 bekamen ein Placebo oder wurden nur beobachtet. Krampfanfälle traten bei allen Patienten gleich häufig auf, das Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung war jedoch bei den Patienten höher, die eine Medikation erhielten⁶⁵.

Andere Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sughrue et al. identifizierten 180 Patienten mit Konvexitätsmeningeomen, die präoperativ keine Krampfanfälle hatten. 129 dieser Patienten erhielten eine antiepileptische Medikation, in dieser Gruppe trat kein Krampfanfall auf. Unter den 51 Patienten, die keine Medikation bekamen, trat lediglich ein einziger postoperativer Krampfanfall auf. Somit herrschte kein signifikanter Unterschied zwischen

diesen Gruppen. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die Inzidenz von Krampfanfällen bei unbehandelten Patienten allem Anschein nach sehr niedrig ist, und stellt deswegen den Nutzen angesichts der Nebenwirkungen in Frage⁶⁶.

1.9 Fragestellung

Patienten mit Meningeom-assoziierten Krampfanfällen werden für gewöhnlich erfolgreich mit Antiepileptika (AEDs) behandelt, um die mit Krampfanfällen einhergehenden Risiken zu minimieren^{62,67,68}. Der effektive Nutzen von antiepileptischen Medikamenten zur Prophylaxe von Krampfanfällen bei Patienten mit Hirntumoren ist dagegen umstritten und Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Arbeit^{67,69,70}. Darüber hinaus können Antiepileptika unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen, die bei ungefähr 18% der Patienten auftreten⁷¹. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen können die Lebensqualität der Patienten sowie den Genesungsprozess negativ beeinflussen. Die Ungewissheit, inwieweit der Nutzen für die Patienten die potentiellen Risiken einer antiepileptischen Medikation übersteigt, veranlasste die American Academy of Neurology (AAN) dazu, eine prophylaktische Gabe von AEDs bei Patienten mit Hirntumoren nicht zu empfehlen⁶⁷.

Retrospektive Studien bei Patienten mit Meningeomen konnten keine Reduktion von frühen postoperativen Krampfanfällen durch AEDs belegen^{72,73}. Risikofaktoren, anhand derer man Hochrisikopatienten bestimmen könnte, die von einer antiepileptischen Medikation profitieren würden, wurden bisher nicht bestimmt. Es existieren nur wenige retrospektive klinische Daten über eine primäre medikamentöse Krampfprophylaxe bei Patienten mit operierten Meningeomen, da die Operation als die effektivste Therapie für die Kontrolle von Krampfanfällen angesehen wird. Dennoch wird bei einer nicht außer Acht zu lassenden Subgruppe von Patienten mit asymptomatischen Meningeomen (25%) auf eine chirurgische Therapie verzichtet, bis neurologische Symptome auftreten oder ein relevantes Größenwachstum des Tumors beobachtet wird⁷⁴. Aus diesem Grund wäre es hilfreich, den Nutzen einer antiepileptischen

Medikation für den individuellen Patienten bestimmen zu können, um zu entscheiden, welche Patienten von einer medikamentösen Therapie profitieren würden. Wir untersuchten diese Frage anhand einer retrospektiven monozentrischen Studie, in der wir die Risikofaktoren für präoperative und früh postoperative Krampfanfälle identifizierten und quantifizierten, die es ermöglichen ein individuelles Risikoprofil zu erstellen.

Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Studie war es, die wesentlichen Risikofaktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten von prä- und früh-postoperativen Krampfanfällen assoziiert sind. Es sollte geklärt werden, ob bei Patienten mit Meningeomen Subgruppen identifiziert werden können, die infolge eines hohen Risikos für das Auftreten von prä- und früh-postoperativen Krampfanfällen von einer perioperativen antikonvulsiven Prophylaxe profitieren würden. Ob und inwieweit Patienten von einer solchen Prophylaxe profitieren, ist aktuell Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bisherige retrospektive Studien zu diesem Thema konnten diese Frage nicht abschließend beantworten, da die Patientenzahl zu gering war und die Heterogenität dieser Studien eine Metaanalyse nicht ermöglichen. Eine Leitlinie zu diesem Thema existiert demzufolge nicht. Ferner sollte die Effektivität einer perioperativen medikamentösen Prophylaxe geklärt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Für diese Studie wurden die Daten von 634 Patienten retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden an der Neurochirurgischen Klinik in Tübingen im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2012 an einem neu diagnostizierten oder rezidivierenden Meningeom operiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Neurofibromatose Typ II und anderen genetischen Syndromen sowie Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten. Bei Patienten mit mehreren operativen Eingriffen wurde stets nur die zuerst stattgefundene Behandlung betrachtet. Um für die statistische Analyse eine ausreichend hohe Fallzahl an WHO-Grad-II-Meningeomen zu gewährleisten, wurden zusätzlich Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2004 bis 2006 an einem Grad-II-Meningeom operiert wurden (entsprechend der WHO-Klassifikation von 2000).

2.2 Methodik und Parameter der Datenanalyse

Zur Ermittlung der Patienten wurde eine Suchanfrage anhand des Diagnoseschlüssels D32.0 über die elektronische Datenbank SAP gestellt. Anhand dieser Patientenliste wurden alle benötigten medizinischen Informationen aus den elektronischen Akten erfasst. Es wurden folgende Daten gesammelt: Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, präoperative und perioperative antiepileptische Medikation mit jeweiliger Gesamtdosis, Natriumkonzentration im Blut nach Krampfanfall, Auftreten von präoperativen und postoperativen (innerhalb einer Woche nach OP) Krampfanfällen, Semiologie des Krampfanfalls (fokal, generalisiert, sekundär generalisiert), Tumorlokalisierung, histologischer Subtyp, Ausmaß der Tumorresektion entsprechend dem Simpson-Grad (siehe Tabelle 3) und Karnofsky-Index. Das Tumolvolumen wurde mit Hilfe der radiologischen Aufnahmen bestimmt.

Der Karnofsky-Index, oder Karnofsky Performance Scale, ist eine Skala, mit der die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen beurteilt werden kann. Der Index reicht von 100% (keine Beschwerden) bis 0% (Tod).

Tabelle 5: Karnofsky Performance Scale⁷⁵

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

Das Volumen von Tumor und Ödem wurde mittels MRT- bzw. CT-Scan ermittelt. Um das Volumen annäherungsweise zu bestimmen, wurde die Formel $Höhe \times Breite \times Länge / 2$ verwendet, wobei stets der maximale Durchmesser zur Berechnung herangezogen wurde.

2.3 Studiendesign und Analyse der Daten

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die in der Neurochirurgischen Klinik in Tübingen an einem Meningeom operiert wurden. Der Ethikausschuss der Universität Tübingen genehmigte diese Studie (308/2013R).

Das Ziel der Untersuchung war es, zunächst mithilfe einer multivariaten Regressionsanalyse (MVA) diejenigen Faktoren zu identifizieren, die das Auftreten von präoperativen und postoperativen Krampfanfällen bei Patienten mit Meningeomen beeinflussen. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob eine perioperative antiepileptische Medikation das Auftreten von frühen postoperativen Krampfanfällen reduzieren kann. Für die Analyse der postoperativen Risikofaktoren wurden in der multivariaten Analyse nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die zuvor keine präoperativen Krampfanfälle erlitten hatten. So war es möglich, den Schwerpunkt auf die potentiellen Risikofaktoren zu legen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Operation stehen. Um eine ausreichende Teststärke (Power) der multivariaten Regressionsanalyse zu gewährleisten, wurde eine Anzahl von Variablen zusammengelegt, um die Freiheitsgrade zu minimieren, so wurden beispielsweise die einzelnen Tumorlokalisationen zu Schädelbasis (Keilbeinflügel, suprasellär, hintere Schädelgrube, olfaktorisch, mittlere Schädelgrube / Cavum Meckeli und tentorial) und Schädeldach (parasagittal, Falx und Konvexität) zusammengefasst.

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Einnahme antiepileptischer Medikamente in drei Gruppen trichotomisiert: in „keine Medikation“, „Levetiracetam“ und „andere Antiepileptika“, da andere Medikamente als Levetiracetam nur sehr selten verordnet wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweisen innerhalb der Gruppe der anderen Medikamente wurden diese aus der multivariaten Regressionsanalyse ausgeschlossen. Zum besseren Verständnis wurde das Patientenkollektiv anhand des Alters dichotomisiert in Patienten unter und über 60 Lebensjahre. Ebenso wurde das Tumolvolumen aufgeteilt in kleine Tumoren mit einem Volumen von weniger als 8 cm^3 und große Tumoren mit einem Volumen von mehr als 8 cm^3 .

Es wurden 5 potentielle Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle identifiziert (Geschlecht, Alter, WHO-Grad, Tumorlokalisation und

Tumorvolumen) sowie 7 Faktoren für postoperative Krampfanfälle (zusätzlich Einnahme von Antiepileptika sowie Simpson-Grad).

2.4 Statistik

Um einen Überblick über die Verteilung der gewonnenen Daten zu erhalten, führten wir zunächst eine univariate Analyse der verschiedenen Variablen durch, die als potentielle Risikofaktoren für Krampfanfälle in Frage kamen. Für alle Variablen wurden die Quotenverhältnisse (Odds Ratio) mit 95% Konfidenzintervall in Bezug auf ihren Einfluss auf das Auftreten von prä- und postoperativen Krampfanfällen berechnet. Durch einen zweiseitigen Chi-Quadrat-Test wurde die statistische Signifikanz bestimmt. Für lineare Daten wie Alter oder Tumorvolumen benutzten wir einen CART-Algorithmus („classification and regression trees“), um die optimalen Schwellenwerte für das Auftreten von Krampfanfällen festzulegen. Um eine Gauß'sche Verteilung aller Daten zu erhalten, wurde das in cm^3 berechnete Tumorvolumen mit Hilfe der Quadratwurzel transformiert. Es folgte eine multivariate Regressionsanalyse zur Bestimmung des Einflusses der potentiellen Risikofaktoren auf das Auftreten prä- und früher postoperativer Krampfanfälle. Für die postoperative Analyse wurden nur diejenigen Variablen herangezogen, die sich bereits in der univariaten Analyse signifikant zeigten. Das Tumorvolumen wurde für die Datenpräsentation schließlich zur 3. Potenz erhoben und so wieder in cm^3 transformiert.

Für die statistische Analyse benutzten wir *SAS 9.2* (*SAS Institute, Cary, NC*) und *JMP* (*SAS Institute, Cary, NC*).

2.5 Risikomodell und prognostischer Score

Basierend auf einer weiteren multivariaten Regressionsanalyse der identifizierten signifikanten Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle entwickelten wir schließlich ein Risikomodell für das Auftreten von präoperativen Krampfanfällen. Um ein für den klinischen Alltag nützliches und

zweckmäßiges Bewertungssystem zu erhalten, gewichtet dieser Score den Einfluss jeder Variablen entsprechend dem zugehörigen Beta-Koeffizienten. Anhand der Beta-Koeffizienten dieses Risikomodells wurde ein prognostischer Score (*SRPS = seizure risk prognostic score*) definiert, mit dessen Hilfe es möglich ist, das individuelle Risiko eines Patienten für einen Krampfanfall zu berechnen. Die Patienten wurden so entsprechend ihrem SRPS in drei prognostische Gruppen eingeteilt: 1) niedriges Risiko (0 bis 6 Punkte), 2) moderates Risiko (7 Punkte) und 3) hohes Risiko (9 Punkte). Um ein für den klinischen Alltag nützliches und zweckmäßiges System zu erhalten, gewichtet dieser Score den Einfluss jeder Variablen entsprechend dem zugehörigen Beta-Koeffizienten. So wurde ein Beta-Koeffizient von 0,25 bis 0,75 mit einem Punkt, ein Beta-Koeffizient von 0,76 bis 1,25 mit 1,5 Punkten und ein Beta-Koeffizient von 1,26 bis 1,75 mit 2 Punkten gewichtet, wobei die minimale Punktzahl 0 und die maximale Punktzahl 9 beträgt. Anhand des Punktesystems ist es nun möglich, jeden Patienten in eine Risikogruppe zu stratifizieren und jene Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren (siehe Punkt 3.6).

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der klinischen Daten

Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten war weiblich sowie über 60 Jahre alt (Abbildung 1 und 2). Das mediane Alter der Patienten betrug 58 Jahre bei einer Altersspanne von 18 bis 87 Jahren.

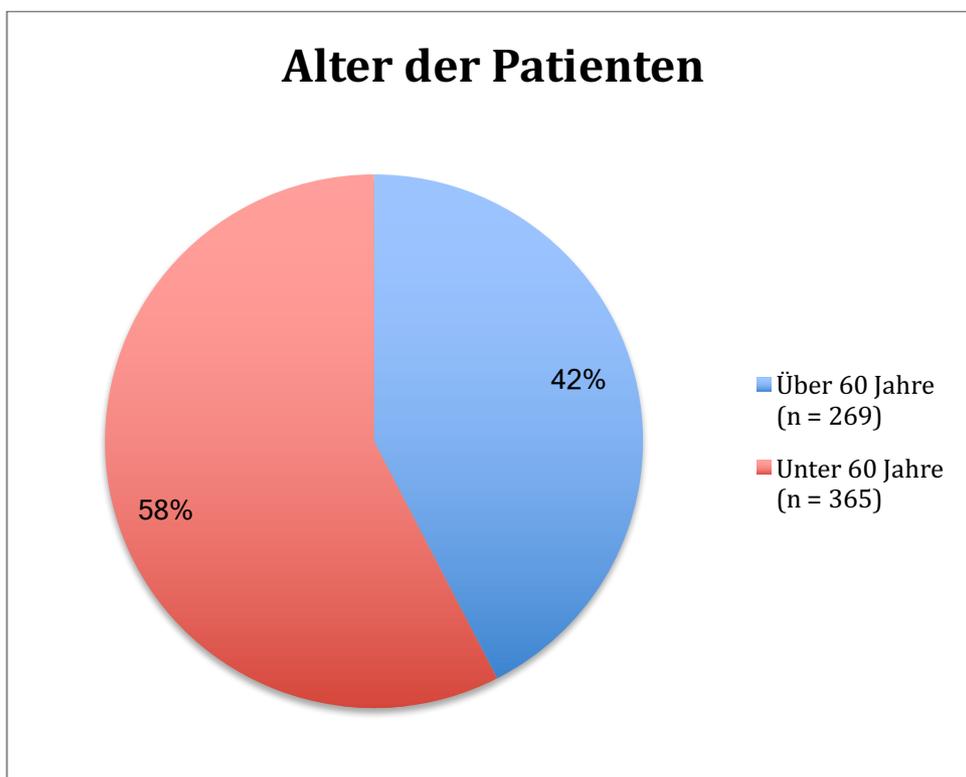


Abbildung 1: Kreisdiagramm der Altersverteilung

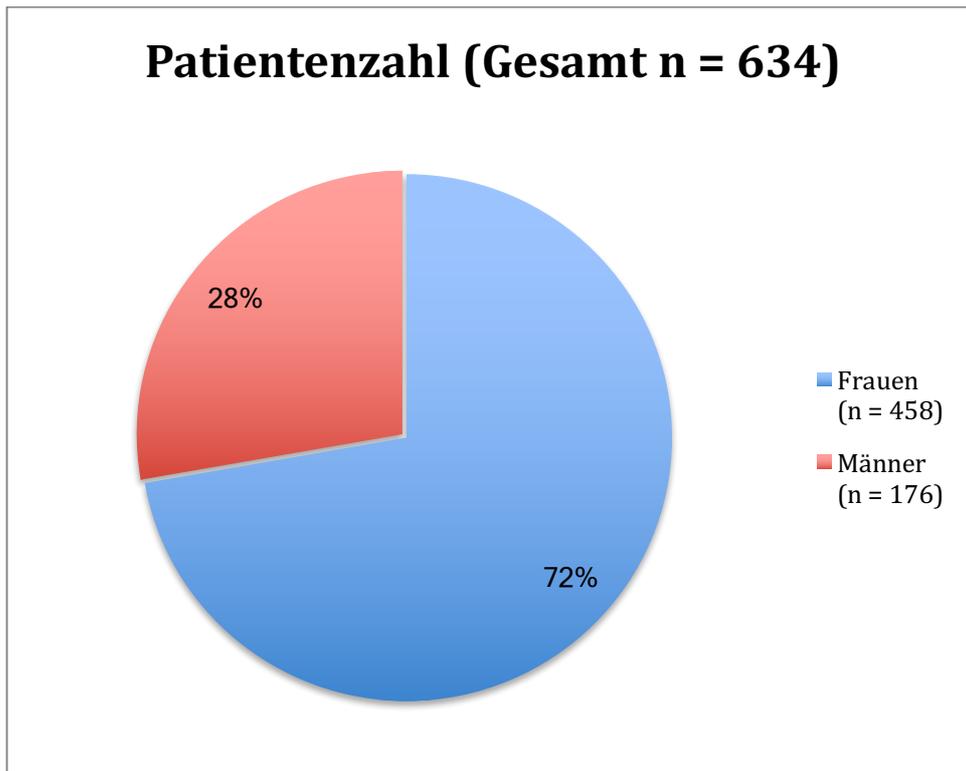


Abbildung 2: Kreisdiagramm der Geschlechterverteilung

Tabelle 6 gibt einen Überblick über das gesamte Patientenkollektiv und die Verteilung der potentiellen Risikofaktoren.

Tabelle 6: Charakteristika der klinischen Daten

Charakteristika	Patienten	%
Patienten	634	100
Alter zum Zeitpunkt der OP (in Jahren)		
< 60	365	58
> 60	269	42
Median & Gesamtbereich	58 (18-87)	
Geschlecht		
Weiblich	458	72
Männlich	176	28
Krampfanfall		
Präoperativ		
Kein Krampfanfall	537	85
Fokal	33	5
Generalisiert	56	9
Fokal & generalisiert	8	1
Postoperativ		
Kein Krampfanfall	590	93

Charakteristika	Patienten	%
Fokal	16	2,5
Generalisiert	24	4
Fokal & generalisiert	4	0,5
Antiepileptische Medikation		
Keine Medikation	525	83
Levetiracetam	76	12
Andere als Levetiracetam	30	5
Fehlende Daten	3	
Levetiracetam(Median/10-90/Gesamtbereich)	1000 mg / 1000 - 2000 mg / 500 - 3000 mg	
Dignität des Meningeoms		
WHO-Grad I	423	67
WHO-Grad II	208	33
WHO-Grad III	3	<1
Postoperative Komplikation		
Keine Komplikationen	486	77
Komplikation	176	23
Hirnnervenlähmung	68/176	39
Sensomotorische Defizite	35/176	20
Sehstörungen	4/176	2
Schlaganfall	3/176	2
ZNS-Infektion	5/176	3
Hirnblutung	34/176	19
Hydrozephalus	2/176	1
Rekraniotomie	25/176	14
Histologischer Subtyp		
Meningotheliomatös	327	52
Fibroblastisch	42	7
Transitional	51	8
Psammomatös	17	3
Mikrozystisch	17	3
Sekretorisch	8	1
Angiomatös	15	2
Lymphoplasmazellreich	1	<1
Metaplastisch	4	0,5
Chordoid	17	3
Atypisch	120	19
Anaplastisch	3	0,5
Fehlende Daten	8	1
Tumorlokalisation		
Schädelbasis	350	55
Schädeldach	284	45
Seite des Tumors		
Rechts	303	48
Links	276	43,5
Beidseitig	55	8,5
Tumorödem		
Ja	275	43
Nein	359	57
Karnofsky-Index (Median, Quantilen 25/75 & 10/90)	90 (90-90 & 80-100)	
Tumorvolumen (cm³)	17,4 (5,7 - 40,6)	

Charakteristika	Patienten	%
(Median, Quantilen 25-75)		
Schädelbasismeningeom	10,8	(4,0 - 29,9)
Schädeldachmeningeom	26,4	(10,0 - 48,9)
Fehlende MRT-Daten	131	
Natriumkonzentration im Blut nach Krampfanfall (mmol/L) (Median/Gesamtbereich)	141	(134 - 150)

3.2 Profil der Patientenselektion

Nachfolgendes Flussdiagramm veranschaulicht den Prozess der Patientenselektion.

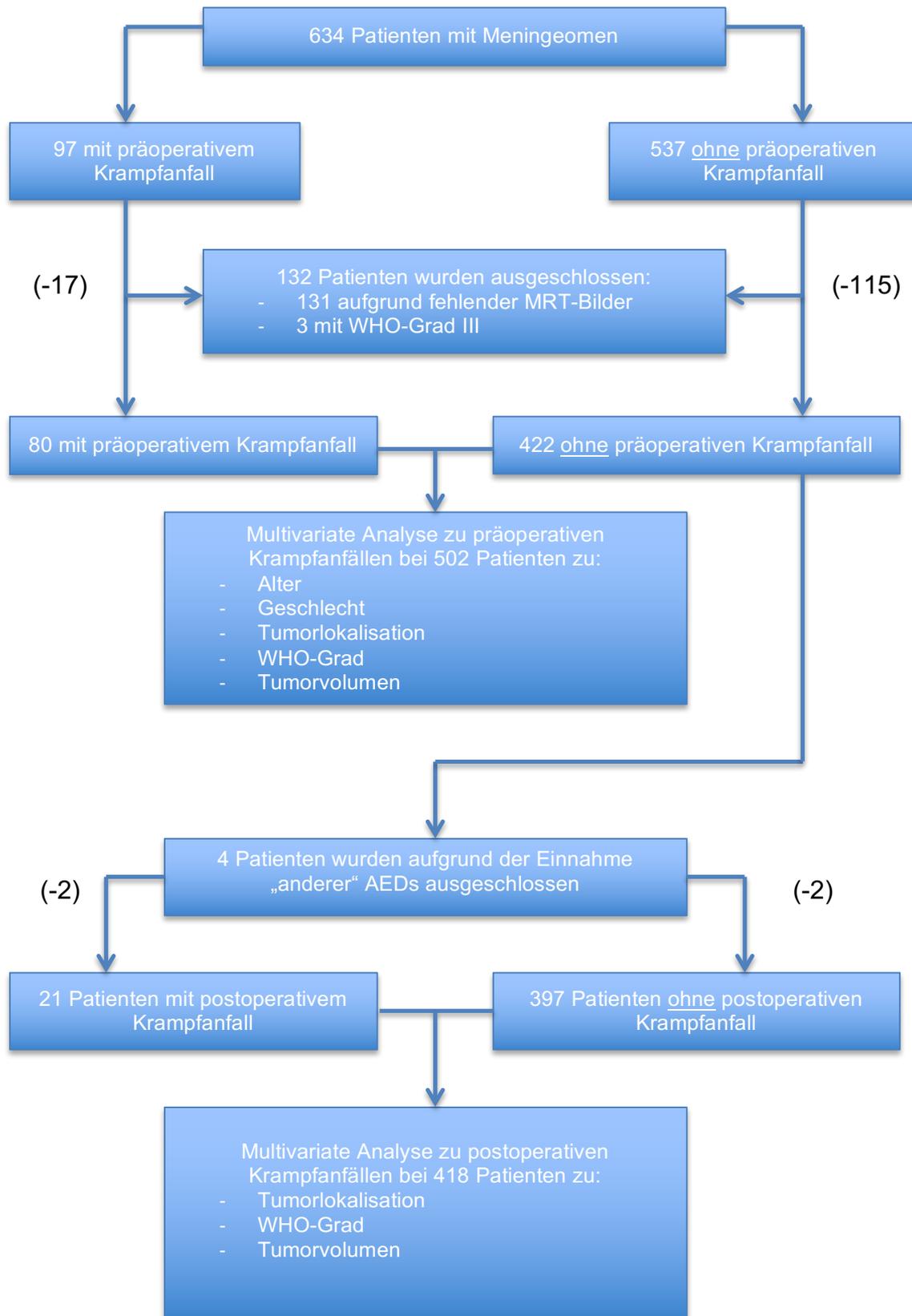


Abbildung 3: Profil der Patientenselektion

Insgesamt wurden in unsere Studie 634 Patienten eingeschlossen, die von 2007 bis 2012 in der neurochirurgischen Klinik in Tübingen an einem Meningeom operiert wurden. Es wurden zusätzlich Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2004 bis 2006 an einem WHO-Grad-II-Meningeom operiert wurden, um eine ausreichend hohe Fallzahl für die statistische Analyse zu garantieren. Es erlitten 97/634 Patienten einen präoperativen Krampfanfall im Gegensatz zu 537/634 Patienten ohne präoperativen Krampfanfall. Es wurde zunächst eine univariate Analyse für alle 634 Patienten durchgeführt, um einen Überblick über die Verteilung der Daten hinsichtlich aller erfassten Parameter zu erhalten.

Für die präoperative Regressionsanalyse wurden 132 Patienten ausgeschlossen; 131 aufgrund von fehlenden MRT-Aufnahmen und 3 Patienten mit WHO-Grad-III-Meningeomen. Abzüglich dieser 131 Patienten standen 80 Patienten mit und 422 Patienten ohne präoperativen Krampfanfall für die multivariate Analyse zur Verfügung. Von diesen 502 Patienten wurde dann eine multivariate Regressionsanalyse für präoperative Krampfanfälle unter Einschluss folgender univariater signifikanter Risikofaktoren durchgeführt: Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, WHO-Grad und Tumor-/Ödemvolumen. Die Ergebnisse dieser statistischen Analyse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Von den 422 Patienten ohne präoperativen Krampfanfall wurden 4 aufgrund der Einnahme anderer AEDs als Levetiracetam ausgeschlossen. Von diesen verbliebenen 418 Patienten hatten 21 einen postoperativen Krampfanfall und 397 keinen postoperativen Krampfanfall. Anschließend wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, wobei folgende Risikofaktoren eingeschlossen wurden: Tumorlokalisierung, WHO-Grad und Tumolvolumen. Die Daten dieser statistischen Analyse sind Tabelle 8 zu entnehmen.

3.3 Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle

In unserer retrospektiven Studie zeigten 15% der Patienten einen präoperativen Krampfanfall (Abbildung 4).

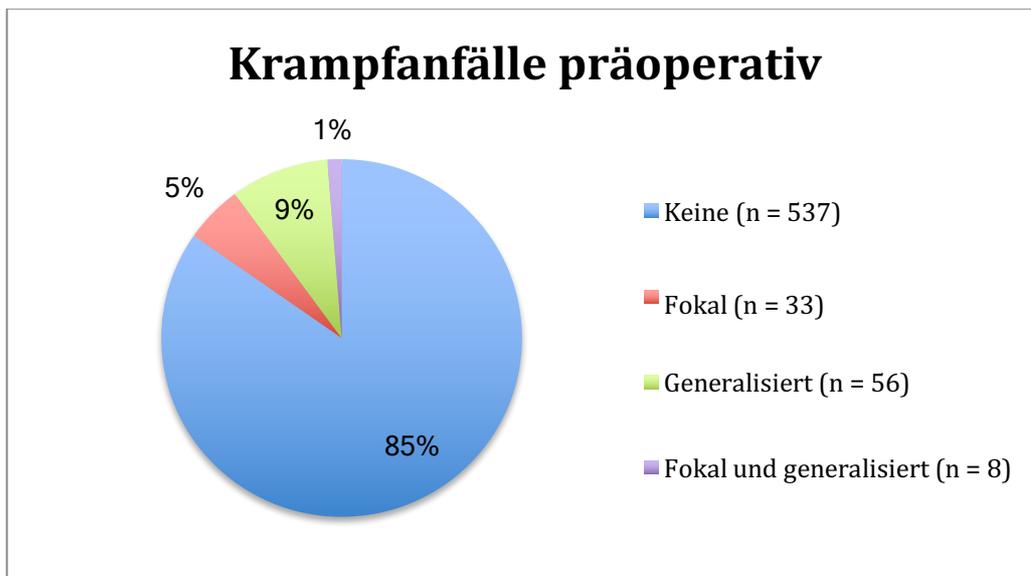


Abbildung 4: Kreisdiagramm präoperative Krampfanfälle

Die proportional höchste Anzahl von Krampfanfällen war zu beobachten bei Meningeomen des Schädeldaches (26%), bei Patienten männlichen Geschlechts (24%) und bei Tumoren mit einem Volumen von mehr als 8 cm^3 (21%). Nur 6% der präoperativen Krampfanfälle traten auf bei Meningeomen der Schädelbasis und bei Volumina von weniger als 8 cm^3 . Allerdings offenbarte die Verteilung der Krampfanfälle bei den Schädelbasismeningeomen große Unterschiede. So zeigten 18% der Patienten mit Meningeomen der Olfaktoriusregion und 9% der Patienten mit Keilbeinflügelmeningeomen einen Krampfanfall, bei Meningeomen des Tuberculum sellae sowie des Kleinhirnbrückenwinkels traten keine Krampfanfälle auf. Der häufigste histologische Subtyp war das meningotheliale Meningeom (52%). Aufgrund der Einschlusskriterien bestand das Patientenkollektiv aus einem relativ großen Anteil (33%) aus WHO-Grad-II-Tumoren, da aus den Jahren 2004 bis 2006

	Univariate Analyse der Daten				Multivariate Analyse der Daten			
Schädelbasis	350	22 (6%)	328 (94%)		269	17 (6%)	252 (94%)	p < 0,001
Keilbeinflügel	92	8 (9%)	84 (91%)					
Tuberculum s.	52	0 (0%)	52 (100%)					
Tentorium	40	2 (5%)	38 (95%)					
Petroclival	40	1 (2,5%)	39 (97,5%)					
Olfaktorius	28	5 (18%)	23 (82%)					
KHBW	18	0 (0%)	18 (100%)					
Felsenbein	15	1 (7%)	14 (93%)					
Foramen m.	10	0 (0%)	10 (100%)					
Andere	55	5 (9%)	50 (91%)					
Nicht-Schädelbasis	284	75 (26%)	209 (74%)	5,35				
Konvexität	172	45 (26%)	127 (74%)		233	63 (27%)	170 (73%)	(2,47-8,28)
Falx	61	15 (25%)	46 (75%)	(3,28-9,06)				
Parasagittal	51	15 (29%)	36 (71%)					
Tumor volumen								
≤ 8 cm ³	162	9 (6%)	153 (94%)	p < 0,001	162	9 (6%)	153 (94%)	p = 0,002
> 8 cm ³	341	71 (21%)	270 (79%)	4,00 (2,18-7,96)	340	71 (21%)	269 (79%)	3,05 (1,50-6,90)
Fehlend	131	17 (13%)	114 (87%)					

3.4 Risikofaktoren für postoperative Krampfanfälle

Auch hier wurden ausgewählte Risikofaktoren betrachtet, die das Auftreten früher postoperativer Krampfanfälle (innerhalb einer Woche postoperativ) beeinflussen könnten. 7% der Patienten erlitten einen frühen postoperativen Krampfanfall (Abbildung 5).

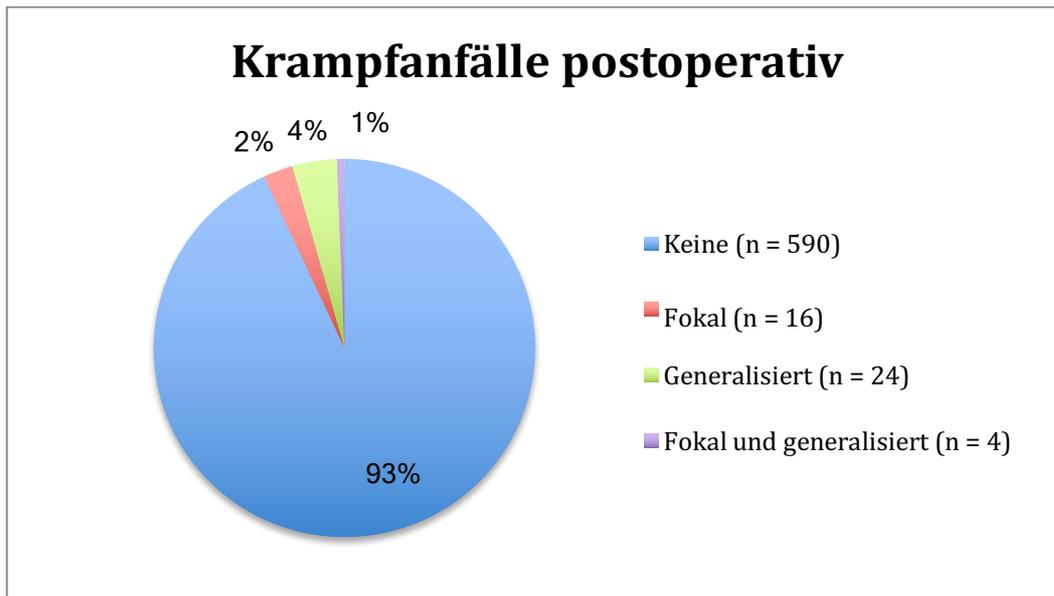


Abbildung 5: Kreisdiagramm postoperative Krampfanfälle

In der univariaten Analyse der potentiellen Risikofaktoren ergaben sich zunächst starke Quotenverhältnisse (OR, Odds Ratio) für die meisten Variablen. In der anschließenden multivariaten Analyse zeigte sich jedoch nur die Lokalisation (Nicht-Schädelbasis) signifikant. Nicht-Schädelbasis-meningeome ($p = 0,046$, $OR = 2,61$) scheinen somit ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Krampfanfälle zu sein (Tabelle 8).

Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse der Risikofaktoren für postoperative Krampfanfälle

Risiko-faktoren	Univariate Analyse der Daten				Multivariate Analyse der Daten			
	N = 537	Post-operativer Krampf-anfall N = 27	Kein Post-operativer Krampf-anfall N = 510	OR (95%KI)	N = 418	Post-operativer Krampfanfall (N = 21)	Kein Post-operativer Krampf-anfall (N = 397)	OR (95% KI)
Alter								
≤ 60 Jahren	314	13 (4%)	301 (96%)	p = 0,27				
≥ 60 Jahren	223	14(6%)	209 (94%)	1,55 (0,71-3,41)				
Gender								
Weiblich	403	19 (5%)	384 (95%)	p = 0,57				
Männlich	134	8 (6%)	126 (94%)	1,28 (0,52-2,91)				
WHO-Grad								
I	373	13 (3%)	360 (97%)	p = 0,02	301	12 (4%)	289 (96%)	p = 0,53
II	162	14 (9%)	148 (91%)	2,62 (1,20-5,77)	117	9 (8%)	108 (92%)	1,36 (0,51-3,46)
III	2	0 (0%)	2 (100%)					
Tumor-lokalisierung								
Schädelbasis	328	8 (2%)	320 (98%)	p < 0,001	250	7 (3%)	243 (97%)	p = 0,046
Nicht-Schädelbasis	209	19 (9%)	190 (91%)	4,0 (1,78-9,86)	168	14 (8%)	154 (92%)	2,61 (1,02-7,29)
Tumor-volumen								
≤ 8 cm ³	153	4 (3%)	149 (97%)	p = 0,04	152	4 (3%)	148 (97%)	p = 0,23
≥ 8 cm ³	270	19 (7%)	251 (93%)	2,82 (1,04-9,86)	266	17 (6%)	249 (94%)	1,95 (0,68-7,04)
Fehlende Daten	114	4 (4%)	110 (96%)					
Anti-epileptische Medikation				p = 0,06				
Keine	514	24 (5%)	490 (95%)	Referenz				
Levetiracetam	18	1 (6%)	17 (94%)	1,20 (0,07-6,24)				
Andere	5	2 (40%)	3 (60%)	13,6 (1,73-85,7)				
Simpson-Grad				p = 0,13				
I	142	12 (8%)	130 (92%)	3,78 (0,98-24,4)				
II	83	2 (2%)	81 (98%)	Referenz				
III	181	6 (3%)	175 (97%)	1,39 (0,31-9,61)				
IV	115	6 (5%)	109 (95%)	2,23 (0,50-15,5)				
Fehlende Daten	16	1 (6%)	15 (94%)					

3.5 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle – Besteht eine Geschlechts- oder Altersabhängigkeit?

Für das Auftreten präoperativer Krampfanfälle konnten Geschlecht, Tumorlokalisierung sowie Tumolvolumen als Risikofaktoren identifiziert werden. Alter und WHO-Grad zeigten sich nicht signifikant. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht zu erkennen, wurde die Studienpopulation in Patienten unter und über 60 Jahre dichotomisiert. Für jede Gruppe wurde anschließend eine erneute Regressionsanalyse durchgeführt:

Tabelle 9: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle bei Patienten unter und über 60 Jahren

	Multivariate Analyse	unter 60 Jahre	über 60 Jahre
	OR (95% KI) p < 0,0001	OR (95% KI) p < 0,0001	OR (95% KI) p < 0,0001
Alter			
unter 60 Jahre	p = 0,80		
über 60 Jahre	0,93 (0,55-1,57)		
Geschlecht			
Weiblich	p = 0,009	p = 0,017	p = 0,19
Männlich	2,07 (1,20-3,54)	2,53 (1,18-5,40)	1,68 (0,77-3,63)
WHO-Grad			
I	p = 0,92	p = 0,93	p = 0,87
II	1,03 (0,59-1,78)	1,03 (0,47-2,20)	1,07 (0,47-2,38)
Tumorlokalisierung			
Schädelbasis	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0032
Schädeldach	4,32 (2,42-8,08)	5,08 (2,33-12,1)	3,55 (1,51-9,16)
Tumor-/ Ödemvolumen			
unter 25 cm ³	p = 0,0034	p = 0,026	p = 0,05
über 25 cm ³	2,62 (1,36-5,40)	2,54 (1,11-6,37)	2,83 (1,0-10,2)

Geschlecht und Tumolvolumen zeigten sich nur bei Patienten unter 60 Jahren als signifikante Risikofaktoren für präoperative Anfälle ($p = 0,017$; $p = 0,026$). Die Tumorlokalisierung (Schädeldach) offenbarte sich als altersunabhängiger Risikofaktor für präoperative Anfälle.

3.6 Risikomodell und prognostischer Score

Anhand des Punktesystems SRPS (siehe Punkt 2.5) war es möglich, eine Hochrisikogruppe zu identifizieren, bei der das Risiko für einen präoperativen Krampfanfall bei 41% lag. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die einzelnen Gruppen.

Tabelle 10: Risikomodell und prognostischer Score (SRPS)

Variable	N = 502	Beta-Koeffizient (Standardfehler)	p	Punktwert	Auftreten von Krampfanfällen (%)
Geschlecht					
Männlich	364	Referenz		0	12
Weiblich	138	0,72 (0,27)	0,007	2	25
Volumen					
< 8 cm ³	162	Referenz		0	6
> 8 cm ³	340	1,11 (0,38)	0,004	3	21
Tumorlokalisierung					
Schädelbasis	269	Referenz		0	6
Nicht-Schädelbasis	233	1,49 (0,30)	< 0,001	4	27
Prognostisches Risiko				Gesamt- wert	
Niedrig	315	Referenz		0-6	7
Moderat	124	1,62 (0,30) 5,1 (2,8-9,2)	< 0,001	7	27
Hoch		2,29 (0,34) 9,8 (5,0-19,2)	< 0,001	9	41

4 Diskussion

4.1 Ziel dieser Studie und eigene Ergebnisse

Meningeome sind eine der häufigsten gutartigen Hirntumore und machen mehr als ein Drittel (36%) aller intrakraniellen Tumoren aus¹. Obgleich viele Meningeome Zufallsbefunde sind, gibt es viele Patienten, die im Verlauf der Erkrankung an Krampfanfällen leiden. Diese Krampfanfälle können prä- oder postoperativ auftreten und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten in vielen Fällen massiv. Zudem stellen sie nicht zuletzt ein unberechenbares Gefahrenpotential für den Patienten dar. Bewusstlosigkeit während des Krampfanfalls führt nicht selten zu Stürzen oder Unfällen im Straßenverkehr⁷⁶. Welche Faktoren zu Krampfanfällen führen, konnte bis jetzt nicht abschließend geklärt werden. Aus diesem Grund wird diesen Patienten in vielen Kliniken eine prophylaktische antiepileptische Medikation verschrieben, was angesichts der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Kosten vielfach diskutiert wurde^{77,70,78}. Aktuell herrscht kein wissenschaftlicher Konsens darüber, welche Risikofaktoren zu Krampfanfällen führen und ob eine medikamentöse Krampfprophylaxe bei Patienten mit Meningeomen gerechtfertigt ist.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, die Subgruppen der Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben, prä- oder postoperative Krampfanfälle zu erleiden. Dazu wurden die Daten von 634 Patienten erhoben, die im Zeitraum von 2004/2007 bis 2012 in der Neurochirurgischen Klinik in Tübingen an einem Meningeom operiert wurden. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse konnten wir signifikante Risikofaktoren für das Auftreten prä- und postoperativer Krampfanfälle identifizieren. Signifikante Risikofaktoren für präoperative Krampfanfälle waren Tumoren, die nicht an der Schädelbasis lokalisiert waren, größere Tumoren mit einem Volumen von über 8 cm³ sowie das männliche Geschlecht. Einige der potentiellen Risikofaktoren für postoperative Krampfanfälle zeigten sich zunächst in der univariaten Analyse signifikant, in der Regressionsanalyse konnte allerdings nur die Lokalisation (Nicht-Schädelbasis) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten

postoperativer Krampfanfälle identifiziert werden. Die Ergebnisse unterstreichen den hohen Stellenwert dieses statistischen Analyseverfahrens.

4.2 Limitationen der eigenen Methodik und Ergebnisse

Ein überwiegender Teil der Limitationen ist dem retrospektiven Studiendesign geschuldet. So existierte für die Behandlung und die Dokumentation der Patienten kein standardisiertes Studienprotokoll. Bei Patienten, die eine antiepileptische Medikation erhielten, wurden keine Wirkstoffspiegel bestimmt, alle Patienten bekamen jedoch Arzneimitteldosen, die im Vergleich zu anderen Studien dem klinischen Standard entsprechen⁷⁹⁻⁸¹. Es fehlten des Weiteren genaue Angaben zu Zeitpunkt und Dauer der Krampfanfälle. Es existierte kein standardisiertes Protokoll für die Erkennung und Verlaufskontrolle der Krampfanfälle, beispielsweise waren die Ergebnisse etwaiger elektroenzephalographischer Untersuchungen nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Krampfanfälle, die über den Zeitraum der üblichen postoperativen Verlaufskontrollen wiederholt oder neu aufgetreten sind, undokumentiert blieben. Die Möglichkeit falsch positiver und falsch negativer Krampfanfälle muss deshalb in Betracht gezogen werden. Aufgrund des Studiendesigns und der großen Studienpopulation sollten diese die Ergebnisse der Regressionsanalysen jedoch nicht signifikant beeinflussen.

Die Studienpopulation umfasste mit 634 Patienten mehr als andere vergleichbare Studien wie die von Das et al. (n = 189)⁸², Sughrie et al. (n = 180)⁶⁶, Lieu (n = 222)⁷, Chow (n = 323)⁸³ und Chan (n = 257)⁸⁴, erreichte somit annähernd die Patientenzahl des größten Reviews von Komotar et al. (n = 698)⁶⁸. Dank dieser großen Fallzahl war es möglich, die Effektgrößen für die identifizierten Risikofaktoren zu quantifizieren, um so individuelle Risikoberechnungen anzufertigen.

4.3 Interpretation der Schlüsselergebnisse in Bezug zur aktuellen Literatur

VORKOMMEN VON KRAMPFANFÄLLEN UND KLINISCHE AUSWIRKUNG EINER BEHANDLUNG MIT ANTIEPILEPTIKA AUF DAS AUFTRETEN VON POSTOPERATIVEN KRAMPFANFÄLLEN

In der Studienpopulation kam es bei 15% aller Patienten zu präoperativen Krampfanfällen, weniger als in anderen vergleichbaren Studien. So berichteten Wirsching et al. (2015), Lieu (2000), Chow (1995) und Chan (1985) von höheren Anteilen von Patienten mit präoperativen Anfällen, nämlich 31,3%, 26,6%, 30% und 39%^{7,83-85}. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse könnte auf den in unserer Studie hohen Anteil an Meningeomen der Schädelbasis (55%) zurückzuführen sein, welcher im Vergleich zu den Meningeomen anderer Lokalisationen mit einem deutlich niedrigeren Risiko für präoperative Krampfanfälle einhergeht. So zeigten nur 6% der Patienten mit Schädelbasismeningeomen einen Krampfanfall, im Gegensatz dazu traten bei 26% der Patienten mit Meningeomen anderer Lokalisation Krampfanfälle auf. Bei 5% der Patienten, die keinen präoperativen Krampfanfall hatten, trat ein früh postoperativer Anfall auf, ähnliche Ergebnisse zeigten auch vorangegangene Studien^{72,73,85}. 23 der 537 Patienten (5%) ohne präoperative Krampfanfälle erhielten eine perioperative antikonvulsive Medikation als Prophylaxe. Antiepileptika konnten das Auftreten von früh postoperativen Krampfanfällen nicht vermindern, zum gleichen Schluss kommen auch andere Studien^{66,68,85}.

Bei den Patienten, die Levetiracetam erhielten, konnte in der univariaten Analyse eine höhere Rate an Krampfanfällen beobachtet werden (OR 2,69; 95% KI 1,14-5,81), bei Patienten, die eine „andere“ antikonvulsive Medikation bekamen, war die Rate sogar noch höher (OR 8,57; 95% KI 3,43-20,2). Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse konnten dies jedoch nicht bestätigen: Patienten, die Levetiracetam erhielten, zeigten hier kein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle (OR 1,02; 95% KI 0,23-4,07). Das Ergebnis war zu

erwarten, da in der univariaten Analyse die anderen Faktoren, wie zum Beispiel das Auftreten präoperativer Anfälle, nicht berücksichtigt wurden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer multivariaten Regressionsanalyse. Aufgrund der Heterogenität und der geringen Fallzahl der Patientengruppe, die „andere“ epileptische Medikamente wie beispielsweise Phenytoin erhielten, war eine multivariate Regressionsanalyse nicht möglich. Interessanterweise zeigen zwei kürzlich veröffentlichte Studien, die das Auftreten von postoperativen Krampfanfällen bei Patienten mit Hirntumoren untersuchten, dass Patienten, die Phenytoin erhielten, öfter einen Krampfanfall erlitten (15% und 16%) als Patienten, die Levetiracetam bekamen (1,4% und 0%)^{79,86}. Obwohl beide Studien eine Minderung des Risikos für postoperative Anfälle bei Einnahme von Levetiracetam zeigen, fehlt bei beiden eine Kontrollgruppe mit Patienten, die keine antikonvulsive Medikation erhielten. Des Weiteren fanden Das et al., dass die nach einer Meningeom-Resektion fortgesetzte Einnahme von Antiepileptika der größte Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Anfällen war (OR 11,9; 95% KI 2,84-50)⁸². In Zusammenschau der Ergebnisse von Das et al. und unserer Studie muss der Nutzen einer Einnahme von Levetiracetam zur Prophylaxe von postoperativen Krampfanfällen ernsthaft in Frage gestellt werden.

TUMORLOKALISATION UND TUMORVOLUMEN ALS PRÄDIKTOREN FÜR KRAMPFANFÄLLE

In dieser Studie traten Krampfanfälle öfter bei Patienten mit Tumoren auf, die nicht an der Schädelbasis lokalisiert waren (OR 4,43; $p < 0,0001$), andere Studien konnten dies bestätigen^{7,85,87}. Nicht-Schädelbasismeningeome wachsen oftmals über viele Jahre zu einer beträchtlichen Größe heran, bevor neurologische Symptome auftreten. Die Ursache für das erhöhte Epilepsierisiko dieser Meningeome könnte der im Vergleich zu Schädelbasismeningeomen direkte Bezug zur grauen Substanz sein, welche im Gegensatz zum restlichen Hirngewebe eine erhöhte Epileptogenität aufweist.

In Übereinstimmung mit anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen nachgewiesen werden (OR 3,05; $p = 0,0016$)^{7,88}. Ein Grund für diesen Zusammenhang könnte der durch den Tumor lokal ausgeübte Druck sein, welcher zu einer Kompression des Cortex führt und eine Ursache für ein erhöhtes Epilepsierisiko zu sein scheint⁸⁸.

Das Vorkommen eines Tumorödems infolge eines venösen Rückstaus oder einer leptomeningealen Tumordinfiltration, welche beide häufig mit größeren Tumoren einhergehen⁸⁹, wurde ebenfalls als Ursache für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen vorgeschlagen⁷. In unserem Patientenkollektiv konnte ein Tumorödem, welches bei 275/634 Patienten auftrat, nicht als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten von Krampfanfällen verifiziert werden.

EINFLUSS VON GESCHLECHT UND ALTER AUF DAS EPILEPSIERISIKO

Männliche Patienten zeigten in dieser Studie ein erhöhtes Risiko für präoperative Krampfanfälle (OR 2,06; $p = 0,009$), was jedoch im Widerspruch zu einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Wirsching et al. ($p = 0,214$) steht⁸⁵. Man könnte vermuten, dass junge Patientinnen aufgrund eines unterschiedlichen Tumortyps im Vergleich zu männlichen Patienten ein geringeres Risiko für einen Krampfanfall aufweisen. Daher wurde unsere Studienpopulation nach Alter dichotomisiert. Es zeigte sich, dass Patienten über 60 Jahre das gleiche Risiko für Krampfanfälle hatten, unabhängig vom Geschlecht. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei weiblichen Patienten unter 60 Jahren ein vermindertes Risiko für Krampfanfälle. Dies unterstützt die Hypothese einer altersbezogenen und geschlechtsspezifischen Genese einer Subgruppe von Meningeomen. Gründe hierfür könnten die Schwankungen der Hormonkonzentrationen während der Menopause sein, denn Studien konnten bereits einen Einfluss von Östrogen- und Progesteronrezeptoren bei der Entwicklung von Meningeomen nachweisen^{90,91}. Wegen der fehlenden

Erfassung des Hormonrezeptor-Status in dieser Studie konnte dieser Zusammenhang nicht überprüft werden. Obgleich in anderen Studien bei männlichen Patienten ein höheres Risiko für höhergradige Meningeome beobachtet wurde⁹², konnte der WHO-Grad anhand der Regressionsanalyse nicht als Risikofaktor für Krampfanfälle nachgewiesen werden.

RISIKOFAKTOREN FÜR FRÜHE POSTOPERATIVE KRAMPFANFÄLLE

In dieser Studie konnte nur die Tumorlokalisierung als Risikofaktor für frühe postoperative Krampfanfälle identifiziert werden. Diese traten vermehrt auf bei Patienten mit Meningeomen, die nicht an der Schädelbasis lokalisiert waren, beispielsweise Falx-, Konvexitäts- oder parasagittale Meningeome, übereinstimmend mit den Studien von Chow et al. und Lieu et al.^{7,83} Dies könnte wie bereits erwähnt mit der bei Nicht-Schädelbasismeningeomen größeren Beeinträchtigung der kortikal gelegenen grauen Substanz des Gehirns zusammenhängen. Auch wenn Wirsching et al.⁸⁵ die Tumorlokalisierung nicht als Risikofaktor für Krampfanfälle identifizieren konnten, stellten sie fest, dass das Ausmaß der Invasivität der Operation sowie der operativen Komplikationen mit dem Auftreten von Krampfanfällen korrelierte, beide Faktoren scheinen ebenfalls für eine Beeinträchtigung der kortikalen grauen Substanz verantwortlich zu sein. Im Gegensatz dazu hat Das et al. anhand einer multivariaten Regressionsanalyse nur die fortgesetzte Einnahme von Antiepileptika als Risikofaktor für frühe postoperative Krampfanfälle identifizieren können⁸².

4.4 Schlussfolgerungen

Für das Auftreten von präoperativen Krampfanfällen konnten drei Risikofaktoren gefunden werden: das männliche Geschlecht, eine Lokalisation außerhalb der Schädelbasis sowie ein Tumolvolumen $> 8 \text{ cm}^3$. Für das Auftreten früh postoperativer Anfälle wurde als Risikofaktor lediglich eine Lokalisation

außerhalb der Schädelbasis identifiziert. Des Weiteren wurde die Patientenpopulation in drei präoperative prognostische Gruppen unterteilt, wobei die präoperative Hochrisikogruppe eine Anfallswahrscheinlichkeit von 41% aufwies (OR 9,8, $p < 0,0001$).

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für präoperative Krampfanfälle, wenn möglich einer Tumorsektion unterzogen werden sollten. Für Patienten, die zum Beispiel aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos infolge eines fortgeschrittenen Alters oder von Begleiterkrankungen nicht operiert werden können, sollte eine antikonvulsive Prophylaxe in Betracht gezogen werden, obgleich der Nutzen dieser Prophylaxe bei diesen Patienten anhand von prospektiven Studien noch geprüft werden muss. Eine Empfehlung zur Einnahme einer primären perioperativen Gabe von Antiepileptika kann anhand der Daten dieser Studie aktuell nicht ausgesprochen werden.

Des Weiteren sollte bei vergleichbaren Studien stets die multivariate Analyse zur Auswertung der Daten herangezogen werden, da sich einzelne Faktoren in der univariaten Analyse oft signifikant zeigen, dies in der multivariaten Analyse dann jedoch nicht bestätigt werden kann. Dies offenbarte sich in der vorliegenden Studie beispielsweise bei der univariaten Analyse der Risikofaktoren für postoperative Krampfanfälle und betrifft aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen vor allem retrospektive nicht randomisierte Studien. Diese Störfaktoren können mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse in gewissem Ausmaß eingeschränkt werden.

5 Zusammenfassung

Meningeome sind die häufigsten überwiegend gutartigen Tumore des zentralen Nervensystems und machen über ein Drittel aller primären intrakraniellen Tumoren aus. Ein Teil der Patienten mit Meningeomen erleidet prä- oder früh postoperative Krampfanfälle, welche die Lebensqualität der Patienten in mehrfacher Hinsicht beeinflussen können. Risikofaktoren für die Identifikation der Patienten, die von einer medikamentösen Krampfprophylaxe profitieren würden, sind bisher nicht systematisch untersucht worden. Wir analysierten und quantifizierten diese Risikofaktoren, um ein individuelles Risikomodell für das Auftreten eines Krampfanfalls bei Patienten mit Meningeomen zu ermitteln.

Insgesamt 634 Patienten mit Meningeomen wurden in diese retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Patientenalter, Patientengeschlecht, Tumorlokalisierung, Tumorgrad, Tumolvolumen, Gebrauch einer antiepileptischen Medikation sowie das Ausmaß der operativen Resektion wurden bestimmt.

Präoperative und früh postoperative Krampfanfälle traten bei 15% (n = 97) bzw. 5% (n = 21) der Patienten auf. Insgesamt standen 502 bzw. 418 der Patienten für eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für prä- und postoperative Krampfanfälle zur Verfügung. Das männliche Geschlecht (OR = 2,06, p = 0,009), eine Nicht-Schädelbasis-Lokalisation (OR = 4,43, p < 0,001) sowie ein Tumolvolumen von über 8 cm³ (OR = 3,05, p = 0,002) waren mit einem erhöhten Risiko für präoperative Krampfanfälle assoziiert und ermöglichten es, die Patienten in drei prognostische Gruppen zu unterteilen. Die Hochrisikogruppe der Patienten mit Meningeomen zeigte eine Wahrscheinlichkeit von über 40% für das Auftreten eines präoperativen Krampfanfalls (OR = 9,8, p = 0,001). Lediglich eine Tumorlokalisierung nicht im Bereich der Schädelbasis (OR = 2,61, p = 0,046) wurde als signifikanter Risikofaktor für früh postoperative Krampfanfälle identifiziert. Die Wirksamkeit einer antiepileptischen Medikation zur Verminderung des Auftretens früh postoperativer Krampfanfälle konnte nicht verifiziert werden.

Wir schlussfolgern, dass eine medikamentöse Krampfprophylaxe lediglich für diejenigen Patienten in Frage kommt, die ein hohes individuelles Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen aufweisen und gleichzeitig aus unterschiedlichen Gründen zunächst nicht operiert, sondern regelmäßigen Tumorverlaufskontrollen unterzogen werden. Im Gegensatz dazu lieferten die Daten dieser Studie keine Evidenz für die Effektivität einer generellen perioperativen antiepileptischen Therapie bei Patienten mit Meningeomen.

6 Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17:iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189.
2. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. In: *Lancet.* Vol 363; 2004:1535-1543. doi:10.1016/S0140-6736(04)16153-9.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
4. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007;357:1821-1828. doi:10.1056/NEJMoa070972.
5. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llana JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol.* 1987;27:319-322. doi:10.1016/0090-3019(87)90005-X.
6. Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J Neurosurg.* 1996;84:382-386. doi:10.3171/jns.1996.84.3.0382.
7. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: Incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res.* 1999;38:45-52. doi:10.1016/S0920-1211(99)00066-2.
8. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67:153-171. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.01.010.
9. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery.* 2005;57:1088-1094. doi:10.1227/01.NEU.0000188281.91351.B9.

10. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;53:62-70-71. doi:10.1227/01.NEU.0000068730.76856.58.
11. Delannes M, Maire J-P, Sabatier J, Thillays F [Stereotactic radiotherapy for intracranial meningioma]. *Cancer Radiother*. 2012;16 Suppl:S79-89. doi:10.1016/j.canrad.2011.07.249.
12. Kaul D, Budach V, Wurm R, et al. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):78. doi:10.1186/1748-717X-9-78.
13. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=497230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
14. Roux FX, Nataf F, Pinaudeau M, Borne G, Devaux B, Meder JF. Intraspinal meningiomas: Review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol*. 1996;46:458-464. doi:10.1016/S0090-3019(96)00199-1.
15. Erdinçler P, Lena G, Sanoğlu AÇ, Kuday C, Choux M. Intracranial meningiomas in children: Review of 29 cases. *Surg Neurol*. 1998;49:136-141. doi:10.1016/S0090-3019(97)00343-1.
16. Umansky F, Sadetzki S, Spektor S, Rosenthal G, Fraifeld S, Shoshan Y. Radiation-Induced Meningiomas. In: *Meningiomas*. 2010:79-97. doi:10.1016/B978-1-4160-5654-6.00005-2.
17. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington De González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro Oncol*. 2012;14:1316-1324. doi:10.1093/neuonc/nos208.
18. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer*. 2012;118:4530-4537. doi:10.1002/cncr.26625.

19. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature*. 1993;363:515-521. doi:10.1038/363515a0.
20. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med*. 1992;84:603-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1484939>.
21. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol*. 2010;99:341-347. doi:10.1007/s11060-010-0339-x.
22. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Wilson EM, Black PM. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg*. 1995;82:453-460. doi:10.3171/jns.1995.82.3.0453.
23. Carroll RS, Zhang J, Black PM. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol*. 1999;42:109-116.
24. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, Van Duijnhoven MWF, Thijssen JHH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. In: *Steroids*. Vol 65; 2000:795-800. doi:10.1016/S0039-128X(00)00193-8.
25. Smith JS, Quiñones-Hinojosa A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. *Sex Steroid and Growth Factor Profile of a Meningioma Associated with Pregnancy*. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques 32, 122-127 (2005).
26. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
27. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, et al. Atypical Meningiomas: Recurrence, Reoperation, and Radiotherapy. *World Neurosurg*. 2015;84(3):839-845. doi:10.1016/j.wneu.2015.04.033.
28. Cao X, Hao S, Wu Z, et al. Survival rates, prognostic factors and treatment of anaplastic meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2015;22(5):828-

833. doi:10.1016/j.jocn.2014.11.022.
29. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol.* 2010;99(3):433-43. doi:10.1007/s11060-010-0348-9.
 30. Hölper, Soldner B. *Kompendium Neurochirurgie.* proINN-Verlag Rosenheim; 2006.
 31. Anderson D, Khalil M. Meningioma and the ophthalmologist. A review of 80 cases. *Ophthalmology.* 1981;88:1004-1009.
 32. Buzug TM. *Einführung in Die Computertomographie: Mathematisch-Physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion.* Springer; 2002.
 33. Weishaupt, Köchli, Marincek. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Springer; 2006.
 34. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg.* 1995;83:222-224. doi:10.3171/jns.1995.83.2.0222.
 35. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg.* 2000;92:766-770. doi:10.3171/jns.2000.92.5.0766.
 36. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology.* 2004;63(6):1133-1134. doi:10.1212/01.WNL.0000138569.45818.50.
 37. Rosen CL, Ammerman JM, Sekhar LN, Bank WO. Outcome analysis of preoperative embolization in cranial base surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:1157-1164. doi:10.1007/s00701-002-0965-y.
 38. Carli DFM, Sluzewski M, Beute GN, van Rooij WJ. Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:152-154. doi:10.3174/ajnr.A1754.
 39. Shah AH, Patel N, Raper DMS, et al. The role of preoperative

- embolization for intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2013;119:364-72. doi:10.3171/2013.3.JNS121328.
40. Bendszus M, Rao G, Burger R, et al. Is there a benefit of preoperative meningioma embolization? *Neurosurgery.* 2000;47:1306-1311-1312. doi:10.1227/00006123-200108000-00050.
 41. Ng HK, Poon WS, Goh K, Chan MS. Histopathology of post-embolized meningiomas. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1224-1230. doi:10.1097/00000478-199610000-00008.
 42. Chun JY, McDermott MW, Lamborn KR, Wilson CB, Higashida R, Berger MS. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas. *Neurosurgery.* 2002;50:1231-1235-1237. doi:10.1227/00006123-200206000-00010.
 43. Forbes AR, Goldberg ID. Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982. *J Clin Oncol.* 1984;2:1139-1143.
 44. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:755-761. doi:10.1016/0360-3016(90)90394-Y.
 45. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman WA. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer.* 2003;98:1473-1482. doi:10.1002/cncr.11645.
 46. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: Long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery.* 2010;66:661-668. doi:10.1227/01.NEU.0000366112.04015.E2.
 47. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: A large LINAC radiosurgery series. In: *Journal of Neuro-Oncology.* Vol 98; 2010:195-202. doi:10.1007/s11060-010-0173-1.
 48. Lee JYK, Niranjana A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford

- LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg.* 2002;97:65-72. doi:10.3171/jns.2002.97.1.0065.
49. Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, et al. Visual Outcome and Tumor Control After Conformal Radiotherapy for Patients With Optic Nerve Sheath Meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1166-1172. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.056.
50. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Advances in meningioma therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:231-240. doi:10.1007/s11910-009-0034-5.
51. García-Luna PP, Relimpio F, Pumar A, et al. *Clinical Use of Octreotide in Unresectable Meningiomas. A Report of Three Cases.* Journal of neurosurgical sciences 37, 237-241 (1993).
52. Fisher R, Fadul C CM. Potential efficacy of somato-statin for treatment of recurrent meningiomas. *Neurology.* 2006.
53. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhim R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol.* 2010;99:365-378. doi:10.1007/s11060-010-0349-8.
54. Markwalder TM, Seiler RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas--a pilot study. *Surg Neurol.* 1985;24:245-249. doi:10.1016/0090-3019(85)90030-8.
55. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1993;15:75-77. doi:10.1007/BF01050266.
56. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al. *Hydroxyurea for Treatment of Unresectable and Recurrent Meningiomas. II. Decrease in the Size of Meningiomas in Patients Treated with Hydroxyurea.* 1997. doi:10.3171/jns.1997.86.5.0840.
57. Fuentes S, Chinot O, Dufour H, et al. *Hydroxyurea Treatment for Unresectable Meningioma.* 2004.

58. Up2Date: Systemic treatment of recurrent meningioma. 2014:1-10.
59. Park JK, Wen PY. Atypical and malignant meningiomas. 2014 (table 2).
60. Wick W, Menn O, Meisner C, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie*. 2005;28(8-9):391-6. doi:10.1159/000086375.
61. Lüllmann H, Mohr K. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. 2010.
62. Siomin V, Angelov L, Li L, Vogelbaum MA. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 2005;74(2):211-5. doi:10.1007/s11060-004-6912-4.
63. Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:603-609. doi:10.1097/WCO.0b013e32833e996c.
64. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:421-430. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5.
65. Tremont-Lukats I. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. ... *Database Syst Rev*. 2008;(1). Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004424.pub2/pdf/standard>. Accessed July 23, 2014.
66. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):705-9. doi:10.3171/2010.5.JNS091972.
67. Glantz MJ, Forsyth PA, Recht LD, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(10):1886-1893.
68. Komotar RJ, Raper DMS, Starke RM, Iorgulescu JB, Gutin PH. Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing

- supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *J Neurosurg.* 2011;115(3):483-90. doi:10.3171/2011.4.JNS101585.
69. Sayegh ET, Fakurnejad S, Oh T, Bloch O, Parsa AT. Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1139-47. doi:10.3171/2014.7.JNS132829.
70. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1489-1494. doi:10.4065/79.12.1489.
71. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: The characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study-Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL.7):86-91. doi:10.1111/epi.12314.
72. Komotar RJ, Raper DMS, Starke RM, Iorgulescu JB, Gutin PH. Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *J Neurosurg.* 2011;115(3):483-90. doi:10.3171/2011.4.JNS101585.
73. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):705-9. doi:10.3171/2010.5.JNS091972.
74. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg.* 2006;105(4):538-543. doi:10.3171/jns.2006.105.4.538.
75. Suzuki A, Tsutomi Y, Shimizu M, Matsuzawa A. KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE DEFINITIONS RATING (%). *Oxford Textb Palliat Med.* 1994;6:2. doi:10.1038/sj.cdd.4400532.
76. Lossius R, Kinge E, Nakken KO. Epilepsy and driving: Considerations on how eligibility should be decided. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(SUPPL. 190):67-71. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01379.x.

77. M. S, C. R, S. N, et al. Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *World Neurosurg.* 2017;97:538-546. doi:10.1016/j.wneu.2016.10.062.
78. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):564-7. doi:10.1097/ACO.0b013e32833e14f2.
79. Iuchi T, Kuwabara K, Matsumoto M, Kawasaki K, Hasegawa Y, Sakaida T. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: a phase II prospective, randomised study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014:jnnp-2014-308584-. doi:10.1136/jnnp-2014-308584.
80. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol.* 2011;101(1):101-106. doi:10.1007/s11060-010-0235-4.
81. Milligan T a, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology.* 2008;71(9):665-9. doi:10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46.
82. Das RR, Artsy E, Hurwitz S, et al. Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol.* 2012;107(3):565-570. doi:10.1007/s11060-011-0779-y.
83. Chow SY, Hsi MS, Tang LM, Fong VH. Epilepsy and intracranial meningiomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1995;55(2):151-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750055>.
84. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg.* 1984;60(1):52-60. doi:10.3171/jns.1984.60.1.0052.
85. Wirsching H-G, Morel C, Gmür C, et al. Predicting outcome of epilepsy

- after meningioma resection. *Neuro Oncol.* 2015:nov303.
doi:10.1093/neuonc/nov303.
86. Fuller KL, Wang YY, Cook MJ, Murphy MA, D'Souza WJ. Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: A prospective randomized study. *Epilepsia.* 2013;54(1):45-57. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03563.x.
 87. Ramamurthi B, Ravi B, Ramachandran V. Convulsions with meningiomas: incidence and significance. *Surg Neurol.* 1980;14(6):415-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7221853>.
 88. Rajneesh KF, Binder DK. Tumor-associated epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2009;27(2):E4. doi:10.3171/2009.5.FOCUS09101.
 89. Ide M, Jimbo M, Kubo O, Yamamoto M, Imanaga H. Peritumoral brain edema associated with meningioma--histological study of the tumor margin and surrounding brain. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992;32(2):65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1376862>.
 90. Bozzetti C, Camisa R, Nizzoli R, et al. Estrogen and progesterone receptors in human meningiomas: Biochemical and immunocytochemical evaluation. *Surg Neurol.* 1995;43(3):230-234. doi:10.1016/0090-3019(95)80003-Y.
 91. Black P, Carroll R, Zhang J. The molecular biology of hormone and growth factor receptors in meningiomas. *Acta Neurochir Suppl.* 1996;65:50-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738495>.
 92. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1455-1465. doi:10.1097/00000478-199712000-00008.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreisdiagramm der Altersverteilung	30
Abbildung 2: Kreisdiagramm der Geschlechterverteilung	31
Abbildung 3: Profil der Patientenselektion	34
Abbildung 4: Kreisdiagramm präoperative Krampfanfälle	36
Abbildung 5: Kreisdiagramm postoperative Krampfanfälle	39

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. J. Honegger durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. M. Skardelly und mich. Die Erstellung der Datenbank wurde von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung geschah nach Beratung durch das Institut für Biometrie, Silcherstraße 5, Tübingen durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study

Marco Skardelly, Christian Rother*, Susan Noell, Felix Behling, Thomas V. Wuttke, Jens Schittenhelm, Sotirios Bisdas, Christoph Meisner, Sabine Rona, Ghazaleh Tabatabai, Florian Roser, Marcos Soares Tatagiba.*

*Marco Skardelly und Christian Rother haben gleichermaßen zu dieser Veröffentlichung beigetragen (geteilte Erstautorenschaft).