

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Steiger

**Prognosefaktoren der gesundheitsbezogenen
Lebensqualität von Meningeompatienten
nach einer operativen Therapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Hoang Lam Nguyen

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Hans Jakob Steiger

Zweitgutachterin: PD Dr. Nadja Lehwald

Ich widme diese Doktorarbeit meinen Eltern.

Zusammenfassung

Das Thema der Doktorarbeit ist die Lebensqualität von Meningeompatienten nach einer OP. Ziel ist es Faktoren zu eruieren, welche das Outcome der Patienten nach einer OP beeinflussen. Zu den untersuchten Faktoren gehörten: Alter, Geschlecht, Tumorzvolumen, *WHO-Grad*, Histologietyp, Rezidiv, Lokalisation und Resektionsergebnis (Simpsonklassifikation). Als Messgröße für die Lebensqualität diente der standardisierte Fragebogen *SF-36*, der ganzheitlich sowohl die physische als auch die psychische Dimension abbildet. Zu diesem Zweck bekamen 321 Patienten diesen Fragebogen zugeschickt. Es waren Patienten, die von 2003-2008 an einem Meningeom operiert wurden. Von den Respondern (48%) waren 136 Fragebögen verwertbar. Aktuell gibt es eine vergleichbare Studie von der Universität Nanjing aus China. Signifikante Prädiktoren der Lebensqualität waren bei dieser Studie die Tumorzgröße, der Resektionsgrad nach Simpson und der Histologiegrad. Alter, Geschlecht, Tumorzlokalisierung, Tumorzform und Tumorzrezidiv waren nicht signifikant. Die Auswertung meiner Daten zeigte, dass das Alter, das Tumorzrezidiv und die Tumorzlokalisierung wie in der Nanjing Studie das Outcome der Patienten nicht beeinflussen. Es zeigte sich im Einklang mit der Nanjing Studie eine Signifikanz beim Histologiegrad. Je maligner der Tumor war, desto größer waren körperliche Einschränkungen im Alltag. Anders als in der Nanjing Studie zeigte sich, dass der Resektionsgrad und die Tumorzgröße keine Rolle bei der postoperativen Lebensqualität der Patienten spielten. Als neue Erkenntnis konnte festgestellt werden, dass das Geschlecht und der Histologietyp Prädiktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren. Es konnte in der physischen Dimension, insbesondere in der alltäglichen Selbstversorgung, aufgezeigt werden, dass Frauen signifikant schlechter abschnitten als Männer. Auch in einigen psychischen Dimensionen, wie zum Beispiel der *Vitality*, schnitten Frauen gegenüber Männern schlechter ab. Interessant war die Tatsache, dass die Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung in fast allen Dimensionen eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowohl der psychischen als auch der physischen, aufwiesen, während Männer keine Verschlechterung zeigten. Zudem konnte herausgestellt werden, dass der Histologietyp ein Prädiktor der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist. In der physischen Dimension zeigte sich eine Signifikanz. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Männer im Vergleich zu den Frauen einen maligneren Histologietypen aufwiesen als Frauen.

Abkürzungsverzeichnis

CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
EMA	Epithelial membrane protein
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
MRT	Magnetresonanztomographie
NF2	Neurofibromin 2
SF-36	Short Form 36
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Grundlagen.....	2
2.2 Epidemiologie.....	3
2.3 Ätiologie und Genetik	3
2.4 Histologie und Klassifikation	4
2.4.1 WHO-Grad 1	4
2.4.2 WHO-Grad 2	6
2.4.3 WHO-Grad 3	7
2.5 Lokalisation und Symptomatik.....	7
2.6 Diagnostik.....	9
2.7 Therapie	11
2.8 Prognose und Nachsorge	13
2.9 Definition von Lebensqualität	14
2.10 Instrumente zur Messung von Lebensqualität.....	15
2.11 SF 36.....	16
2.11.1 Bedeutung SF36	16
2.11.2 Aufbau der SF 36	17
2.11.3 Auswertung von SF 36 Fragebogen.....	22
3. Vergleichbare Studien.....	23
4. Fragestellung.....	28
5. Methodik	29
6. Ergebnisse	33
6.1 Allgemeine deskriptive Statistik der Stichprobe	33
6.1.1 Alter.....	33
6.1.2 Geschlecht	33
6.1.3 Lokalisation.....	34
6.1.4 Tumorgröße.....	34
6.1.5 Resektionsgrad nach der Simpson Klassifikation	35
6.1.6 Histologietyp	35
6.1.7 WHO Grad	35
6.1.8 Rezidiv	36
6.1.9 Verstorben	36
6.2 Spezielle deskriptive Statistik.....	36
6.2.1 Patientenspezifische Prognosefaktoren	38
6.2.1.1 Alter	38
6.2.1.2 Geschlecht.....	40
6.2.2 Meningeomspezifische Prognosefaktoren	44
6.2.2.1 Lokalisation	44

6.2.1.2 Tumorvolumen.....	46
6.2.2.3 Resektionsgrad.....	47
6.2.2.4 Histologie des Tumors	48
6.2.2.5 WHO Grad des Tumors	50
6.2.2.6 Rezidiv	51
6.2.2.7 Lebensqualität im Vergleich: Meningeompatienten vs. Normalbevölkerung	52
6.2.2.8 Vergleich der Lebensqualität: Responder vs. Non Responder	53
7. Diskussion.....	55
8. Schlussfolgerung.....	59
9. Literaturverzeichnis	61
10. Anhang.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anzahl der verwertbaren, nicht verwertbaren, nicht zustellbaren und verstorbenen Patienten	S.30
Abbildung 2:	Anteile der verwertbaren, nicht verwertbaren, nicht zustellbaren und verstorbenen Patienten	S.30
Abbildung 3:	Anzahl der Männer und Frauen mit einem Meningeom	S.33
Abbildung 4:	Korrelation zwischen den SF-36 Punktwerten der <i>Mental Health</i> und der Zeitraum von Entlassung bis zur Befragung in Jahren	S.36
Abbildung 5:	Korrelation zwischen den SF 36 Punktwerten der <i>Physical Health</i> und der Zeitraum von Entlassung bis zur Befragung	S.37
Abbildung 6:	Korrelation zwischen dem Alter bei Befragung in Jahren und der Summenskala <i>Physical Health</i> in Punkten	S.38
Abbildung 7	Korrelation zwischen dem Alter bei Befragung in Jahren und der Summenskala <i>Mental Health</i> in Punkten	S.39
Abbildung 8:	Physische Subskalen auf der x- Achse und SF-36 Punktwerte auf der y-Achse	S.40
Abbildung 9:	Psychische Subskalen auf der x-Achse und SF-36 Punktwerte auf der y-Achse	S.40
Abbildung 10:	Volumen in cm ³ auf der x-Achse und Summenskala <i>Mental Health</i> in Punkten auf der y-Achse	S.45
Abbildung 11:	Volumen in cm ³ auf der x-Achse und Summenskala <i>Physical Health</i> in Punkten auf der y-Achse	S.46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Typische Lokalisationen der Meningeome geordnet nach der Inzidenz (Wannenmacher et al, 2006)	S.8
Tabelle 2:	Gradierung der chirurgischen Radikalität bei Meningeome nach Simpson (1957)	S.11
Tabelle 3:	Therapieabhängige Rezidivrate (Hufschmidt et al., 2009)	S.13
Tabelle 4:	SF 36 Grundaufbau und Items	S.17
Tabelle 5:	Körperliche und psychische Summenskala	S.21
Tabelle 6:	Beeinträchtigung der Lebensqualität und deren Anteil (Innsbruck Studie)	S.23
Tabelle 7:	Prognosefaktoren, deren Anzahl und Mittelwert sowie p-Wert (Nanjing Studie)	S.25-26
Tabelle 8:	Klinischer Faktor, dessen p-Wert und relatives Risiko (Nanjing Studie)	S.26
Tabelle 9:	Responderrate	S.29
Tabelle 10:	Kreuztabelle Verteilung der Männer und Frauen auf die WHO-Grad-Tumoren mit der erwarteten Anzahl sowie tatsächlichen Anzahl	S.42
Tabelle 11:	Häufigkeiten der Meningiome nach der Lokalisation	S.44
Tabelle 12:	Häufigkeiten der Resektionsergebnisse	S.47
Tabelle 13:	Histobefund	S.48
Tabelle 14:	WHO Grad	S.49
Tabelle 15:	Anzahl Rezidiv	S.51

1. Einleitung

Meningeome gehören zu den häufigsten primären Hirntumoren, befallen in einem Verhältnis von 2:1 mehr Frauen als Männer und haben ihren Häufigkeitsgipfel vor allem in den mittleren bis späten Lebensdekaden von 50-70 Jahren. Sie sind gutartig und stehen mit einer Inzidenz von 22% an zweiter Stelle der primären Hirntumorhäufigkeiten und haben deshalb eine hohe klinische Relevanz (Hufschmidt et al., 2009). Obwohl sie häufig vorkommen, gibt es nur sehr wenige Studien zur Lebensqualität von Meningeompatienten nach einer operativen Therapie. Deshalb wäre es wichtig zu eruieren, welche Parameter der Meningeome die Lebensqualität der Patienten beeinflussen könnten. Diese Parameter sind von großem Nutzen, da sie einem die Möglichkeit eröffnen, den klinischen Verlauf der Patienten nach einer operativen Therapie zu prognostizieren. Natürlich beeinflussen neben den Parametern des Meningeoms auch Begleiterkrankungen und anderweitige soziale und biografische Gegebenheiten die Lebensqualität der Patienten. Die Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das viele Facetten aufweist. Auffällig ist dennoch, dass einige Meningeomparameter die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Einige dieser Parameter herauszukristallisieren, ist Ziel dieser Doktorarbeit.

2. Grundlagen

2.1 Anatomische Grundlagen und Definition

Die Hirnhäute bestehen aus drei Schichten. Von außen nach innen unterscheidet man die Dura mater, Arachnoidea und zuletzt die Pia mater. Die Dura mater verschmilzt anders als im Wirbelkanal im Schädelbereich mit dem Periost, sodass dort kein Raum zwischen Periost und Dura mater vorhanden ist. Die erste Schicht der Hirnhaut, die harte Hirnhaut, legt sich dem Gehirn nur an seine Oberfläche an und nicht in die Sulci des Gehirns hinein. Dennoch schiebt sich die Dura mit einigen Durasepten in große Furchen des Gehirns. Das größte Septum ist die Falx cerebri, die im Interhemisphärenspalt von vorne bis nach hinten verläuft und die beiden Hirnhälften voneinander trennt. Das Diaphragma sellae ist ein weiteres Septum über der Sella turcica, das einen Spalt für den Hypophysenstiel enthält. Zwischen den Kleinhirnhemisphären legt sich die Falx cerebri und schließlich schiebt sich zeltförmig das Tentorium cerebelli zwischen Kleinhirn und Okzipitallappen. Mit einer speziellen Zellschicht, dem Neurothel, ist die Dura mater mit der Arachnoidea verbunden. Die Dura mater weist Duplikaturen auf, wodurch mit Endothel gekleidete Hohlräume, die sogenannten Sinus durae, entstehen. In diesen Sinus sammelt sich das venöse Blut aus Hirn und Hirnhäuten. Die zweite Zellschicht ist die Arachnoidea, die der Dura an der Innenseite anliegt und deren Verlauf imitiert. Die Arachnoidea ist mit der Pia mater durch Bindegewebsfasern verbunden. Der Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater ist der sogenannte Subarachnoidalraum, der dem äußeren Liquorraum entspricht. Kleine Ausstülpungen der Arachnoidea, sogenannte Pachioni Granulationen, ragen in die Dura hindurch in die Sinus durae, als Ableitung des Liquors in das venöse System der Sinus durae. Die Pia mater, das innerste Blatt der Hirnhäute, legt sich dem Gehirn unmittelbar an und folgt dem Gehirn in alle Sulci, wobei sogar Blutgefäße umkleidet werden.

Anatomisch geht das Meningiom von den Pachioni Granulationen der Arachnoidea aus. Es ist ein überwiegend gutartiger Tumor, der sehr langsam wächst. Aufgrund dieses langsamen Wachstums vergeht oft eine lange Zeit, bis das Meningiom erkannt wird. Da das Meningiom aus den Arachnoidealzellen entsteht, kann das Meningiom überall dort entstehen, wo Arachnoidealzellen vorzufinden sind. Nicht nur im Bereich der Schädelkalotte, sondern auch intraventrikulär und spinal. Je nach Lokalisation entstehen durch das Meningiom unterschiedliche Symptome, die aber im Abschnitt Lokalisation und Symptomatik genauer erläutert werden.

2.2 Epidemiologie

Meningeome machen etwa 30 Prozent aller intrakraniellen Tumoren aus. Die Inzidenz beträgt 4,7 pro 100.000 Einwohner. In einem Verhältnis von etwa 2:1 sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Viswanathan und Demonte, 2012). Die klinische Manifestation ist am häufigsten im mittleren und höheren Erwachsenenalter (Böcker et al., 2004), wobei die Inzidenz mit dem Alter ansteigt.

Meningeome sind in den ersten beiden Lebensjahrzehnten eher selten und machen nur etwa drei Prozent aus. Im Alter zwischen 21-45 beträgt die klinische Manifestation etwa 26 Prozent und jenseits von 45 Jahren haben wir die höchste Inzidenzrate von 72 Prozent (Böcker et al., 2004).

2.3 Ätiologie und Genetik

Die Ätiologie von sporadischen Meningeomen ist unklar. Es gibt einige Erklärungsansätze in der Literatur, die sich dieser Problematik annähern.

Mehrere Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Meningeoms durch eine frühkindliche Schädelbestrahlung.

In einer slowenischen Studie wurden fünf Fälle veröffentlicht, bei denen es durch eine frühkindliche high-dose Schädelbestrahlung mit einer Latenz von 9,5-31,5 Jahre zu der Entstehung von Meningeomen gekommen ist (Strojan et al., 2000). Ein Fall aus Israel und ein weiterer Fall aus Japan untermauern die Bedeutung der Schädelbestrahlung für das Entstehen eines Meningeoms. In beiden Fällen erhielten die Patienten aufgrund von einer akuten lymphatischen Leukämie eine Schädelbestrahlung, die mit einer Latenz von 20 Jahren, bei der israelischen Patientin, und 27 Jahren, bei der japanischen Patientin, Meningeome entwickelten (Stein et al., 1995; Matsuda et al., 2005)

Ein weiterer Baustein zur Entstehung eines Meningeoms stellt das Tumorsuppressorgen NF2 dar. Bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 ist dieses Tumorsuppressorgen NF2 mutiert, sodass es neben Meningeomen auch zu Akustikusneurinomen, spinalen Neurinomen und Mikrohamartomen kommt.

Auch bei sporadischen Meningiomen fällt in 30-60 % der Fälle eine Mutation des NF2 Gens auf (Viswanathan und Demonte, 2012). Andere genetische Veränderungen betreffen den Verlust von 14q, Deletion von 9p21 und zuletzt genetischen

Abnormalitäten von Chromosom 10, 1p und 17q. Des Weiteren erhöht die Telomeraseaktivität die Malignität der Meningeome (Viswanathan und Demonte, 2012). Bei den Meningeomen wurden zudem Östrogen und Progesteronrezeptoren nachgewiesen. Damit könnten sie einen Erklärungsansatz dafür liefern, warum Frauen häufiger an Meningeomen erkranken als Männer. Etwa 70 % der Meningeome exprimieren Progesteronrezeptoren und 31 Prozent Östrogenrezeptoren (Wahab und Al-Azzawi, 2003).

Einige Studien zeigen statistisch signifikant, dass eine übermäßige Therapie mit weiblichen Hormonen das Risiko für die Entstehung eines Meningeoms steigert. So erhöht die postmenopausale Hormonersatztherapie das Risiko an einem Meningeom zu erkranken um 30-80% (Pines, 2011). Auch die langfristige Benutzung von Kontrazeptiva in Form von subdermalen Implantaten, Injektionen und intrauterinen Hilfsmitteln führt zu einer Risikozunahme (Wigertz et al., 2005). Auffällig ist auch die Tatsache, dass Meningeome in der Schwangerschaft wachsen und in der Menopause ihr Wachstumsverhalten ändern. Augenscheinlich ist auch, dass Meningeome mit Brustkrebs assoziiert sind (Wahab und Al-Azzawi, 2003). All diese Beobachtungen legen nahe, dass Progesteron eine große Rolle bei der Entstehung und Größenentwicklung der Meningeome spielt.

2.4 Histologie und Klassifikation

Meningeome werden nach klinischen und histologischen Kriterien unterteilt. Bei der etablierten klinischen Klassifikation der WHO werden 3 Schweregrade differenziert. Die benignen Meningeome gehören zu WHO Grad 1 Meningeomen. Die malignen Meningeome werden WHO Grad 2, die man als atypisch bezeichnet, und WHO Grad 3, zu denen die sogenannten anaplastischen Meningeome gehören, zugeordnet. Etwa 92% der Meningeome sind gutartig und gehören zu WHO Grad 1, während ungefähr 6 % atypisch (WHO Grad 2) und 2% anaplastisch (WHO Grad 3) sind (Rockhill et al., 2007). Histologisch gehören 9 Subtypen zu WHO Grad 1 jeweils zwei Subtypen zu WHO Grad 2 und WHO Grad 3.

2.4.1 WHO-Grad 1

Der häufigste Subtyp ist das transitionale Meningeom (Grujicić et al., 2010). Danach kommen von der Häufigkeit her in absteigender Reihenfolge das meningotheliomatöse, fibroblastische und schließlich das angiomatöse Meningiom. Raritäten sind das

sekretorische, mikrozystische, lymphoplasmazytenreiche und psammatische Meningiome. Charakteristisch für den meningotheiomatösen Subtyp ist der synzytialer Zellverband mit zigarrenähnlichen, ovalen Kernen, gelegentlich ohne ein erkennbares Chromatin, sogenannte Lochkerne. Typisch sind die konzentrischen Konfigurationen, die zwiebelschalenartig geformt sind, mit einer zentralen Hyalinisierung und Bildung von Psammomkörperchen. Der fibroblastische Subtyp ist gekennzeichnet durch seine fibroblastenähnlichen Tumorzellen, die parallele Bündel bilden und reichlich Kollagen enthalten. Der transitionale Subtyp dagegen stellt eine Kombination aus dem meningotheiomatösen und fibroblastischen Subtyp dar. Der angiomatöse Subtyp ist charakterisiert durch zahlreiche Blutgefäße. Charakteristisch für das psammatische Meningeom, das vor allem im thorakalen Bereich lokalisiert ist, sind die zahlreichen Psammomkörperchen, welche zu irregulär konfigurierten und flächigen Verkalkungen konfluieren beziehungsweise in eine intratumorale Ossifikation übergehen können. Die eigentlichen Tumorzellen sind häufig meningotheial, seltener fibroblastisch differenziert. Wirbelkörperformationen sind häufig anzutreffen. Kennzeichen des mikrozystischen Meningeoms sind die zahlreichen flüssigkeitsgefüllten Mikrozysten. Die Tumoren besitzen häufig bipolare oder multipolare lange Fortsätze und können durch nukleäre Pleiomorphie auffallen. Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat können sie ein astrozytäres Gliom nachahmen. Das Vorkommen solider Meningeomanteile sowie das fehlende infiltrative Wachstumsmuster können bei der Differenzialdiagnose helfen. Immunhistochemisch ist es GFAP-negativ und EMA-positiv. Sekretorische Meningeome entsprechen histologisch einem meningotheiomatösem oder transitionalem Meningeom, weisen aber eine fokale epitheliale Differenzierung mit Ausbildung glykogenhaltiger, PAS-positiver Ablagerung innerhalb der Tumorzellen auf. Immunhistochemisch sind sie EMA-, Zytokeration und CEA-positiv. Der CEA-Serumspiegel kann erhöht sein. Die Neigung zu einem ausgeprägten perifokalem Ödem bei diesem Subtyp ist noch ungeklärt. Bei der lymphoplasmazellären Variante sieht man ausgedehnte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, die so extensiv sein können, sodass die eigentlichen meningealen Tumorzellen nur schwer zu erkennen sind. Differenzialdiagnostisch müssen das Plasmazellgranulom oder andere hämatologische Erkrankungen abgegrenzt werden. Metaplastische Meningeome wiederum stehen neben ihrem meningotheialen, fibroblastischem oder transitionalem Verhalten durch metaplastische Tumoranteile wie Knorpel- oder Knochenbildung, ausgedehnten

lipomatösen und xanthomatösen Veränderungen oder eine markante Verschleimung hervor (Schlegel U. et al. 2003).

Die WHO-Grad 1 Meningiome rezidivieren mit einer Wahrscheinlichkeit von 7-20% (Yoo-Jin et al., 2008).

2.4.2 WHO-Grad 2

Bei den WHO-Grad 2 Meningeome unterscheidet man zwei Varianten.

Atypische Meningeome sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Mitoserate, die sich in mehr als vier Mitosen pro zehn Gesichtsfelder unter starker mikroskopischer Vergrößerung äußert oder zumindest drei von den folgenden histopathologischen Merkmalen aufweist (Schlegel et al., 2009):

- 1) erhöhte Zelldichte
- 2) erhöhte Kern-Plasma Relation
- 3) prominente Nukleolen
- 4) strukturloses Wachstumsmuster mit Verlust der typischen Architektur
- 5) Nekroseherde

Chordoide Meningeome sind selten und bestehen histologisch aus Trabekeln eosinophiler, vakuolisierter Zellen in einer myxoiden Matrix und ahmen ein Chordom nach. Die Differenzialdiagnose erleichtern meningothele Merkmale wie Synzytien und Wirbelbildung. Außerdem können peritumorale lymphoplasmazelluläre Infiltrate vorkommen und ein sogenanntes Castlemann Syndrom auftreten. Ein Castlemann Syndrom bezeichnet eine Hypertrophie der Lymphknoten. Man unterscheidet lokale und multizentrische Formen. Die lokale Form macht überwiegend keine Beschwerden, während die multizentrischen immer Symptome verursachen wie Gewichtsverlust, Fieber, periphere Lymphadenopathie, Hepato-oder Splenomegalie und ein sog. POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen). Die klarzelligen Meningeome bestehen aus polygonalen Zellen mit PAS-positivem und mit im Hämatoxylin-Eosin gefärbtem Präparat klar imponierendem Zytoplasma. Typische Meningeomeigenschaften können fehlen. Bevorzugt kommen sie in Kleinhirnbrückenwinkel und in der Cauda equina vor. Intrakraniell zeigen sich klarzellige Meningeome sehr aggressiv (Schlegel et al., 2009). Die Rezidivhäufigkeit ist bei den WHO-Grad 2 Meningeome etwas höher und liegt bei etwa 29-40% (Yoo-Jin et al. 2008).

2.4.3 WHO-Grad 3

Auch bei den WHO Grad 3 Meningeomen gibt es zwei Subtypen.

Die anaplastischen Meningeome haben eine schlechte Prognose und weisen markante Malignitätszeichen auf. Zur Diagnose eines WHO-Grad 3 Meningeoms ist ein Nachweis von über 20 Mitosefiguren pro zehn Gesichtsfelder unter starker mikroskopischer Vergrößerung vonnöten mit oder ohne den Nachweis eines hochmalignen Phänotyps mit Karzinom-, Melanom oder Sarkom-ähnlichem Erscheinungsbild (Schlegel et al., 2009). Anaplastische Meningeome weisen großflächige Nekrosen auf. Papilläre Meningeome sind selten und treten in der Mehrzahl bei Kindern auf. Mikroskopisch fallen sie durch perivaskuläre Konfigurationen auf. Immunhistochemisch sind sie Vimentin-, EMA- und GFAP-positiv. Papilläre Meningeome zeigen ein hoch aggressives Wachstum und neigen des Weiteren zu einer Fernmetastasierung. Rhabdoide Meningeome sind sehr selten und zeigen ein hoch aggressives Wachstumsverhalten. Histologisch bestehen sie aus rhabdoiden Zellen mit exzentrischen Kernen, prominenten Vakuolen und eosinophilem Zytoplasma, welches durch Ansammlungen von Vimentinintermediärfilamenten charakterisiert ist. Fokal stößt man noch auf typische Meningeommerkmale, wodurch die differenzialdiagnostische Abgrenzung von einem atypischen rhabdoiden Teratom oder einer Metastase eines Rhabdoidtumors der Niere erleichtert wird. Die meisten rhabdoiden Meningeome fallen durch eine hohe Mitoserate und anderen Atypiezeichen wie bei den anaplastischen Meningeomen auf (Schlegel et al., 2003). Die Rezidivwahrscheinlichkeit beträgt bei den WHO-Grad 3 Meningeomen 50-78%. (Yoo-Jin K. et al. 2008).

2.5 Lokalisation und Symptomatik

Meningeome sind langsam wachsende Tumoren, sodass sie über einen langen Zeitraum asymptomatisch bleiben und dadurch eine beträchtliche Größe erreichen können (Schirmer, 2005). Da Meningeome von den Arachnoidealzellen ausgehen und es damit multiple Befallsmöglichkeiten gibt, variiert die Symptomatik je nachdem, welche Hirnregion befallen ist.

Es gibt aber einige unspezifische und von der hirnregionsunabhängige Frühsymptome, die auf ein Meningeom hindeuten. Das häufigste und früheste Symptom ist der

Kopfschmerz, der bei 61 % der Patienten im Mittel 3 ½ Jahre vor der finalen Diagnose eines Meningioms auftritt (Baumgartner, et al. 1987). Ein weiteres Symptom ist das organische Psychosyndrom, das bei 50% der Patienten etwa 10 Monate vor Diagnosestellung in Erscheinung tritt. Das letzte Frühsymptom ist der epileptische Anfall, der etwa 27 % der Patienten 40 Monate vor Diagnosestellung betrifft (Baumgartner et al., 1987).

Die häufigsten cranialen Lokalisationen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Lokalisation	Inzidenz
Falx und parasagittal	23-27 %
Konvexität	12-29 %
Os sphenoidalis	14-19 %
Olfaktorius	4-10 %
suprasellär	7-10 %
Opticus	1-3 %
Sinus cavernosus	6 %
Klivus	4 %
Ventrikulär	1-3 %
Tentoriell	3 %
Hintere Schädelgrube	6-12 %

Tabelle 1: Typische Lokalisationen der Meningeome geordnet nach der Inzidenz (Wannenmacher et al. 2006)

Die Lokalisation bestimmt auch die klinischen Symptome der Patienten. So verursacht ein Meningeom in der Parasagittalregion und im Bereich der Falx cerebri fokale Anfälle und das Mantelkantensyndrom mit symmetrischen spastischen Lähmungserscheinungen der Beine. Frontale Meningeome führen zum Stirnhirnsyndrom mit voranschreitenden kognitiven Störungen und Persönlichkeitsveränderungen, die schwer klinisch von anderen Erkrankungen wie der Demenz zu differenzieren sind. Konvexitätsmeningeome liegen bevorzugt vor der Zentralfurche und führen zu fokalen Anfällen und später zu Hemiparese. Keilbeinflügelmeningeome wachsen vor allem in die vordere, selten in die mittlere Schädelgrube ein. Man unterscheidet das mediale und das laterale Keilbeinflügelmeningeom. Das mediale Keilbeinflügelmeningeom wächst halbkugelförmig nach oben und ruft Schmerzen in der Augenhöhle hervor. Durch Kompression des Nervus Optikus im Canalis nervi optici kommt es zu einer progredienten Optikusatrophie mit Erblindung und amaurotischer Pupillenstarre. Zudem

kann durch Druck auf den Sinus cavernosus der venöse Abfluss aus der Orbita behindert, sodass es zu einem pulsierenden Exophthalmus kommen kann. Durch die anatomische Nähe zur Fissure orbitalis cerebralis könnten auch der Nervus oculomotorius, der Nervus trochlearis und der Nervus supraorbitalis beteiligt sein. Das laterale Keilbeinflügelmeningeom wächst beetartig und infiltrierte die Dura und den Schädelknochen im Bereich der hinteren Orbita, dem äußeren Orbitalrand und in der Fossa temporalis. Typisches Symptom ist daher der Schläfenkopfschmerz. Im weiteren Verlauf kommt es in vielen Fällen zu einer Anschwellung der Schläfenregion. Meningeome im Bereich der Olfaktorierinne liegen der Lamina cribiformis des Siebbeins auf und schädigen den Nervus olfactorius und den Nervus Opticus. Resultat dieser Läsion ist zunächst eine einseitige Hyposmie, die aber in eine Anosmie münden kann. Optikusatrophie ruft Amaurosis und Pupillenstarre hervor. Es kann dann psychopathologisch zu einem Stirnhirnsyndrom kommen. Kontralateral kann sich dann eine Stauungspapille entwickeln (Foster Kennedy Syndrom).

Meningeome in der Region des Tuberculum sellae befinden sich am Vorderrand der Sella turcica und verdrängen das Chiasma opticum mit der Folge einer bitemporalen Hemianopsie und den basalen Frontallappen.

Kleinhirnbrückenwinkelmeningeome wachsen von der Pyramidenspitze aus in die mittlere Schädelgrube und führen zu einseitigen Hörstörungen (Hacke, 2010).

2.6 Diagnostik

In der CT sind die Meningeome zumeist hyperdens, selten auch isodens homogen. Es finden sich teilweise auch Verkalkungen. Sie haben zudem ein mittelgradiges perifokales Ödem. Nach Kontrastmittelgabe imponieren die Meningeome durch ein ausgeprägtes homogenes Enhancement mit scharfer Abgrenzbarkeit der Tumoren und der Meningen.

Kernspintomografisch zeigen sich die Meningeome in der T1 Gewichtung iso-beziehungsweise hypointens, in der T2 Gewichtung iso-oder hyperintens. Auch hier zeigt sich nach Kontrastmittelgabe, vorzugsweise mit Gadolinium, ein kräftiges homogenes Enhancement. Häufig zeigt sich ein „dural Tail“ Zeichen, das charakterisiert ist durch Verdickung und deutliches Enhancement der Dura, aber unspezifisch ist. Da Meningeome im Vergleich zur grauen Substanz oft isointens in Erscheinung treten, können sie ohne Kontrastmittelgabe leicht übersehen werden.

Mit dem MRT können einige wichtige histologische und damit auch klinisch relevante Voraussagen getroffen werden. In einer Studie wurde festgestellt, dass T2-gewichtete MRT Bilder Informationen über Konsistenz, Vaskularität und histologischen Subtyp liefern können. So sind Meningeome, die in der T2 Gewichtung hyperintens erscheinen, oft von weicher Konsistenz, weisen eine erhöhte Vaskularität auf und sind häufig Meningiome vom angiomatösem oder meningotheiomatösem Subtyp (Zee et al., 1992). Meningeome mit weicher Konsistenz sind auch häufig mit einem ausgeprägten perifokalem Ödem assoziiert (Hoover et al., 2011). Wiederum sind Meningeome, die in der T2-gewichteten Aufnahme hypointens erscheinen, häufiger von harter Konsistenz und gehören oft dem fibroblastischem oder transitionalem histologischem Subtyp an (Maiuri et al., 1999).

Die Angiografie dient der Darstellung von Gefäßen und venösen Sinus und wird nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt, sondern wird im Rahmen der Operationsplanung angewendet. Die typische Gefäßversorgung der Meningeome erfolgt über die Meningealarterien, die seltenen intraventrikulären Meningeome werden über Choroidalarterien versorgt. Besondere Bedeutung bekommt die Darstellung der A. carotis externa, da vor allem die A. meningea media. Teilweise können die Meningeome auch über Äste der A. carotis interna versorgt werden, vor allem bei zentralen Meningeomen wie bei den Parasellär-oder Olfaktoriusmeningeomen. Die Angiographie wird dann wichtig, wenn es zu einer Beteiligung von venösen Sinus kommt und es um die Frage der totalen Resektionsmöglichkeit geht.

Meningeome können rasenartig „en plaque“ wachsen. In 16 % der Fälle kann es zu einem multiplen Wachstum, wie bei der Neurofibromatose Typ 2, kommen, sodass gezielt nach weiteren Läsionen gesucht werden muss.

In weniger als 1 % der Fälle kommt es zu einem extraduralem Befall in den intradiploischem Raum, die äußere Schädelkalotte, die Haut, den paranasalen Sinus sowie Parotis und parapharyngealem Raum (Vogl et al., 2010).

Allgemein kann man ein gutartiges, atypisches und anaplastisches Meningeom nur schwer voneinander unterscheiden. Es gibt einige Indizien, die auf eine malignen Charakter des Meningeoms hinweisen (Weissleider et al., 2002):

- 1) Schnelles Wachstum
- 2) Infiltratives Wachstum in Knochen und Hirngewebe
- 3) Hypointenses Signal in der T2 Gewichtung im MRT

Weitere bilddiagnostische Indizien für ein malignes Meningeom sind in 15 % der Fälle heterogenes Enhancement, Einblutungen und ein ausgeprägtes Perifokalödem (Vogl et al., 2010).

2.7 Therapie

Anzustreben ist eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors mitsamt seiner Anhaftungsstelle an der Dura und dem infiltriertem Knochenanteil, was in der Mehrzahl der Fälle möglich ist.

Es gibt derzeit vier etablierte Therapieansätze (Hufschmidt, 2009).

- die operative Therapie
- die Embolisation, wobei diese nur eine flankierende Maßnahme darstellt
- die stereotaktische Radiochirurgie
- die stereotaktische Radiotherapie.

Die operative Therapie besteht in der Regel in der offenen und vollständigen mikrochirurgischen Entfernung des Tumors über eine Schädelöffnung (Trepanation) mithilfe eines sogenannten Operationsmikroskops, das dem Operateur gute visuelle Informationen über das kleine Operationsfeld zur Verfügung stellt.

In dem Zusammenhang ist die sogenannte Simpson Klassifikation von Bedeutung, die es erlaubt, eine Einteilung des operativen Resektionsgrades vorzunehmen. Dieser ist von Bedeutung, da der Resektionsgrad das Rezidivrisiko determiniert. Wenn der Tumor nicht komplett entfernt werden kann, steigt natürlicherweise das Rezidivrisiko.

Grad	Beschreibung
1	Komplette Tumorentfernung mitsamt Dura und Knochen
2	Komplette Tumorentfernung mit Koagulation von Dura und/oder Knochen
3	Komplette makroskopische Entfernung ohne Entfernung von Dura oder Knochen
4	Nur Biopsie, Tumor in situ belassen
5	Nur Tumordekompression

Tabelle 2: Gradierung der chirurgischen Radikalität bei Meningeomen nach Simpson (1957)

Eine flankierende und hilfreiche Therapieergänzung ist endovaskuläre Embolisierung, die bei stark vaskularisierten Meningeomen zwei bis drei Tage vor der OP erwogen werden kann, um große Blutverluste zu vermeiden. Auch Strahlentherapie wird bei der Behandlung von Meningeomen eingesetzt. Man unterscheidet zwischen stereotaktischer Radiotherapie und stereotaktischer Radiochirurgie. Die stereotaktische Radiochirurgie bezeichnet eine einmalige Bestrahlung des Tumors mit einer hohen Strahlendosis, während die stereotaktische Radiotherapie den fraktionierten Bestrahlungsansatz mit geringerer Strahlendosis verfolgt. Aufgrund ihres gutartigen Charakters sind ungefähr 90 % der Meningeome vollständig resektabel. Bei der Therapieentscheidung unterscheidet man zunächst zwischen einem komplett resektablen und einem nur inkomplett resektablen Tumor. Ist der Tumor resektabel, ist vor allem bei WHO Grad 1 und 2 Tumoren die Operation die Therapie der Wahl. Bei vollständig resektablen Tumoren, die zu WHO Grad 3 gehören und damit maligne sind, wird zunächst operiert und postoperativ eine stereotaktische Radiotherapie durchgeführt. Ist der Tumor nicht vollständig resektabel, bösartig und damit zu WHO Grad 2 und 3 gehörend, wird zunächst operiert und anschließend je nach Lokalisation und Größe des Tumors entweder eine stereotaktische Radiochirurgie oder Radiotherapie angeschlossen. Misst der Durchmesser des Tumors weniger als drei Zentimeter, kommt die stereotaktische Radiochirurgie zur Anwendung, bei größeren kommt die stereotaktische Radiotherapie zum Einsatz. Auch wird bei Tumoren in zerebral kritischen Regionen wie dem Chiasma Opticum oder dem Hirnstamm auf die stereotaktische Radiotherapie gesetzt. Bei nicht resektablen WHO Grad 1 und 2 Tumoren wird direkt radiochirurgisch oder radiotherapeutisch behandelt. Bei nicht vollständig resektablen oder nicht resektablen malignen (WHO Grad 3) Tumoren wird mit oder ohne Operation die stereotaktische Radiotherapie angewendet. Neuere Therapieansatzpunkte sind chemotherapeutische, antiangiogenetische, antihormonelle und somatostatinanaloge Medikamente. Klinisch erprobt wurde das Chemotherapeutikum Hydroxyurea, bei Patienten mit wiederholten Rezidiven mit nur mäßigem Erfolg (Rockhill et al., 2007).

Da in einigen Studien eine Assoziation von Meningeomen mit Brusttumoren konstatiert wurde (Wahab M et al. 2003), wurde die Brusttumor Chemotherapiekombination mit Paclitaxel und Bevacizumab getestet. Es konnte bei einer Patientin mit einem WHO-Grad 1 Meningeom ein Rückgang des Tumors erzielt werden, sodass diese chemotherapeutische Therapie in Zukunft für aussichtslose Fälle, in denen weder Mikrochirurgie noch Strahlentherapie helfen, angewendet werden

(Wilson und Heth, 2012). Interessanterweise wurde in einigen Studien nachgewiesen, dass die Angiogenese mit der Tumorgröße, der Aggressivität des Tumors und der Entwicklung von Rezidiven assoziiert ist (Barresi, 2011). Deshalb könnten in naher Zukunft einige antiangiogene Medikamente wie Sunitinib und Vatalanib, zwei VEGF Antagonisten, eine Therapieoption darstellen.

Die Expression von Progesteronrezeptoren erlauben auch einen antihormonellen Ansatz zur Therapie von Meningeomen. In einer Studie mit 28 Patienten wurde ein Antiprogesteronpräparat, das Mifepriston, getestet. Ein klinischer Effekt zeigte sich bei acht Patienten. Die Verträglichkeit war generell gut. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte Müdigkeit bei 22 Patienten, Hitzewallungen (bei 13 Patienten) und bei sechs Patienten zeigten sich Gynäkomastie oder Brustschmerzen. Zudem entwickelten drei Patientinnen endometriale Polypen bzw. Hyperplasien und ein Patient ein peritoneales Adenokarzinom. Meningeomregredienz, die anhand von Ct bzw. MRT Bilder festgestellt wurden, waren insbesondere bei Männern und bei prämenopausalen Frauen zu verzeichnen (Grunberg et al., 2006). Derzeit läuft eine doppelblind, placebokontrollierte Studie in der dritten klinischen Phase mit Mifepriston, sodass es in naher Zukunft auch eine Therapieoption bei nicht resezierbaren Tumoren darstellen könnte.

2.8 Prognose und Nachsorge

Die Nachsorge beinhaltet zum einen bilddiagnostische Nachkontrollen und zum anderen neurologische Untersuchungen. Die MRT Kontrolle erfolgt am ersten postoperativen Tag und dann nach zwei und drei Monaten. Dann folgen jährliche Kontrollen für fünf Jahre. Nach diesem Zeitraum können die Untersuchungsintervalle verlängert werden. Bei Resttumor sowie WHO Grad 2 und 3 Meningeomen erfolgen halbjährlich MRT Kontrollen (Steiger et al 2006).

Prognostisch günstig ist ein WHO Grad 1 Tumor und die vollständig Tumorresektion.

	5-Jahres-Rezidivrate	10-Jahres-Rezidivrate	15-Jahres-Rezidivrate
Totale Resektion	7 %	20 %	32 %
Subtotale Resektion	37 %	55 %	91 %

Subtotale Resektion+Radiotherapie	22 %	33 %	44 %
--------------------------------------	------	------	------

Tabelle 3: Therapieabhängige Rezidivrate (Hufschmidt, 2009)

2.9 Definition von Lebensqualität

„Gesundheit ist ein Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen.“

Diese Definition der WHO vom Jahre 1947 stellte eine Revolution dar, da sie die Entwicklung der Lebensqualitätsforschung und das heutige moderne medizinische Verständnis von Lebensqualität vorwegnahm. Lebensqualität bedeutet nicht nur körperliche Gesundheit und Unversehrtheit. Vielmehr rücken in der modernen Medizin, die sich rasant weiterentwickelt hat, auch soziale und psychische Aspekte in dem Verständnis von Lebensqualität in den Fokus. Genauso wichtig für die Lebensqualität ist auch das Vermögen des Menschen, frei und eigenverantwortlich handeln zu können. Deshalb gehört neben dem somatischen, psychischen und sozialen Wohlbefinden auch das Handlungsvermögen des Menschen zu dem komplexen multidimensionalen Konstrukt der Lebensqualität. Mit dieser neuen Sichtweise wendet sich das Verständnis von Lebensqualität ab von der rein einseitig somatisch zentrierten patientenfernen Betrachtungsweise hin zu einem Verständnis von Lebensqualität, bei der der Mensch unter Berücksichtigung seines subjektiv empfundenen Befindens und Handlungsvermögens im Zentrum ärztlicher Aufmerksamkeit steht. Diese subjektive Sichtweise impliziert aber, dass Lebensqualität nur für die betreffende Person zutreffend ist. Die Hinwendung zur patientenorientierten Betrachtungsweise von Lebensqualität verdeutlicht die neue und moderne Definition von Lebensqualität der WHO (WHO 1997): „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf Ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“ In diesem Zusammenhang hat sich die Begrifflichkeit der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ etabliert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht sich spezifisch

in der gesundheitswissenschaftlichen und medizinischen Forschung auf die Lebensqualität von Personengruppen, welche unter gesundheitlichen Einschränkungen leiden (Bullinger et al., 2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität beinhaltet vier wesentliche Elemente (Schumacher et al., 2003):

- 1) krankheitsbedingte körperliche Beschwerden
- 2) psychischer Zustand im Sinne von allgemeinem und emotionalem Wohlbefinden, Lebenszufriedenheit
- 3) krankheitsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen wie Haushalt, Beruf und Freizeit etc.
- 4) erkrankungsbedingte Einschränkungen in sozialen und zwischenmenschlichen Beziehungen

Diese wesentlichen Elemente determinieren die subjektiv empfundene Lebensqualität der Personen und sind keine festgeschriebenen Größen, sondern verändern sich dynamisch mit der Zeit. Da sich das subjektive Empfinden im Laufe des Lebens und damit auch im Krankheitsverlauf ändert, geht es bei der wissenschaftlichen Erfassung der Lebensqualität nicht darum momentane Zustände zu erfassen, sondern den Zustand als Maßstab zu nehmen, der intendiert und erreicht werden kann.

2.10 Instrumente zur Messung von Lebensqualität

Lebensqualität wird in der Regel mit Fragebögen gemessen, da sie am besten die subjektiv empfundene Lebensqualität abbilden. Man unterscheidet Profilinstrumente von Indexinstrumenten. Profilinstrumente tragen der Tatsache Rechnung, dass Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt ist. Für jede einzelne Dimension der Lebensqualität, wie zum Beispiel der physischen oder psychischen Dimension, wird getrennt voneinander ein Wert ermittelt. Vergleiche zwischen den Lebensqualitäten der Personen können nur getrennt nach den Dimensionen erfolgen, da die einzelnen Werte nicht zu einer Maßzahl aggregiert werden. Beispiele wissenschaftlich oft verwendeter Profilinstrumente sind das *Sick Impact Profile* (SIP), das *Nottingham health profile* und das in dieser Doktorarbeit verwendete Short Form 36 (SF 36). Bei den Indexinstrumenten werden die einzelnen Indikatoren zu einer großen Maßzahl zusammengefasst. Zu den Indexinstrumenten zählen beispielsweise der Karnofsky Index, EQ-5D (EuroQol) und das *Quality of Well-Being Scale*. Nicht ganz unproblematisch bei den Indexinstrumenten ist die Zusammenfassung der Lebensqualität zu einer Maßzahl, da Informationen über die Gewichtung der einzelnen

Komponenten der Lebensqualität notwendig sind. Dadurch ist oft die Sensitivität gefährdet, da die Informationen stark komprimiert werden. Dagegen ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund dieser Komprimierung der Lebensqualität auf eine Maßzahl möglich. Zusammenfassend kann man sagen, dass Profilinstrumente mit ihrer differenzierten Messung der einzelnen Dimensionen der Lebensqualität sehr gut geeignet sind, die Folgen und das *Outcome* von Personen nach medizinischen Interventionen abzubilden. Indexinstrumente dagegen haben den Vorteil, dass sie aufgrund der Aggregation der Lebensqualität zu einer Maßzahl in Kosten-Nutzwert Analysen verwendet werden können. Unter diesem Gesichtspunkt scheint es so, dass Indexinstrumente insbesondere in der Gesundheitsökonomie vor allem bei Allokationsentscheidungen und Profilinstrumente in klinischen Studien eingesetzt werden. Für diese Doktorarbeit steht der klinische Aspekt im Vordergrund, sodass ein Profilinstrument nämlich das SF36 verwendet wird.

2.11 SF 36

2.11.1 Bedeutung SF36

Das SF 36 *Health Survey* ist das international anerkannteste, weitverbreitetste und meisterprobte Messinstrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Schon im Jahre 1960 im angloamerikanischen Raum konzipiert mit 100 Bausteinen in dem damaligen Fragebogen, wurde es im Laufe der Jahre auf das heutige 36 Bausteine sogenannten Items umfassende SF 36 reduziert. 1995 wurde es von Professor Bullinger für den hiesigen Einsatz modifiziert. Wie alle Messinstrumente der heutigen modernen Lebensqualitätsforschung enthält es mehrdimensionale Parameter zur Erfassung der Lebensqualität. Es zählt zu den Profilinstrumenten und ist damit sehr gut geeignet für klinische Untersuchungen. Für die Verwendung des SF36 in klinischen Untersuchungen sprechen einige Argumente. Die Reliabilität und Validität von SF36 *Health survey* wurde in Studien mehrfach bewiesen (Ware et al., 1994, McHorney et al., 1993), sodass das SF 36 hinsichtlich seiner psychometrischen Qualität ein führendes Messinstrument darstellt (Bullinger, 1996). Zudem ist die Sensitivität der SF 36 Dimensionen der Lebensqualität für Veränderungen in Patientenpopulationen nachgewiesen worden (Bullinger, 1996; Bullinger et al., 1998). Ohne Zweifel ist das Sf36 ein vielseitig und vor allem leicht einsetzbares Instrumentarium. Ob es sich um kranke oder gesunde, um junge oder ältere Personengruppen handelt (ab dem 14. Lebensjahr bis zum 65.

Lebensjahr valide und reliabel), ist das SF36 imstande die mehrdimensionale Lebensqualität widerzuspiegeln.

Ein weiterer Vorteil ist die leichte Handhabung und Verständlichkeit des SF36 Fragebogens (Brazier et al. 1992). Ohne Probleme kann unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren der SF 36 Fragebogen innerhalb von 10-15 Minuten ausgefüllt werden, da er mit einfachen und verständlichen Items versehen ist und auf überflüssige, unnötige und kompliziert formulierte Items verzichtet. All diese Dinge sprechen für das SF 36 als adäquates Lebensqualitätsmessinstrument und wurden deshalb in dieser Doktorarbeit angewendet.

2.11.2 Aufbau der SF 36

Das SF 36 besteht aus insgesamt 36 Fragen sogenannten Items, die zu den übergeordneten acht Subskalen gehören. Zu den acht Kernelementen gehören:

Subskala	Anzahl der Items
1) Körperfunktion	10
2) Körperliche Rollenfunktion	4
3) Körperliche Schmerzen	2
4) Generelle Gesundheit	5
5) Vitalität	4
6) Soziale Funktionstüchtigkeit	2
7) Emotionale Rollenfunktion	3
8) Psychische Gesundheit	5
9) Gesundheitsveränderung	1

Tabelle 4: SF 36 Grundaufbau und Items

Die SF 36 Subskalen beinhalten folgende Parameter:

1) Körperfunktion:

Hier interessieren die körperlichen Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten insbesondere Selbstversorgungstätigkeiten wie baden, sich anziehen, staubsaugen, Gegenstände heben, zu Fuß gehen, Treppen steigen und andere alltägliche körperliche Tätigkeiten. Diese Subskala umfasst 10 Items.

Es gibt 3 Antwortmöglichkeiten:

1. Ja, stark eingeschränkt
2. Ja, etwas eingeschränkt
3. Nein, überhaupt nicht eingeschränkt.

2) Körperliche Rollenfunktion:

Diese Skala setzt sich mit den körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen der Menschen, die sich auf Arbeit und Beruf auswirken, auseinander. Es geht um die Frage, wie viel der Mensch noch aus eigener Kraft im Alltag und im Beruf bewältigen kann und ob er Schwierigkeiten dabei hat. Diese Skala enthält 4 Items, wobei die Antwortmöglichkeiten hier dichotom sind. Es kann nur mit „ja“ oder „nein“ geantwortet werden.

3) Körperliche Schmerzen:

Der Schmerz steht in dieser Skala im Mittelpunkt. Gefragt wird nach der Intensität der Schmerzen und nach der Beeinträchtigung im Alltag und Beruf durch diese. Zwei Items gehören dazu. Bei dem einen Item geht es um die Schmerzintensität in den letzten vier Wochen, während es bei dem anderen item um den Grad der Beeinträchtigung der Schmerzen im Beruf geht.

4) Generelle Gesundheit:

Fünf Antwortmöglichkeiten stehen hier zur Verfügung. Bei der Schmerzintensität sind folgende Antworten möglich:

1. Keine Schmerzen
2. Sehr leicht
3. Leicht
4. Mäßig
5. Sehr stark

Die Beeinträchtigung im Alltag und Beruf durch die Schmerzen wird mit folgenden Antwortmöglichkeiten dargestellt:

1. Überhaupt nicht
2. Ein bisschen
3. Mäßig
4. Ziemlich
5. Sehr

5) Generelle Gesundheitswahrnehmung:

Die subjektive Wahrnehmung und die Selbsteinschätzung, wie die eigene Gesundheit im Vergleich mit anderen Mitmenschen gesehen wird, werden hier abgefragt. Diese Skala beinhaltet fünf Items, wobei es auch hier fünf Antwortmöglichkeiten gibt. Ein Item zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und weitere vier zur Einschätzung der eigenen Gesundheit im Vergleich mit anderen Mitmenschen.

Im Item allgemeine Gesundheitswahrnehmung gibt es folgende Antwortoptionen:

1. Ausgezeichnet
2. Sehr gut
3. Gut
4. Weniger gut
5. Schlecht

Die Selbsteinschätzung der Gesundheit im Vergleich zu anderen Mitmenschen bietet einem fünf Antwortmöglichkeiten. Eine Beispielfrage von den insgesamt vier Fragen ist:

„Ich bin genauso gesund wie alle anderen die ich kenne.“

Antwortmöglichkeiten sind wie auch bei den restlichen drei Items:

1. Trifft zu
2. Trifft weitgehend zu
3. Weiß nicht
4. Trifft weitgehend nicht zu
5. Trifft überhaupt nicht zu

6) Vitalität:

Die Fragen in der Skala konzentrieren sich darauf, wie groß oder wie schwach die Lebensenergie der Menschen ist. Es enthält vier Items mit 6 Antwortmöglichkeiten. Es wird danach geforscht, wie viel Energie oder Schwung der Mensch hat und als Gegenstück wie müde oder erschöpft er sich fühlt.

Antwortmöglichkeiten sind:

1. Immer
2. Meistens
3. Ziemlich

4. Manchmal
5. Selten
6. Nie

7) Soziale Funktionstüchtigkeit:

Die Beeinträchtigungen in der sozialen Interaktion zu Nachbarn, Freunden und Familienangehörigen sind hier von Wichtigkeit. Diese Skala beinhaltet zwei Items und fünf Antwortmöglichkeiten. Da es um den Grad der Einschränkung geht, sind folgende Antworten möglich:

1. Überhaupt nicht
2. Etwas
3. Mäßig
4. Ziemlich
5. Sehr

8) emotionale Rollenfunktion:

In dieser Skala werden Einschränkungen im Alltag und im Beruf durch seelische Probleme erfasst. Drei Items bilden diese Skala ab, wobei man nur mit „ja“ oder „nein“, wie bei der körperlichen Rollenfunktion, antworten kann.

9) Psychische Gesundheit:

Diese Skala erfasst die psychische Verfassung der Menschen. Es umfasst fünf Items mit folgenden Elementen:

- Niedergeschlagenheit
- Gelassenheit und Ruhe
- Gefühl des Glücks
- Nervosität
- Gefühl von Trauer

Als Antwortmöglichkeiten stehen wie bei der Vitalität sechs zur Auswahl.

Eine Beispielfrage mit Antwortmöglichkeiten wäre:

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen glücklich?

1. Immer
2. Meistens
3. Ziemlich oft
4. Manchmal
5. Selten
6. Nie

Ein Item, die zu keiner Subskala gehört und gesondert betrachtet wird, ist die Gesundheitsveränderung gegenüber dem vergangenen Jahr.

2.11.3 Auswertung von SF 36 Fragebogen

In der Auswertung und Berechnung unterscheidet man eine körperliche und psychische Summenskala. Die Subskalen Körperfunktion (10 Items), körperliche Rollenfunktion (4 Items), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items) und allgemeine Schmerzen (2 Items) werden zur körperlichen Summenskala zusammengefasst. Vitalität (4 Items), emotionale Rollenfunktion (3 Items), psychische Gesundheit (5 Items) und soziale Funktionstüchtigkeit (2 Items) werden dagegen der psychischen Summenskala zugeordnet.

Subskala	Summenskala	Items insgesamt
-Körperfunktion (10 Items) -Körperliche Rollenfunktion (4 Items) -Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items) -Allgemeine Schmerzwahrnehmung (2 Items)	Körperlich	21
-Vitalität (4 Items) -soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) -emotionale Rollenfunktion (3 Items) -psychische Gesundheit (5 Items)	Psychisch	14

Tabelle 5: Körperliche und psychische Summenskala

Die Auswertung erfolgt jeder Subskala durch einfache Addition, wobei eine Skala nur ausgewertet werden kann, wenn nicht mehr als 25 % der Antworten fehlen. Die Werte, die bei der Addition pro Subskala herauskommen, werden dann zu globalen Werten zwischen 0 (niedrigste Lebensqualität) und 100 (höchste Lebensqualität) transformiert, sodass ein Vergleich der Subskalen der Menschen miteinander innerhalb einer Studie, aber auch verschiedene Personengruppen miteinander verglichen werden können. Auch können die 8 Subskalen zu den 2 Summenskalen zusammengefasst werden, indem die dazugehörigen Itemantworten jeder Summenskala wiederum über die Subskalen hinweg addiert, gewichtet und zuletzt erneut in Werte zwischen 0 (niedrigste Lebensqualität) und 100 (höchste Lebensqualität) transformiert werden. So kann man übergeordnet und auf höherer Ebene die psychischen und körperlichen Funktionsfähigkeiten von Personen miteinander vergleichen.

3. Vergleichbare Studien

Das Ziel der Doktorarbeit besteht darin, prognostische Faktoren zu eruieren, die es erlauben eine Aussage darüber machen zu können, wie sich die Lebensqualität der Patienten nach der OP verhält. In dem Zusammenhang gibt es einige vergleichbare Studien. Ich möchte zwei Studien erwähnen, die eine ähnliche Fragestellung wie meine Doktorarbeit haben.

Die erste Studie stammt von der Universität in Innsbruck (Mohsenipour et al, 2001). Mit dem Ziel die Lebensqualität von Patienten, die zwischen 1977 bis 1993 chirurgisch behandelt wurden, zu eruieren, wurden zum einen ein speziell entwickelter Fragebogen der sogenannte "*Innsbruck Health Dimensions Questionnaire for Neurosurgical Patients*"-Fragebogen und der standardisierte *Nottingham Health Profile* an 155 Patienten verschickt. Während der *Innsbruck Health Dimensions Questionnaire for Neurosurgical Patients* Fragebogen ein nur für diese Studie entwickelter Fragebogen ist, ist das *Nottingham Health Profile* ein durch zahlreiche Studien validiertes und reliables Messinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität. Das *Innsbruck Health Questionnaire for Neurosurgical Patients* beinhaltet folgende Kategorien: 1) ökonomische Situation 2) körperliche Beschwerden 3) Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten 4) soziale und familiäre Situation. Anders als beim SF36 stehen beim *Nottingham Health Profile* nur „ja“ oder „nein“ als Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, sodass die Auswertung des *Nottingham Health Profile* sehr einfach ist. Die

Auswertung bezieht sich dann nur auf den prozentualen Anteil von der Antwort „ja“ beziehungsweise „nein“. Das *Nottingham Health Profile* umfasst wie das Innsbruck *Questionnaire* auch mehrere Dimensionen zu denen, die Kraft, der Schmerz, emotionale Beeinträchtigung, Schlafstörungen, soziale Isolation und körperliche Mobilität gehören. Zusammen mit dem Innsbruck *Questionnaire* deckt das *Nottingham Health Profile* sehr viele Bereiche der Lebensqualität ab, sodass diese sehr gut abgebildet werden kann. 155 Patienten wurden angeschrieben, von denen 82 geantwortet, was einer Responderrate von 59 % entspricht. Von diesen 82 waren 53 Frauen und 29 Männer. Um die Lebensqualitätsunterschiede besser darzustellen, wurde eine Klassifikation anhand der Zahlenwerte für das *Nottingham Health Profile* gebildet. Da das *Nottingham Health Profile* dichotom ist und nur „Ja“ und „nein“ Antworten erlaubt, gab es für jede „ja“ Antwort einen Punkt, was bei 38 Items maximale 38 Punkte ausmacht.

Score	Beeinträchtigung der Lebensqualität	Anteil in %
0	keine	20,7
1±8	mild	40,3
9±16	moderat	26,9
17±38	schwer	12,1

Tabelle 6: Beeinträchtigung der Lebensqualität und deren Anteil (Innsbruck Studie)

Man sieht an den Zahlen, dass ca. 88 % der Patienten keine bis moderate Beeinträchtigung der Lebensqualität vorzuweisen hatten. 12,1 % litten an schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Bemerkenswert war aber, dass im *Nottingham Health Profile* ca. 20 % der Patienten in den Dimensionen Energielevel (*Energy Level*) und physische Beeinträchtigung moderate bis schwere Beeinträchtigungen der Lebensqualität gezeigt haben, wobei die physische Beeinträchtigung statistisch signifikant mit der Tumorgröße korrelierte. Diese Gruppe mit diesen physischen Einschränkungen war charakterisiert durch ihre Zugehörigkeit zu den über 70 Jährigen und zum anderen nahmen diese zusätzlich noch antiepileptische Medikamente ein, die nach Ansicht der Wissenschaftler mit Sicherheit ihren Beitrag zur Verschlechterung der Lebensqualität geleistet hat. In den anderen Dimensionen des *Nottingham Health Profile* wie Schlafstörung, emotionale Beeinträchtigung, Schmerz und soziale Isolation gab es keine nennenswerten signifikanten Ergebnisse. Auffällig bei der Auswertung des

Innsbruck *Questionnaire* waren die starken Beeinträchtigungen der Alltagsaktivitäten, wobei die Schwere der Beeinträchtigung mit ansteigendem Alter zunahm. In der folgenden Auflistung wird nun der Anteil der Patienten, die Probleme bei bestimmten Alltagsaktivitäten hatten, gezeigt:

- 31.7 % zwei Etagen gehen
- 31.7 % sportliche Betätigung
- 24.4 % mehr als ein Kilometer spazieren
- 24.4 % sich auf einen Stuhl setzen
- 24.4 % einkaufen gehen
- 22.9 % Auto fahren
- 18.3 % Kleidung anziehen
- 18.3 % Haushalt verrichten
- 14.6 % sich waschen
- 9.0 % allein Nahrung zu sich nehmen

Abschließend ist festzustellen, dass die Lebensqualität der Patienten in dieser Studie in der Mehrzahl der Fälle nur leichte bis moderate Einschränkungen der Lebensqualität zeigen. Schwere Beeinträchtigungen zeigen bei dieser Studie vor allem ältere Patienten in der körperlichen Komponente sowie in den Alltagsaktivitäten. Mit der breiten Abbildung der Lebensqualität durch zwei Fragebögen erlaubt diese Studie einen guten Einblick in die Befindlichkeit der Patienten im weiteren klinischen Verlauf nach der OP. Wichtige Erkenntnisse wie die Korrelation der körperlichen Einschränkung mit der Tumorgröße konnten gewonnen werden. Dennoch fehlen dieser Studie weitere meningeomspezifische Parameter wie zum Beispiel WHO Grad des Tumors, die es erlauben, die Lebensqualität der Patienten im weiteren Verlauf abzuschätzen.

Die zweite Studie, die von der Nanjing Universität aus China stammt (Miao et al., 2009), ähnelt in seiner Fragestellung stark meiner Doktorarbeit und korreliert meningeomspezifische aber auch wichtige patientenspezifische Parameter mit der Lebensqualität. Insgesamt 147 Patienten wurde anhand eines modifizierten Fragebogens des *World Health Organization Quality Of Life 100 Scale* und dem *Karnofsky Performance Scale* untersucht. Das *World Health Organization Quality of Life 100 Scale* ist wie das SF 36 ein multidimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität und beinhaltet folgende Parameter: allgemeiner Gesundheitszustand,

körperliche Gesundheit, Psyche, Grad der Selbstständigkeit, soziale Beziehungen und Lebensbedingungen wie das häusliche Umfeld und Freizeitgestaltung. Der Karnofsky Index dagegen konzentriert sich auf das körperliche Leistungsvermögen des Patienten vor allem mit der Frage nach dem Grad der Selbstversorgung des Patienten.

Von diesen beiden standardisierten Fragebögen wurden 25 Fragen ausgewählt: 10 physiologische, acht psychologische, zwei Fragen zur Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung und fünf Fragen bezüglich der Selbstversorgungsfähigkeit der Patienten im Alltag. In der univariaten Analyse waren die Tumorgöße, die Lokalisation des Tumors, der Histologietyp, der Resektionsgrad (nach der Simpsonklassifikation) und das Rezidiv des Tumors signifikante Prädiktoren der Lebensqualität, während das Geschlecht und die Tumorform keine Rolle spielen.

Folgende Tabelle veranschaulicht diesen Sachverhalt. Von links nach rechts haben wir in der Tabelle: die Variable, die absolute Anzahl (in Klammern der Anteil in Prozent), dann den Wert der Lebensqualität und zuletzt den p-Wert.

Variable	Anzahl (in %)	Quality of life	p
Geschlecht:			
Male	61 (41.5)	74.75 ± 2.65	0,731
Female	86 (58.5)	75.91 ± 2.12	
Tumorgöße:			
< 4.5	86 (58.5)	79.61 ± 2.19	0.037
4.6–6.9	49 (33.3)	73.97 ± 2.07	
>7.0	12 (8.2)	61.16 ± 6.14	
Tumorlokalisation:			
Parasagittal	5 (3.4)	82.00 ± 3.74	0.008
Falx	24 (16.3)	86.25 ± 7.30	
Konvexität	57 (38.8)	80.68 ± 2.16	
Olfactoriusrinne	13 (8.8)	70.85 ± 7.42	
Sphenoid ridge	19 (12.9)	71.16 ± 6.42	
Clivus	8 (5.4)	68.86 ± 4.45	
Intraventricular	9 (6.1)	76.22 ± 5.39	
Cerebellum	6 (4.1)	76.33 ± 5.55	
Andere	6 (4.1)	72.21 ± 3.47	
Tumorform:			
Rund	104 (70.7)	76.69 ± 2.22	
Pilzförmig	23 (15.7)	73.84 ± 2.63	
Sublobulär	20 (13.6)	73.08 ± 2.36	

Variable	Anzahl (in %)	Quality of life	p
Histologiegrad:			
Benigne	128 (80.1)	78.67 ± 1.70	0.011
Atypisch	10 (6.8)	65.50 ± 2.63	
maligne	9 (6.1)	53.33 ± 3.70	
Tumorrezidiv:			
Kein Rezidiv	135 (91.8)	76.54 ± 3.25	0.018
Rezidiv	12 (8.2)	70.51 ± 1.87	

Tabelle 7: Prognosefaktoren, deren Anzahl, Mittelwert sowie p-Wert (Nanjing Studie)

Zusätzlich wurde eine multivariate Analyse der prognostischen Faktoren der Lebensqualität durchgeführt. Signifikante Prädiktoren der Lebensqualität waren die Tumorgröße, der Resektionsgrad nach Simpson und der Histologiegrad. Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, Tumorform und Tumorrezidiv waren nicht signifikant.

Klinischer Faktor	p-Wert	RR = relative Risiko
Alter	0,6421	0,997
Geschlecht	0,413	0,865
Tumorgröße	0,035	1,131
Tumorlokalisierung	0,0989	1,089
Tumorform	0,2315	0,87
Resektionsgrad	0.0001	1,498
Histologiegrad	0.0001	3,827
Tumorrezidiv	0.3360	1,325

Tabelle 8: Klinischer Faktor, dessen p-Wert und relatives Risiko (Nanjing Studie)

Zusammenfassend zeigt dieses Ergebnis, dass drei Parameter eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung der Lebensqualität spielen: die Tumorgröße, der Resektions- und Histologiegrad.

4. Fragestellung

Die Lebensqualität von Meningeompatienten nach einer operativen Entfernung wurde bisher nur unzureichend untersucht. Es gibt einige Studien wie die Studie von Innsbruck (Mohsenipour et al., 2001), die Mithilfe von standardisierten Fragebögen, die Lebensqualität der Patienten ermitteln. Diese Studien geben einen ersten Überblick über den klinischen Verlauf der Patienten. Dennoch erlauben sie keine differenzierten Aussagen über das *Outcome* der Patienten, da keine patienten- und meningeomspezifische Parameter miteinbezogen werden.

Aufseiten des Patienten könnten das Alter und das Geschlecht für die Lebensqualität von Belang sein. Folgende Fragestellungen sind wichtig:

- 1) Haben Frauen einen anderen klinischen Verlauf als Männer?
- 2) Spielt das Alter eine Rolle? Haben ältere Patienten einen schlechteren klinischen Verlauf als jüngere Patienten, da Sie mental und physisch nicht mehr so fit sind wie die jungen Patienten?

Neben patientenspezifischen Parametern ist es wichtig zu wissen, ob es meningeomspezifische Parameter gibt, die den klinischen Verlauf der Patienten beeinträchtigen. In dem Zusammenhang sind meningeomspezifische Parameter wie das Tumolvolumen, die Lokalisation des Tumors, der Histologietyp, der Histologieschweregrad, der Resektionsgrad und das Rezidiv von Bedeutung.

- 1) Schneiden Patienten mit großen Tumoren durch Ihre Verdrängung und damit Schädigung des Hirngewebes in den Lebensqualitätswerten schlechter ab?
- 2) Haben Patienten mit Tumoren in Lokalisationen, die wichtige Areale des Hirns wie das Sprachzentrum darstellen, einen schlechteren klinischen Verlauf?
- 3) Wie entscheidend wirkt sich der Histologieschweregrad auf die Lebensqualität des Patienten aus? Gutartige müssten demnach einen besseren klinischen Verlauf zeigen als maligne Tumoren.
- 4) Gibt es Histologietypen, die die Lebensqualität stärker einschränken als andere?
- 5) Spielt der Resektionsgrad eine Rolle? Tumoren, die nicht vollständig reseziert worden sind, müssten das Wohlbefinden des Patienten stärker tangieren als vollständig resezierte.

- 6) Zudem stellt sich auch die Frage, ob Patienten, die an Tumorrezidiven leiden, nicht auch tendenziell einen schlechteren klinischen Verlauf verzeichnen.
- 7) Wichtig ist auch die Fragestellung, ob die meningeomoperierten Patienten eine gleiche Lebensqualität aufweisen wie die Normalbevölkerung.
- 8) Abschließend ist auch ein Vergleich zwischen den Respondern und Non Respondern von großer Bedeutung. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass nur die Patienten geantwortet haben, denen es gesundheitlich gut geht, während diejenigen in schlechtem gesundheitlichen Zustand nicht geantwortet haben.

Die Beantwortung all dieser patienten- und meningeomspezifischen Parameter eröffnet einem die Möglichkeit, den klinischen Verlauf zukünftiger Meningeompatienten zu prognostizieren und bildet den Schwerpunkt dieser Arbeit. Denselben Schwerpunkt hatte auch die zuvor vorgestellte Studie von der Nanjing Universität (Miao Miao et al., 2009), die erste wichtige Erkenntnisse in dem Feld der Lebensqualität von Meningeompatienten liefern konnte.

5. Methodik

Die vorliegende Doktorarbeit ist eine retrospektive Arbeit. Es wurden Meningeompatienten in dem Zeitraum von 2003-2008, die in der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine Universität operativ behandelt wurden, anhand von Patientendatenbanken herausgesucht. Insgesamt 321 Patienten wurden für diesen Zeitraum herausgefiltert. Anhand von Patientenakten wurde eine umfangreiche Datenbank erstellt. Die Datenbank besteht aus drei Bestandteilen: einem präoperativen Datenbankanteil, in dem zum Beispiel präoperative neurologische Befunde festgehalten wurden, einem operativen Datenbankanteil, in der operationsspezifische Informationen wie OP Dauer und Blutverlust in die Datenbank aufgenommen wurden und einem postoperativen Datenbankanteil, in der der postoperative Verlauf wie der postoperative neurologische Befund dargestellt wurden.

Besonderes Augenmerk wurde auf folgende Gesichtspunkte gelegt:

- Alter und Geschlecht
- Lokalisation des Tumors
- Tumolvolumen
- Resektionsgrad
- Histologie des Tumors
- WHO Grad des Tumors
- Rezidive

Für die Abbildung der mehrdimensionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Meningeompatienten wurde auf das standardisierte, leicht verständliche und etablierte SF-36 Fragebogen, das weiter oben ausführlich beschrieben wurde, zurückgegriffen.

Den 321 Meningeompatienten wurden 02/2010 der SF-36 Fragebogen zugesendet. Von den 321 Patienten antworteten 154 Patienten, was einer Responderrate von knapp 48 % beträgt. Die restlichen Patienten waren aufgrund von Adressenänderungen nicht mehr auffindbar. Von den 154 waren aber nur 136 verwertbar, da 6 Patienten verstorben waren, und 12 Patienten den Fragebogen für die statistische Auswertung nur unzureichend ausgefüllt haben.

	Anteil absolut	Anteil relativ
Antworten von Patienten	154	48 %
- davon verstorben	6	
-davon statistisch nicht verwertbar	12	
Insgesamt verwertbare Antworten	136	42 %
Nicht zustellbare Patienten	167	52 %
Ausgangskollektiv (angeschriebene Patienten)	321	

Tabelle 9: Responderrate

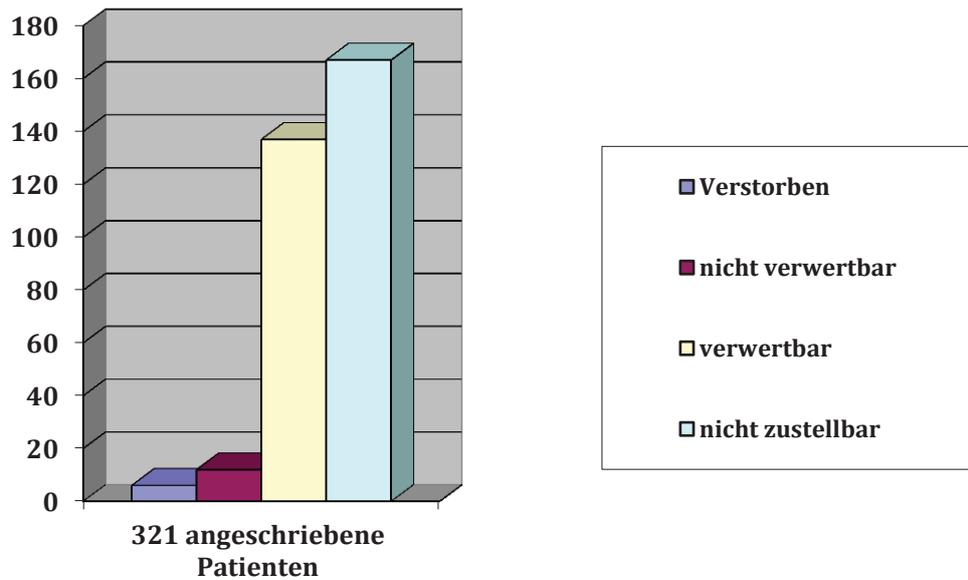


Abbildung 1: Anzahl der verwertbaren, nicht verwertbaren, nicht zustellbaren und verstorbenen Patienten

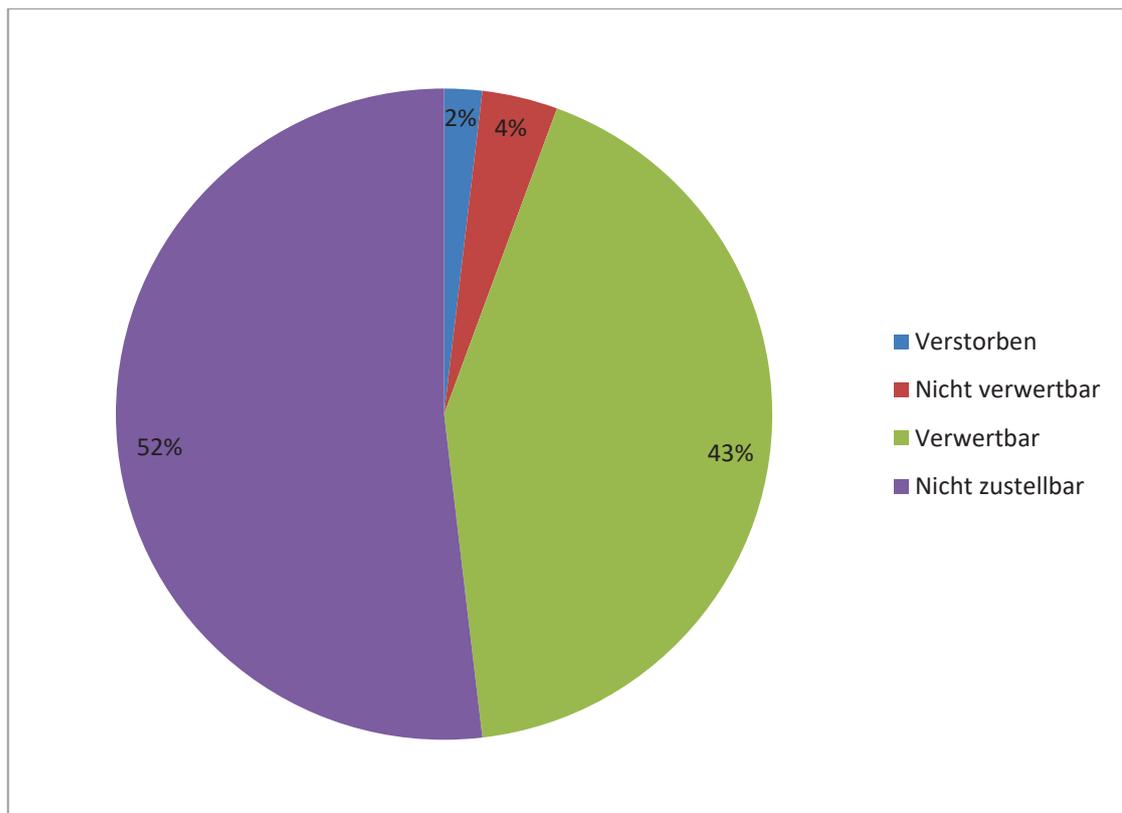


Abbildung 2: Anteile der verwertbaren, nicht verwertbaren, nicht zustellbaren und verstorbenen Patienten

Die Anzahl der verwertbaren Fragebögen liegt bei 136 von insgesamt 321 verschickten, sodass wir eine Responderrate von 42,4 % haben. Bevor die richtige statistische

Auswertung beginnen konnte, mussten die SF-36 Fragebögen noch ausgewertet werden, um die Patienten miteinander vergleichen zu können. Der SF-36 Fragebogen erlaubt durch die Transformierung der einzelnen Subskalen und Summenskalen in globale Werte von 0 bis 100, wobei 0 die niedrigste und 100 die höchste Lebensqualität bedeutet, den Vergleich der verschiedenen Facetten der Lebensqualität zwischen den Patienten. Die genaue Auswertung des SF-36 wurde schon weiter oben beschrieben. Für die statistische Auswertung wurden vier Testverfahren verwendet, der t-Test, die univariate Varianzanalyse, die sogenannte Kreuztabelle und einfache Streudiagramm zur Untersuchung von Korrelationen zwischen zwei Variablen. Die univariate Varianzanalyse ermöglicht es aus der Datenbank Gruppen miteinander zu vergleichen und zu untersuchen, ob die Durchschnittswerte der Gruppen in den einzelnen Variablen signifikant differieren. Beispielsweise wurde untersucht, ob verschiedene Histologietypen des Meningeoms sich in den verschiedenen Variablen der Lebensqualität signifikant unterscheiden, um eine Aussage treffen zu können, ob der Histologietyp für die Lebensqualität eine Rolle spielt. Der Vergleich verschiedener Gruppen ist auch bei dem Tumorgrad nach der WHO Klassifikation, dem Resektionsgrad nach der Simpson Klassifikation und bei der Lokalisation des Meningeoms von Bedeutung. Dementsprechend wurde auch hier die univariate Varianzanalyse angewendet. Ein weiteres Testverfahren, das zum Zuge kam, ist der sogenannte t-Test bei unabhängigen Stichproben. Der t-Test kam bei den Faktoren Geschlecht und Rezidiv zur Anwendung. Während bei dem Geschlecht die Gruppen klar sind, ist bei dem Rezidiv der Vergleich zwischen den Patienten mit Rezidiv und denjenigen ohne Rezidiv unterschieden worden. Das nächste statistische Instrument, das benutzt wurde, ist das einfache Streudiagramm zur Erfassung einer Korrelation zwischen zwei Variablen. Das Streudiagramm eignet sich deshalb sehr gut zur Untersuchung vom Einfluss des Alters und der Tumorgröße auf die Lebensqualität. Das letzte statistische Verfahren ist die sogenannte Kreuztabelle. Wenn man eine kategoriale Variable wie zum Beispiel das Geschlecht vorliegen hat und sich dafür interessiert, wie häufig die verschiedenen Kategorien in dieser Variablen vorkommen, dann kann man eine Häufigkeitstabelle erstellen. Die Kategorien, die hier von Interesse waren, sind der Tumorgrad nach WHO Klassifikation und das Rezidiv. Die kategoriale Variable war hier das Geschlecht. Es wurde demnach untersucht, wie häufig Männer und Frauen Rezidive hatten. Zudem wurde die Häufigkeit der Geschlechter in Bezug auf die verschiedenen Tumorgrade von gutartig bis maligne ermittelt. Da die Kreuztabelle nur

Häufigkeiten auflistet, hat sie keine große Aussagekraft. Ergänzt wurde sie durch die erwartete Häufigkeit, die aus der Gesamtheit von Frauen und Männern die Häufigkeiten in den einzelnen Kategorien berechnet und erwartete Häufigkeiten für jede Kategorie berechnet, die man dann mit den tatsächlichen Häufigkeiten von Mann und Frau in der jeweiligen Kategorie vergleichen kann. Diese Ergänzung ermöglicht es einem zu sehen, ob eine Kategorie nicht eventuell mehr als erwartet bei einem Geschlecht öfter vorkommt als bei der anderen. Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität wird die Studie unter dem Aktenzeichen 5319 geführt.

6. Ergebnisse

6.1 Allgemeine deskriptive Statistik der Stichprobe

6.1.1 Alter

Insgesamt waren 315 Daten verwertbar für die Berechnung des Alters der Patienten bei Behandlung. Das Alter der Patienten wurde aus der Differenz aus dem Entlassungsdatum und dem Geburtsdatum gebildet. Das Durchschnittsalter betrug 61,05.

6.1.2 Geschlecht

Insgesamt gingen alle 321 Patienten der Datenbank mit in die Berechnung ein.

95 Patienten waren männlich und 226 Patienten weiblich. Der prozentuale Anteil der Frauen beträgt 70,4 % und die der Männer bei 29,6 %, was einem Verhältnis von 1:2,3 entspricht.

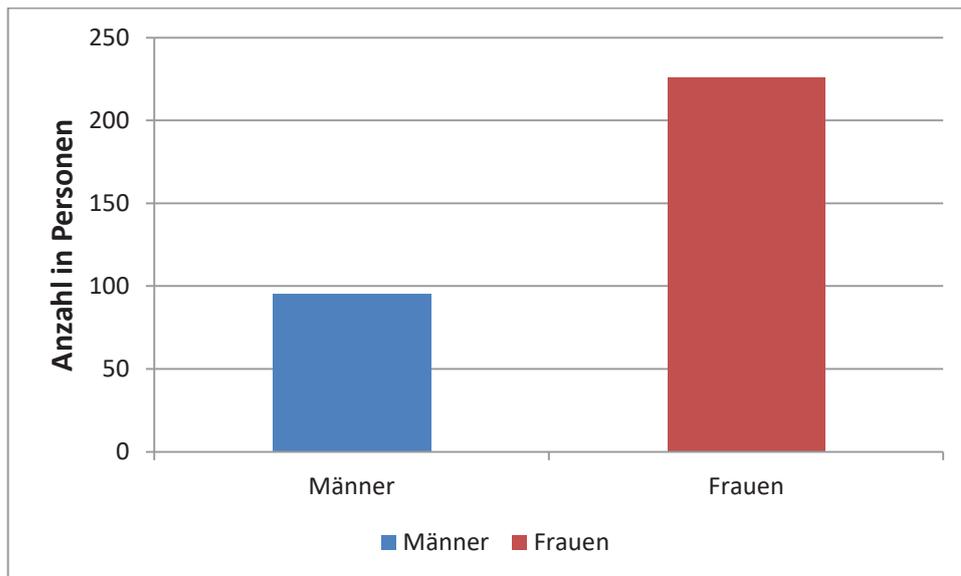


Abbildung 2: Anzahl der Männer und Frauen mit einem Meningeom

6.1.3 Lokalisation

Insgesamt lagen 265 Daten zur Lokalisation vor. Am häufigsten sind die Meningeome an der Konvexität mit insgesamt 71 (frontal, occipital, parietal, parieto occipital, temporal zusammengerechnet) von 265 Fällen was einer Quote von ca. 26,8 % entspricht. Sehr häufig ist auch das Keilbeinmeningeom mit 54 Fällen bei einem Gesamtanteil von ca. 20,4 %. Knapp dahinter haben wir das Falxmeningeom mit insgesamt 48 Fällen und damit einem Anteil von 18,1 %. Relativ häufig ist auch das Tentoriummeningeom mit 25 Fällen, das macht 9,4 % aller Fälle aus. Nicht selten ist auch das intraspinale Meningeom mit 21 Fällen, womit der Anteil bei 7,9 % liegt. Mit jeweils 12 Fällen bzw. einer Quote von 4,5 % sind das Tuberculum sellae und das Olfaktoriusmeningeom vertreten. Mit 11 Fällen und einem Anteil von 4,2 % haben wir Meningeome im Bereich der Olfaktoriusrinne. Selten sind Meningeome im Bereich des planum sphenoidale mit drei Fällen (3 %) und mit jeweils 4 Fällen (1,5 %) Meningeome petroclival, im Sinus cavernosus. Auch selten mit nur 4 Fällen (1,5 %) fanden sich Meningeome im Kleinhirnbrückenwinkel, anders als in der gängigen Literatur, in der Kleinhirnbrückenwinkelmeningeome häufig vorkommen.

6.1.4 Tumorgröße

Von 54 Patienten konnte das genaue Volumen des Tumors in Kubikzentimeter [cm³] bestimmt werden. Da oft in den Patientenakten die genauen Angaben zum Tumolvolumen fehlten, musste das Tumolvolumen anhand von MRT Aufnahmen

ermittelt werden. Auch hier fehlte bei vielen Patienten ausreichendes bilddiagnostisches Material in den verschiedenen Ebenen, sodass letztendlich nur von 54 Patienten genaue Volumenbestimmungen des Tumors gemacht werden konnten. Die Maße des Tumors wurden anhand der MRT Aufnahmen in den drei Ebenen (transversal, sagittal, koronar) ermittelt und berechnet. Die Durchschnittsgröße der untersuchten Patienten betrug 72,55 Kubikzentimeter. Die Spannweite betrug 231 Kubikzentimeter, wobei der kleinste ermittelte Tumor bei drei Kubikzentimeter lag und der größte bei 234.

6.1.5 Resektionsgrad nach der Simpson Klassifikation

Zum Resektionsgrad nach Simpson gab es insgesamt 102 Daten. In 44,1 % der Fälle konnte der komplette Tumor mitsamt der Dura und des Knochens, was dem Simpsongrad 1 entspricht, entfernt werden. 52,9 % der Resektionen erfolgten nach dem Simpsongrad 2, was eine komplette Entfernung des Tumors mit Koagulation der Dura und des Knochens bedeutet. In nur 2,9 % der Fälle konnte nur ein Resektionsgrad 3 erzielt werden. In diesen Operationen konnte der Tumor nur makroskopisch entfernt werden. Die Dura und der Knochen blieben operativ unangetastet. Der Resektionsgrad ist für die Patienten von entscheidender Bedeutung, da vom Resektionsgrad wie im Kapitel 2.7 schon beschrieben, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs abhängt.

6.1.6 Histologietyp

Es gab insgesamt von 221 Patienten histologische Daten. Von den restlichen fehlte leider der Histologiebefund. Der häufigste histologische Typ ist das meningeotheliomatöse Meningeom mit einem Anteil von 42,1 %, gefolgt von dem transitionalen Typ mit 24,4 % und mit einem größeren Abstand dahinter mit 15,4 % der fibroblastische Zelltyp. Häufig waren auch histologische Mischtypen wie zum Beispiel das meningeotheliomatös-angiomatöse Meningeom mit 8 %, das meningeotheliomatös psammomatöse mit 3,6 %. Selten kommen das angiomatöse mit 3,6 % und das psammomatöse Meningeom mit 2,6 % vor.

6.1.7 WHO Grad

Von den insgesamt 289 Patienten, bei denen der WHO Grad des Tumors vorlag, hatten 206 Patienten einen WHO Grad 1 (71,3 %), 76 WHO Grad 2 (26,4 %) und sieben WHO Grad 3 (2,7 %).

6.1.8 Rezidiv

Von den 321 hatten 47 Patienten ein Rezidiv und 274 kein Rezidiv. Die Rezidivquote liegt damit bei 17,2 Prozent aller erfassten Meningeompatienten.

6.1.9 Verstorben

Von insgesamt 321 Meningeompatienten sind sieben Patienten verstorben. Von drei Patienten gab es genauere Angaben zu den Todesursachen. Bei einem Fall war es eine Lungenembolie, und bei den anderen Fällen war es ein Krebsleiden gewesen.

6.2 Spezielle deskriptive Statistik

Bevor auf die Resultate der Fragestellungen der Doktorarbeit eingegangen wird, muss noch die Frage geklärt werden, ob man Patienten mit unterschiedlichem Zeitraum seit der OP miteinander vergleichen kann. Da wir Patienten von 2003-2008 befragt haben und die Patienten alle zur selben Zeit im Februar 2010 befragt wurden, hatten die Patienten, die 2003 schon operiert wurden, eine längere Zeit bis zum Befragungszeitraum als beispielsweise die Patienten, die erst im Jahre 2008 operiert wurden. Wie wir wissen, ist die Lebensqualität ein dynamischer Parameter, der sich mit der Zeit ändern kann. In einem einfachen Streudiagramm habe ich die Patienten mit den unterschiedlichen Zeiträumen von 3-8 Jahren bis zum Befragungszeitraum im Jahre 2010 auf Differenzen in der mentalen und physischen Summenskala untersucht.

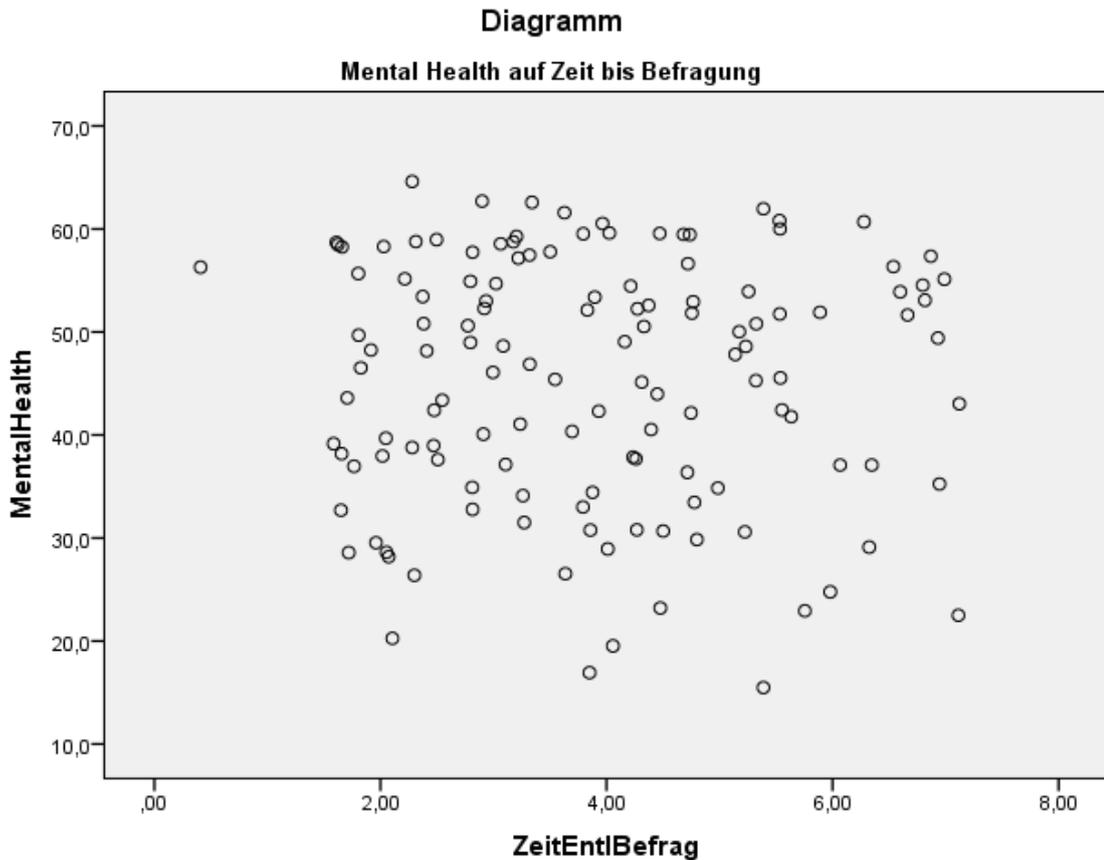


Abbildung 4: Korrelation zwischen den SF-36 Punktwerten der *Mental Health* und der Zeitraum von Entlassung bis zur Befragung in Jahren (*ZeitEntlBefrag*)

Hier in dieser Grafik sind die Werte der Summenskala der mentalen Gesundheit eingetragen. Wie man an dem Graphen erkennen kann, ist keine Korrelation zu erkennen. Erwarten würde man eventuell, dass Patienten die erst vor Kurzem operiert wurden, schlechtere Werte vorweisen als welche, deren OP schon länger zurückliegt. Aber hier erkennt man, dass die Werte stark streuen unabhängig vom Zeitraum bis zur Befragung. Das gleiche Bild präsentiert sich, wenn man das Streudiagramm für die physische Gesundheit konzipiert.

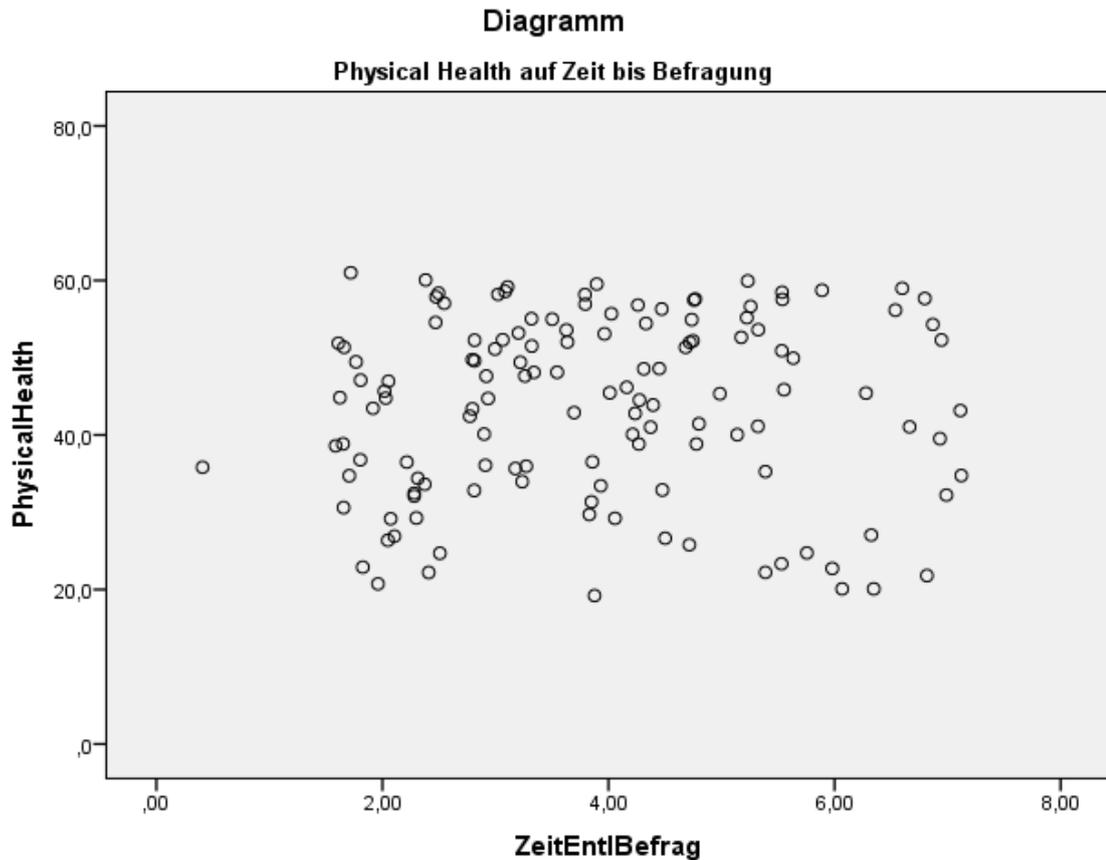


Abbildung 3: Korrelation zwischen den SF 36 Punktwerten der *Physical Health* und der Zeitraum von Entlassung bis zur Befragung (*ZeitEntlBefrag*)

Letztendlich bedeutet dieses Ergebnis, dass aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen dem Zeitraum von der Entlassung bis zur Befragung und den Lebensqualitätswerten, ein Vergleich der Patienten mit unterschiedlichen Zeiträumen bis zur Befragung möglich ist.

6.2.1 Patientenspezifische Prognosefaktoren

6.2.1.1 Alter

Für die Fragestellung, ob das Alter einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, wurde ein einfaches Streudiagramm erstellt. Damit möglichst viele Dimensionen der Lebensqualität abgebildet werden, wurden aus diesen Gründen sowohl die mentale als auch die physische Gesundheit berücksichtigt. Dabei wurden die Summenskalen der mentalen und physischen Gesundheit genommen, um eine große Aussagekraft zu erreichen.

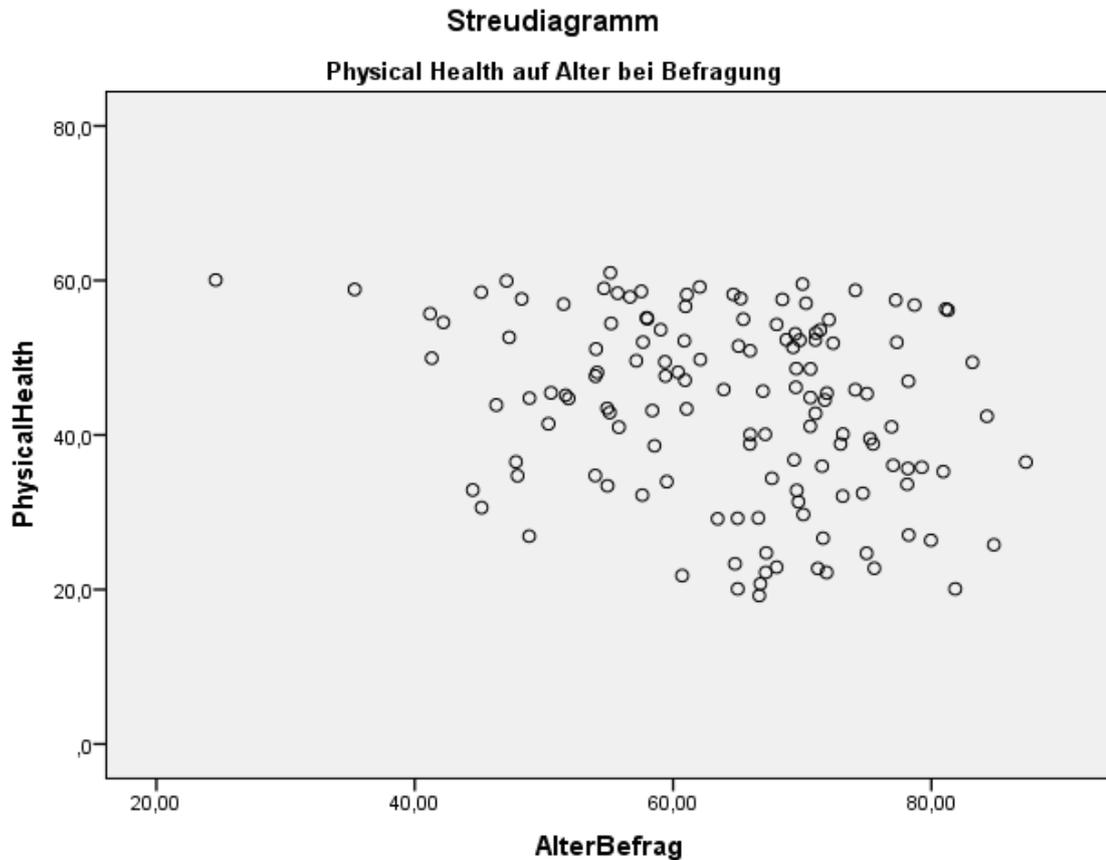


Abbildung 6: Korrelation zwischen dem Alter bei Befragung (Alterbefrag) in Jahren und der Summenskala *Physical Health* in Punkten

Das erste Streudiagramm enthält auf der x-Achse das Alter der Patienten bei Befragung und auf der y-Achse die physische Summenskala, die wie oben schon erklärt aus den Subskalen physische Funktionalität, physische Rollenfunktion, Schmerz und allgemeine Gesundheitswahrnehmung zusammensetzt. Man erkennt, dass keine positive Korrelation vorhanden ist. Vielmehr streuen die Werte der physischen Gesundheit unabhängig vom Alter zwischen 20 und 60. Das Streudiagramm zeigt auch mit der Mental Health, die die psychische Summenskala darstellt, dieselbe Streuung und keinerlei Korrelation. Das Alter ist demnach kein prognostischer Faktor für die Beurteilung des Outcome der Patienten nach der OP.

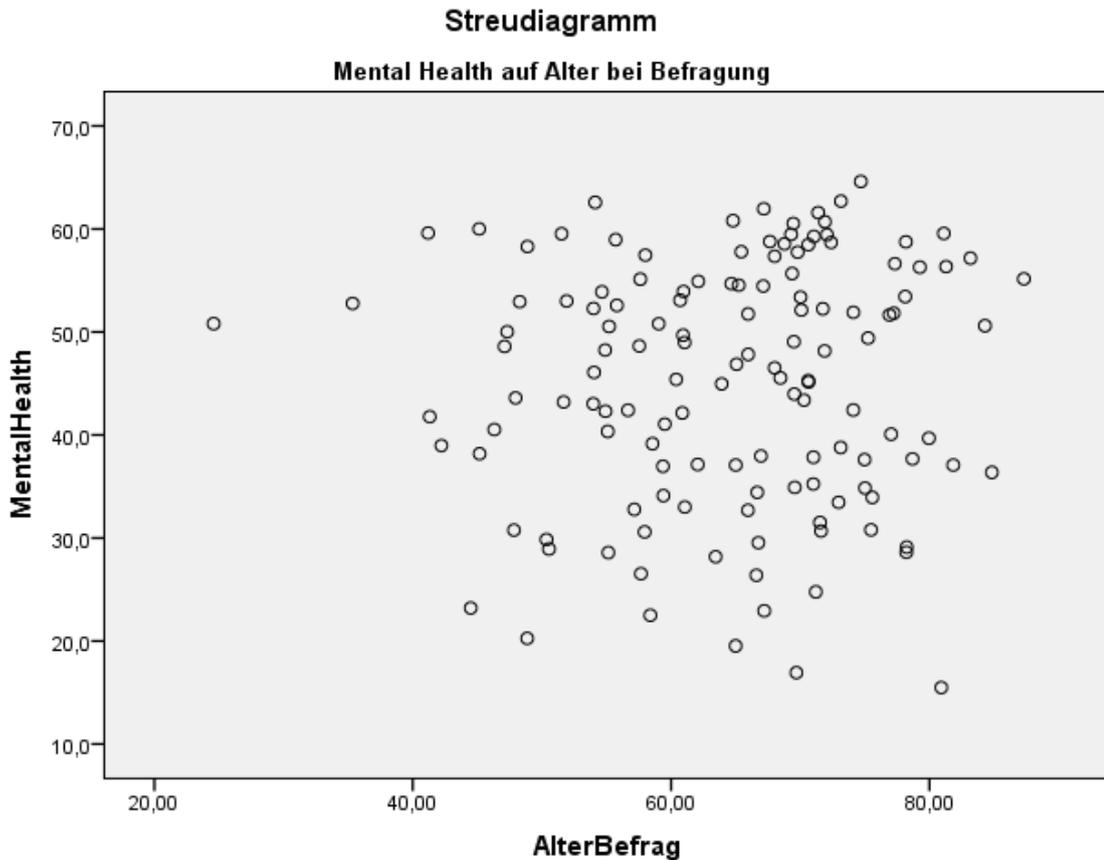


Abbildung 7: Korrelation zwischen dem Alter bei Befragung (AlterBefrag) in Jahren und der Summenskala *Mental Health* in Punkten

6.2.1.2 Geschlecht

Der zweite patientenspezifische Faktor, auf die Lebensqualität der Patienten einwirken könnte, ist das Geschlecht. Um geschlechterspezifische Unterschiede in der postoperativen Lebensqualität aufzudecken, ist der sogenannte t-Test bei unabhängigen Stichproben sehr gut geeignet. In dem konkreten Fall vergleicht man die Mittelwerte von Frauen und Männern in den einzelnen psychischen und physischen Subskalen bzw. Summenskalen und schaut, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Fallgruppen vorhanden ist.

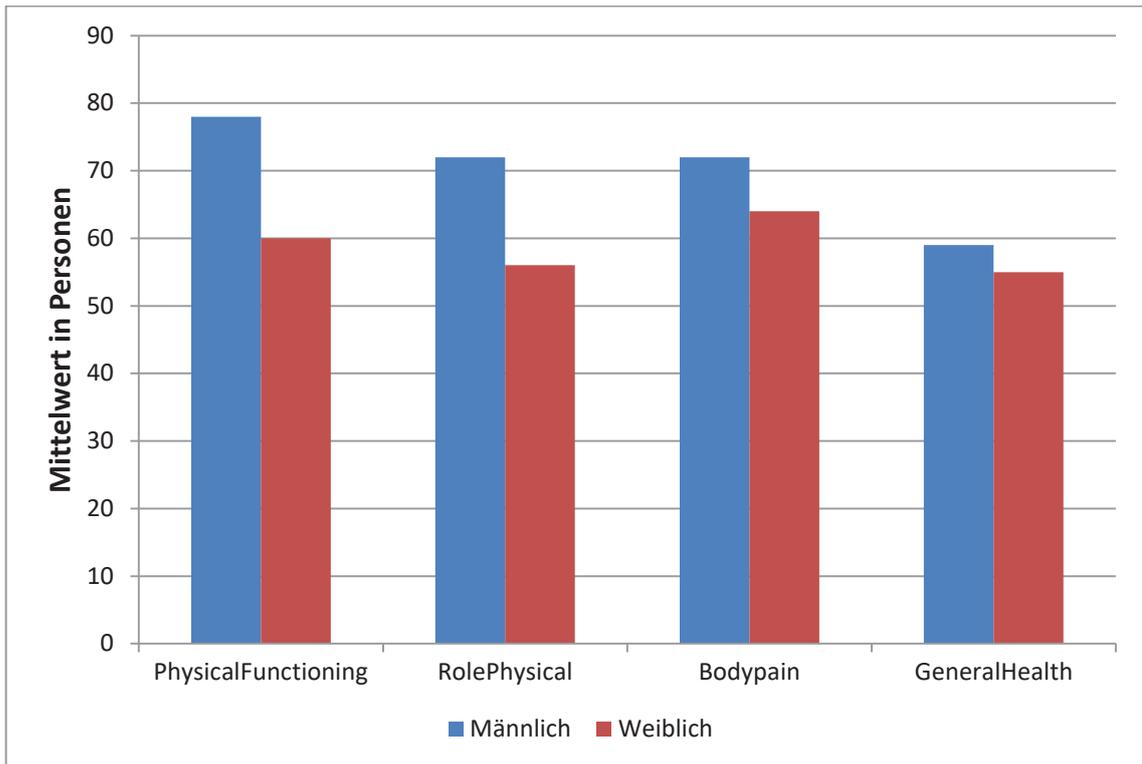


Abbildung 8: Physische Subskalen auf der x-Achse und SF-36 Punktwerte auf der y-Achse

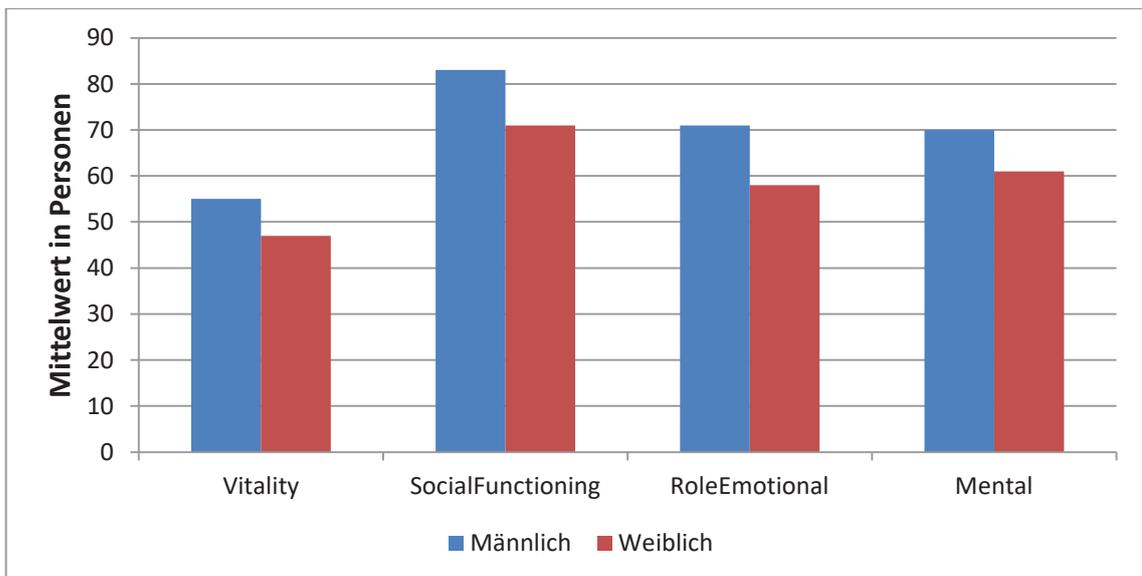


Abbildung 9: Psychische Subskalen auf der x-Achse und SF-36 Punktwerte auf der y-Achse

Man sieht anhand der Grafik auf den ersten Blick, dass Frauen durchgehend in allen physischen und psychischen Subskalen und auch Summenskalen einen geringen Mittelwert aufweisen. Deutliche Mittelwertsunterschiede (Werte wurden zur Vereinfachung aufgerundet, sodass keine Kommazahlen entstanden) sieht man vor allem in den physischen Subskalen wie *Physical Functioning* mit einem Mittelwert von 61 Punkten bei Frauen und Männern mit 78 Punkten sowie in *Role Physical* mit 56

Punkten für Frauen und 72 Punkten für Männer. Angesichts dieses großen Mittelwertsunterschiedes beim *Physical Functioning* verwundert der Signifikanzwert von $p=0,001$ nicht. Damit haben wir eine hochgradige Signifikanz in der Subskala *Physical Functioning*. *Role Physical* schrammt mit einem Signifikanzwert von $p=0,062$ knapp an einer Signifikanz vorbei. Auch die psychischen Subskalen zeigen partiell große Mittelwertsunterschiede insbesondere in der Subskala *Social Functioning* mit einem Mittelwert von 71 Punkten für Frauen und 83 für Männer. Das zeigt sich auch in dem Signifikanzwert von $p=0,009$. Damit ist auch der Mittelwertunterschied in der Subskala *Social Functioning* signifikant. Auch die restlichen psychischen Subskalen *Vitality* und *Mental* zeigen auch Mittelwertunterschiede zuungunsten der Frauen, aber in ihren Ausmaßen aber nicht so groß wie beim *Social Functioning* sind. Dennoch bestätigt sich mit dem Signifikanzwert von $p=0,051$ für Subskala *Vitality* und $p=0,052$ für die *Mental* Subskala, die nur knapp nicht signifikant sind, diesen Trend in den psychischen Skalen zuungunsten der Frauen. Betrachtet man zusammenfassend die Summenskalen, dann überrascht der Signifikanzwert der physischen Summenskala *Physical Health*, vor allem auch aufgrund der hochgradigen Signifikanz des *Physical Functioning*, mit einem Wert von $p=0,027$ nicht. Der Mittelwertsunterschied in der physischen Lebensqualität ist damit signifikant zuungunsten der Frauen. Obwohl die psychische Summenskala *Mental Health* mit einem Signifikanzwert von $0,104$ nicht signifikant ist, erkennt man wie oben beschrieben den Trend in den einzelnen psychischen Subskalen

			WHO			Gesamt
			1	2	3	
Gender	Männlich	Anzahl	53	33	4	90
		Erwartete Anzahl	64,2	23,7	2,2	90
		% innerhalb von Gender	58,9%	36,7%	4,4%	100,0%
		% innerhalb von WHO	25,4%	42,9%	57,1%	30,7%
		% der Gesamtzahl	18,1%	11,3%	1,4%	30,7%
	Weiblich	Anzahl	156	44	3	203
		Erwartete Anzahl	144,8	53,3	4,8	203
		% innerhalb von Gender	76,8%	21,7%	1,5%	100,0%
		% innerhalb von WHO	74,6%	57,1%	42,9%	69,3%
		% der Gesamtzahl	53,2%	15,0%	1,0%	69,3%
Gesamt	Anzahl	209	77	7	293	
	Erwartete Anzahl	209	77	7	293	
	% innerhalb von Gender	71,3%	26,3%	2,4%	100,0%	
	% innerhalb von WHO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	71,3%	26,3%	2,4%	100,0%	

Tabelle 10: Kreuztabelle über die Verteilung der Männer und Frauen auf die WHO-Grad-Tumoren mit der erwarteten Anzahl sowie tatsächlichen Anzahl

Ein weiterer interessanter geschlechtsspezifischer Unterschied wurde anhand einer Kreuztabelle aufgedeckt. Die Kreuztabelle gibt die Verteilung der Männer und Frauen in die WHO Grade wieder, und zwar mit der tatsächlichen Anzahl und einer erwarteten Anzahl, die aus der Gesamtzahl der WHO Fälle berechnet wurde. Insgesamt haben wir, wenn man die Gesamtzahl der WHO Fälle nimmt, 71,3 % Fälle mit WHO Grad 1, 26,3% mit WHO Grad 2 und 2,4 % mit WHO Grad 3. Berechnet man mit diesen Prozentzahlen die Anzahl der Männer und Frauen in den jeweiligen WHO Graden, dann erhält man die erwartete Anzahl. Betrachtet man die jeweilige erwartete Anzahl und die tatsächliche Anzahl, so sticht einem die große Differenz zwischen der erwarteten Anzahl und der tatsächlichen Anzahl bei Männern und Frauen ins Auge. Bei den Männern würde man bei WHO Grad 1 bei Annahme von 71,3 %, berechnet aus den Who Gesamtfällen, wie oben beschrieben, eine Anzahl von 64,2 erwarten. Tatsächlich gehören aber 53 Männer zu WHO Grad 1. Bei WHO Grad 2 würde man bei Annahme

von 26,3 & 23,7 erwarten, tatsächlich hatten aber 33 Männer einen WHO Grad 2 Tumor. Auch bei WHO Grad 3 übersteigt der tatsächliche Wert von vier Fällen den erwarteten Wert von 2,2. Die Männer haben also insgesamt Meningeome mit höheren WHO Grad als erwartet.

Die Frauen dagegen haben einen höheren Anteil in den niedrigeren WHO Graden als erwartet. Einen WHO Grad 1 Meningeom hatten 156 Frauen, obwohl 144,8 erwartet wurden. Genauso erwartete man 53,3 Frauen in der WHO Grad 2 Gruppierung, aber tatsächlich waren nur 44 Frauen in der WHO Grad 2 Gruppierung. Die tatsächliche Anzahl in WHO Grad 3 mit 3 unterschritt auch wiederum die erwartete Anzahl von 4,8. Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, dass Männer einen höheren WHO-Grad-Tumor haben und Frauen einen niedrigeren, wurde ein Chi Quadrat Test nach Pearson angeschlossen. Der asymptotische Signifikanzwert betrug $p=0,005$, deshalb besteht also ein statistischer Zusammenhang zwischen dem WHO Grad und dem Geschlecht. Demnach haben Frauen einen niedrigeren und Männer einen höheren WHO-Grad-Tumor.

6.2.2 Meningeomspezifische Prognosefaktoren

6.2.2.1 Lokalisation

Die Lokalisation kann auch ein Faktor sein, dass die Lebensqualität beeinflusst. Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, wurde auf eine univariate Varianzanalyse zurückgegriffen. Als abhängige Variable fungierten die psychischen und physischen Subskalen des SF-36 sowie die Summenskalen, während die unabhängige Variable die Lokalisation des Tumors war. Folgende Tabelle zeigt die Anzahl der jeweiligen Lokalisationen an, die mit in die Berechnungen gingen.

Lage	Anzahl
Falx	17
Frontal	12
Frontotemporal	4
Intraspinal	8
Keilbeinflügel	20
Kleinhirnbrückenwinkel	4
Occipital	1
Olfaktoriusrinne	5
Parietal	8
Parieto occipital	1
Planum sphenoidale	4
SinusCavernosus	2
Temporal	4
Tentorium	11
Tuberculum sellae	7
Gesamt	108

Tabelle 11: Häufigkeiten der Meningiome nach der Lokalisation

Die physischen Subskalen wurden zuerst untersucht. Alle vier physischen Subskalen waren nicht signifikant. Der p-Wert vom Subtyp *Physical Functioning* betrug, 0161, der von *Role physical* 0,369, der p-Wert von 0,274 und der von *General Health* nicht signifikante 0,576. Auch die vier psychischen Subskalen waren allesamt nicht signifikant in Bezug auf die Lokalisation. Der p-Wert vom Subtyp *Vitality* betrug 0,761, vom *Social Functioning* 0,308, der p-Wert von *Role Emotional* 0,693 und vom Subtyp *Mental* 0,334. Deshalb ist es keine Überraschung, dass auch beide Summenskalen sowohl *Physical Health* als auch *Mental Health* keine Signifikanz bezüglich der Lokalisation aufzeigten, mit einem p-Wert von 0,96 für die *Physical Health* Summenskala und 0,910 für die *Mental Health*. Man muss deshalb zu dem Schluss

kommen, dass die Lokalisation keine große Rolle für die postoperative Lebensqualität spielt.

6.2.1.2 Tumorzvolumen

Ein weiterer prognostischer Faktor ist das Tumorzvolumen (gemessen in Kubikzentimeter). Es wurde auf ein einfaches Streudiagramm zurückgegriffen. Das Tumorzvolumen wurde jeweils mit den beiden Summenskalen *Mental Health* und *Physical Health* in Bezug gesetzt, um alle Facetten sowohl der mental psychischen Seite über die Summenskala *Mental Health* als auch der physischen Seite über die *Physical Health* darzustellen.

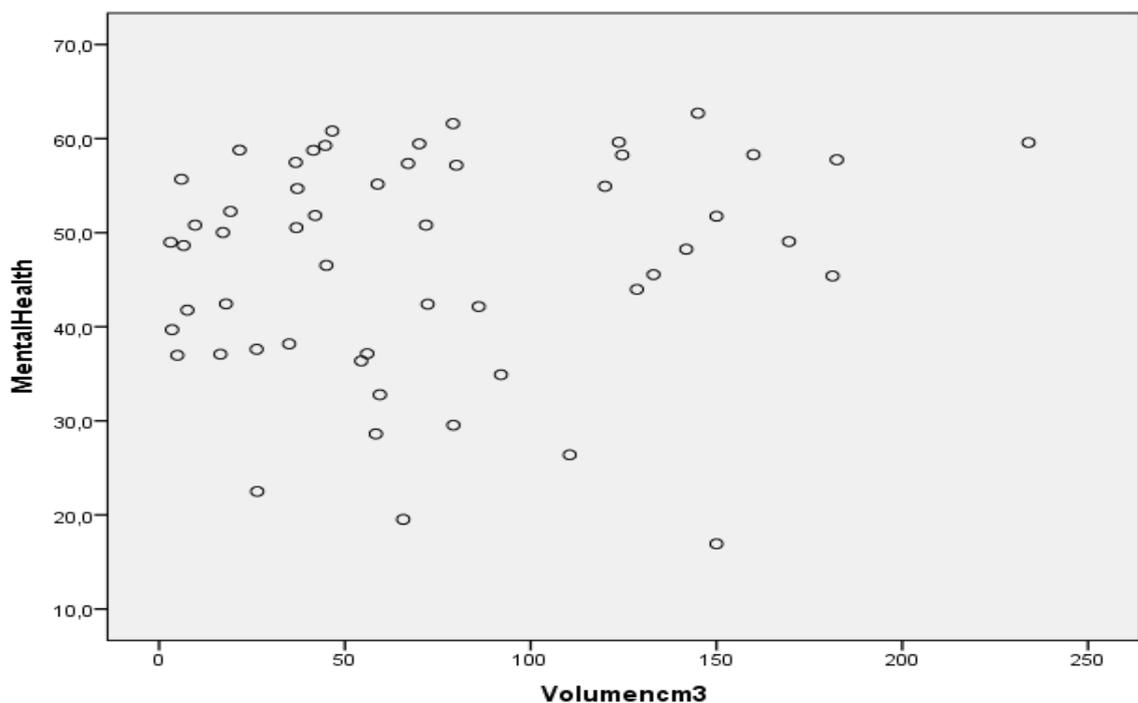


Abbildung 10: Volumen in cm^3 auf der x-Achse und Summenskala *Mental Health* in Punkten auf der y-Achse

Wie man an dem ersten einfachen Streudiagramm mit Darstellung des Tumorzvolumens in Bezug zur *Mental Health* sehen kann, sieht man eine große Streubreite der einzelnen Werte. Es besteht also keine statistische Korrelation zwischen Tumorzvolumen und *Mental Health*.

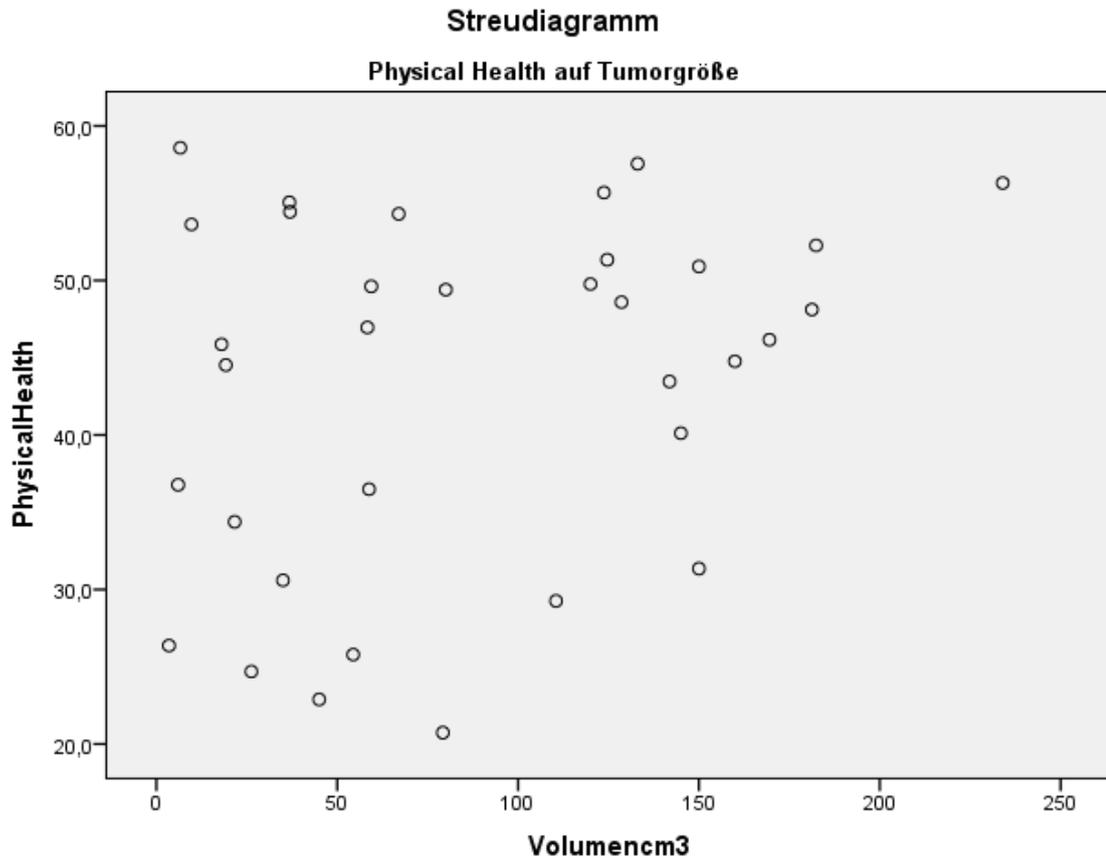


Abbildung 11: Volumen in cm^3 auf der x-Achse und Summenskala Physical Health in Punkten auf der y-Achse

Nicht anders stellt sich das einfache Streudiagramm mit dem Tumorzvolumen und der *Physical Health* dar. Auch hier sieht man keine Korrelation zwischen diesen beiden Werten. Wie bei dem Streudiagramm mit der *Mental Health* haben wir eine große Streuung der Werte, sodass man abschließend konstatieren kann, dass das Tumorzvolumen weder Einfluss auf die *Mental Health* noch auf die *Physical Health* hat.

6.2.2.3 Resektionsgrad

Ein weiterer potenzieller prognostischer Faktor für die postoperative Lebensqualität von Meningeompatienten ist der Resektionsgrad nach Simpson. Um eine mögliche Beziehung zwischen Resektionsgrad und Lebensqualität aufzuzeigen, kam wiederum die univariate Varianzanalyse zur Anwendung. Die abhängigen Variablen sind die Subskalen sowie die Summenskalen des SF-36 Fragebogens, während der Resektionsgrad nach Simpson die unabhängige Variable darstellt. Folgende Tabelle gibt Auskunft über die Anzahl der Resektionsergebnisse, die in die folgenden Berechnungen eingehen.

Resektionsergebnis	Anzahl
Simpson Grad 1	22
Simpson Grad 2	24
Simpson Grad 3	2
Gesamt	48

Tabelle 12: Häufigkeiten der Resektionsergebnisse

Analog zur univariaten Analyse der Lokalisationen des Tumors werden zunächst die physischen Subskalen genauer beleuchtet. Keine der vier physischen Subskalen konnte eine Signifikanz in Bezug auf den Resektionsgrad aufweisen. Der P-Wert vom Subtyp *Physical Functioning* betrug 0,264, der von *Role Physical* 0.648, beim *Bodypain* Subtyp haben wir einen p-Wert von 0,635 und der *General Health* Subtyp einen insignifikanten Wert von 0,666. Auch die psychischen Subskalen zeigen keine statistische Signifikanz. Sowohl *Vitality* mit einem P-Wert von 0,463 und *Social Functioning* mit 0,235 als auch *Role Emotional* mit 0,455 und *Mental* mit einem p-Wert von 0,350 zeigen keine Signifikanz in Bezug auf den Resektionsgrad. Da sowohl die physischen als auch die psychischen Subskalen keine Signifikanz zeigten, weisen auch die Summenskalen *Physical Health* mit einem p-Wert von 0,459 und *Mental Health* mit 0,918 keine Signifikanz auf.

6.2.2.4 Histologie des Tumors

Für die Betrachtung der postoperativen Lebensqualität könnte auch der histologische Subtyp eine Rolle spielen. Dazu wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt, wobei die abhängige Variable die einzelnen Lebensqualitätssubtypen bzw. die Lebensqualitätssummenskalen des SF-36 waren und der histologische Subtyp die unabhängige Variable. Zunächst aber wird in der folgenden Tabelle die jeweilige Anzahl der Histologietypen angezeigt, welche in die nachfolgenden Berechnungen eingehen.

Histobefund	Anzahl
angiomatös	4
fibroblastisch	18
meningotheliomatös	43
meningotheliomatös angiomatös	3
meningotheliomatös psammomatös	3
psammomatös	3
transitional	29
Gesamt	103

Tabelle 13: Histobefund

Zunächst wurde die univariate Varianzanalyse für die physischen Subskalen und physische Summenskala berechnet. Weder für die Subskala *Physical Functioning* noch für *Role Physical* und *General Health* kamen signifikante Ergebnisse heraus. Die physischen Subskalen waren jeweils die abhängigen Variablen. Der p-Wert beim *Physical Functioning* betrug 0,194, beim *Role Physical* 0,162 und beim *General Health* 0,091, womit bei keinen der drei Subskalen eine Signifikanz zu verzeichnen ist. Einzig bei der Subskala *Body Pain* kamen signifikante Ergebnisse heraus. Hier betrug der p-Wert 0,005. Insgesamt ist dennoch von den physischen Subskalen nur die *Body Pain* Subskala signifikant, während die anderen Subskalen: *Physical Functioning*, *Role Physical* und *General Health* keine Signifikanz zeigen. Aus diesen Gründen ist auch die physische Summenskala die *Physical Health*, die sich ja aus allen vier physischen Subskalen zusammensetzt, nicht signifikant. Der p-Wert beträgt hier 0,111. Der Histologietyp hat also insgesamt keinen großen Einfluss auf die physischen Subskalen der Lebensqualität.

Die univariate Varianzanalyse wurde dann auch gleichermaßen für die psychischen Subskalen bzw. psychische Summenskala angewandt, wobei die Lebensqualitätsskalen wieder als abhängige Variable fungierten und der Histologietyp als unabhängige Variable. Zunächst wurde die univariate Analyse für die psychische Subskala *Vitality* durchgeführt. Der p-Wert liegt bei 0,053 ist damit knapp nicht signifikant.

Vor allem der meningotheliomatöse Histologietyp zeigt gegenüber dem fibroblastischen

Histologietyp einen deutlich geringen Mittelwert, was die *Vitality* anbetrifft. Hier kann man von einer Tendenz der Abhängigkeit der *Vitality* von dem Histologietyp sprechen. Die nächste psychische Subskala, die untersucht wurde, war das *Social functioning*. Der p-Wert beträgt hier 0,010 und ist damit signifikant. Bei der Untersuchung vom Subtyp *Role Emotional* haben wir einen p-Wert von 0,174 und damit keine Signifikanz zu verzeichnen. Der letzte psychische Subtyp Mental ist wiederum signifikant mit einem Wert von 0,043. Insgesamt haben wir Signifikanz in den Subskalen *Social Functioning* und Mental, einen p-Wert in der Subskala *Vitality* der beinahe signifikant ist und einen deutlich nicht signifikanten p-Wert in der Subskala *Role Emotional*. Wenn man sich die univariate Analyse der psychischen Summenskala *Mental Health* zu Rate zieht, dann ist aufgrund der signifikanten Subskalen nicht verwunderlich, dass die psychische Summenskala *Mental Health* auch eine Signifikanz gegenüber dem Histologietyp zeigt mit einem p-Wert von 0,011. Abschließend muss man feststellen, dass die psychische Lebensqualität von dem Histologietyp abhängt.

6.2.2.5 WHO Grad des Tumors

Ein weiterer potenzieller prognostischer Faktor der Lebensqualität der Meningeompatienten nach einer OP ist der WHO Grad des Tumors. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem WHO Grad des Tumors und Lebensqualität der Patienten zu ermitteln, wurde eine univariate Varianzanalyse gemacht. Es wurde der WHO Grad wieder mit den Summenskalen *Physical Health* und *Mental Health* in Beziehung gesetzt. Insgesamt 132 Daten waren verwertbar, davon gehörten 96 zu WHO Grad 1, 34 zu WHO Grad 2 und zwei zu WHO Grad 3.

WHO Grad	Anzahl
1	96
2	34
3	2
Gesamt	103

Tabelle 14: WHO Grad

Beginnend mit der physischen Lebensqualität, erkennt man bei der ersten Subskala *Physical Functioning* einen deutlichen Lebensqualitätsabfall der WHO Grad 3 Patienten

mit einem Wert von 7,5 gegenüber 67 bei den WHO Grad 1 Patienten und 69,7 bei den WHO Grad 2 Patienten. Dieser Umstand schlägt sich auch in dem Signifikanzwert von 0,019 nieder, womit wir eine Signifikanz des WHO Grades in Bezug auf die Lebensqualität haben. Auch die physische Subskala *Body Pain* ist in Bezug auf den WHO Grad des Tumors signifikant. Der Mittelwert von WHO Grad 3 beträgt 12,0, während WHO Grad 1 mit einem Wert von 67,44 und WHO Grad 2 mit 70,03 signifikant höher liegt. Der p-Wert beträgt 0,037 und ist damit signifikant. Auch die Subskala *General Health*, die die allgemeine subjektiv empfundene Gesundheitswahrnehmung des Patienten darstellt, zeigt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte mit 15,0 für WHO Grad 3 und 57,69 für WHO Grad 1 und 56,0 für WHO Grad 2. Der p-Wert ist mit 0,045 signifikant. Von den physischen Subskalen sind also fast alle mit *Physical Functioning*, *Body Pain* und *General Health* signifikant mit Ausnahme von *Role Physical* (p-Wert= 0,096). In Anbetracht der Tatsache, dass drei von vier physischen Subskalen signifikant sind, ist es keine große Überraschung, dass die physische Summenskala selbst mit einem p- Wert von 0,009 hochgradig signifikant ist. Die univariate Analyse wurde auch für das *Mental Health* angewandt. Die Anzahl der verwertbaren Daten betrug auch 132. WHO Grad 1 und 2 zeigen keine großen Mittelwertunterschiede im Bereich der *Mental Health*. Sie betrug 46,3 für WHO Grad 1 und 43,5 für WHO Grad 2. WHO Grad 3 fällt hier dagegen ab, aber mit einem Wert von 31,9 deutlich weniger ab als bei der *Physical Health*. Dieser Umstand zeigt sich auch in dem Signifikanzwert. Wenn die Hypothese, dass die Mittelwerte der *Mental Health* zwischen den WHO Graden gleich ist, als falsch abgelehnt wird, machen wir mit einer Wahrscheinlichkeit von 15,4 % einen Fehler. Damit haben wir keine Signifikanz.

6.2.2.6 Rezidiv

Rezidive können die Lebensqualität der Meningeompatienten beeinflussen. Um eine mögliche Beziehung zwischen Rezidiven und der Lebensqualität zu untersuchen, wurde wiederum die univariate Varianzanalyse angewendet. Die Mittelwerte der *Physical Health* und der *Mental health* von den Rezidivpatienten wurden mit den Patienten ohne Rezidiv verglichen. Von den insgesamt 136 verwertbaren Patientendaten, gab es 20 Rezidive.

Rezidiv	Anzahl
Ja	20
Nein	116
Gesamt	136

Tabelle 15: Anzahl Rezidiv

Wenn man sich die *Physical Health* Mittelwerte der Patienten mit Rezidiv mit denen ohne Rezidiv vergleicht, dann sieht man nur geringe Unterschiede. Bei den Patienten mit Rezidiv betrug er 40,8 und bei denen ohne 44,1. Das offenbart sich auch in dem Signifikanzwert, der 0,254 beträgt. Man begeht also mit einer Wahrscheinlichkeit von 25,4% einen Fehler, wenn man die These ablehnt, dass die *Physical Health* Mittelwerte der Patienten mit Rezidiv und denen ohne Rezidiv gleich ist. Der Unterschied ist also nicht signifikant. Die gleiche Prozedur wurde auch mit der *Mental Health* durchgeführt. Auch bei der *Mental Health* sind die Mittelwertunterschiede zwischen den Rezidivpatienten und den Patienten ohne Rezidiv mit 41,6 für Patienten mit Rezidiv und 45,9 für diejenigen ohne gering. Der Signifikanzwert beträgt hier 0,132. Damit begehen wir mit einer Wahrscheinlichkeit von 13,2 % einen Fehler, wenn wir davon ausgehen, dass die *Mental Health* Mittelwerte zwischen den Patienten mit Rezidiv und denen ohne Rezidiv ungleich sind. Aufgrund dieser hohen Fehlerwahrscheinlichkeit haben wir auch hier keine Signifikanz.

6.2.2.7 Lebensqualität im Vergleich: Meningeompatienten vs. Normalbevölkerung

Interessant ist die Fragestellung, ob die operierten Meningeompatienten derart an Lebensqualität gewinnen, dass sie von der Lebensqualität her an die Normalbevölkerung (Normstichprobe: Elltert et al. 1999) heranreichen.

Für diese Fragestellung wurde zur Normierung der Daten die Differenz der Werte der einzelnen *SF-36* Dimensionen mit den Werten der Normalbevölkerung gebildet und durch die Standardabweichung geteilt. Dann wurde untersucht, ob eine Signifikanz in Form einer Verschlechterung oder Verbesserung gegenüber der Normalbevölkerung vorlag.

Nimmt man die Gesamtheit der operierten Meningeompatienten und vergleicht die Lebensqualität in den einzelnen acht Dimensionen des *SF 36*, dann sieht man in fast allen Dimensionen mit Ausnahme der Schmerzdimension eine signifikante

Verschlechterung der Lebensqualität. Für alle psychischen Dimensionen haben wir einen p-Wert von unter 0,0001. Für die physische Funktion beträgt die Signifikanz der Verschlechterung der Lebensqualität 0,0007 (p-Wert) und für die allgemeine Gesundheit beträgt der p-Wert 0,0006. Nur die Schmerzdimension zeigte keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität. Der p-Wert beträgt hier 0,137 und zeigt damit auch keine signifikante Verbesserung.

Wenn man die Lebensqualität der operierten Meningeompatienten nach Geschlechtern trennt und diese mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung vergleicht, dann sieht man einen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Während bei den Frauen, die signifikante Verschlechterung der Lebensqualitätsdimensionen denen der Gesamtheit aller operierten Meningeompatienten gleicht, haben wir bei den Männern ein anderes Bild.

Für die Dimensionen emotionale Rollenfunktion, Vitality, soziale und physische Funktion beträgt der p-Wert für eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei den Frauen unter 0,0001. Auch für die physische Funktion (p-Wert: 0,0002), allgemeine Gesundheit (p-Wert: 0,00012) und psychische Gesundheit (p-Wert: 0,0003) zeigt sich eine signifikante Verschlechterung. Nur die Schmerzdimension zeigt keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (p- Wert: 0,2855).

Bei den Männern dagegen zeigt sich nur in der emotionalen Rollenfunktion eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität (p-Wert: 0,0042) In allen anderen Kategorien sehen wir keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität (p-Wert: physische Funktion: 0,68, physische Rollenfunktion: 0,0598, Schmerz: 0,28, allgemeine Gesundheit: 0,21, Vitality 0,0503, soziale Funktionstüchtigkeit: 0,25 und psychische Gesundheit: 0,069).

6.2.2.8 Vergleich der Lebensqualität: Responder vs. Non Responder

Abschließend sollte noch die Gruppe der Responder mit der der Non Responder statistisch verglichen werden, da die Möglichkeit besteht, dass die Patienten deshalb nicht geantwortet haben, weil es ihnen gesundheitlich schlechter geht. Dazu habe ich vier Parameter ausgewählt.

- 1) Alter
- 2) Geschlecht
- 3) WHO Grad
- 4) Rezidiv

Die Möglichkeit besteht, dass vor allem die geantwortet haben, die sowohl körperlich und geistig fit und vor allem jünger sind. Deshalb ist es wichtig, das Alter zu betrachten. Beim Alter konnte dennoch keine Signifikanz festgestellt werden. Der p-Wert lag bei 0,51. Der Altersdurchschnitt bei den Respondern lag bei 63,59 Jahren. Bei den Non Respondern lag er bei 64,54 Jahren.

Auch beim Geschlecht konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Der p Wert lag bei 0,805. Von den Respondern waren 30,7 % Männer und 69,3 % Frauen, was in etwa das Meningeomerkrankungsverhältnis widerspiegelt. Da die Responderrate in etwa dem Erkrankungsverhältnis zwischen Frau und Mann entspricht, sind die statistischen Ergebnisse dadurch weniger verzerrt.

Ein Grund nicht zu antworten ist auch die Tatsache, dass die Patienten schwer krank sind und ein malignes Meningeom mit einem hohem *WHO Grad* und häufigen Rezidiven haben.

Beim *WHO Grad* konnte statistisch keine Signifikanz festgestellt werden. Vergleicht man die Verteilungen der Responder in die einzelnen *WHO Grade* mit den Verteilungen der Nonresponder, so ergeben sich nahezu gleiche Werte. Bei den Respondern gehörten 72,2 % zu *WHO Grad I*, bei den Non Respondern waren es 70,6 %. Zu *WHO Grad II* gehörten bei den Respondern 25,6 %, bei den Nonrespondern 26,9 %. Bei *WHO Grad III* waren es bei den Respondern 2,3 %, bei den Non Respondern 4 %. Der p-Wert lag bei 0,95.

Das gleiche Bild zeigt sich bei den Rezidiven. Auch hier konnte keine Signifikanz aufgezeigt werden. Von den Respondern hatten 21 Patienten ein Rezidiv von insgesamt 137 Respondern. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 15,3 %. Bei den Non Respondern hatten 26 ein Rezidiv von insgesamt 184 Non Respondern. Das entspricht in etwa einem Anteil von 14,1 %. Der p Wert lag bei 0,87. Damit konnte sowohl für den *WHO Grad* und das Rezidiv keine Signifikanz festgestellt werden. Der Verdacht, dass nur gesunde rezidivfreie Patienten mit niedrigem *WHO Grad* geantwortet haben, konnte damit widerlegt werden. Abschließend muss noch erwähnt werden, dass zu den Non Respondern natürlich auch die 7 toten Patienten gehörten.

7. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Prognosefaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Meningeompatienten nach der OP herauszufiltern. Dazu wurden zum einen patientenspezifische und meningeomspezifische Faktoren auserkoren. Die patientenspezifischen Faktoren, die hier untersucht wurden, waren das Alter und das Geschlecht. Wie das einfache Streudiagramm eindrucksvoll bewiesen hat, spielt das Alter für die postoperative Lebensqualität keine große Rolle. Das Alter ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Meningeompatienten unerheblich.

Die weiter oben vorgestellte und mit dieser Arbeit vergleichbare Studie von der Nanjing Universität aus China (Miao et al., 2009) konnte auch keine Abhängigkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Alter feststellen.

Das Geschlecht dagegen hat erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität. In der univariaten Analyse konnte ermittelt werden, dass Frauen in der physischen Lebensqualität des *SF-36* Fragebogens und in einigen psychischen Subskalen deutlich schlechtere Werte aufweisen als die männlichen Patienten. Die physische Summenskala, die alle physischen Subskalen umfasst ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Männern und den Frauen zuungunsten der Frauen. Vor allem in der physischen Subskala *Physical Functioning*, wo es um alltägliche Tätigkeiten vor allem Selbstversorgungstätigkeiten geht, wie baden, sich anziehen, staubsaugen, Gegenstände heben und zu Fuß gehen, schnitten die Frauen hochsignifikant schlechter ab als die Männer. Der Grund dafür könnte sein, dass Frauen öfter Meningeome in Bereichen wichtiger motorischer Regionen haben und deshalb körperlich eingeschränkter sind als Männer. Neben den signifikanten physischen Subskalen, fielen auch einige psychische Subskalen auf, in denen Frauen tendenziell auch schlechter abschnitten als Männer. Signifikant war der Unterschied in der Subskala *Social Functioning*, bei der es um soziale Interaktion mit Freunden, Nachbarn usw. geht. Tendenziell schlechter und beinahe signifikant waren die psychischen Subskalen *Vitality* und *Mental*, bei denen es um die Lebensenergie auf der einen Seite und die allgemeine psychische Verfassung auf der anderen Seite geht.

In der Studie von der Nanjing Universität aus China (Miao et al., 2009) war das Geschlecht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität unbedeutend und nicht signifikant. Bei der Studie von der Universität in Innsbruck (Mohsenipour et al., 2001) dagegen konnte eine Verschlechterung der physischen Einschränkungen insbesondere

der alltäglichen Tätigkeiten im Rahmen des Innsbruck *Questionnaire* festgestellt werden. Leider wurde dieses Ergebnis nicht nach Geschlecht aufgeschlüsselt. Da aber von drei Meningeompatienten zwei Frauen sind, kann man aber schon davon ausgehen, dass die körperlichen Alltagseinschränkungen tendenziell eher die Frauen betreffen. Bei den meningiomspezifischen Faktoren haben wir die Lokalisation, das Tumolvolumen, den Resektionsgrad nach Simpson, den Histologietypen, den WHO- Grad und das Rezidiv. Bei der Lokalisation wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Demnach hat die Lokalisation keinen bedeutenden Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Weder für die physische noch für die psychische Lebensqualität kam ein signifikanter Wert heraus. Im Vergleich dazu aber war die Lokalisation in der Studie aus Nanjing (Miao et al., 2009) ein wichtiger Prognosefaktor der Lebensqualität. Grund für die Nichtsignifikanz in dieser Arbeit könnte die geringe Anzahl der etwas selteneren Lokalisationen wie Meningeome am Nervus Opticus etc. mit bekannter schlechterer Lebensqualität sein.

Das Tumolvolumen spielt wie auch die Lokalisation keine wesentliche Rolle bei der Beeinflussung der Lebensqualität. Die Hypothese, dass größere Tumorumfänge eine Verschlechterung der Lebensqualität verursachen, konnte anhand eines einfachen Streudiagramms widerlegt werden. Die Studie aus Nanjing (Miao et al., 2009) dagegen konnte eine Signifikanz in Bezug auf das Tumolvolumen herausarbeiten. Auch hier kann die Nichtsignifikanz in der geringen Anzahl an verwertbaren Patienten (N=54) begründet sein. Man sollte angesichts dieser verwirrenden diametral entgegengesetzten Ergebnisse eine etwas größer angelegte Studie anfertigen, um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen.

Auch der Resektionsgrad ergab keine Signifikanz. Die univariate Varianzanalyse ergab, dass der Resektionsgrad demnach unerheblich für die postoperative Lebensqualität der Meningeompatienten ist. Weder die physische noch die psychische Lebensqualität konnten signifikante Werte in Bezug auf den Resektionsgrad aufweisen. Die Nanjing Studie (Miao et al., 2009) konnte wiederum anders als in dieser Arbeit eine Signifikanz feststellen. Eine zufriedenstellende Aussage, ob der Resektionsgrad tatsächlich keinen Einfluss auf die Lebensqualität hat, konnte nicht gemacht werden, da in dieser Arbeit die Anzahl der Patienten mit schlechterem Resektionsergebnis sehr gering war (Resektionsgrad 3 mit nur 3 Patienten). Gerade diese Patienten mit dem höheren Resektionsgrad (ab Resektionsgrad 3.) bzw. schlechterem Resektionsergebnis sind interessant bei der Beurteilung der Lebensqualität. Eine zufriedenstellende Aussage

kann nur mit einer Studie erreicht werden, in der eine größere Anzahl an Patienten mit schlechterem Resektionsgrad vorhanden ist.

Der Histologietyp ist ein wichtiger prognostischer Faktor der Lebensqualität. Es konnte anhand der wieder angewandten univariaten Varianzanalyse herauskristallisiert werden, dass der meningotheiomatös-psammomatöse Histologietyp die psychische Lebensqualität negativ beeinflusst. Der meningotheiomatöse Histologietyp wies deutliche Lebensqualitätsunterschiede gegenüber den häufigen fibroblastischen und meningotheiomatösen Subtypen auf. Die psychische Summenskala *Mental Health*, die alle psychischen Subskalen umfasst, und damit verschiedene Dimensionen der psychischen Lebensqualität repräsentiert, war hochsignifikant, insbesondere die psychischen Subskalen *Social Functioning* und *Mental* zeigten eine signifikante Abhängigkeit von dem meningotheiomatös-psammomatösen Histologietyp. Hochgradig signifikant im ansonsten nichtsignifikanten physischen Lebensqualitätssektor war die physische Subskala *Body Pain*. Weder die Innsbruck Studie (Mohsenipour et al., 2001) noch die Nanjing Studie (Miao et al., 2009) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Histologietyp und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Woran es liegt, dass insbesondere der meningotheiomatös-psammomatöse Histologietyp zu einer Verschlechterung der psychischen Lebensqualität führt, kann nicht erklärt werden, da der meningotheiomatöse und psammomatöse Histologietyp jeweils alleine keine schlechten Lebensqualitätswerte sowohl psychisch als auch physisch aufweisen. Anscheinend verursacht die Kombination von beiden die Verschlechterung der psychischen Lebensqualität.

Beim WHO Grad des Tumors konnte mittels einer univariaten Varianzanalyse statistisch bewiesen werden, dass dieser ein wichtiger Prognosefaktor für die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Das bedeutet, dass je höher der WHO Grad und damit maligner das Meningeom ist, desto schlechter ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der WHO Grad beeinflusst konkret die physische Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während sie keinen signifikanten Einfluss auf die psychische Komponente hat. *Physical Functioning*, *Body Pain* und *General Health* lieferten hochsignifikante Ergebnisse. Damit verschlechtern höhere WHO Grad Meningeome die Selbstversorgungsfähigkeiten der Patienten (*Physical Functioning*) und haben eine größere Schmerzintensität (*Body Pain*)

mit Beeinträchtigung im Alltag und Beruf zur Folge. Zudem empfinden die Patienten ihre Gesundheit subjektiv als schlechter als die Ihrer Mitmenschen (*General Health*). Gerade die malignen Meningeome zeigen ein aggressives Wachstum und können zu einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik führen. In der Folge könnte es zu physischen Funktionseinschränkungen kommen, die erst nach und nach abnehmen. Des Weiteren rezidivieren höhergradige WHO Tumoren öfter, sodass die Patienten über einen längeren Zeitraum krank sind und damit ihre Gesundheit im Vergleich zu ihren Mitmenschen schlechter beurteilen. Auch die Nanjing Studie kam zum Ergebnis, dass der WHO Grad die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinträchtigt (Miao et al., 2009).

Ein weiteres interessantes Ergebnis ergab eine Kreuztabelle, in der die Häufigkeiten der WHO-Grad-Tumoren nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt wurden. Es wurden die erwarteten Häufigkeiten und die tatsächlichen Häufigkeiten der WHO Grad Tumoren für die beiden Geschlechter berechnet. Überraschenderweise ergab diese Kreuztabelle, dass Männer häufiger als erwartet an Meningeomen mit höherem WHO Grad leiden als Frauen. Männer erkranken also häufiger als malignen Meningeomen als Frauen.

Der letzte untersuchte potenzielle prognostische Faktor der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war das Tumorrezidiv. Über die univariate Varianzanalyse konnte festgestellt werden, dass Meningeomrezidive die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht signifikant beeinflussen. Die physischen und psychischen Komponenten des SF-36 blieben allesamt nicht signifikant. Das Ergebnis verwundert ein wenig, da der WHO Grad des Tumors Einfluss auf die physische Lebensqualität hat. Da höhere WHO Grad Tumoren maligne sind, rezidivieren sie auch öfter, womit Tumorrezidive logischerweise auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen müssten. Dennoch war dies nicht der Fall. Vielleicht ist auch die geringe Anzahl an Rezidivpatienten in dieser Arbeit (N=20) ein Grund für diese Nichtsignifikanz. In der Nanjing Studie (Miao et al., 2009) konnte dagegen eine Signifikanz festgestellt werden. Interessant war, dass man bei dem Vergleich der Lebensqualität der operierten Meningeompatienten mit der von der Normalbevölkerung in allen SF 36 Dimensionen eine eindeutige Verschlechterung der Lebensqualität bis auf die Schmerzdimension erkennt. Vergleicht man aber die Lebensqualität der Meningeompatienten und die der Normalbevölkerung nach Geschlecht, so sieht man, dass es einen großen Unterschied zwischen Mann und Frau vorhanden ist. Die männlichen meningeomoperierten Patienten weisen zur Normalbevölkerung bis auf die emotionale Rollenfunktion keine

Verschlechterung der Lebensqualität in der *SF 36* Skala auf, während die Lebensqualität bei den meningeomoperierten Patientinnen in allen *SF 36* Dimensionen bis auf die Schmerzdimension eine Verschlechterung zur Normalbevölkerung zu verzeichnen ist.

Abschließend war es wichtig, die Responder mit den Non Respondern zu vergleichen. In allen untersuchten Parametern (Alter, Geschlecht, WHO Grad, Rezidiv) sah man keinen signifikanten Unterschied.

8. Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich sagen, dass mit dieser Arbeit einige neue Erkenntnisse über prognostische Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewonnen werden konnten. Es konnte herauskristallisiert werden, dass das Geschlecht anders als in den vergleichbaren Studien eine erhebliche Rolle bei der Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere der physischen Lebensqualität, spielt. Vor allem bei alltäglichen Selbstversorgungstätigkeiten wie zu Fuß gehen, baden etc. schnitten die Frauen deutlich schlechter ab als ihre männlichen Patienten. Auch in den psychischen Bereichen, wie zum Beispiel in der sozialen Interaktion, schnitten die Frauen signifikant schlechter ab. Zudem sind Frauen postoperativ tendenziell in einer psychisch schlechteren Verfassung und verfügen über weniger Lebensenergie als ihre männlichen Patienten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die meningeomoperierten Männer im Vergleich zur Normalbevölkerung bis auf die emotionale Rollenfunktion keine Verschlechterung der Lebensqualität aufweisen, während die meningeomoperierten Frauen bis auf die Schmerzdimension in fast allen *SF 36* Dimensionen eine Verschlechterung der Lebensqualität aufweisen. Des Weiteren konnte herausgefunden werden, dass der Histologietyp bedeutenden Einfluss auf die psychische Lebensqualität besitzt. Der Histologietyp ist demnach nicht völlig unbedeutend für die postoperative Lebensqualität der Meningeompatienten, sondern bestimmt diese mit. Der WHO Grad, der in den vergleichbaren Studien schon als wichtiger prognostischer Faktor vorgestellt wurde, konnte auch in dieser Arbeit als Determinante der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt werden. Es konnte darüber hinaus eruiert werden, dass der WHO Grad insbesondere die physische Lebensqualität negativ beeinträchtigt. Je maligner der Tumor, umso ausgeprägter war die physische Leistungseinschränkung. Wie beim Geschlecht, führt ein höherer

WHO-Grad-Tumor zu Einschränkungen in alltäglichen Selbstversorgungstätigkeiten. Zudem konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass Männer häufiger als erwartet an malignen Tumoren erkranken als Frauen. Die restlichen prognostischen Faktoren Lokalisation, Rezidiv und Tumorzellen, die in der vergleichbaren Nanjing Studie (Miao et al., 2009) signifikante prognostische Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellten, waren in dieser Arbeit nicht signifikant, was eventuell an der geringen Anzahl an Patienten in dieser Arbeit liegen könnte. Es ist auch angesichts der Nanjing Studie nicht abwegig, dass die Lokalisation, die Größe des Tumors und das Tumorzellen die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Aufgrund der rar gesäten Studienlage zu den prognostischen Faktoren von Meningeompatienten nach einer OP sollten daher größer angelegte Studien unternommen werden, die diese Faktoren auf ihre Bedeutsamkeit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen.

9. Literaturverzeichnis

Barresi V. (2011): Angiogenesis in meningiomas, in: Brain Tumor Pathol. 28(2); April 2011: S.99-106.

Baumgartner C., Kollegger H., Wessely P. (1987): Possibilities of early diagnosis of intracranial meningioma based on clinical symptoms, in: Deutsche medizinische Wochenschrift, 112(5); Jan. 30 1987: S.165-9.

Böcker W., Denk H., Heitz P.U., (2004): Pathology, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, 2004

Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., O'Cathain A., Thomas K.J., Usherwood T., Westlake L. (1992): Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care, in: BMJ., 305(6846), Jul. 18 1992: S.160-164.

Bullinger M., Ravens-Sieberer, Siegrist J. (2000): Lebensqualitätsforschung aus medizinischer und soziologischer Perspektive, Jahrbuch der Medizinischen Psychologie – Band 18, Göttingen, 2000; S.11-22

Bullinger M. (1996): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey, in: Die Rehabilitation (35), 1996: S.17–27

Bullinger M., Kirchberger I. (1998): Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion, 1.Auflage, Göttingen, 1998

Ellert U, Bellach Bm.: The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample in. Gesundheitswesen 1999;61 Spec No:S184-90.

Grujčić M., Vucković N., Vuleković P. (2010): Morphological characteristics of meningiomas, in: Medicinski pregled, Mar-Apr, 63(3-4), 2010: S.237-40.

Grunberg S.M., Weiss M.H., Russell C.A., Spitz I.M., Ahmadi J., Sadun A., Sitruk-Ware R. (2006): Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance

during extended treatment of meningioma, in: *Cancer Investigation*, Dec, 24(8), 2006: S.727-33

Hacke W. (2010): *Neurologie*, 13. Auflage, Springer, Heidelberg, 2010

Hoover JM, Morris JM, Meyer FB (2011): Use of preoperative magnetic resonance imaging T1 and T2 sequences to determine intraoperative meningioma consistency Use of preoperative magnetic resonance imaging T1 and T2 sequences to determine intraoperative meningioma consistency, in: *Surg Neurol Int.*, 2,Epub 2011 Oct 12., S. 142

Hufschmidt A.(2009): *Neurologie comp.*, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2009

Jörg J. (2001): *Neurologische Therapie*, 3. Auflage, Springer, Berlin, 2001

Matsuda R., Nikaido Y., Yamada T., Mishima H., Tamaki R. (2005): High-dose radiation-induced meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia, in: *No Shinkei Geka*, Mar, 33(3), 2005: S.277-80

Maiuri F., Iaconetta G., de Divitiis O., Cirillo S., Di Salle F., De Caro ML. (1999): Intracranial meningiomas: correlations between MR imaging and histology, in: *European Journal of Radiology*, Jul, 31(1), 1999: S.69-75

McHorney C.A., Ware J.E., Jr., Raczek A.E. (1993): The MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF36): 2. Psychometric and clinical tests of validity measuring physical and mental health constructs, in: *Medical Care* 31, 1993: S.247-263.

Miao Y., Lu X., Y. Qiu, Jiang J., Y. Lin (2010): Eine multivariate Analyse von Prognosefaktoren für gesundheitsbezogene Qualität des Lebens bei Patienten mit operativ verwaltet Meningeom, in: *Journal of clinical neuroscience* Apr; 17 (4) 2010: S.446-9.

Mohsenipour I., Deusch E., Gabl M., Hofer M., Twerdy K. (2001): Quality of life in patients after meningioma resection, in: *Acta Neurochirurgica*, 143(6), 2001: S.547-53

Pines A. (2011): Hormone therapy and brain tumors, in: *Climacteric*, Apr, 14(2), 2011: S.215-216

Radner H., Blümcke I., Reifenberger G., Wiestler O.D. (2002): The new WHO classification of tumors of the nervous system 2000. Pathology and genetics, in *Pathologie*, Jul, 23(4), 2002: S.260-83.

Rockhill J., Mrugala M., Chamberlain M.C. (2007): Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment, in: *Neurosurgery Focus*, 23(4), 2007: E1

Schirmer M. (2005): *Neurochirurgie*, 10. Auflage, Urban&Fischer, Berlin, 2005

Schumacher J., Klaiberg A., Brähler E. (2003): *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*, 1. Auflage, Göttingen, Hogrefe, 2003

Steiger H.J., Reulen H.J. (2006): *Manual Neurochirurgie*, 2. Auflage, ecomed Medizin, Landsberg, 2006

Westphal M., Schlegel U., Weller M. (2009): *Neuroonkologische Therapie*, 1. Auflage, Kohlhammer, Stuttgart, 2009

Schlegel U., Weller M., Westphal M. (2003): *Neuroonkologie*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2003

Stein M.E., Drumea K., Guilbord J.N., Ben-Itzhak O., Kuten A. (1995): Late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia, in: *British journal of radiology*, Oct, 68(814), 1995: S.1123-5

Strojan P., Popović M., Jereb B. (2000): Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature, in: *International Journal of radiation oncology, biology, physics*, Aug 1, 48(1), 2000: S.65-73

Viswanathan A., Demonte F. (2012): Tumors of the meninges, in: Handbook of Clinical Neurology, 105, 2012: S.641-56.

Vogl T. J., Reith W., Rummeny E. J. (2010): Diagnostische und interventionelle Radiologie, 1. Auflage, Springer, Berlin, 2010

Wahab M., Al-Azzawi F. (2003): Meningioma and hormonal influences, in: Climacteric Dec, 6(4), 2003: S.285-92

Wannenmacher M., Debus J., Wenz F. (2006): Strahlentherapie, 1. Auflage, Springer, Berlin, 2006

Ware J.E. Jr., Kosinski M., Keller S.D. (1994): SF 36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual, Health Assessment Lab, New England Medical Center, 1994

Weissleder R., Rieumont M.J., Wittenberg J. (2002): Kompendium der bildgebenden Diagnostik, 1. Auflage, Springer, Wien, 2002

Wigertz A., Lönn S., Mathiesen T., Ahlbom A., Hall P., Feychting M. (2006): Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones, in: American Journal of Epidemiology, Oct 1, 164(7), 2006: S.629-36

Wilson T.J., Heth J.A. (2012): Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer, in: Journal of clinical neuroscience, Mar, 19(3), 2012: S.468-9

Yoo-Jin K., Kim Y., Bochem N., Ketter R., Henn W., Feiden W. (2008): Meningiomas: multiparametric approach for risk stratification and grading, in: Pathologe, Nov, 29(6), 2008: S.428-33.

Zee C.S., Chin T., Segall H.D., Destian S., Ahmadi J. (1992): Magnetic resonance imaging of meningiomas, in: Seminars in ultrasound, CT and MR, Jun, 13(3), 1992: S.154-69.

10. Anhang

SF-36-Fragebogen

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- (1) Ausgezeichnet
- (2) Sehr gut
- (3) Gut
- (4) Weniger gut
- (5) Schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- (1) Derzeit viel besser
- (2) Derzeit etwas besser
- (3) Etwa wie vor einem Jahr
- (4) Derzeit etwas schlechter
- (5) Derzeit viel schlechter

3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

		Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a	Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b	Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d	Mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e	Einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f	Sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g	Mehr als 1 km zu Fuß gehen	1	2	3
h	Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i	Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j	Sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

		Ja	Nein
a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

		Ja	Nein
a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

- (1) Überhaupt nicht
- (2) Etwas
- (3) Mäßig
- (4) Ziemlich
- (5) Sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen vier Wochen?

- (1) Keine Schmerzen
- (2) Sehr leicht
- (3) Leicht
- (4) Mäßig
- (5) Stark
- (6) Sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

- (1) Überhaupt nicht
- (2) Ein bißchen
- (3) Mäßig
- (4) Ziemlich
- (5) Sehr

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- (1) Immer
- (2) Meistens
- (3) Manchmal
- (4) Selten
- (5) Nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

		Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

27.10.2014, Hoang Lam Nguyen