

**Bifrontaler Operationszugang zu onkologischen Läsionen der vorderen Schädelbasis
– neurochirurgische Aspekte und Langzeitergebnisse**

Julia Sylvia Bermeitinger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt
2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 02.02.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Bedeutung von Tumoren des Zentralen Nervensystems.....	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.3 Klassifikation von Hirntumoren	2
1.4 Anatomie der vorderen Schädelbasis.....	3
1.5 Tumoren der vorderen Schädelbasis	5
1.6 Therapie von Schädelbasistumoren	7
1.6.1 Strahlentherapie	7
1.6.2 Chemotherapie	8
1.6.3 Operative Therapie	9
1.7 Bifrontale Kraniotomie	10
1.7.1 Operative Technik.....	11
2. Zielsetzung.....	14
3. Material und Methoden	15
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs	15
3.2 Erhebung der Patientendaten.....	16
3.2.1 Patientenbezogene Daten	16
3.2.2 Tumorbezogene Daten	17
3.2.3 Therapiebezogene Daten.....	18
3.2.4 Verlaufsbezogene Daten	20
3.3 Entwicklung eines Fragebogens	21
3.3.1 Auswahl der Dimensionen.....	22

3.3.2 Auswahl der Items	23
3.3.3 Durchführung der telefonischen Befragung	24
3.4 Auswertung der Daten	24
3.4.1 Auswertung des Fragebogens	24
3.4.2 Statistische Auswertung.....	24
4. Ergebnisse	26
4.1 Patientenkollektiv	26
4.2 Tumorcharakteristika	26
4.2.1 Erstdiagnose vs. Rezidiv.....	27
4.2.2 Tumolvolumen und Schädelbasis-Infiltration	27
4.3 Klinischer Status zum Aufnahmezeitpunkt	29
4.3.1 Präoperative Hirnnerven-Defizite.....	29
4.3.2 Andere präoperative Symptome	30
4.4 Therapie.....	31
4.4.1 Resektionsstatus.....	32
4.4.2 Rekonstruktion.....	35
4.4.3 Komplikationen	35
4.4.4 Adjuvante Therapie.....	38
4.5 Klinischer Status postoperativ.....	39
4.5.1 Hirnnerven-Defizite zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups	40
4.5.2 Andere Symptome zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups.....	41
4.5.3 Barthel-Index und erweiterter Barthel-Index postoperativ	42
4.6 Postoperative Rezidive und Progresse	45
4.7 Auswertung des Fragebogens	48
4.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	49
4.7.2 Funktioneller Gesundheitszustand.....	50
4.7.3 Weitere Aspekte des Fragebogens	51

5. Diskussion.....	53
5.1 Patientenkollektiv	53
5.2 Tumorcharakteristika	54
5.2.2 Tumorvolumen und Schädelbasis-Infiltration	54
5.3 Klinischer Status zum Aufnahmezeitpunkt	56
5.4 Therapie.....	57
5.4.1 Komplikationen	59
5.5 Klinischer Status postoperativ.....	62
5.6 Postoperative Rezidive und Progressse	64
5.7 Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Langzeitverlauf.....	66
5.7.1 Psychisches Wohlbefinden	66
5.7.2 Alltagstauglichkeit	67
5.7.3 Kosmetisches Ergebnis	67
5.7.4 Funktioneller Gesundheitszustand	67
5.8 Limitationen	68
5.9 Ausblick	69
6. Zusammenfassung	72
Literaturverzeichnis	74
Anhang.....	83
Publikation	83
Fragebogen	83
Danksagung.....	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Bestimmung des WHO-Grades anhand des Beispiels IDH-mutierter Astrozytome (Louis et al. 2021; Riede 2004, S. 1092–1093)	3
Tabelle 2: Benigne und maligne onkologische Läsionen der vorderen Schädelbasis bei Erwachsenen (Ahlhelm et al. 2005; Shah et al. 2002)	7
Tabelle 3: Index zur Beurteilung der Lebensqualität nach Karnofsky (Karnofsky David A., Burchenal J. H. 1949)	16
Tabelle 4: Simpson Klassifikation des Resektionsstatus von Meningeomen (SIMPSON 1957)	18
Tabelle 5: R-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) (Wittekind et al. 2009)	19
Tabelle 6: Clavien Dindo Klassifikation (Clavien et al. 2009)	20
Tabelle 7: Demographische Daten des Patientenkollektivs (n = 41)	26
Tabelle 8: Häufigkeiten der Tumorentitäten und WHO-Grade des Patientenkollektivs (n = 41)	27
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der infiltrierten Strukturen der vorderen knöchernen Schädelbasis bezogen auf die Patientenzahl (n = 41)	28
Tabelle 10: Mittelwerte (MW) der präoperativen Karnofsky-Indices (KPS) nach Altersgruppen	29
Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der präoperativen Hirnnerven-Defizite nach Altersgruppen	30
Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten weiterer präoperativer Symptome nach Altersgruppen	31
Tabelle 13: Resektionsstatus aufgeteilt nach Resektions-Klassifikationen und Tumorentitäten n = 41	33
Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der eingesetzten Rekonstruktionsmaterialien für Dura und Knochen (n = 41)	35
Tabelle 15: Schweregrade der Komplikationen nach der Clavien Dindo Klassifikation	38

Tabelle 16: Überblick über die Häufigkeiten der postoperativen Symptome bezogen auf die Patientenzahl zu den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten _____	39
Tabelle 17: Mittelwert (MW) des Karnofsky-Index (KPS) zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nach Altersgruppen _____	40
Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeiten der Hirnnerven-Defizite nach Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups _____	41
Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeiten weiterer Symptome nach Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups _____	41
Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeiten von Rezidiven/Progressen bei Patienten mit adjuvanten Therapien (n = 20) _____	47
Tabelle 21: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des psychischen Wohlbefindens _____	49
Tabelle 22: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema der Alltags-tauglichkeit und der körperlichen Belastbarkeit _____	49
Tabelle 23: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des kosmetischen Operationsergebnisses _____	50
Tabelle 24: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema der aktuellen Symptome/ des funktionellen Gesundheitszustands _____	51
Tabelle 25: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des aktuellen Gesundheitszustands _____	52
Tabelle 26: Vergleich der demographischen Daten von Patienten mit Tumoren der vorderen Schädelbasis und operativer Tumorresektion, BFC = bifrontale Kraniotomie _____	53
Tabelle 27: Vergleich der Tumordurchmesser verschiedener Studien mit Patienten mit Schädelbasistumoren _____	55
Tabelle 28: Vergleich der prozentualen Häufigkeiten präoperativ aufgetretener Symptome unterschiedlicher Studien bezogen auf die jeweilige Patientenzahl n, KPS = Karnofsky Performance Scale _____	56
Tabelle 29: Vergleich der erzielten Resektionsergebnisse verschiedener Studien mit Meningeom-Patienten anhand der Simpson Grade _____	58

Tabelle 30: Intra- und postoperative Komplikationen und surgery related deaths bei mittels bifrontaler Kraniotomie operierten Patienten verschiedener Studien	59
Tabelle 31: Chirurgische Interventionen verschiedener Studien aufgrund postoperativ aufgetretener Komplikationen	61
Tabelle 32: Gegenüberstellung der präoperativen und postoperativen Symptome der Patienten dieser Arbeit	62
Tabelle 33: Vergleich der prä- und postoperativen Karnofsky-Indices mittels bifrontaler Kraniotomie operierter Patienten verschiedener Studien, KPS = karnofsky performance scale	63
Tabelle 34: Vergleich der Follow-Up-Dauer verschiedener Studien in Monaten	64
Tabelle 35: Rezidivraten bei mittels BFC operierten Meningeompatienten verschiedener Vergleichsstudien	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Innere Schädelbasis (Basis cranii interna), Axialschnitt	4
Abbildung 2: Schädelbasis und Schädelgruben, Mediansagittalschnitt	5
Abbildung 3: Operative Zugänge zur vorderen Schädelbasis	10
Abbildung 4: Illustration eines klassischen bifrontalen Operationszugangs.	13
Abbildung 5: Illustration der Tumervolumenvermessung mit dem Programm Origin Server 3.1 der Firma Brainlab (Origin Server 2018)	18
Abbildung 6: Boxplot-Diagramm der Tumervolumina präoperativ in cm ³	28
Abbildung 7: Operationszeit in Abhängigkeit vom präoperativen Tumervolumen	32
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen präoperativem Tumervolumen und Resektionsstatus	34
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der postoperativ aufgetretenen Komplikationen bezogen auf die Patientenzahl (n = 41)	36
Abbildung 10: Graphische Darstellung des präoperativen Tumervolumens bei Patienten mit postoperativen Komplikationen (1) und Patienten ohne postoperative Komplikationen (0)	37
Abbildung 11: Boxplot-Diagramm des postoperativen Barthel-Index und des postoperativen erweiterten Barthel-Index	42
Abbildung 12: Barthel-Index und erweiterter Barthel-Index bei Patienten ohne postoperative Komplikationen (0) und Patienten mit postoperativen Komplikationen (1)	44
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben der Patienten des Kollektivs (n = 39)	46
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit und Patienten ohne adjuvante Therapie	48

Abkürzungsverzeichnis

BFC.....	bifrontal Craniotomy
CD.....	Clavien Dindo Klassifikation
CDKN.....	cyclin-dependent kinase inhibitor
cer.	cerebral
CNS5	Classification of the Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
CTx	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GTR	gross tumor resection
IDH.....	Isocitratdehydrogenase
KPS.....	Karnofsky performance scale
LD.....	Lumbaldrainage
MRT	Magnetresonanztomografie
NNH	Nasennebenhöhlen
PTR.....	partial tumor resection
RCTx	Radiochemotherapie
RTx	Radiotherapie
STR.....	subtotal tumor resection
UICC.....	Union for International Cancer Control
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
vs.....	versus
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation
WHST	Wundheilungsstörung
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Bedeutung von Tumoren des Zentralen Nervensystems

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich fast 500.000 Menschen neu an Krebs (Robert-Koch-Institut 2019). Die Anzahl der Krebs-Sterbefälle im Jahr 2016 betrug etwa 230.000 (Robert-Koch-Institut 2019). Krebserkrankungen stellen somit die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020). Betrachtet man den prozentualen Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016, erscheint der Anteil von bösartigen Neubildungen des zentralen Nervensystems mit 1,5% (Robert-Koch-Institut 2019) bei Frauen und Männern gering. Die medizinische Relevanz ergibt sich indes vor allem aus den niedrigen Überlebenschancen dieser Tumorerkrankungen. Dies zeigt sich insbesondere durch den Vergleich der relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten unterschiedlicher Krebslokalisationen. Daraus geht hervor, dass bösartige Neubildungen des zentralen Nervensystems mit jeweils circa 20% die siebtniedrigsten Überlebensraten aufweisen (Robert-Koch-Institut 2019). Dies verdeutlicht die Schwere der Erkrankung und die große Bedeutung, die einer optimalen Therapie der Krebserkrankung zukommt. Grundsätzlich können Neoplasien des zentralen Nervensystems in jedem Lebensalter auftreten. Die Erkrankungsrate nimmt jedoch mit dem Alter zu (Robert-Koch-Institut 2019). Bei Erwachsenen treten aus histologischer Sicht am häufigsten Gliome, Tumoren der ZNS-Stützzellen, auf (Robert-Koch-Institut 2019; Riede 2004, S. 1090). Davon sind etwa drei Viertel hochgradig maligne (WHO-Grad 4) (Robert-Koch-Institut 2019). Mit etwa 25% aller ZNS-Tumoren stellen Meningeome, Tumoren der Hirnhäute, die zweithäufigsten intrakraniellen Neubildungen dar, gefolgt von Karzinommetastasen (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1274; Riede 2004, 1102).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Bei vielen Krebserkrankungen des Menschen können bestimmte Faktoren, wie zum Beispiel Lebens- und Ernährungsgewohnheiten oder Umwelteinflüsse, mit der Entstehung der Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Die Ursachen für die Entstehung von primären Tumoren des Nervensystems sind jedoch trotz intensiver Forschungsarbeit noch weitgehend unentdeckt (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1269).

Schädelbestrahlungen gelten jedoch als gesicherter ätiologischer Risikofaktor für das Auftreten von Zweitmalignomen (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1269). Ein geringer Teil der ZNS-Malignome kann mit hereditären Syndromen in Verbindung gebracht werden. Zu den häufigsten Syndromen mit einer genetischen Disposition für Tumoren des zentralen Nervensystems zählen die tuberöse Sklerose, die Neurofibromatose I und II sowie das Li-Fraumeni-Syndrom (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1268–1269). Aufgrund der Heterogenität der nicht-hirneigenen Läsionen kann keine verallgemeinernde Aussage zu deren Ätiologie und Risikofaktoren getroffen werden. In diesen Fällen gilt es die zugrundeliegende Ursprungsläsion näher zu betrachten.

1.3 Klassifikation von Hirntumoren

Seit Jahrzehnten bemühen sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die „Internationale Union gegen Krebs“ (UICC) um eine einheitliche Nomenklatur für Tumoren (Riede 2004, S. 372). Die 1979 erstmals veröffentlichte „WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems“ stellt ein histomorphologisches Typisierungsschema speziell für das Nervensystem dar (Banan und Hartmann 2017). Nach der aktuellen Version aus dem Jahr 2021 (WHO CNS5) werden Tumoren unter Berücksichtigung histologischer, immunhistochemischer und vermehrt auch molekulargenetischer Biomarker nach ihrer geweblichen Herkunft eingeteilt (Louis et al. 2021; Schulz-Schaeffer 2017). Darüber hinaus findet das WHO-Graduierungssystem Anwendung, welches Tumoren anhand histologischer, klinisch-biologischer und molekularer Eigenschaften in die Malignitätsstufen WHO-Grad 1 (benigne) bis 4 (hochmaligne) einteilt (Louis et al. 2021). Die Graduierung von Tumoren des zentralen Nervensystems fand bisher Entitäten übergreifend statt (Louis et al. 2021). Eine diesbezüglich wesentliche Neuerung der WHO CNS5 stellt die Tumorgraduierung innerhalb der Entitäten und in arabischer Nummerierung dar (s. Tab. 1). Ziel dieser Neuerung ist es, biologische Gemeinsamkeiten der unterschiedlichen Tumor-Subtypen innerhalb einer Entität hervorzuheben und somit eine flexiblere Verwendung der WHO-Grade zu ermöglichen. Weiterhin bewirken die Neuerungen der Klassifikation eine Angleichung der Graduierung von Tumoren des ZNS an die Graduierung nicht-ZNS-spezifischer Tumoren. (Louis et al. 2021). Der WHO-Grad eines Tumors spielt bei der

1. Einleitung

Auswahl der postoperativen Therapie und für die klinische Prognose nach wie vor eine große Rolle (Riede 2004, S. 1092; Louis et al. 2021).

Tabelle 1: Kriterien zur Bestimmung des WHO-Grades anhand des Beispiels IDH-mutierter Astrozytome (Louis et al. 2021; Riede 2004, S. 1092–1093)

WHO-Grad	Kriterien nach WHO CNS5 Astrozytom, IDH-mutiert
1	-
2	diffus-infiltratives Wachstum IDH1- oder IDH2-Mutation, gut differenziert fehlende/ geringe mitotische Aktivität keine mikrovaskuläre Proliferation/ Nekrose/ CDKN2A/B homozygote Deletion
3	diffus-infiltratives Wachstum IDH1- oder IDH2-Mutation mit anaplastischen Anteilen signifikante mitotische Aktivität keine mikrovaskuläre Proliferation/ Nekrose/ CDKN2A/B homozygote Deletion
4	diffus-infiltratives Wachstum IDH1- oder IDH2-Mutation Nachweis von mikrovaskulärer Proliferation/ Nekrose/ CDKN2A/B homozygoter Deletion/ Kombination aus diesen Faktoren

Das seit 2016 in der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren angewandte Konzept der geschichteten Diagnose („layered diagnosis“) findet in erweitertem Ausmaß in der WHO CNS5 Anwendung. Es dient der Integration von molekularpathologischen Eigenschaften in den Prozess der Diagnosestellung. Die letztendliche integrierte Diagnose („integrated diagnosis“, Layer 1) ergibt sich aus den Informationen über die histologische Diagnose (Layer 2), den WHO-Grad (Layer 3) und die molekularen Eigenschaften (Layer 4). (Banan und Hartmann 2017; Louis et al. 2021)

1.4 Anatomie der vorderen Schädelbasis

Als Schädelbasis bezeichnet man den knöchernen unteren Teil des Hirnschädels (Neurocranium). Man unterscheidet zwischen einer inneren Schädelbasis (Basis cranii interna) auf der dem Gehirn zugewandten Seite und einer äußeren Schädelbasis (Basis

cranii externa) auf der dem Gehirn abgewandten Seite. Die innere Schädelbasis gliedert sich anhand der drei Schädelgruben Fossa cranii anterior, Fossa cranii media und Fossa cranii posterior in drei Abschnitte. Das Stirnbein (Os frontale), das Siebbein (Os ethmoidale) und das Keilbein (Os sphenoidale) bilden die vordere Schädelgrube und somit die vordere innere Schädelbasis. Die Alae minores des Os sphenoidale stellen die anatomische Grenze zwischen der vorderen und mittleren Schädelgrube dar (s. Abb. 1).

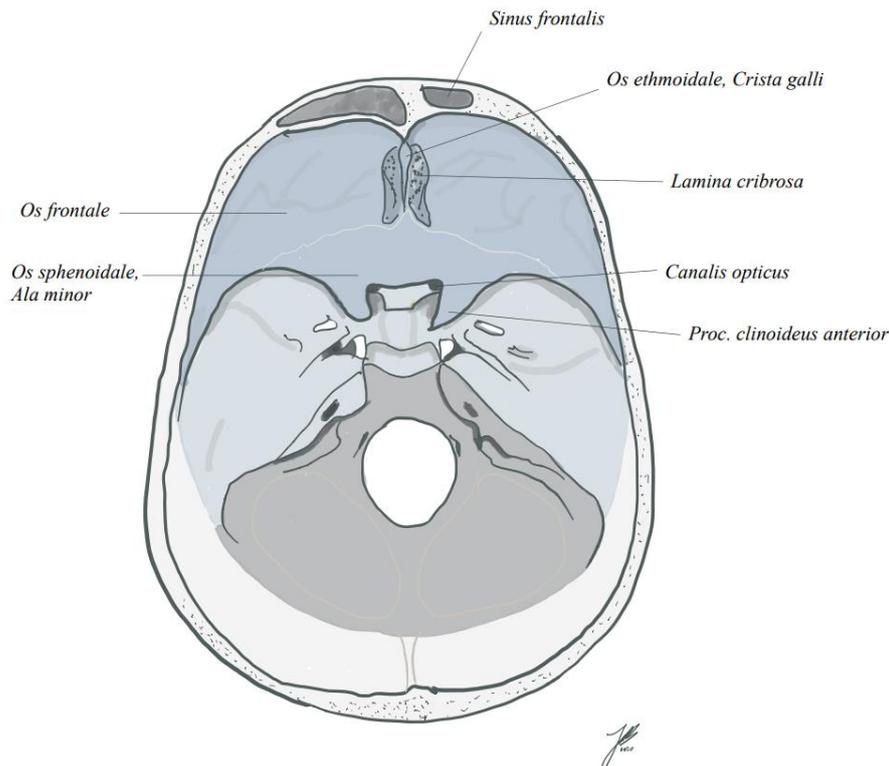


Abbildung 1: Innere Schädelbasis (Basis cranii interna), Axialschnitt

An die vordere Schädelbasis grenzen sowohl die Stirnhöhle (Sinus frontalis) als auch die Siebbeinzellen (Sinus ethmoidalis) und die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis). Darüber hinaus bildet die vordere Schädelbasis das Orbitadach und den hinteren Teil des knöchernen Nasendaches. Hierdurch wird die enge anatomische Lagebeziehung zwischen vorderer Schädelbasis, Nasennebenhöhlen und der Nasenhöhle deutlich (s. Abb. 2). Im Bereich der Schädelbasis gibt es zahlreiche Öffnungen und Kanäle durch die neurovaskuläre Strukturen aus dem Schädel hinaus- oder in den Schädel hineintreten. Einige davon befinden sich in der vorderen Schädelgrube. Durch die Lamina cribrosa des Siebbeins treten die Fila olfactoria in den Schädel ein, vereinigen sich zum Riechnerv (Nervus olfactorius) und ziehen zum Bulbus olfactorius, der unterhalb des Frontallappens

auf der vorderen Schädelbasis in Richtung Hirnstamm verläuft und in den Tractus olfactorius übergeht. Neben dem Riechnerv verlaufen ebenfalls zwei Gefäß-Nerven-Bündel durch das Siebbein. Dabei handelt es sich um Nervus, Arteria und Vena ethmoidalis anterior sowie um Nervus, Arteria und Vena ethmoidalis posterior, die durch die gleichnamigen Foramina ziehen. Weiterhin tritt der Sehnerv (Nervus opticus) unmittelbar unterhalb der Keilbeinflügel in den Optikuskanal ein. Die Kenntnis der anatomischen Lage und der Verläufe der Strukturen im Bereich der vorderen Schädelbasis ist Voraussetzung für die Planung und komplikationslose Durchführung von operativen Eingriffen in diesem Gebiet. (Schünke et al. 2018, S. 12–13)

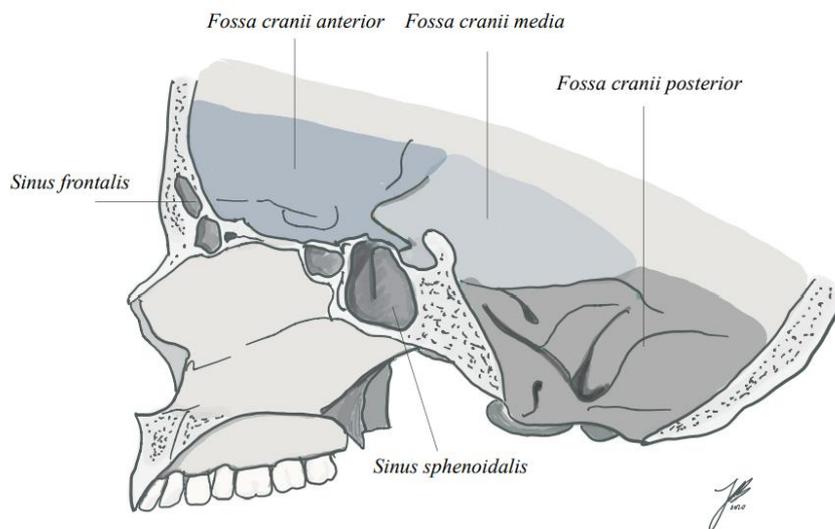


Abbildung 2: Schädelbasis und Schädelgruben, Mediansagittalschnitt

1.5 Tumoren der vorderen Schädelbasis

Der Begriff „Tumor“ bezeichnet im weiteren Sinne die Schwellung eines Gewebes wobei deren Ursache unerheblich ist (Wagener und Müller 2010, S. 1). Dennoch wird der Begriff „Tumor“ im medizinischen Alltag meist in Zusammenhang mit onkologischen Pathologien verwendet und in diesem Kontext als eine „abnorme Gewebsmasse, die auf eine autonome, progressive und überschießende Proliferation körpereigener Zellen zurückgeht [...]“ verstanden (Riede 2004, S. 338). Generell voneinander zu unterscheiden sind primäre Tumoren des zentralen Nervensystems, sekundäre Tumoren

(Metastasen) und per continuitatem eingewachsene Tumoren aus Nachbarregionen (König und Spetzger 2018). Primäre intrakranielle Neoplasien können neuroepithelialen oder meningealen Ursprungs sein. Neuroepitheliale Tumoren umfassen Gliome, neuronale Tumoren, glioneuronale Mischtumoren, Pinealistumoren und embryonale ZNS-Tumoren (Riede 2004, S. 1092–1093). Zu den meningealen Pathologien zählen meningotheleale Tumoren (Meningeome), mesenchymale, nicht-meningotheleale Tumoren sowie primäre melanozytäre Tumoren (Riede 2004, S. 1102). Zu den häufigsten primären intrakraniellen Neoplasien zählen Meningeome, wovon rund ein Drittel an der Schädelbasis lokalisiert sind (König und Spetzger 2018, S. 103). Meningeome treten an der vorderen Schädelbasis vermehrt im Bereich der Mittellinie als Olfaktoriusmeningeome, Meningeome des Planum sphenoidale oder des Tuberculum sellae auf. Dabei machen Olfaktoriusmeningeome 8-13% und Meningeome an Tuberculum sellae/ Planum sphenoidale 5-10% der intrakraniellen Meningeome aus (Komotar et al. 2012; Nakamura et al. 2008). Meningeome sind zumeist gutartige Tumoren (WHO-Grad 1) aus neoplastischen Arachnoidalzellen (Riede 2004, S. 1102). Sie können durch langsames, verdrängendes Wachstum zu einer Kompromittierung von Nachbarstrukturen führen. Neben benignen Läsionen kommen auch maligne Läsionen an der vorderen Schädelbasis vor. Zu den häufigsten malignen hirneigenen Tumoren des Erwachsenen zählen astrozytäre Gliome, die vom Stützgewebe der Nervenzellen ausgehen (Robert-Koch-Institut 2019; Riede 2004, S. 1093). Der Ursprung von malignen Läsionen, die per continuitatem in die vordere Schädelbasis einwachsen, ist aufgrund der anatomischen Nähe oft in der Nasenhöhle, der Orbita oder den Nasennebenhöhlen zu finden. Zu diesen Tumoren gehören vor allem Plattenepithelkarzinome des Nasopharynx, Adenokarzinome und seltener auch Ästhesioneuroblastome, Plasmozytome sowie Melanome (Borges 2008; Ahlhelm et al. 2005). Metastasen machen weniger als 7% aller Gewebsvermehrungen an der vorderen Schädelbasis aus (Zacharia et al. 2015). Als Primärtumoren, die zu Metastasierungen im Bereich der Schädelbasis führen können, sind Prostatakarzinome, Nierenzellkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Mammakarzinome zu nennen (König und Spetzger 2018, S. 266; Zacharia et al. 2015).

Tabelle 2: Benigne und maligne onkologische Läsionen der vorderen Schädelbasis bei Erwachsenen (Ahlhelm et al. 2005; Shah et al. 2002)

Läsionen der Schädelbasis bei Erwachsenen: Vordere Schädelgrube	
<i>Benigne Tumoren und tumorähnliche Läsionen:</i> Polypen Invertiertes Papillom Langerhans-Zell-Histiozytose Angiofibrom Meningeom	<i>Maligne Tumoren:</i> Sinunasale Karzinome (Plattenepithelkarzinom, adenoidzystische Karzinome) Ästhesioneuroblastom Lymphom Plasmozytom Melanom Malignes fibröses Histiozytom Sarkom Karzinommetastasen

1.6 Therapie von Schädelbasistumoren

Die drei Hauptsäulen der Behandlung von Hirntumoren stellen die neurochirurgisch-operative Therapie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie dar (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277). Dabei finden die Therapieformen heutzutage nicht nur getrennt voneinander Anwendung, sondern viel mehr im Sinne eines gemeinschaftlich-interdisziplinären und individualisierten Therapiekonzeptes (König und Spetzger 2018, S. 30). Da der Fokus dieser Arbeit auf der neurochirurgischen Therapie liegt, wird im Folgenden besonders auf neurochirurgische Therapiemöglichkeiten eingegangen.

1.6.1 Strahlentherapie

Bei Bestrahlungsbehandlungen von intrakraniellen Läsionen kann zwischen einer primären Radiotherapie, einer neoadjuvanten und einer adjuvanten Bestrahlung unterschieden werden (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1276). Unter einer neoadjuvanten Therapie versteht man eine Therapie, die vor der eigentlichen Haupttherapie (Operation) durchgeführt wird. Dementsprechend schließt sich eine adjuvante Therapie der Haupttherapie im Verlauf an (König und Spetzger 2018, S. 33). Die primäre Radiotherapie findet meist bei Gehirntumoren der WHO-Grade 3 und 4 Anwendung (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277). Dabei handelt es sich oft um

stereotaktische Bestrahlungen, worunter eine „perkutane Behandlung kleiner Zielvolumina mit sehr steilem Dosisgradienten zur Umgebung“ (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277) verstanden wird. Eine stereotaktische Bestrahlung, auch Radiochirurgie genannt, kann mit Geräten wie dem Gamma Knife und dem robotergestützten CyberKnife durchgeführt werden. Diese Radiochirurgiesysteme ermöglichen eine einzeitige räumlich präzise Bestrahlung mit hohen Strahlungsdosen und steilem Dosisabfall zur Umgebung (König und Spetzger 2018, S. 43–46). Im Vergleich zur konventionellen fraktionierten Bestrahlung können durch die hohen Dosen der Radiochirurgie letale DNA-Schädigungen erreicht und ein Zelluntergang induziert werden (König und Spetzger 2018, S. 44). Möglich ist auch eine Kombination aus Operation und Radiochirurgie (König und Spetzger 2018, S. 33). An der Schädelbasis und bei primären Hirntumoren wird meist die adjuvante Bestrahlung, auch lokal erweiterte Bestrahlung genannt, eingesetzt (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277). Eine solche Bestrahlung ist auf die Tumorregion nach Resektion mit zusätzlichem Sicherheitssaum gerichtet. Bei multiplen Hirnmetastasen oder Lymphomen kann eine Ganzhirnbestrahlung therapeutisch eingesetzt werden (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277).

1.6.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie von intrakraniellen Tumoren hat im Vergleich zu den beiden zuvor genannten Therapieoptionen eine eher untergeordnete Bedeutung. Begründen lässt sich dies damit, dass im zentralen Nervensystem besondere anatomische und pathophysiologische Bedingungen herrschen, welche, zusammen mit der Vielfalt der Tumorentitäten, den Einsatz von Chemotherapeutika im klassischen Sinne erschweren. Häufig treten Hirntumoren durch einen erhöhten intrakraniellen Druck klinisch in Erscheinung. Da der Senkung des Hirndrucks oberste Priorität beigemessen wird, werden in Fällen mit erhöhtem Hirndruck andere Therapieoptionen, beispielsweise die operative Entlastung, der chemotherapeutischen Therapie vorgezogen. Zusätzlich kann die Chemotherapie selbst zu einer zeitweisen Schwellung des Gehirns führen, was bei der Therapieplanung und Indikationsstellung bedacht werden muss. Eine weitere Besonderheit des Gehirns stellt die Blut-Hirn-Schranke dar, die, zusätzlich zu den individuellen Durchblutungseigenschaften der einzelnen Tumortypen, ein Therapiehindernis darstellen kann. Eine Möglichkeit zur Umgehung der Blut-Hirn-

Schranke ist die regionale Anwendung von Chemotherapeutika im Sinne einer intrathekalen Applikation. (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277)

1.6.3 Operative Therapie

Das Ziel der Resektion intrakranieller onkologischer Läsionen ist die möglichst vollständige Entfernung des Tumors unter Schonung der umliegenden Strukturen und unter Vermeidung von zusätzlichen Funktionsverlusten (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1276; König und Spetzger 2018, S. 30). Hierbei hat letzteres heutzutage höchste Priorität. Die operative Resektion führt im besten Fall sogar zu einer Funktionsverbesserung. Entscheidend für den weiteren therapeutischen Verlauf und die Prognose, ist die operative Gewinnung von Material zur histopathologischen Sicherung der Diagnose (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1276). Außerdem ermöglicht die neurochirurgische Therapie die Behandlung von potenziell lebensbedrohlichen Zuständen, wie z.B. einem erhöhten intrakraniellen Druck. Welchen Stellenwert die neurochirurgische Therapie im Behandlungskonzept eines Hirntumors einnimmt hängt maßgeblich von dessen Biologie, Lokalisation, Ausdehnung und dem Gesundheitszustand sowie der Prognose des Patienten ab (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1276; Hendryk et al. 2004). Die Chirurgie an der Schädelbasis stellt aufgrund der komplexen Anatomie und der dort lokalisierten wichtigen Funktionszentren eine besondere Herausforderung dar. Grundsätzlich kann eine transkraniale, transfaziale oder kraniofaziale/subkraniale Resektion bei Tumoren, die die knöcherne Schädelbasis betreffen, in Betracht gezogen werden (Shah et al. 2002; Hendryk et al. 2004). Neben der bifrontalen Kraniotomie existieren weitere chirurgische Zugänge zu Läsionen der vorderen Schädelbasis. Unterschieden werden kann zwischen medianen Zugängen zur Mittellinienregion der Schädelbasis und lateralen Zugängen (Sekhar und Schramm 1987, S. 297). Etabliert haben sich die frontolaterale, supraorbitale, unilateral subfrontale, bifrontale und pterionale Kraniotomie sowie ein interhemisphärischer Zugang (Rangel-Castilla et al. 2016; Sekhar et al. 1992; Nakamura et al. 2006) (s. Abb. 3). Eine endoskopisch endonasale Resektion stellt ebenfalls eine primäre oder kombiniert-operative Therapiemöglichkeit dar (Almeida et al. 2015; Liu et al. 2018).

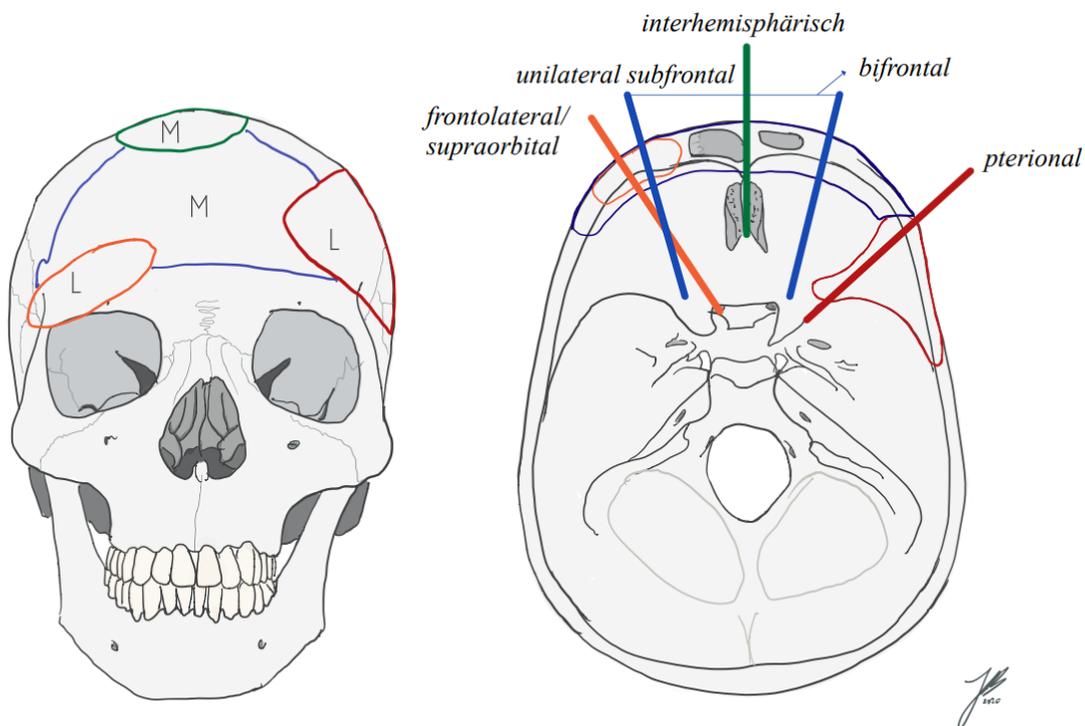


Abbildung 3: Operative Zugänge zur vorderen Schädelbasis (bifrontale Kraniotomie in blau); Operationswinkel, Aufteilung in mediane Zugänge (M) und laterale Zugänge (L)

1.7 Bifrontale Kraniotomie

Die bifrontale Kraniotomie dient als operativer Zugangsweg zu Pathologien der vorderen Schädelbasis (Quiñones-Hinojosa 2012, S. 419; Raabe 2019, S. 112). Insbesondere onkologische Läsionen, die die Mittellinie betreffen und sich aufgrund ihrer Eigenschaften, wie beispielsweise ihrer Größe oder Ausdehnung, nicht für einen unilateralen Zugangsweg oder eine minimalinvasive endoskopische Resektion eignen, können mittels der bifrontalen Kraniotomie chirurgisch therapiert werden (Raabe 2019; Ng et al. 2020). Weitere Anwendungsgebiete der bifrontalen Kraniotomie stellen unter anderem die Versorgung von Schädelbasisfrakturen, die zerebrale Dekompression nach Trauma sowie die Therapie vaskulärer Läsionen dar (Sekhar et al. 2018, S. 372; Chhabra et al. 2005). Besondere Vorteile der bifrontalen Kraniotomie sind die gute Darstellbarkeit der Läsion in mehreren Achsen unter Schonung der umliegenden Strukturen, die reduzierte Manipulation bzw. Retraktion der Frontallappen sowie die kosmetisch günstige Schnittführung außerhalb des Gesichtsbereichs (Quiñones-Hinojosa 2012; Ng et al. 2020; Galarza 2018). Erstmals thematisiert wurde ein ähnlicher, subfrontaler Zugang

zu Meningeomen der vorderen Schädelbasis von Horsley und Cushing zu Beginn des 20. Jahrhunderts (Cushing 1927; Horsley 1906). Im Jahre 1938 beschrieb Tönnies die erste bifrontale Kraniotomie (Tönnies 1938). Die klassische bifrontale Kraniotomie wie sie heute angewendet wird, erstreckt sich über die gesamte Breite der Stirn ohne Osteotomie des knöchernen Oberrandes der Orbita oder des Nasions (Raabe 2019; Xu et al. 2019) (s. Abb 3). Mit dem Ziel der Optimierung des operativen Ergebnisses unter Reduzierung der zugangsbedingten Komplikationen wurden in den letzten Jahrzehnten diverse Modifizierungen und Erweiterungen des bifrontalen Zuganges entwickelt. Dazu zählen unter anderem der „Small Extended Bifrontal Approach“ (Xu et al. 2019) sowie die „Tailored Extended Bifrontal Craniotomy“ (Safaei et al. 2018) und die „Low-Profile 1-Piece Bifrontal Craniotomy“ (Ozlen et al. 2010). Die Modifikationen beinhalten in unterschiedlichem Ausmaß Osteotomien des Nasions oder der Orbitawülste sowie unterschiedliche Entnahmetechniken des Knochendeckels. Als bekannte Komplikationen einer bifrontalen Kraniotomie werden in der Literatur Liquorlecks, aufsteigende Infektionen, die Schädigung der Riechnerven sowie das Auftreten eines Pneumocephalus genannt (Ng et al. 2020; Chi et al. 2006; Xu et al. 2019). Im Folgenden soll nun auf die operative Technik der klassischen bifrontalen Kraniotomie (s. Abb. 3) eingegangen werden.

1.7.1 Operative Technik

Die Lagerung des Patienten erfolgt in Rückenlage. Der Kopf wird in der Mayfield-Klemme eingespannt und um ca. 15° extendiert, um das Zurückfallen der Frontallappen durch die Schwerkraft zu verstärken. Durch diese Vorgehensweise können die zu resezierende Läsion erreicht und die Frontallappen vor unnötiger zusätzlicher Manipulation geschützt werden. Zu den relevanten anatomischen Landmarken des Operationsgebietes zählen Nasion, Glabella, Sinus frontalis, Sinus sagittalis superior, Tragus sowie das supraorbitale Gefäß-Nerven-Bündel und die Arteria temporalis superficialis. Vorbereitend für die Inzision werden die Haare des Patienten einige Zentimeter hinter der Haaransatzlinie gescheitelt und mittels eines Haar-Clippers gekürzt. Nach der aseptischen Waschung der Haut und der Injektion eines Lokalanästhetikums erfolgt die bikoronare Hautinzision (s. Abb. 4). Sie beginnt circa einen Zentimeter vor dem Tragus oberhalb des Arcus zygomaticus auf Höhe des Orbitadaches. Der Hautlappen

wird bis zu den Orbitawülsten von der Galea aponeurotica und der Faszie des Musculus temporalis abpräpariert und nach ventral umgeschlagen. Es erfolgt eine Fixierung des Hautlappens mittels Fisher-Haken sowie eine lokale Blutungskontrolle der Wundränder mittels hämostatischer Clips. Als gestielter Lappen können Galea aponeurotica und Periost ebenfalls abpräpariert, umgeschlagen und fixiert werden (s. Abb. 4). Sowohl Haut- als auch Galea-Periost-Lappen werden zum Schutz intraoperativ mit feuchter Gaze bedeckt. Die zuvor erwähnten anatomischen Landmarken dienen als Orientierungspunkte bei der Konfiguration der Kraniotomie. Unterstützend kann ein Neuronavigationssystem eingesetzt werden. In unserem Haus erfolgt die präoperative Planung mit Hilfe von präoperativer Schnittbildgebung (Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Um Informationen über die Blutversorgung des Tumors und intrakranielle Gefäßverläufe zu erhalten, kann zusätzlich eine computertomographisch gestützte Angiographie durchgeführt werden. Als Ansatzpunkt der Knochensäge im Schädel werden Bohrlöcher mit einem Hochgeschwindigkeitsbohrer mit scharfem Bohrkopf angelegt. Die Angaben in der Literatur zu Anzahl und Lage der Bohrlöcher variieren von einem einzelnen Bohrloch über dem Sinus sagittalis superior bis hin zur Anlage mehrerer auch lateral gelegener Bohrlöcher. Die Fräsung des Knochendeckel erfolgt mittels Kraniotom (s. Abb. 4). Nach der Dissektion der Dura mater von der Tabula interna kann der Knochendeckel entnommen werden. Die Dura mater wird nun in leicht gebogener Form transversal in der Mittellinie eröffnet und mit Haltefäden versehen, um sie vorsichtig retrahieren zu können. Die Eröffnung der Dura mater kann bis zu den knöchernen Rändern der Kraniotomie erfolgen. Eine ausreichende randständige Basis sollte belassen werden, um einen suffizienten Verschluss der Dura nach Tumorresektion zu gewährleisten. Mittels Elektrokoagulation nahe der Crista galli kann der Sinus sagittalis superior geteilt und die Falx cerebri eingeschnitten werden. Eine vorsichtige Mobilisation der Frontallappen nach lateral und posterior gibt den Blick auf die Mittellinie der vorderen Schädelbasis frei. Die Resektionstechnik des Tumors erfolgt in Abhängigkeit seiner Eigenschaften. Eine Vorgehensweise ist die mikrochirurgische Technik mit frühestmöglicher Devaskularisierung und anschließend schrittweiser Verkleinerung des Tumors. Die Art des intrakraniellen Vorgehens ist abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Die Resektion kann beispielsweise transbasal erfolgen. Nach abgeschlossener Resektion können zur Rekonstruktion der knöchernen Schädelbasis und der Dura mater biologische oder alloplastische Materialien verwendet werden. Verbreitet sind

beispielsweise autologe Fascia-Lata-Transplantate, Galea-Periost-Lappen oder Pferdeperikard zur Duraplastik sowie Knochen-Transplantate, Titanimplantate oder der eingangs entnommene Knochendeckel zur Knochenrekonstruktion (s. Abb. 4). Bei dem Verschluss des Kraniotomiefensters wird insbesondere im Bereich der Stirn darauf geachtet, dass sich eingebrachtes Material nicht übermäßig vom restlichen Knochniveau abhebt. Abschließend erfolgt der Verschluss der Haut.

(Raabe 2019, S. 25-38, S. 112-117; Quiñones-Hinojosa 2012, S. 417–423; Galarza 2018)

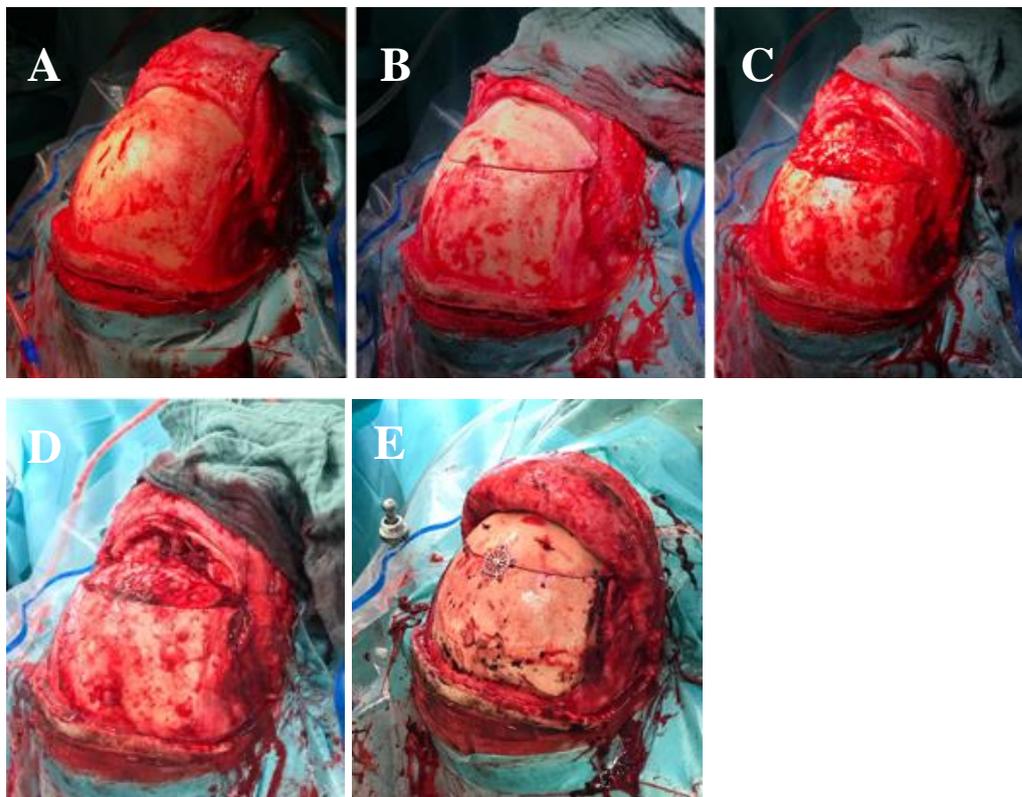


Abbildung 4: Illustration eines klassischen bifrontalen Operationszugangs. A Hautinzision und Präparation eines Galea-Periost-Lappens. B Bifrontale Kraniotomie. C, D Makroskopische Sicht nach Entfernung des Knochendeckels. E Re-Implantation des Knochendeckels

2. Zielsetzung

Die internationale Datenlage bezüglich einer Nachbeobachtung onkologischer Patienten mit Fokus auf die bifrontale Kraniotomie als Operationszugang, ist zum aktuellen Zeitpunkt spärlich. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen meiner Literaturrecherche wider. Die seit 1996 öffentlich zugängliche PubMed-Datenbank enthält mehr als 30 Millionen Zitationen und Zusammenfassungen biomedizinischer Literatur (National Center for Biotechnology Information o. J.). Zum Zeitpunkt meiner Literaturrecherche ergab die Suche nach den Begriffen „bifrontal“, „craniotomy“ und „neoplasms/ surgery“ in der Online-Datenbank PubMed 49 Treffer. In Kombination mit dem Suchbegriff „patient outcome“ konnten keine Treffer erzielt werden.

Das von mir analysierte Patientenkollektiv umfasst 41 Patienten. Da der Nachbeobachtungszeitraum eine Zeitspanne von bis zu 12,4 Jahren umfasst, eignet sich mein Patientenkollektiv, um Langzeitergebnisse und das therapiebezogene Patientenoutcome zu untersuchen. Ziel dieser Dissertation ist es, Faktoren zu identifizieren, die den intraoperativen und postoperativen Verlauf der Patienten beeinflussen. Diese Faktoren sollen Rückschlüsse darauf ermöglichen, für welche Patienten und welche Tumoren sich die bifrontale Kraniotomie als Zugang zur vorderen Schädelbasis eignet.

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand von klinikinternen neurochirurgischen Datenbanken, die sich speziell auf das Gebiet der Schädelbasischirurgie beziehen. Diese Datenbanken wurden von unterschiedlichen Forschungsgruppen der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar erstellt. Sie enthalten Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Hauses operativ behandelt wurden. Erfasst wurden sowohl personenbezogene als auch therapiebezogene Patientendaten. Für diese Abhandlung wurden drei neurochirurgische Datenbanken zur Auswahl des Patientenkollektivs herangezogen. In Datenbank 1 befanden sich zum Auswertungszeitpunkt 10.356 Patienten. Dabei handelt es sich um Patienten, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2019 aufgrund von Läsionen der Schädelbasis in neurochirurgischer Behandlung befanden. Datenbank 2 enthielt zum Auswertungszeitpunkt 1018 Patienten, die an intrakraniellen Meningeomen erkrankt waren und im Zeitraum von 2007 bis März 2020 neurochirurgisch therapiert wurden. Datenbank 3 umfasste zum Auswertungszeitpunkt 6828 Patienten. Diese Patienten wurden aufgrund von unterschiedlichen intrakraniellen Pathologien im Zeitraum von 2007 bis September 2020 operativ versorgt. Insgesamt wurden somit 18.202 Patienten auf die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft. Die Erfüllung aller folgenden Kriterien führte zum Einschluss der Patienten:

- 1) Vorliegen einer intrakraniellen onkologischen Läsion oder einer onkologischen Läsion mit intrakraniellen Anteilen. Berücksichtigt wurden sowohl Primärtumoren als auch Metastasen und Rezidive.
- 2) Tumoröse Infiltration der vorderen knöchernen Schädelbasis.
- 3) Resektion des Tumors mittels bifrontalem Operationszugang.

Galten laut Datenbank alle drei Kriterien als erfüllt, wurden diese anhand der digitalen Patientenakten im Programm SAP (SAP GUI for Windows 2018) erneut überprüft. Nach Ausschluss von Mehrfachnennungen konnten final 41 Patienten in das Kollektiv für diese Dissertation eingeschlossen werden.

3.2 Erhebung der Patientendaten

Die Datenerhebung, als Grundlage für die folgende Auswertung, basiert auf der Analyse der hausinternen SAP-basierten elektronischen Patientenakten (SAP GUI for Windows 2018) sowie der Analyse der analogen Patientenakten in Papierform. Für die retro- und prospektive Erhebung des klinischen Verlaufs bei Patienten mit Schädelbasiseingriffen und die retrospektive Auswertung der operativen Technik liegt eine Genehmigung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München vor (231/20 S-EB). Auf die Einholung einer schriftlichen informierten Einwilligung der Patienten konnte in Abstimmung mit der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München verzichtet werden.

3.2.1 Patientenbezogene Daten

Zu den erhobenen patientenbezogenen Daten gehören das Alter zum Operationszeitpunkt, das Geschlecht sowie die Information, ob der Patient/ die Patientin zum Zeitpunkt der Datenauswertung bereits verstorben war. Die Symptome, der Hirnnervenstatus und die Alltagstauglichkeit der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt wurden ebenfalls dokumentiert. Die Alltagstauglichkeit zum Aufnahmezeitpunkt wurde mithilfe des von David A. Karnofsky Ende der 1940er Jahre entwickelten „Karnofsky Performance Status Scale“ ermittelt (Karnofsky David A., Burchenal J. H. 1949). Der Karnofsky-Index (KPS) dient der Einschätzung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität und Selbstversorgung der Patienten und ist ein klinisch etabliertes Instrument zur Vorhersage des postoperativen Outcomes und der Morbidität (Schiavolin et al. 2018). Die Skala des Karnofsky-Index umfasst Werte von 0 bis 100 Prozent, wobei 100 Prozent einem Zustand ohne jegliche Einschränkungen entsprechen (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Index zur Beurteilung der Lebensqualität nach Karnofsky (Karnofsky David A., Burchenal J. H. 1949)

KPS (%)	Bedeutung
100	Normaler Gesundheitszustand; keine Zeichen einer Erkrankung
90	Normale Aktivität möglich; geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich; deutliche Symptome
70	Selbstversorgung möglich; normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich

3. Material und Methoden

60	Auf Hilfe angewiesen; Selbständigkeit in den meisten Bereichen
50	Häufige Inanspruchnahme von Hilfe und med. Versorgung
40	Behinderung; qualifizierte Hilfe notwendig
30	Schwere Behinderung; Hospitalisation notwendig
20	Intensiv medizinische Versorgung notwendig
10	Moribund; körperlicher Verfall unaufhaltsam
0	Tod

3.2.2 Tumorbezogene Daten

Innerhalb des Patientenkollektivs dieser Dissertation wurden 9 verschiedene Tumorentitäten diagnostiziert. Für jede Entität wurden die histopathologische Diagnose, der WHO-Grad, das präoperative Tumolvolumen sowie die durch den Tumor infiltrierten Strukturen der vorderen Schädelbasis erfasst. Die Analyse der präoperativen Schnittbildgebungen im Hinblick auf die Schädelbasis-Infiltration erfolgte mit dem Programm Sectra Workstation IDS7 (Sectra Workstation 2020). Das Programm Origin Server 3.1 der Firma Brainlab (Origin Server 2018) diente zur Vermessung der Tumorumfänge. Die manuelle Markierung der zweidimensionalen Größe des Tumors in drei verschiedenen Ebenen einer präoperativen MRT-Aufnahme stellt dabei die Grundlage dar, auf der das Programm Origin Server 3.1 (Origin Server 2018) das Tumolvolumen in Kubikzentimetern errechnet (s. Abb. 5). Zusätzlich wurde registriert, ob es sich bei der Läsion um die Erstdiagnose oder ein Rezidiv handelte. Im Falle eines Tumorrezidivs erfolgte die Dokumentation der Vorbehandlungen. Unterschieden wurde bei den Vorbehandlungen zwischen Radiotherapie, Chemotherapie, kombinierter Radiochemotherapie und operativer Resektion.

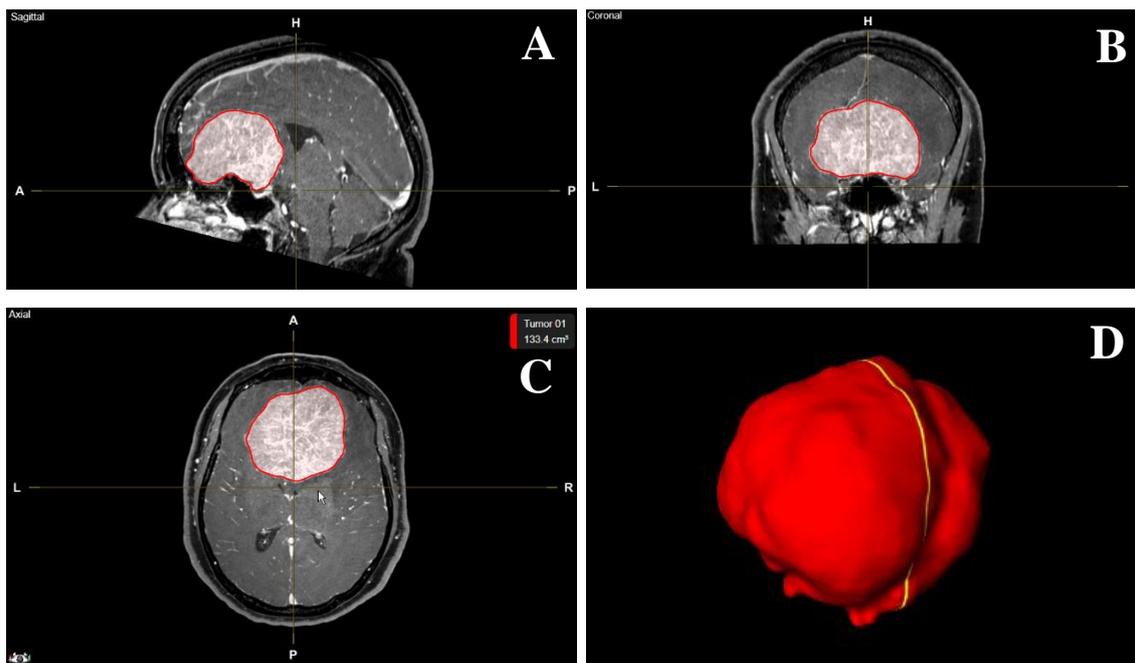


Abbildung 5: Illustration der Tumolvolumenvermessung mit dem Programm Origin Server 3.1 der Firma Brainlab (Origin Server 2018). A axiale Ebene, B sagittale Ebene, C coronare Ebene, D dreidimensionale Darstellung des Tumors

3.2.3 Therapiebezogene Daten

Als wichtige Aspekte, die die Resektion der onkologischen Läsionen betreffen, wurden die Operationsdauer, der Resektionsstatus und das verwendete Material zur Rekonstruktion der Dura und des Schädelknochens identifiziert. Bei der Ermittlung des Resektionsstatus wurden drei verschiedene Klassifikationen je nach zu Grunde liegender Tumorentität verwendet. Der Resektionsgrad bei Meningeomen wurde mit Hilfe der im Jahr 1957 von Simpson publizierten „Simpson Klassifikation“ ermittelt (SIMPSON 1957) (s. Tab. 4). Simpson stellte außerdem einen Zusammenhang zwischen dem Resektionsgrad und der Rezidivrate fest (SIMPSON 1957).

Tabelle 4: Simpson Klassifikation des Resektionsstatus von Meningeomen (SIMPSON 1957)

Simpson Grad	Bedeutung	Rezidivrate (%)
Grad I	Makroskopisch vollständige Resektion inklusive des Ansatzes an der Dura	9

3. Material und Methoden

Grad II	Makroskopisch vollständige Resektion inklusive der sichtbaren Ausläufer und Koagulation des Ansatzes an der Dura	19
Grad III	Makroskopisch vollständige Resektion des intraduralen Tumors ohne Koagulation des Ansatzes an der Dura	29
Grad IV	Unvollständige Resektion	44
Grad V	Dekompression des Tumors mit oder ohne Biopsie	-

Bei Patienten mit höhergradigen Gliomen, deren Prognose und Überlebenszeit maßgeblich von der Vollständigkeit der Resektion abhängt (Koc et al. 2008; Almenawer et al. 2015), wurde die etablierte Einteilung in „gross tumor resection“ (GTR), „subtotal tumor resection“ (STR) und „partial tumor resection“ (PTR) angewendet. Dabei entspricht die GTR einer vollständigen Resektion des Tumors, die STR einer Resektion des Tumors mit nicht resezierbaren Anteilen und die PTR einer Dekompression beziehungsweise erweiterten Biopsie des Tumors (Almenawer et al. 2015). Weiterhin wurde die Unterteilung in GTR, STR und PTR für Ästhesioneuroblastome gewählt. Der Resektionsstatus aller anderen Tumorentitäten wurde mittels der R-Klassifikation evaluiert. Die R-Klassifikation wurde 1987 als Bestandteil der TNM-Klassifikation veröffentlicht und bewertet die makroskopische und mikroskopische Freiheit der Resektionsränder von Tumorresten sowie den Verbleib von nicht-lokoregionären Tumorresten in Metastasen (Wittekind et al. 2009) (s. Tab. 5).

Tabelle 5: R-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) (Wittekind et al. 2009)

R-Status	Bedeutung
R0	Vollständige makro- und mikroskopische Resektion
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
Rx	Resektionsstatus nicht beurteilbar

Konnte keine vollständige Resektion erzielt werden, wurde das Volumen des postoperativ verbliebenen Tumorrests vermessen. Die Vermessung wurde, wie die Vermessung der präoperativen Tumorumfänge, mithilfe des Programms Origin Server 3.1 (Origin Server 2018) durchgeführt. Ebenso wichtige Aspekte in Bezug auf die operative Therapie sind

3. Material und Methoden

das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen, deren Behandlung sowie im Anschluss an die Resektion durchgeführte adjuvante Therapien. Zur Beurteilung des Schweregrades der Komplikationen wurde die im Jahre 2004 veröffentlichte Clavien Dindo Klassifikation herangezogen (Clavien et al. 2009). Die Klassifikation beurteilt die Schwere der aufgetretenen Komplikationen anhand der zu deren Behandlung notwendigen Therapie (Clavien et al. 2009) (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Clavien Dindo Klassifikation (Clavien et al. 2009)

Grad	Definition
Grad I	Jedwede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit der pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubte Interventionen: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie, Wundbehandlung
Grad II	Komplikationen, die einer pharmakologischen Therapie mit anderen Medikamenten als den oben genannten bedürfen. Eingeschlossen sind Bluttransfusionen und parenterale Ernährung.
Grad III	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen.
IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Betreuung erfordern. Eingeschlossen sind Komplikationen des zentralen Nervensystems.
IVa	Dysfunktion eines einzelnen Organsystems
IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod

Erfolgte im Anschluss an die Tumorsektion eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie, eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine chirurgische Intervention, wurde dies als adjuvante Therapie vermerkt.

3.2.4 Verlaufsbezogene Daten

Zu den relevanten Parametern zählen der Gesundheitszustand des Patienten unmittelbar nach der Operation sowie die Notwendigkeit und Dauer einer postoperativen

intensivmedizinischen Behandlung. Um die Entwicklung des Gesundheitszustands der Patienten im Verlauf zu erfassen, wurden die Follow-Up-Untersuchung drei Monate postoperativ und die zum Auswertungszeitpunkt jüngste Follow-Up-Untersuchung ausgewertet. An diesen drei Zeitpunkten wurden die Symptome, der Hirnnervenstatus, der Karnofsky-Index, der Barthel-Index sowie der erweiterte Barthel-Index dokumentiert. Der Barthel-Index ermöglicht eine Beurteilung des funktionellen Gesundheitszustands eines Patienten anhand zehn verschiedener Aktivitäten des alltäglichen Lebens (Shah et al. 1989). Zu den bewerteten Aktivitäten zählen Essen und Trinken, persönliche Pflege, Baden und Duschen, An- und Auskleiden, Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Bett- / (Roll-)Stuhltransfer, Bewegung und Treppensteigen (Mahoney FI und Barthel DW 1965). Dabei können maximal 100 Punkte erreicht werden. Der erweiterte Barthel-Index dient der Bewertung kognitiver Funktionen neurologischer Patienten nach Punkten (Prosiegel M et al. 1996). Vergeben werden maximal 90 Punkte in den Bereichen Sprachverständnis, Sprachproduktion, soziale Interaktion, Lösen von Alltagsproblemen, Gedächtnis, Lernen und Orientierung sowie Sehen und Neglect (Prosiegel M et al. 1996).

Im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen wurde anhand aktueller MRT-Bildgebungen der Status der Tumorerkrankung erhoben. Unterschieden wurde hierbei zwischen einem stabilen Zustand der Erkrankung, einem Progress eines Tumorstadiums und einem Rezidiv nach zuvor vollständiger Resektion. Etwaige Therapien im Rahmen eines Progresses oder eines Rezidivs wurden ebenfalls erfasst.

3.3 Entwicklung eines Fragebogens

Um therapiebezogene Langzeitergebnisse zu erfassen, wurde ein zu diesem Zweck eigens konzipierter Fragebogen entwickelt (s. Anhang). Die Entwicklung des Fragebogens begann mit der Festlegung der zu messenden Merkmale, nachfolgend auch Dimensionen genannt. Bei dem vorliegenden Fragebogen handelt es sich um einen multidimensionalen Fragebogen, da 3 verschiedene Dimensionen der Patientengesundheit abgefragt wurden. Zur Messung jeder einzelnen Dimension wurden mehrere Items (Testfragen) erstellt, um zuverlässig verschiedene Facetten abbilden zu können. Die Anzahl der Items wurde bewusst, im Hinblick auf die Praktikabilität des Tests und die Motivationslage der

Patienten, überschaubar gehalten. Dennoch gilt im Allgemeinen, je mehr Items einen Merkmalsbereich erfassen, desto wahrscheinlicher ist ein präzises Testergebnis (Jonkisz et al. 2012, S. 35). Neben der Wahl der Dimensionen und Fragebogenitems ist auch die Festlegung des Aufgabentyps und des Antwortformats Teil der Fragebogenentwicklung (Jonkisz et al. 2012, S. 39). In den folgenden Abschnitten werden diese Aspekte näher beleuchtet.

3.3.1 Auswahl der Dimensionen

Bereits in der Präambel der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation von 1948 wird Gesundheit nicht nur als Freisein von Krankheit definiert, sondern viel mehr als Zusammenspiel aus körperlichem, geistigem und sozialem Wohlbefinden (Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1948). In den letzten Jahrzehnten gab es zahlreiche Versuche den Gesundheitsbegriff einheitlich zu definieren. Auch wenn bis heute verschiedene Ansätze nebeneinander existieren, herrscht Übereinstimmung in der Annahme, dass Gesundheit ein mehrdimensionales Konstrukt ist (Hurrelmann und Franzkowiak 2018). Vor diesem Hintergrund erfolgte die Auswahl der Dimensionen des Fragebogens. Ziel war es, die psychische, physische und soziale Komponente der Patientengesundheit zu erfassen. Von Interesse waren Informationen über den allgemeinen und funktionellen Gesundheitszustand sowie Informationen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Folgende Dimensionen sind Bestandteil des Fragebogens:

- 1) Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - 1.1) Psychisches Wohlbefinden
 - 1.2) Alltagstauglichkeit
 - 1.3) Körperliche Belastbarkeit
- 2) Kosmetisches Ergebnis
- 3) Funktioneller Gesundheitszustand

Abgefragt wurden die einzelnen Dimensionen durch jeweils drei bis sechs Items.

3.3.2 Auswahl der Items

Die Messung eines jeden Merkmals erfolgt durch mehrere Items (Testfragen), um zuverlässig alle Merkmalsfacetten abbilden zu können (Jonkisz et al. 2012, S. 34). Die Items des Fragebogens wurden unter anderem in Anlehnung an bekannte Instrumente zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgewählt. Dazu zählen die deutsche Version des Fragebogens zum Gesundheitszustand „SF-36-LQ“ (Morfeld et al. 2011) und der Barthel-Index zur Erfassung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (Mahoney FI und Barthel DW 1965). Darüber hinaus dienten neurochirurgische Standards der Patientenuntersuchung und -beurteilung als Inspiration. Einige der Testfragen wurden sinngemäß aus obig genannten Quellen übernommen. Zusätzlich erfolgte die freie Formulierung von Items, um speziell noch unbeachtete Aspekte einschließen zu können. Durch die Auswahl der Items wurde der Fragebogen individuell an die Fragestellung dieser Dissertation angepasst. Wichtige Kriterien waren außerdem, dass die Testfragen sowohl verständlich als auch in angemessenem Zeitrahmen abfragbar sind. Es wurde ebenfalls überprüft, ob sich alle Items für eine telefonische Befragung eignen. Um diese Kriterien zu erfüllen, wurden Aufgaben mit gebundenem Antwortformat ausgewählt. Diese gliedern sich in Auswahlaufgaben, bei denen die zutreffende Antwort aus verschiedenen Alternativen ausgewählt werden muss und in Beurteilungsaufgaben, bei denen ein Grad der Zustimmung oder Ablehnung zu einer Aussage angegeben werden kann (Jonkisz et al. 2012, S. 50). Als Antwortmöglichkeiten für Auswahlaufgaben wurden sowohl dichotome als auch Mehrfachwahlantworten verwendet. Diese Antworttypen werden als nominalskaliert klassifiziert. Die Beurteilungsaufgaben konnten mittels verbaler Ratingskala oder kombiniert verbal-numerischer Ratingskala beantwortet werden. Diese Skalen werden einem ordinalskalierten Skalenniveau zugeordnet. Im Allgemeinen gilt, dass eine hohe Anzahl an Abstufungen innerhalb der Skalen einen hohen und differenzierten Informationsgewinn ermöglicht. Jedoch kann man davon ausgehen, dass sich für mehr als sieben Abstufungen kein zusätzlicher Informationsgewinn ergibt (Jonkisz et al. 2012, S. 51). Folglich, sowie aus Gründen der Durchführbarkeit, wurde im Fragebogen eine Unterteilung in fünf Skalenstufen vorgenommen.

3.3.3 Durchführung der telefonischen Befragung

Der Fragebogen wurde im Rahmen des Ethikantrages zur telefonischen Befragung der Patienten bei der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingereicht. Nachdem die Ethikkommission dem Antrag stattgegeben hat, erfolgte die Einholung der schriftlichen Einverständnisse der Patienten. Von den 41 Patienten des Kollektivs waren zum Auswertungszeitpunkt 13 Patienten verstorben, weitere drei Patienten leben dauerhaft im nicht-deutschsprachigen Ausland und von fünf Patienten lagen keine aktuellen Postanschriften vor. Somit konnten final 20 Patienten schriftlich kontaktiert werden, um deren Einverständnis für das Telefoninterview einzuholen. Die schriftliche Kontaktaufnahme erfolgte Mitte Dezember 2020. Bis Ende März 2021 wurden insgesamt sechs unterschriebene Einverständniserklärungen zurückgesendet. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 30%. Die Patienten wurden bei telefonischer Kontaktaufnahme erneut nach ihrer Einverständnisse gefragt und auf die geplante Dauer des Telefoninterviews von zehn Minuten hingewiesen. Patienten, die nicht beim ersten Versuch telefonisch erreicht werden konnten oder einen späteren Zeitpunkt der Befragung wünschten, wurden erneut kontaktiert, sodass letztendlich alle sechs Patienten an der Befragung teilnahmen.

3.4 Auswertung der Daten

3.4.1 Auswertung des Fragebogens

Die Dokumentation der Befragungsergebnisse erfolgte schriftlich auf dem Fragebogen und mithilfe des Programms Microsoft Excel (Version von 2008). Alle Daten, durch die die Patienten unmittelbar identifiziert werden könnten, wie zum Beispiel Name und Geburtsdatum, wurden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert). Die Auswertung des Fragebogens erfolgte aufgrund der geringen Teilnehmerzahl rein deskriptiv.

3.4.2 Statistische Auswertung

Für einfache deskriptive Berechnungen wurde das Programm Microsoft Excel (Version 2008) verwendet. Mit Hilfe der Software SPSS (Version 26, IBM für Windows) wurde

die statistische Auswertung der Daten durchgeführt. Die Patientendaten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Maximum, Minimum sowie Mittelwert, Standardabweichung und Median beschrieben. Ein t-Test wurde berechnet, um Mittelwertunterschiede zweier Gruppen bei normalverteilter Datenlage zu ermitteln. Bei nicht normalverteilten Daten wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um Gruppenunterschiede zu detektieren und auf Signifikanz zu überprüfen. Bei gleicher Verteilungsform innerhalb der Gruppen konnten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests Aussagen über Unterschiede der Mediane getroffen werden. Zur Effektstärkenberechnung im Rahmen des Mann-Whitney-U-Test diente die Berechnung des Korrelationseffizienten nach Pearson. Korrelationsanalysen erfolgten mittels eines Rangkorrelationstest nach Spearman. Für Ereigniszeitanalysen wurde die Methode des Kaplan-Meier-Schätzers herangezogen und graphisch in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zur Beurteilung von Unterschieden der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-rank-Test verwendet. Wenn nicht anders angegeben galten bei den Berechnungen p-Werte kleiner 0,05 als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Dissertation besteht aus 41 Patienten, die im Zeitraum von November 2007 bis März 2020 einer Tumorresektion mittels bifrontalem Operationszugang im Klinikum rechts der Isar unterzogen wurden. Von den Patienten des Kollektivs waren 21 (51,2%) männlich und 20 (48,8%) weiblich. Zum Operationszeitpunkt betrug das durchschnittliche Alter 58,7 Jahre (SD = 15,5) bei einer Altersspanne von 25,6 bis 83,5 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen lag zum Operationszeitpunkt bei 61,2 Jahren (SD = 11,2). Im Vergleich dazu lag das durchschnittliche Alter der Männer zu diesem Zeitpunkt bei 56,3 Jahren (SD = 18,7). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Alter der Frauen und Männern zum Zeitpunkt der Operation ($t(33) = -1,013$, $p = ,318$). Zum Auswertungszeitpunkt waren bereits 13 Patienten verstorben. Eine Übersicht über die demographischen Daten des Patientenkollektivs findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Demographische Daten des Patientenkollektivs (n = 41)

Patientenzahl	n = 41	
Geschlecht n, (%)	Männlich	Weiblich
	21 (51,2)	20 (48,8)
Durchschnittsalter in Jahren (Altersspanne)	58,7 (25,6 – 83,5)	
	56,3	61,2
Verstorben zum Auswertungszeitpunkt n	8	5

4.2 Tumorcharakteristika

Innerhalb des Patientenkollektivs wurden neun unterschiedliche Tumorentitäten diagnostiziert. Meningeome mit WHO Grad 1 und 2 traten mit einem Anteil von 53,7% (22) am häufigsten auf, gefolgt von Ästhesioneuroblastomen (WHO Grad 4) mit einem Anteil von 12,2% (5) (s. Tab. 11).

4. Ergebnisse

Tabelle 8: Häufigkeiten der Tumorentitäten und WHO-Grade des Patientenkollektivs (n = 41)

Tumorentität	% (n)	WHO-Grad
Meningeom	53,7 (22)	1,2
Ästhesioneuroblastom	12,2 (5)	4
Adenokarzinom	9,8 (4)	-
Glioblastom	7,3 (3)	4
Adenoidzystisches Karzinom	7,3 (3)	-
Plattenepithelkarzinom	2,4 (1)	-
Papilläres Transitionalzellkarzinom	2,4 (1)	-
Melanom	2,4 (1)	-
Metastase (Mamma-Karzinom)	2,4 (1)	-

4.2.1 Erstdiagnose vs. Rezidiv

Innerhalb des Patientenkollektivs (n = 41) war bei zehn Patienten ein Rezidiv einer vorausgegangenen Tumorerkrankung und bei 31 Patienten eine Neudiagnose der Grund für die Operation mittels bifrontalem Operationszugang. Die Zeit zwischen Diagnose und Resektion betrug bei den neu diagnostizierten onkologischen Läsionen im Median 25,0 Tage (Min. = 0, Max. = 1037). Bei den Patienten mit Tumorrezidiv lag eine mediane Zeit von 1364,5 Tagen (Min. = 261, Max. = 4771) zwischen Erstdiagnose und Operation des Rezidivs. Dies entspricht 3,7 Jahren (Mdn). Die Rezidivpatienten wurden in sieben Fällen operativ und in drei Fällen mittels einer Kombination aus Operation und Strahlentherapie vorbehandelt. Bei vier Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren, die einer operativen Therapie über eine bifrontale Kraniotomie bedurften, fand ebenfalls eine Therapie vor der Resektion statt. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um eine Operation, in einem Fall um eine Bestrahlung und in einem weiteren Fall um eine kombinierte Radiochemotherapie.

4.2.2 Tumorvolumen und Schädelbasis-Infiltration

Bei allen Patienten des Kollektivs (n = 41) wurde das präoperative Tumorvolumen ermittelt. Das präoperative Tumorvolumen lag im Mittel bei 53,5 cm³. Bei einer deutlich

4. Ergebnisse

heterogenen Verteilung der Tumorumfängen lag der Median bei 35,7 cm³, das Maximum bei 161,0 cm³ und das Minimum bei 0,64 cm³ (s. Abb. 6).

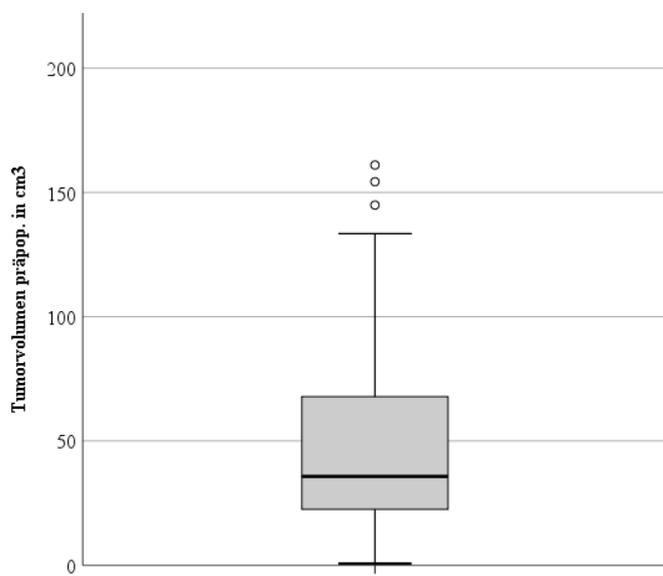


Abbildung 6: Boxplot-Diagramm der Tumorumfänge präoperativ in cm³

Als Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in das Kollektiv galt unter anderem eine Tumordinfiltration der knöchernen vorderen Schädelbasis. Bei allen 41 Patienten lag also eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Schädelbasisinfiltration vor. Die Ausprägung der Schädelbasisinfiltration reicht von einer bis zu neun infiltrierten Strukturen pro Patient. In Tabelle 12 ist die Häufigkeitsverteilung der infiltrierten Strukturen der Schädelbasis bezogen auf die Patientenzahl zusammengefasst. Als am häufigsten infiltrierte Strukturen konnten die Nasennebenhöhlen (80,5%) und das Planum sphenoidale (70,7%) identifiziert werden. Crista galli und die Lamina cribrosa waren bei 53,7% der Patienten infiltriert, während die Orbita und der Optikuskanal bei 48,8% der Patienten tumorös infiltriert waren.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der infiltrierten Strukturen der vorderen knöchernen Schädelbasis bezogen auf die Patientenzahl (n = 41)

Schädelbasis-Infiltration	% (n)
Nasennebenhöhlen gesamt	80,5 (33)
<i>Sinus ethmoidalis</i>	56,1 (23)
<i>Sinus sphenoidalis</i>	39 (16)
<i>Sinus frontalis</i>	36,6 (15)

4. Ergebnisse

<i>Sinus maxillaris</i>	12,2 (5)
Planum sphenoidale	70,7 (29)
Crista galli/ Lamina cribrosa	53,7 (22)
Orbita/ Optikuskanal	48,8 (20)
Endonasal	31,7 (13)
Fossa pterygoidea	2,4 (1)

4.3 Klinischer Status zum Aufnahmezeitpunkt

Die Patienten wurden bei ihrer Aufnahme neurologisch untersucht und nach ihren Symptomen befragt. Unterschieden wird im Folgenden zwischen Symptomen einer Hirnnerven-Beeinträchtigung und anderen klinischen Symptomen. Von den 41 Patienten liegen in 39 Fällen Informationen über den präoperativen Hirnnerven-Status und in 37 Fällen Informationen über andere präoperative Symptome vor. Von den Patienten mit vollständiger Datenlage in Bezug auf Hirnnerven-Defizite und weitere Symptome litten 36 präoperativ unter Symptomen. Drei Patienten waren präoperativ vollständig asymptomatisch. In diesen drei Fällen handelte es sich bei der Tumordiagnose um Zufallsbefunde. Der Karnofsky-Index lag präoperativ im Mittel bei 76% (n = 40, SD = 17). Die Spanne der präoperativen Karnofsky-Indices reicht von 20% bis 100%. Eine Selbstversorgung (KPS \geq 70%) war präoperativ für 75% (30) der Patienten möglich. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 55,9 Jahre (SD = 15,8). Das Durchschnittsalter der zehn Patienten, die sich präoperativ nicht selbstversorgen konnten (KPS \leq 60%), lag bei 66,1 Jahren (SD = 13,0). In Tabelle 8 sind die Mittelwerte der präoperativen Karnofsky-Indices nach Altersgruppen aufgeschlüsselt dargestellt.

Tabelle 10: Mittelwerte (MW) der präoperativen Karnofsky-Indices (KPS) nach Altersgruppen

Präoperativ	Altersgruppen				Gesamt
	20 – 40	40 – 60	60 – 80	> 80	
KPS MW (n)	79 (7)	83 (13)	69 (18)	75 (2)	76 (40)

4.3.1 Präoperative Hirnnerven-Defizite

Die absoluten und relativen Häufigkeiten aller präoperativ aufgetretenen Hirnnerven-Defizite sind, bezogen auf die Patientenzahl und aufgeteilt nach Altersgruppen, in Tabelle

4. Ergebnisse

11 dargestellt. Symptome einer Beeinträchtigung der Hirnnerven traten bei insgesamt 66,7% (26 von n = 39) der Patienten auf. Die Ausprägung der Beeinträchtigung reichte von einem einzelnen Symptom bis zu vier Symptomen pro Patient. Bei 33,3% (13 von n = 39) der Patienten konnten präoperativ keine Hirnnerven-Defizite festgestellt werden. Zum Aufnahmezeitpunkt litten insgesamt 18 Patienten unter einer Riechstörung und zehn Patienten unter einer Visusminderung, wobei bei sechs dieser Patienten beide Defizite parallel bestanden.

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der präoperativen Hirnnerven-Defizite aufgeteilt nach Altersgruppen

Präoperative Hirnnerven-Defizite n (%)	Altersgruppen				Gesamt (n = 39)
	20 – 40 (n = 7)	40 – 60 (n = 13)	60 – 80 (n = 17)	> 80 (n = 29)	
Hyposmie/ Anosmie	3 (42,9)	6 (46,1)	7 (41,2)	2 (100)	18 (46,1)
Visusminderung	-	4 (30,8)	5 (29,4)	1 (50)	10 (25,6)
Amaurosis	-	-	5 (29,4)	1 (50)	6 (15,4)
Trigeminus-Affektion	-	1 (7,7)	1 (5,9)	-	2 (5,1)
Geschmacksstörung	-	-	2 (11,8)	-	2 (5,1)
Okulomotorikstörung	-	1 (7,7)	-	-	1 (2,6)
Bitemporale Hemianopsie	-	1 (7,7)	-	-	1 (2,6)
Faziale Parese	1 (14,3)	-	-	-	1 (2,6)

4.3.2 Andere präoperative Symptome

Die Häufigkeitsverteilung aller weiteren präoperativ aufgetretenen Symptome in den verschiedenen Altersgruppen ist in Tabelle 12 zusammengefasst. Präoperativ litten 78,4% (29 von n = 37) der Patienten unter weiteren klinischen Symptomen, wobei bis zu sechs Symptome pro Patient bestanden. Bei 21,6% (8 von n = 37) der Patienten traten keine der in Tabelle 10 aufgeführten präoperativen Symptome auf. Bei insgesamt 18 Patienten bestand präoperativ eine neuropsychologische Veränderung im Sinne einer Wesensveränderung, psychomotorischen Verlangsamung oder Konzentrations-/Merkfähigkeitsstörung. Es gaben insgesamt elf Patienten an präoperativ unter Kopfschmerzen zu leiden. Unter motorischen Defiziten wurden eine Gangunsicherheit,

4. Ergebnisse

Hemiparese oder Bradykinese zusammengefasst. Zu Bewusstseinsstörung wurden Desorientiertheit und Vigilanzminderung gezählt.

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten weiterer präoperativer Symptome nach Altersgruppen

Präoperativ Andere Symptome n (%)	Altersgruppen				Gesamt (n = 37)
	20 – 40 (n = 7)	40 – 60 (n = 12)	60 – 80 (n = 16)	> 80 (n = 2)	
Neuropsych. Veränderung	2 (28,6)	6 (50,0)	10 (62,5)	-	18 (48,6)
Kopfschmerzen	4 (57,1)	3 (25,0)	3 (18,7)	1 (50,0)	11 (29,7)
Schwindel	-	2 (16,7)	4 (25,0)	-	6 (16,2)
Nasatmungsbehinderung	2 (28,6)	1 (8,3)	1 (6,2)	1 (50,0)	5 (13,5)
Motorische Defizite	-	-	4 (25,0)	-	4 (10,8)
Fokale/ gen. Anfälle	-	4 (33,3)	-	-	4 (10,8)
Bewusstseinsstörung	1 (14,3)	-	3 (18,7)	-	4 (10,8)
Inkontinenz	-	-	3 (18,7)	-	3 (8,1)
Aphasie	-	1 (8,3)	1 (6,2)	-	2 (5,4)
Dysphagie	-	-	1 (6,2)	-	1 (2,7)
Hypästhesie/ Parästhesie	-	-	1 (6,2)	-	1 (2,7)
Fatigue	-	-	1 (6,2)	-	1 (2,7)
Rhinorrhoe	-	-	1 (6,2)	-	1 (2,7)

4.4 Therapie

Die durchschnittliche Operationsdauer in meinem Patientenkollektiv betrug 4,8 Stunden (n = 40, SD = 2,0). Die Analyse mittels Rangkorrelationstest nach Spearman zeigt, dass die Größe des Tumors und die Dauer der Operation deutlich positiv korrelieren, wobei diese Korrelation als signifikant zu werten ist (Spearman $r_s = .435$, $p = .005$). In Abbildung 7 ist der Zusammenhang zwischen präoperativem Tumolvolumen und Operationszeit graphisch dargestellt.

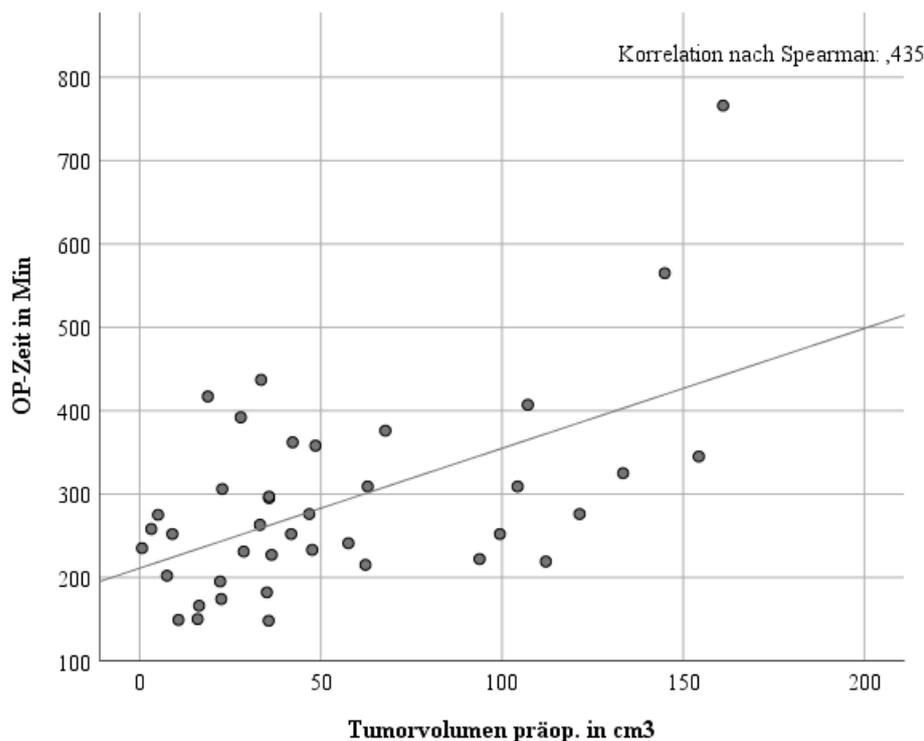


Abbildung 7: Operationszeit in Abhängigkeit vom präoperativen Tumorzvolumen

4.4.1 Resektionsstatus

Insgesamt konnte in 73,2% (n = 30) der Fälle eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden (s. Tab. 13). Als vollständig reseziert werden Tumoren mit dem Status Simpson I/II, GTR und R0 definiert (SIMPSON 1957; Wittekind et al. 2009; Almenawer et al. 2015). In der Gruppe der Meningeome (WHO Grad 1, 2) konnten 21 von 22 (95,5%) vollständig reseziert werden. Im Vergleich dazu wurden fünf von acht (62,5%) der Tumoren mit WHO Grad 4 (Glioblastome, Ästhesioneuroblastome) restlos operativ entfernt. Bei den Tumorentitäten, die nach der R-Klassifikation beurteilt wurden, gelang bei vier von elf (36,4%) eine vollständige Entfernung des Tumors. Die Häufigkeiten der Resektionsergebnisse, bezogen auf die Patientenzahl (n = 41) und aufgeteilt in die angewandten Resektions-Klassifikationen, sind in Tabelle 13 dargestellt.

4. Ergebnisse

Tabelle 13: Resektionsstatus aufgeteilt nach Resektions-Klassifikationen und Tumorentitäten n = 41

	Resektionsstatus	n (%)
	Vollständige Resektion gesamt (Simpson I, II, GTR, R0)	30 (73,2)
Meningeome	Simpson Grad I Simpson Grad II Simpson Grad IV	8 (19,5) 13 (31,7) 1 (2,4)
Glioblastome, Ästhesioneuroblastome	GTR STR PTR	5 (12,2) 2 (4,9) 1 (2,4)
Andere Tumorentitäten	R0 R1 R2 Rx	4 (9,8) 2 (4,9) 4 (9,8) 1 (2,4)

Bei sieben von acht Patienten mit makroskopischem Tumorrest konnte dieser Tumorrest anhand vorliegender postoperativer MRT-Bildgebungen vermessen werden. Das verbliebene durchschnittliche Resttumorvolumen beträgt $2,7 \text{ cm}^3$ (Min. = $0,27 \text{ cm}^3$, Max. = $12,3 \text{ cm}^3$, Mdn = $1,1 \text{ cm}^3$). Die Zusammenschau von präoperativem Tumorvolumen und Resektionsstatus ist in Abbildung 8 dargestellt. Für die Darstellung wurden die verschiedenen Resektionsgrade in vier Kategorien unterteilt. Kategorie 1 beinhaltet alle Tumoren mit einer vollständigen Resektion (Simpson, I, II, GTR, R0). In Kategorie 2 sind Simpson III und R1 zusammengefasst, da es sich dabei um makroskopische Komplettresektionen handelt bei denen entweder ein mikroskopischer Tumorrest verblieben ist oder die duralen Ansätze nicht koaguliert werden konnten. Die Resektionsgrade Simpson IV, R2 und STR finden sich in Kategorie 3, da allen gemein ist, dass ein makroskopischer Tumorrest bestehen blieb. Tumoren, die lediglich dekomprimiert werden konnten (Simpson V, PTR) sind in Kategorie 4 abgebildet. Bei einem einzelnen Patienten konnte der Resektionsstatus nicht eindeutig bestimmt (Rx) und somit keiner der Kategorien zugeordnet werden. Die graphische Darstellung (Abb. 8) in Verbindung mit einem Mann-Whitney-U-Test auf Gruppenunterschiede zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorvolumina von Patienten mit vollständiger Resektion (Kat. 1) und Patienten mit unvollständiger Resektion (Kat. 2,3,4) besteht ($p =$

,919). In Abbildung 8 wird deutlich, dass auch bei präoperativen Tumorzvolumina über 100 cm³ eine vollständige Resektion (Simpson I und II, GTR, R0) erreicht werden konnte. Ebenso ist erkennbar, dass ein geringes Tumorzvolumen nicht in jedem Fall mit einer Kompletresektion einherging.

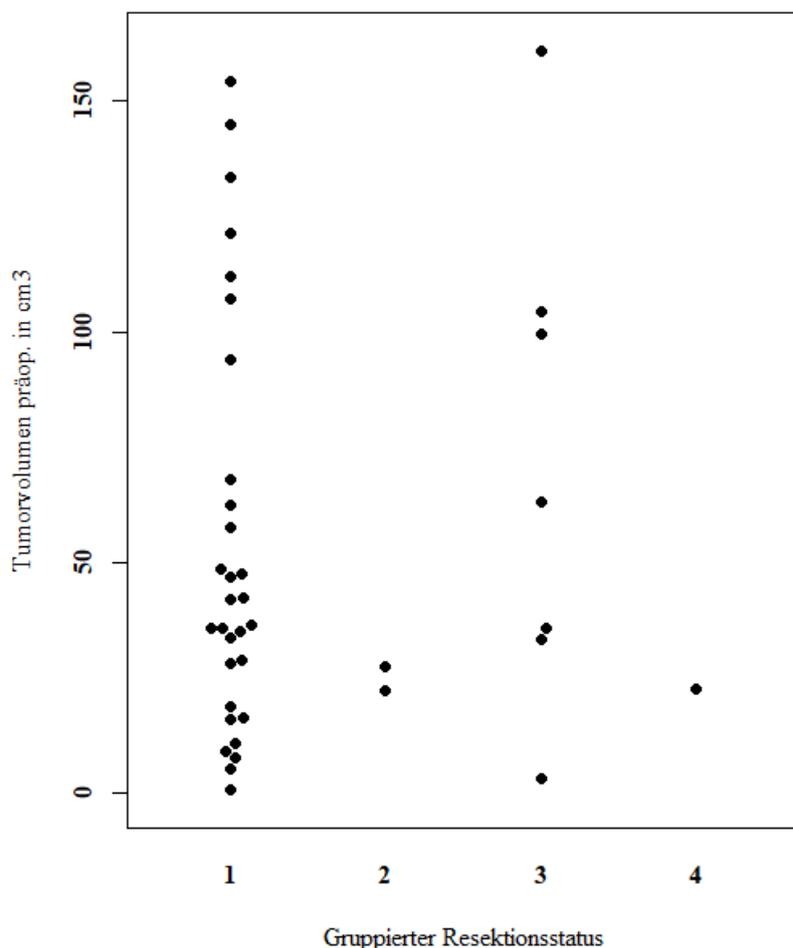


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen präoperativem Tumorzvolumen und Resektionsstatus (gruppiert; 1 = Simpson I/II, GTR, R0; 2 = Simpson III, R1; 3 = Simpson IV, R2, STR; 4 = Simpson V, PTR)

Die erzielten Resektionsergebnisse wurden ebenfalls im Hinblick darauf verglichen, ob ein neu diagnostizierter Tumor oder ein Rezidiv operiert wurde. Bei den Patienten mit einer Neudiagnose konnte in 77,4% (24 von n = 31) der Fälle eine vollständige Resektion (Kat. 1) erreicht werden. Der Anteil der vollständigen Tumorzresektionen bei Rezidivpatienten beträgt 60% (6 von n = 10). Ein makroskopischer Resttumor (Kat. 3, 4) blieb bei den neu diagnostizierten Tumorzpatienten in 19,3% (6 von n = 31) der Fälle und

bei den Tumorpatienten mit Rezidiv in 20% (2 von n = 10) der Fälle bestehen. Ein Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den gruppierten Resektionsstatus von Patienten mit Neudiagnose und Patienten mit Rezidiv ($p = ,358$).

4.4.2 Rekonstruktion

Zur Rekonstruktion der Dura und der knöchernen Anteile wurden bei 97,5% (39 von n = 41) der Patienten biologische autologe oder alloplastische Materialien eingesetzt. Es wurden bis zu vier verschiedene Rekonstruktionsmaterialien pro Patient verwendet. Sogenannte „split bone grafts“ machen mit 34,1% den größten Anteil an den für die Rekonstruktion des Knochens verwendeten Materialien aus (s. Tab. 14). Bei „split bone grafts“ handelt es sich um autologes Material, dass durch Teilung in der Diploe des Schädelknochens gewonnen wird (Gohritz und Vogt 2011). Die Dura wurde mit Abstand am häufigsten mittels lokaler Galea-Periost-Lappen (78%) verschlossen, gefolgt von kollagen-basierten Transplantaten mit 29,3% (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der eingesetzten Rekonstruktionsmaterialien für Dura und Knochen (n = 41)

Rekonstruktionsmaterial Knochen	n (%)	Rekonstruktionsmaterial Dura	n (%)
Split bone graft	14 (34,1)	Galea-Periost-Lappen	32 (78,0)
Titanimplantat	8 (19,5)	Kollagen-basierte Transplantate	12 (29,3)
Knochenzement	1 (2,4)	Pferdeperikard	3 (7,3)
		Fascia lata	2 (4,9)
		Fibrinkleber	1 (2,4)

4.4.3 Komplikationen

Im Folgenden wird zwischen intraoperativ und postoperativ aufgetretenen Komplikationen unterschieden. Insgesamt traten bei 22 der 41 Patienten Komplikationen auf, was einer Gesamt-Komplikationsrate von 53,7% entspricht. Bei einem dieser 22 Patienten kam es zusätzlich zu einem intraoperativen Krampfanfall. Unter den 22 Patienten mit postoperativen Komplikationen befanden sich 17 neudiagnostizierte

4. Ergebnisse

Patienten und fünf Patienten mit einem Tumorrezidiv. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 54,8% in der Gruppe der neudiagnostizierten Patienten und einer Komplikationsrate von 50% in der Gruppe der Rezidivpatienten. In Abbildung 9 ist die Häufigkeitsverteilung der postoperativ aufgetretenen Komplikationen aufgeführt. Als bekannte Komplikationen einer bifrontalen Kraniotomie werden in der Literatur Liquorlecks, aufsteigende Infektionen, die Schädigung der Riechnerven sowie das Auftreten eines Pneumocephalus genannt (Chi et al. 2006; Ng et al. 2020; Xu et al. 2019). Bezogen auf die Gesamtpatientenzahl ($n = 41$) meines Kollektivs stellten Hämatome ($n = 8$ (19,5%)), Infektionen des Gehirns oder der Hirnhäute ($n = 7$ (17,1%)) und Krampfanfälle ($n = 5$ (12,2%)) die häufigsten postoperativen Komplikationen dar. Ein Liquorausstritt (Liquorleck, Liquorkissen) konnte bei 14,6% ($n = 6$) der Patienten festgestellt werden. Einen Pneumocephalus entwickelten 7,3% ($n = 3$) der Patienten.

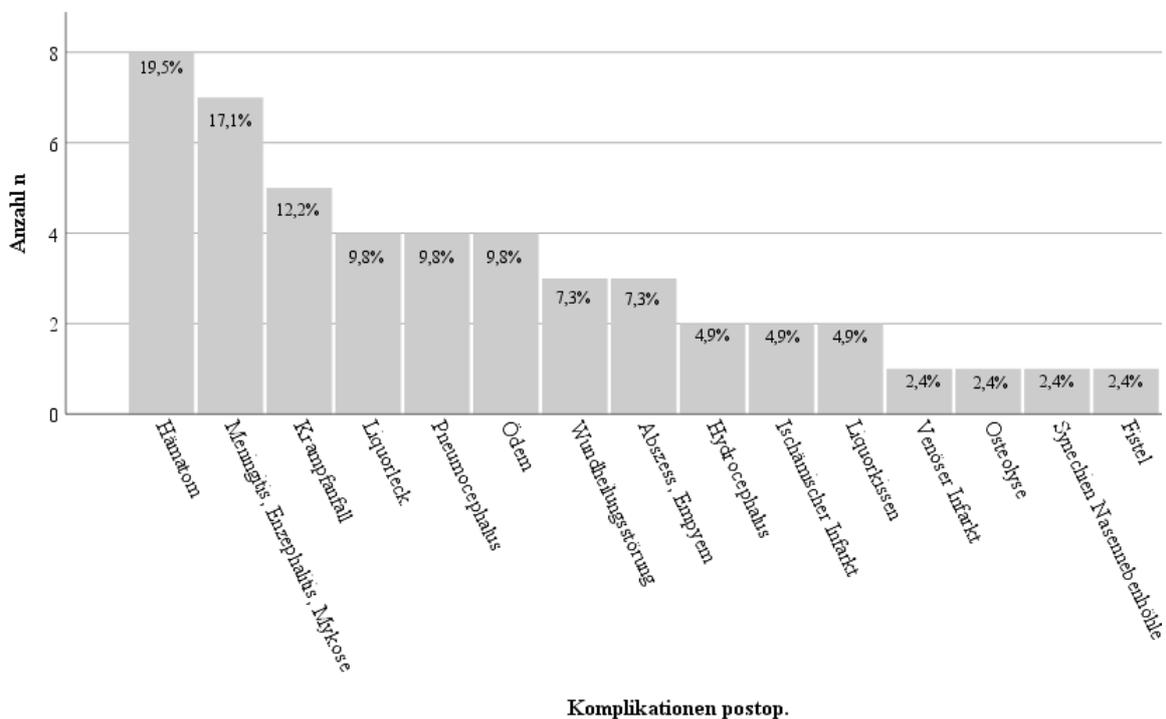


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der postoperativ aufgetretenen Komplikationen bezogen auf die Patientenzahl ($n = 41$)

Bei nicht normalverteilter Datenlage wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen ein

4. Ergebnisse

Unterschied bezüglich des präoperativen Tumolvolumens besteht. Die Verteilungen in den beiden Gruppen waren gleich (Kolmogorov-Smirnov $p > .05$), sodass eine Aussage über die Unterschiede der Mediane getroffen werden konnte. Der Test zeigt, dass ein signifikanter Unterschied ($p = ,001$) zwischen den Medianen der präoperativen Tumolvolumina in cm^3 von Patienten mit postoperativen Komplikationen (Mdn = 55,4, range = 155,9) und Patienten ohne postoperative Komplikationen (Mdn = 27,3, range = 98,8) besteht. Im Anschluss an die Berechnung wurde zusätzlich die Effektstärke mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet ($r = -0,496$). In Abbildung 10 ist dieser Zusammenhang daran zu erkennen, dass ein Tumolvolumen von über 100 cm^3 in jedem Fall mit postoperativen Komplikationen einherging.

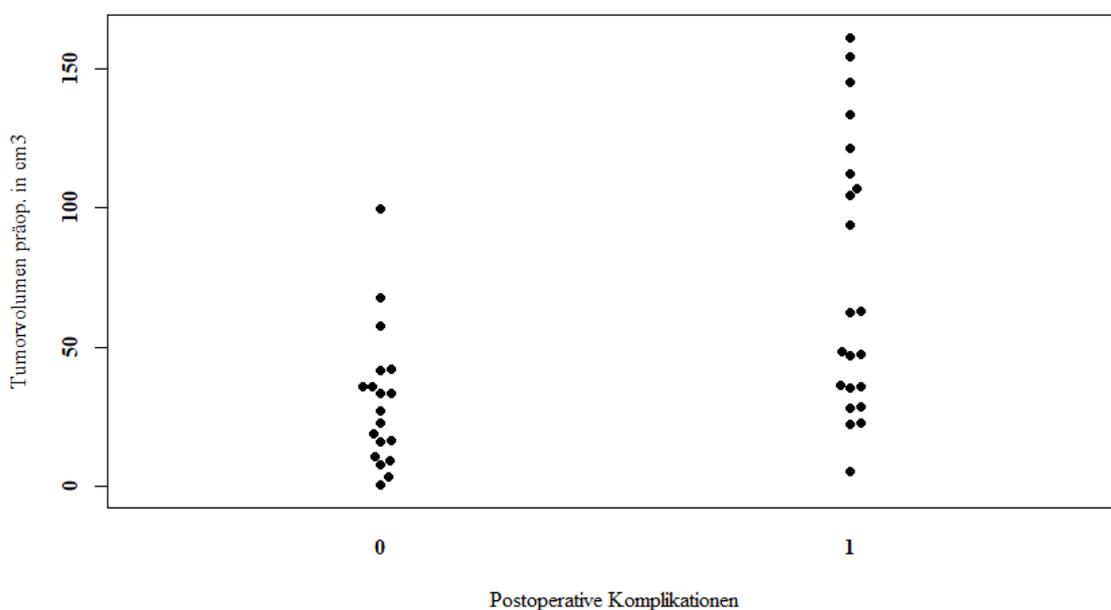


Abbildung 10: Graphische Darstellung des präoperativen Tumolvolumens bei Patienten mit postoperativen Komplikationen (1) und Patienten ohne postoperative Komplikationen (0)

Von 22 Patienten mit postoperativen Komplikationen benötigten 15 (68,2%) eine chirurgische Intervention. Bei einem einzelnen Patienten liegen keine Informationen zur Therapie der postoperativen Komplikation vor. Die am häufigsten durchgeführten komplikationsbedingten chirurgischen Interventionen stellten die Anlage einer externen Ventrikeldrainage/ einer Duisburger Hohlschraube (33,3% (5)), eines ventrikuloperitonealen Shunts (20% (3)) sowie Revisionen aufgrund einer Infektion (20% (3)) oder eines Liquoraustritts (20% (3)) dar. In jeweils 13,3% (2) der Fälle war eine

Frontobasisdeckung oder eine Hautdefektdeckung notwendig. In jeweils 6,7% (1) der Fälle führte man eine Punktion, eine Kranioplastik oder einen nicht näher bezeichneten chirurgischen Eingriff durch. Der Schweregrad der Komplikationen konnte anhand der Komplikations-Therapie im Sinne der Clavien Dindo Klassifikation ermittelt werden (s. Tab. 15). Die Auswertung ergab, dass bei 57,1% der Patienten mit postoperativen Komplikationen ein Clavien Dindo Grad III vorlag. Dabei handelt es sich um Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen (Clavien et al. 2009). Schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikationen traten in drei Fällen auf.

Tabelle 15: Schweregrade der Komplikationen nach der Clavien Dindo Klassifikation

	CD I	CD II	CD III	CD IV	Gesamt
n, (%)	2 (9,5)	3 (14,3)	12 (57,1)	3 (14,3)	21 (100)

Insgesamt wurden postoperativ 39 (n = 40) Patienten intensivmedizinisch behandelt. Bei 34 Patienten betrug die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung unter drei Tagen. Eine intensivmedizinische Behandlung mit einer Dauer von über drei Tagen war bei fünf Patienten notwendig.

4.4.4 Adjuvante Therapie

Informationen über eine adjuvante Therapie im Anschluss an die Tumorresektion lagen bei 38 der 41 Patienten vor. Zu den adjuvanten Therapien zählten sowohl Radiotherapien, Chemotherapien, eine Kombination beider Therapien als auch chirurgische Interventionen wie eine Neck Dissection und eine orbitale Exenteration. Insgesamt erhielten 19 (50%) Patienten eine adjuvante Therapie. 13 der Patienten erhielten eine Radiotherapie. Weiterhin wurden vier Patienten einer kombinierten Radiochemotherapie unterzogen. In selteneren Fällen fanden eine adjuvante Neck Dissection (3), eine orbitale Exenteration (1) oder eine Chemotherapie (1) Anwendung.

4.5 Klinischer Status postoperativ

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte die Auswertung im Hinblick auf postoperative Symptome zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse der neurologischen und allgemeinen Untersuchung während der postoperativ stationären Behandlung sowie zum Zeitpunkt des 3-Monats-Follow-Ups. Die Untersuchungsergebnisse des zum Auswertungszeitpunkt zuletzt dokumentierten Follow-Ups wurden ebenfalls berücksichtigt. Bei den Patienten, die über das 3-Monats-Follow-Up hinaus an Nachuntersuchungen teilgenommen haben, vergingen zwischen der Operation und der zuletzt erfassten Nachuntersuchung im Median 2,0 Jahre. Die Spanne erstreckt sich von 7,5 Monaten bis 12,4 Jahren. Unterschieden wurde bei der Auswertung zwischen Symptomen einer Hirnnerven-Beeinträchtigung und anderen klinischen Symptomen. Eine Übersicht über die postoperativen Symptome im Zeitverlauf bezogen auf die Patientenzahl ist zusammen mit dem Karnofsky-Index in Tabelle 16 dargestellt. Wie bereits bei dem präoperativen Status beschrieben, wurden einzelne Symptome thematisch zu Gruppen zusammengefasst. Dazu zählen neuropsychologische Veränderungen (Wesensveränderung, psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörung), Bewusstseinsstörungen (Desorientiertheit, Vigilanzminderung) und motorische Defizite (Gangunsicherheit, Hemiparese, Bradykinese).

Tabelle 16: Überblick über die Häufigkeiten der postoperativen Symptome bezogen auf die Patientenzahl zu den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten

	Postoperativ	3-Monats-Follow-Up	Letztes Follow-Up
Karnofsky-Index MW (n)	71 (39)	73 (30)	78 (24)
Hirnnerven-Defizite n (%)	n = 37	n = 31	n = 20
Hyposmie/ Anosmie	18 (48,6)	18 (58,1)	13 (65)
Visusminderung	8 (21,6)	7 (22,6)	2 (10)
Amaurosis	6 (16,2)	4 (12,9)	2 (10)
Geschmacksstörung	1 (2,7)	2 (6,4)	2 (10)
Okulomotorikstörung	1 (2,7)	1 (3,2)	-
Andere Symptome n (%)	n = 34	n = 29	n = 24
Neuropsych. Veränderung	12 (35,3)	13 (44,8)	13 (54,2)

4. Ergebnisse

Bewusstseinsstörung	9 (26,5)	2 (6,9)	9 (37,5)
Kopfschmerzen	4 (11,8)	6 (20,7)	5 (20,8)
Aphasie	3 (8,8)	2 (6,9)	-
Motorische Defizite	2 (5,9)	2 (6,9)	-
Schwindel	1 (2,9)	3 (10,3)	2 (8,3)
Dysphagie	1 (2,9)	1 (3,4)	1 (4,2)
Hypästhesie/ Parästhesie	1 (2,9)	2 (6,9)	-
Inkontinenz	1 (2,9)	1 (3,4)	1 (4,2)
Nasenatmungsbehinderung	1 (2,9)	1 (3,4)	-
Rhinorrhoe	1 (2,9)	1 (3,4)	1 (4,2)
Fatigue	-	1 (3,4)	1 (4,2)
Fokale/ gen. Anfälle	-	-	1 (4,2)

Im postoperativ-stationären Setting waren 71,8% (28 von n = 39) der Patienten in der Lage sich selbst zu versorgen (KPS \geq 70%). Nach drei Monaten konnten sich 73,3% (22 von n = 30) und zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups 79,2% (19 von n = 24) der Patienten selbstversorgen. In Tabelle 17 sind die Mittelwerte der Karnofsky-Indices nach Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups aufgeführt.

Tabelle 17: Mittelwert (MW) des Karnofsky-Index (KPS) zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nach Altersgruppen

Letztes Follow-Up	Altersgruppen				Gesamt
	20 – 40	40 – 60	60 – 80	> 80	
KPS MW (n)	78 (5)	86 (8)	70 (10)	90 (1)	78 (24)

4.5.1 Hirnnerven-Defizite zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Hirnnerven-Defizite innerhalb der verschiedenen Altersgruppen zum Zeitpunkt des zuletzt dokumentierten Follow-Ups ist in Tabelle 18 dargestellt. Symptome einer Beeinträchtigung der Hirnnerven bestanden bei insgesamt 65% (13 von n = 20) der Patienten. Es traten pro Patient bis zu drei Symptome gleichzeitig auf. Bei insgesamt 35% (7 von n = 20) der Patienten konnten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups keine Hirnnerven-Defizite festgestellt werden.

4. Ergebnisse

Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeiten der Hirnnerven-Defizite nach Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups

Letztes Follow-Up Hirnnerven-Defizite n (%)	Altersgruppen				Gesamt (n = 20)
	20 – 40 (n = 3)	40 – 60 (n = 8)	60 – 80 (n = 8)	> 80 (n = 1)	
Hyposmie/ Anosmie	1 (33,3)	6 (75,0)	4 (50,0)	1 (100)	12 (60,0)
Visusminderung	-	-	1 (12,5)	-	1 (5,0)
Amaurosis	-	-	2 (25,0)	-	2 (10,0)
Geschmacksstörung	-	1 (12,5)	1 (12,5)	-	2 (10,0)

4.5.2 Andere Symptome zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der weiteren Symptome in den verschiedenen Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Insgesamt litten 66,7% (16 von n = 24) der Patienten unter weiteren klinischen Symptomen. Auch hier lagen bei den Patienten einzelne oder bis zu vier Symptome vor. Bei 33,3% (8 von n = 24) der Patienten traten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups keine der in Tabelle 19 aufgeführten Symptome auf.

Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeiten weiterer Symptome nach Altersgruppen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups

Letztes Follow-Up Andere Symptome n (%)	Altersgruppen				Gesamt (n = 24)
	20 – 40 (n = 5)	40 – 60 (n = 7)	60 – 80 (n = 11)	> 80 (n = 1)	
Neuropsych. Veränderung	-	3 (42,9)	10 (90)	-	13 (54,2)
Bewusstseinsstörung	1 (20)	2 (28,6)	6 (54)	-	9 (37,5)
Kopfschmerzen	1 (20,0)	2 (28,6)	2 (18,2)	-	5 (20,8)
Schwindel	-	-	2 (18,2)	-	2 (8,3)
Fokale/ gen. Anfälle	-	1 (14,3)	-	-	1 (4,2)
Inkontinenz	-	-	1 (9,1)	-	1 (4,2)
Dysphagie	-	-	1 (9,1)	-	1 (4,2)
Fatigue	-	1 (14,3)	-	-	1 (4,2)
Rhinorrhoe	-	-	1 (9,1)	-	1 (4,2)

4.5.3 Barthel-Index und erweiterter Barthel-Index postoperativ

Neben den klinischen Symptomen wurde postoperativ bei 25 Patienten der Barthel-Index sowie der erweiterte kognitive Barthel-Index dokumentiert. Im Folgenden gehe ich auf die Werte ein, die im Rahmen der postoperativ-stationären Behandlung erhoben wurden, da im weiteren Verlauf nur Daten zu vereinzelt Patienten vorliegen. Der postoperative Barthel-Index betrug im Median 60 von 100 (Min. = 0, Max. = 100). Der erweiterte kognitive Barthel-Index betrug postoperativ im Median 75 von 90 (Min. = 20, Max. = 90).

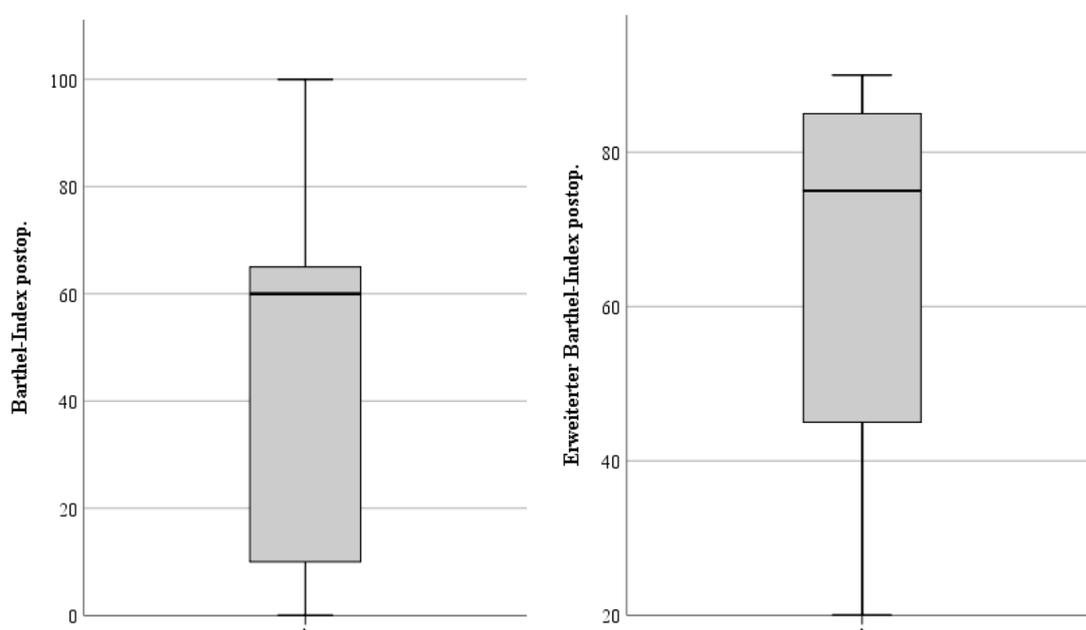


Abbildung 11: Boxplot-Diagramm des postoperativen Barthel-Index und des postoperativen erweiterten Barthel-Index

Die Auswertung der Patientendaten ergab einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikationen und den Werten der beiden Barthel-Indices. Um zu überprüfen, ob sich der Barthel-Index bzw. der erweiterte Barthel-Index bei Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen unterscheidet, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Verteilungen in den Gruppen waren gleich (Kolmogorov-Smirnov $p > .05$). Die Berechnungen ergaben einen signifikanten Unterschied ($p = ,024$, $r = -,447$) zwischen den Medianen des Barthel-Index bei Patienten mit postoperativen Komplikationen (Mdn = 35, range = 80) und Patienten ohne postoperative

Komplikationen (Mdn = 65, range = 80). Auch die Mediane des erweiterten Barthel-Index unterscheiden sich signifikant ($p = ,036$, $r = ,418$) bei Patienten mit (Mdn = 70, range = 70) und Patienten ohne postoperative Komplikationen (Mdn = 82, range = 25). Die Effektstärke wurde anschließend mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. In Abbildung 12 sind die Werte des Barthel-Index und des erweiterten Barthel-Index in Abhängigkeit von dem Auftreten postoperativer Komplikationen graphisch dargestellt.

4. Ergebnisse

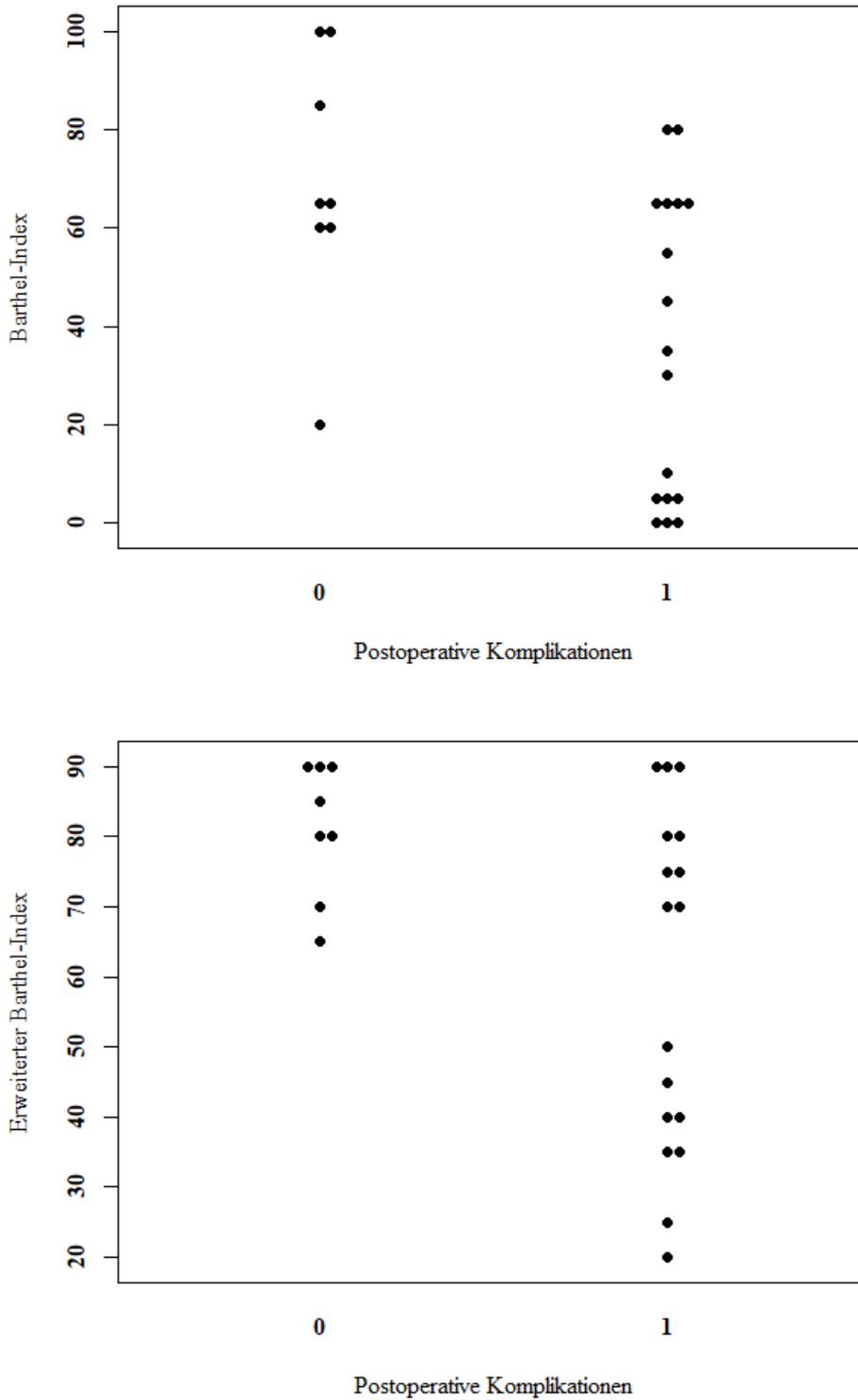


Abbildung 12: Barthel-Index und erweiterter Barthel-Index bei Patienten ohne postoperative Komplikationen (0) und Patienten mit postoperativen Komplikationen (1)

Die beiden häufigsten Tumorentitäten meines Patientenkollektivs stellen Meningeome (WHO 1, 2) und Ästhesioneuroblastome (WHO 4) dar. Die Berechnung eines Mann-Whitney-U-Tests zeigt, dass kein signifikanter Unterschied des Barthel-Index bzw. des erweiterten Barthel-Index bei Patienten mit Meningeomen und Patienten mit Ästhesioneuroblastomen besteht ($p = ,205/ ,446$). Bei Patienten mit Meningeomen (15 von $n = 22$) lag der durchschnittliche postoperative Barthel-Index bei 47 von 100 und der durchschnittliche postoperative erweiterte Barthel-Index bei 67 von 90. Bei Patienten mit Ästhesioneuroblastomen (4 von $n = 5$) betrug der Barthel-Index postoperativ im Durchschnitt 70 von 100 und der erweiterte Barthel-Index 81 von 90.

4.6 Postoperative Rezidive und Progresse

Um die Aktivität der Tumorerkrankung zu erfassen, wurden im Rahmen der postoperativen Versorgung und der Follow-Up-Untersuchungen MRT-Bildgebungen angefertigt. Bei der Beurteilung der Bildgebungen wurde zwischen einem stabilen Verlauf, einem Rezidiv und einem Progress unterschieden. Als Rezidiv wurde bei der Auswertung ein erneutes Auftreten eines zuvor vollständig resezierten Tumors gewertet, während ein Progress im Folgenden als Wachstum eines vorhandenen Tumors bzw. eines Resttumors gilt. Zur Auswertung bezüglich des Auftretens eines Rezidivs oder Progress wurden alle MRT-Bildgebungen herangezogen, die im Rahmen der postoperativen Nachsorge bis zum zuletzt erfassten Follow-Up durchgeführt wurden. Die Dauer der Nachbeobachtungszeiträume der Patienten variiert von 13 Tagen bis zu 12,4 Jahren (Mdn = 366 Tage, $n = 39$). Bei zwei Patienten lagen keine postoperativen MRT-Bildgebungen vor, sodass hier keine Beurteilung bezüglich des Krankheitsverlaufs erfolgen konnte. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum bei 13 Patienten (33,3%) zu einem Fortschreiten der Erkrankung (s. Abb. 13). Es handelte sich dabei in sieben Fällen um Rezidive und in sechs Fällen um Progresse. Die Analyse der progressionsfreien Überlebensraten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer (s. Abb. 13). Die Analyse ergab eine progressionsfreie Überlebensrate von 85,6% nach drei Monaten, von 76,2% nach sechs Monaten und von 69,1% nach einem Jahr. Nach drei Jahren war die Tumorerkrankung bei 59,1% der Patienten stabil.

4. Ergebnisse

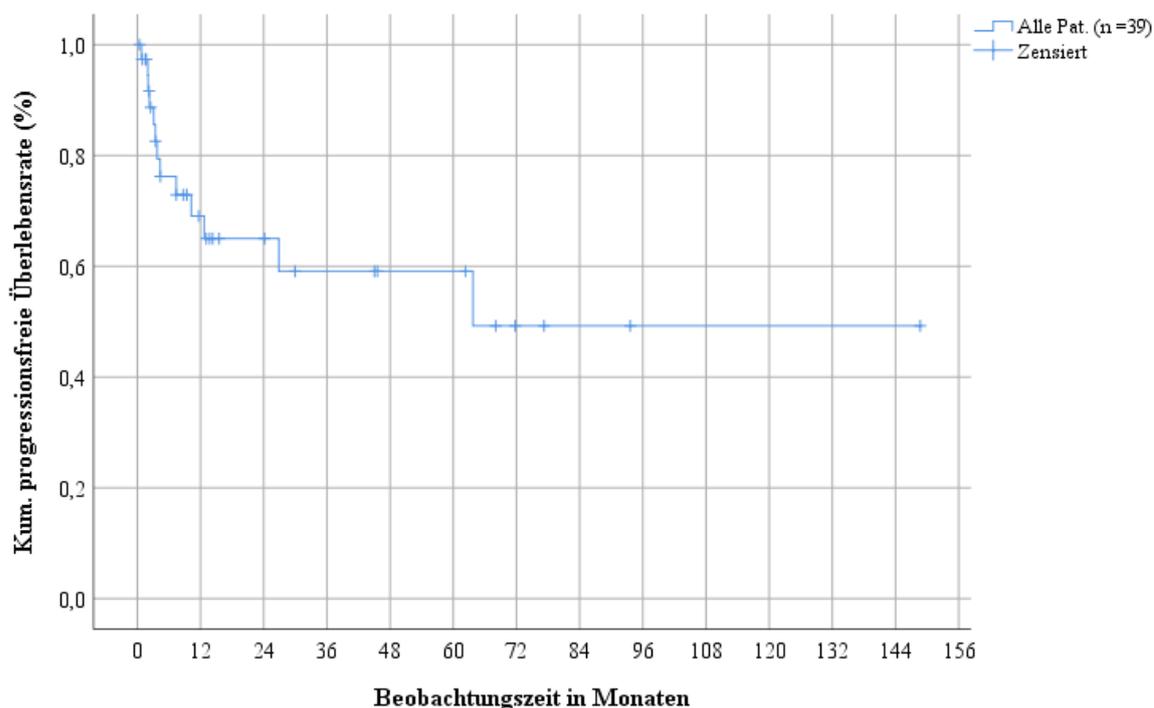


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben der Patienten des Kollektivs (n = 39)

Das Auftreten von Rezidiven/ Progressen wurde bei Patienten mit und ohne eine adjuvante Therapie im Anschluss an die Operation verglichen. Als adjuvante Therapien gelten im Folgenden neben Radiotherapie, Chemotherapie und einer Kombination aus beiden Therapien auch die Durchführung einer Neck Dissection und einer orbitalen Exenteration. Bei manchen Patienten wurde ein einzelnes Therapieverfahren adjuvant eingesetzt, während bei anderen Patienten eine Kombination aus bis zu zwei Therapieverfahren Anwendung fand. Insgesamt wurden 50% der Patienten (19 von n = 38) adjuvant behandelt. Ein Krankheitsfortschritt im Sinne eines Rezidivs oder Progresses konnte bei 53,8% der Patienten, die bestrahlt wurden und bei 50% der Patienten, die mittels Radiochemotherapie behandelt wurden festgestellt werden (s. Tab. 20).

4. Ergebnisse

Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeiten von Rezidiven/Progressen bei Patienten mit adjuvanten Therapien (n = 20)

Adjuvante Therapie n		Rezidiv n	Progress n	Gesamt % (n)
RTx	13	5	2	53,8 (7)
RCTx	4	-	2	50 (2)
CTx	1	-	-	0 (0)
Neck Dissection	3	-	-	0 (0)
Ex. orbitae	1	-	-	0 (0)

Der Vergleich der progressionsfreien Überlebensraten bei Patienten mit und ohne adjuvante Therapie ist mittels eines Kaplan-Meier-Schätzers in Abbildung 14 dargestellt. Ein Log-rank-Test wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die progressionsfreien Überlebenszeiten bei den Patienten mit und ohne Therapie statistisch voneinander unterscheiden. Der Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = ,273$) (s. Abb. 14). Drei Monate postoperativ waren in der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten 78,9% der Patienten progressionsfrei, während in der Gruppe der Patienten ohne adjuvante Therapie 85,6% der Patienten progressionsfrei waren. Nach sechs Monaten betrug die Rate des progressionsfreien Überlebens 73,3% bei Patienten mit adjuvanter Therapie und 77,8% bei Patienten ohne adjuvante Therapie. Die Rate sank 12 Monate postoperativ auf 60,2% bei adjuvant therapierten Patienten und verblieb bei 77,8% bei nicht adjuvant therapierten Patienten.

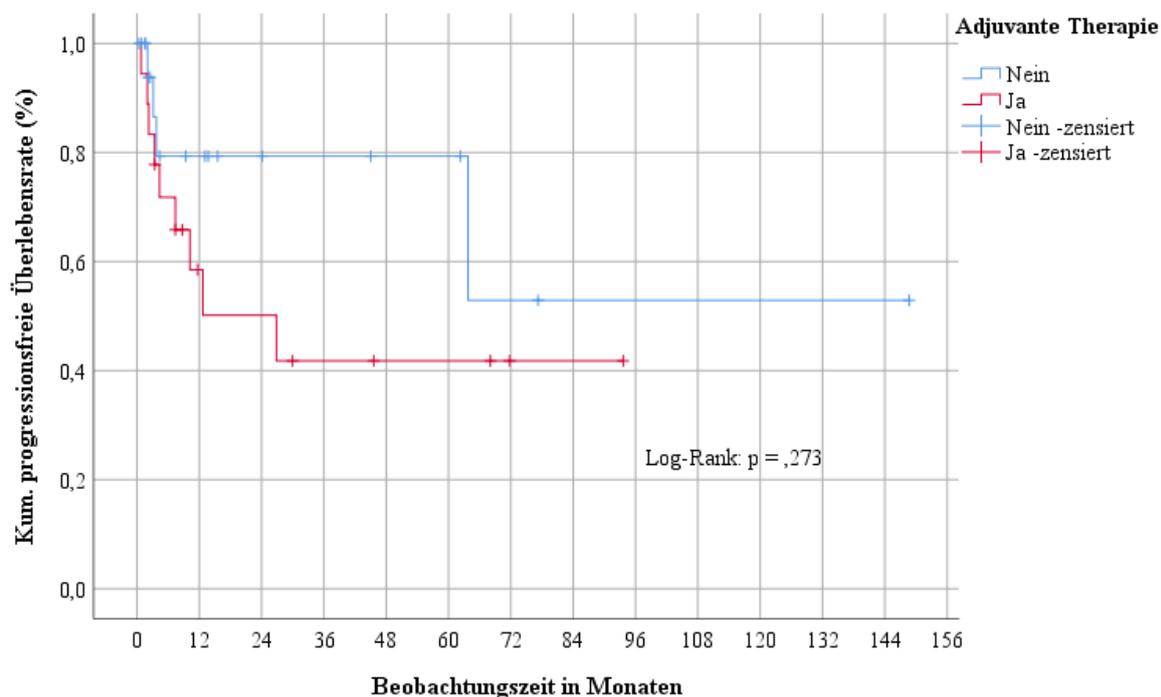


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit und Patienten ohne adjuvante Therapie

4.7 Auswertung des Fragebogens

Die telefonischen Befragungen konnten am 01. März 2021 begonnen und am 16.03.2021 abgeschlossen werden. Von den sechs Patienten, die schriftlich in die telefonische Befragung eingewilligten, nahmen alle an der telefonischen Befragung teil. Die durchschnittliche Gesprächsdauer betrug 16,2 Minuten (SD = 8,0). An der Befragung nahmen drei männliche und drei weibliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60,2 Jahren zum Zeitpunkt der Befragung (SD = 14,9) teil. Zwischen der Operation und dem Telefoninterview lagen Zeiträume von 11,5 Monaten bis zu 5,7 Jahren (Mdn = 2,1 y). Die Patienten waren in fünf Fällen an Meningeomen und in einem Fall an einem Ästhesioneuroblastom erkrankt. Bei allen Patienten handelte es sich um Erstdiagnosen, die durch die Operation vollständig reseziert werden konnten (Simpson I/ II, GTR).

4.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Befragung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltete Fragen zum psychischen Wohlbefinden, zur Alltagstauglichkeit sowie zur körperlichen Belastbarkeit (s. Anhang).

Tabelle 21: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des psychischen Wohlbefindens

Psychisches Wohlbefinden	Einschränkungen Alltag	Depressive Symptome	Einschränkung Sozialkontakte	Angst vor Rezidiv/Progress	Häufigere Arztbesuche	Psychoonkologische Betreuung	Soziale Unterstützung
Anzahl n	0	1	1	2	0	2	6

Tabelle 21 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Befragung bezüglich des psychischen Wohlbefindens. Einer von sechs Patienten gab an sich in den letzten 12 Monaten aufgrund seiner Tumorerkrankung niedergeschlagen gefühlt und dadurch eine Einschränkung der Sozialkontakte erlebt zu haben. Zwei von sechs Patienten gaben an, im Alltag Angst vor einem Rezidiv/Progress zu empfinden. Weitere zwei Patienten befinden oder befanden sich in psychoonkologischer Behandlung. Alle Patienten gaben an sich von ihrem sozialen Umfeld ausreichend unterstützt zu fühlen und diese Unterstützung als wertvoll zu empfinden.

Tabelle 22: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema der Alltagstauglichkeit und der körperlichen Belastbarkeit

Alltagstauglichkeit & Körperliche Belastbarkeit	Pflegegrad	Unterstützung Haushalt/ Einkauf	Unterstützung Körperpflege	Unterstützung Fortbewegung	Gehstrecke > 50m ohne Hilfe	Treppensteigen ohne Hilfe
Anzahl n	0	2	0	0	6	6

Weiterhin gaben alle befragten Patienten an, im häuslichen Umfeld mit Familienangehörigen oder Partner zu leben. Zwei von sechs Patienten benötigen regelmäßig Unterstützung bei alltäglichen Tätigkeiten (z.B. Haushalt, Einkauf) (s. Tab. 22). Eine Gehstrecke von über 50 Metern und Treppensteigen ohne fremde Hilfe ist zum Befragungszeitpunkt bei allen Patienten möglich (s. Tab. 22).

Tabelle 23: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des kosmetischen Operationsergebnisses

Kosmetisches Ergebnis	Belastung durch Aussehen der Narbe	Haarwuchsprobleme im Narbenbereich	Formveränderungen Schädel	Beeinträchtigung der Gesichtsmuskulatur	Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation				
					sehr unzufrieden	etwas unzufrieden	neutral	etwas zufrieden	sehr zufrieden
Anzahl n	1	1	3	0	0	0	0	1	5

Die Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Operationsergebnis und weitere kosmetische Aspekte sind in Tabelle 23 angegeben. Das kosmetische Ergebnis der Operationsnarbe empfindet einer der Patienten als belastend. Ein weiterer Patient gibt Haarwuchsstörungen im Bereich der Operationsnarbe an. Formveränderungen im Bereich des Operationsgebiets im Sinne von eingesunkenen Arealen oder Beulen gaben drei der sechs Patienten an. Auf einer Skala von eins (sehr unzufrieden) bis fünf (sehr zufrieden) gaben fünf Patienten an sehr zufrieden (5) mit dem kosmetischen Ergebnis zu sein. Ein einzelner Patient ist mit dem kosmetischen Operationsergebnis „etwas zufrieden“ (4).

4.7.2 Funktioneller Gesundheitszustand

Der Fragebogen beinhaltet ebenfalls die Erhebung der aktuellen Symptome der Patienten. Hierbei wurden, mit Bezug auf die letzten 12 Monate, im Wesentlichen dieselben Symptome wie im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen abgefragt. Wie auch prä- und postoperativ bestehen bei manchen Patienten einzelne Symptome, während andere

4. Ergebnisse

Patienten an multiplen Symptomen leiden. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 24) sind die Symptome, aufgeteilt in Hirnnerven-Defizite und weitere Symptome, dargestellt. Jeweils fünf von sechs Patienten leiden unter einer Riechstörung, einer Störung des Konzentrationsvermögens und der Merkfähigkeit sowie unter einer Fatigue-Symptomatik.

Tabelle 24: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema der aktuellen Symptome/ des funktionellen Gesundheitszustands

Hirnnerven-Defizite	Anzahl n	Weitere Symptome	Anzahl n
Hyposmie/ Anosmie	5	Konz.-/ Merkfähigkeitsstörung	5
Geschmacksstörung	3	Fatigue	5
Visusminderung	2	Schwindel	3
Doppelbilder	2	Kopfschmerzen	3
Trigeminus-Affektion	2	Nasenatmungsbehinderung	2
Okulomotorikstörung	1	Hypästhesie/ Parästhesie	2
Schmerzen im Gesichtsbereich	1	Rhinorrhoe	1
Amaurosis	0	Wesensveränderung	1
		Gangunsicherheit	1
		Inkontinenz	1
		Fokale/ gen. Krampfanfälle	1
		Dysphagie	0
		Aphasie	0
		Desorientiertheit	0

4.7.3 Weitere Aspekte des Fragebogens

Neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem funktionellen Gesundheitszustand wurden die Patienten auch nach dem Auftreten eines Rezidivs/ Progress seit der Operation und nach der Zufriedenheit bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustandes gefragt. Bei keinem der sechs Patienten kam es laut eigener Aussage zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung seit der Operation.

4. Ergebnisse

Tabelle 25: Ergebnisse der telefonischen Befragung zum Thema des aktuellen Gesundheitszustands

Gesundheitszustand bezogen auf die Hirntumorerkrankung	deutlich besser als vor der Operation	etwas besser als vor der Operation	unverändert	etwas schlechter als vor der Operation	deutlich schlechter als vor der Operation	keine Angabe
Anzahl n	3	2	0	0	0	1

Insgesamt beurteilten fünf der befragten Patienten ihren Gesundheitszustand als „besser als vor der Operation“. Ein Patient konnte darüber keine genaue Aussage treffen. Unter Berücksichtigung aller Angaben der Patienten wurde der aktuelle Karnofsky-Index ermittelt, welcher im Mittel 77% beträgt (SD = 8). Die Telefongespräche ergaben außerdem, dass fünf der Patienten regelmäßig an Kontrolluntersuchungsterminen teilnehmen. Zwei der Patienten nehmen jährlich Kontrolltermine wahr, während die anderen Patienten jährlich, im 3-Monats- und 6-Monats-Abstand zu Kontrollterminen kommen.

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Die Patienten dieser Arbeit waren zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt 58,7 Jahre alt. Von diesen Patienten waren 51,2% Männer und 48,8% Frauen. In Tabelle 26 findet sich eine Übersicht über demographische Daten anderer Studien mit an Tumoren der vorderen Schädelbasis erkrankten Patienten. Die Patienten dieser Studien wurden mittels klassischer bifrontaler Kraniotomie oder modifizierter bifrontaler Kraniotomie operiert.

Tabelle 26: Vergleich der demographischen Daten von Patienten mit Tumoren der vorderen Schädelbasis und operativer Tumorresektion, BFC = bifrontale Kraniotomie

Quelle	Patienten-zahl (n)	Männer (%)	Frauen (%)	Durchschnittsalter in Jahren	Anteil Patienten mit BFC an n (%)
(Seaman et al. 2020)	13	14	86	59,3	100
(Xu et al. 2019)	54	33,3	66,7	53,2	100
(Pallini et al. 2015)	99	35,4	64,6	58	61,9
(Bassiouni et al. 2007)	56	26,8	73,2	51	64,2
(Chi et al. 2006)	45	26,7	73,3	51,5	100
Diese Arbeit	41	51,2	48,8	58,7	100

Bei allen in Tabelle 26 aufgeführten Studien handelt es sich um monozentrische Studien. Für diese Dissertation wurden alle zwischen November 2007 und März 2020 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar mittels bifrontaler Kraniotomie operierten Tumorpatienten berücksichtigt. Mit 41 Patienten ist die Größe des hier vorliegenden Patientenkollektivs mit denen der Arbeiten von Xu *et al.* und Chi *et al.* vergleichbar. Das Durchschnittsalter meines Patientenkollektivs liegt mit 58,7 Jahren innerhalb der Altersrange (51 bis 59,3 Jahre) der Vergleichsstudien. Die Geschlechtsverteilung (M:F; M = männlich, W = weiblich) innerhalb der Vergleichsstudien reicht von M:F 1:2 bis zu 1:6 und unterscheidet sich somit deutlich von der Geschlechtsverteilung von M:F 1:1 dieser Arbeit. Das Geschlechterverhältnis dieser Arbeit wird möglicherweise davon beeinflusst, dass Männer in Deutschland sowohl häufiger an Krebs im Allgemeinen, als auch häufiger an Krebs des zentralen

Nervensystems erkranken als Frauen (Robert-Koch-Institut 2019). Weiterhin waren die Patienten dieser Studie an neun unterschiedlichen Tumorentitäten erkrankt, während in den Vergleichsstudien ausschließlich Patienten mit Meningeomen berücksichtigt wurden, bei denen ein Geschlechtsverhältnis von ungefähr M:F 1:3 besteht (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1268).

5.2 Tumorcharakteristika

Innerhalb meines Patientenkollektivs konnten neun unterschiedliche Tumorentitäten diagnostiziert werden. Die häufigste Entität stellten Meningeome (53,7%) dar. Dies korreliert mit den Angaben in der Fachliteratur und der aktuellen Studienlage, der zufolge Meningeome, insbesondere Olfaktoriusmeningeome, die häufigste von intrakraniell entspringende Läsion der vorderen Schädelbasis sind (Borges 2008; König und Spetzger 2018). Die zweit- und dritthäufigsten Entitäten meines Kollektivs waren Ästhesioneuroblastome gefolgt von Adenokarzinome. In der Literatur werden Plattenepithelkarzinome gefolgt von Adenokarzinomen als häufigste sinusale Karzinome genannt, die die vordere Schädelbasis infiltrieren (Borges 2008). Diese Differenz könnte der geringen Patientenzahl meines Kollektivs ($n = 41$) geschuldet sein. Auch Spezialisierungen von Kliniken auf bestimmte Bereiche und geografische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Tumorentitäten können Unterschiede in Häufigkeitsverteilungen innerhalb eines Kollektivs bedingen. Um ein möglichst großes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden für diese Dissertation sowohl Patienten mit Tumorerst diagnose ($n = 31$) als auch Patienten mit Tumorrezidiv ($n = 10$) berücksichtigt. In den bereits unter 5.1 aufgeführten Vergleichsstudien finden sich bezüglich Erst diagnose oder Rezidiv keine expliziten Angaben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich in diesen Studien um Erst diagnosen handelte.

5.2.2 Tumorvolumen und Schädelbasis-Infiltration

Die präoperative Vermessung der Tumorumfänge ergab ein mittleres Volumen von 53,5 cm³ (Mdn = 35,7 cm³) bei einem durchschnittlichen Tumordurchmesser von 4,7 cm. In Tabelle 27 findet sich eine Darstellung der Tumordurchmesser von Vergleichsstudien, deren Patienten mittels klassischer (Seaman et al. 2020) oder modifizierter bifrontaler

Kraniotomie (Xu et al. 2019; Chi et al. 2006) operiert wurden. Hier zeigt sich, dass der durchschnittliche Tumordurchmesser der Patienten des von mir analysierten Kollektivs mit den Durchmessern der anderen Studien vergleichbar ist.

Tabelle 27: Durchschnittlicher Tumordurchmesser verschiedener Studien mit Patienten mit Schädelbasistumoren

Quelle	Tumordurchmesser in cm (range)
(Seaman et al. 2020)	5,5
(Xu et al. 2019)	3,7 (2,1 – 6,9)
(Nakamura et al. 2008)	4,9 (2 – 10)
(Chi et al. 2006)	4,1
Diese Arbeit	4,7 (1,1 – 6,7)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls das Ausmaß der tumorösen Schädelbasisinfiltration ermittelt, da diese ein Einschlusskriterium bei der Patientenauswahl darstellte. Bei 80,5% der Patienten meines Kollektivs waren die Nasennebenhöhlen betroffen, welche somit die am häufigsten infiltrierten Strukturen darstellen. Neben dem Planum sphenoidale konnten außerdem die Crista galli/ Lamina cribrosa als häufig betroffene Strukturen identifiziert werden. Der Vergleich des Ausmaßes der Infiltration mit anderen Studien gestaltete sich, aufgrund der wenigen Studien, deren Patienten mittels klassischer bifrontaler Kraniotomie operiert wurden und des überwiegend nicht beschriebenen Infiltrationsausmaßes, herausfordernd. In der Studie von Xu *et al.* zum „small extended bifrontal approach“ lag bei keinem Patienten eine Infiltration der Nasennebenhöhlen vor. Bei Chi *et al.* kam es bei 35,6% der Patienten zu einer Infiltration des Optikuskanals. Die Heterogenität der infiltrierten Schädelbasisstrukturen in meiner Arbeit lässt sich damit erklären, dass neun unterschiedliche Tumorentitäten vorlagen, die aus unterschiedlichen Regionen in die Schädelbasis einwuchsen. In den Vergleichsstudien handelte es sich ausschließlich um intrakraniell entspringende Meningeome der vorderen Schädelbasis.

5.3 Klinischer Status zum Aufnahmezeitpunkt

Die drei vorherrschenden präoperativen Symptome des analysierten Kollektivs waren neuropsychologische Veränderungen (Wesensveränderung, psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations-/ Merkfähigkeitsstörung) sowie Riechstörungen und Sehstörungen. Das Spektrum der präoperativen Symptome bei Patienten mit Tumoren der vorderen Schädelbasis ist über alle aufgeführten Studien hinweg vergleichbar (vgl. Tab. 28). Die insgesamt häufigsten Symptome innerhalb der Vergleichsarbeiten stellten Riechstörungen, Sehstörungen, neuropsychologische Veränderungen und Kopfschmerzen dar. Die motorischen Defizite in meiner Arbeit umfassten eine Gangunsicherheit, Hemiparese sowie Bradykinese. Bei *Bassiouni et al.* und *Pallini et al.* handelte es sich bei den Fällen mit motorischen Defiziten ebenfalls um Hemiparesen. Der mittlere präoperative KPS war bei zwei Studien angegeben und betrug dort 80% und deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Tabelle 28: Vergleich der prozentualen Häufigkeiten präoperativ aufgetretener Symptome unterschiedlicher Studien bezogen auf die jeweilige Patientenzahl n, KPS = Karnofsky Performance Scale

Symptome, %	(Seaman et al. 2020)	(Xu et al. 2019)	(Pallini et al. 2015)	(Bassiouni et al. 2007)	(Chi et al. 2006)	Diese Arbeit
Neuropsych. Veränderung	-	27,8	35,4	55,4	11	48,6
Riechstörung	38,5	31,5	59,6	71,7	6	46,1
Sehstörung	77	53,7	46,5	21,4	66,6	41
Kopfschmerzen	-	31,5	38,4	19,6	18	29,7
Schwindel	-	-	-	10,7	-	16,2
Krampfanfall	-	7,4	19,2	8,9	-	10,8
Mot. Defizite	-	-	7,1	1,8	-	10,8
Inkontinenz	-	-	7,1	-	-	8,1
KPS Mdn (range)	-	80 (40 – 100)	80 (40 – 100)	-	-	80 (20 – 100)

5.4 Therapie

Die mittlere Operationszeit des Patientenkollektivs dieser Dissertation betrug 4,8 Stunden. Ein Korrelationstest nach Spearman zeigte, dass die Größe des Tumors und die Dauer der Operation deutlich positiv korrelieren, wobei diese Korrelation als signifikant zu werten war. Die Vergleichbarkeit mit den Studien von *Xu et al.* und *Chi et al.* ist nur begrenzt gegeben, da dort modifizierte Formen der bifrontalen Kraniotomie angewendet wurden. Die mittlere Operationsdauer bei *Xu et al.* für den „small extended bifrontal approach“ lag bei 5 Stunden. Mit Abstand am längsten dauerte die „extended bifrontal craniotomy“ bei *Chi et al.* mit einer durchschnittlichen Operationsdauer von 12,5 Stunden. *Seaman et al.* führten die klassische bifrontale Kraniotomie mit einer mittleren Operationszeit von 7,9 Stunden durch. Der Zeitunterschied von 3,1 Stunden im Vergleich zur Operationsdauer des hier vorliegenden Kollektivs kann möglicherweise damit begründet werden, dass bei *Seaman et al.* ein durchschnittlich größerer Tumordurchmesser (5,5 cm) vorlag. Die kürzere Operationsdauer des hier vorliegenden Kollektivs kann ebenfalls darauf zurückgeführt werden, dass es sich um Eingriffe des Levels 0 nach der Feiz-Erfan Klassifikation für transbasale Operationszugänge handelte (Feiz-Erfan et al. 2008). Diese sind definiert als bifrontale Kraniotomie ohne Osteotomie des Orbitabogens oder des Nasions (Feiz-Erfan et al. 2008) und stellen somit einen weniger invasiven und weniger zeitintensiven Operationsweg als Eingriffe höherer Levels dar. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die überdurchschnittlichen Resektionsergebnisse innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs bei möglichst geringer Invasivität und kürzerer Operationszeit als in den Vergleichsstudien (s. Tab. 29). Insgesamt konnte in 73,2% der Fälle eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden. Je nach Tumorentität wurden unterschiedliche Resektions-Klassifikationen angewendet, wobei Simpson Grad I/II, GTR und R0 als vollständige Resektionen definiert wurden. Tabelle 29 zeigt einen Vergleich mit den erzielten Resektionsergebnissen anderer Studien, deren Patienten mittels bifrontaler Kraniotomie operiert wurden. Bei den Tumoren dieser Vergleichsstudien handelt es sich ausschließlich um Olfaktoriusmeningeome. Zum Zweck einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden in der Tabelle nur die Resektionsergebnisse der Meningeome dieser Arbeit berücksichtigt.

Tabelle 29: Vergleich der erzielten Resektionsergebnisse verschiedener Studien mit Meningeom-Patienten anhand der Simpson Grade

Resektionsstatus, %	(Pallini et al. 2015)	(Nakamura et al. 2008)	(Bassiouni et al. 2007)	(Spektor et al. 2005)	Diese Arbeit
Simpson I/II	80	93,5	100	88,6	95,5
Simpson III/IV	20	6,5	-	11,4	4,5

Seaman et al. verwendeten in ihrer Arbeit nicht die Simpson-Klassifikation, sondern beschrieben in ihrer Arbeit einen „extent of resection“ von 99,8%. Aus diesem Grund finden sich die Resektionsergebnisse dieser Studie nicht in Tabelle 29 wieder. Eine Metaanalyse bezüglich des Outcomes verschiedener Operationswege bei Olfaktoriusmeningeomen von *Pallini et al.* ergibt eine Rate der vollständigen Resektion (Simpson I/II) von 88,8% bei einer bifrontalen Kraniotomie (Pallini et al. 2015). In diese Metaanalyse wurden Studien von *Bassiouni et al.*, *Nakamura et al.*, *Spektor et al.* und *El Gindi* einbezogen. In dieser Dissertation wurden 95,5% der Meningeome vollständig reseziert (Simpson Grad I/II). Die Resektionsergebnisse können somit als überdurchschnittlich gewertet werden. Unterschiedliche Tumorentitäten weisen unterschiedliche Tumoreigenschaften und daher auch unterschiedlich herausfordernde Resektionsbedingungen auf. Deshalb besteht eine mangelnde Vergleichbarkeit der allgemeinen Resektionsrate dieser Arbeit von 73,2% mit den oben erwähnten Studien. Als Faktoren, die die Resezierbarkeit eines Tumors beeinflussen können, gelten im Allgemeinen das Ausmaß der Infiltration der Umgebung, individuelle anatomische Gegebenheiten sowie die Tumorgröße und etwaige Vortherapien. Allerdings konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Resektionsergebnis nachgewiesen werden. So konnte auch bei präoperativen Tumolvolumina über 100 cm³ eine vollständige Resektion erreicht werden. Ebenso ging ein geringes Tumolvolumen nicht in jedem Fall mit einer Komplettresektion einher. Auch bezüglich der Resektionsergebnisse bei Patienten mit Neudiagnose und Patienten mit vorbehandeltem Tumorrezidiv konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bezüglich der Art der verwendeten Rekonstruktionsmaterialien für Knochen und Dura zeigten sich keine Unterschiede zwischen dieser Arbeit und den Vergleichsstudien.

Studienübergreifend wurden Titanimplantate, Periost-Lappen, Galea-Periost-Lappen, Temporalisfaszie, Faszia lata, Fibrinkleber sowie split bone grafts verwendet.

5.4.1 Komplikationen

Insgesamt traten bei 22 der 41 Patienten meines Kollektivs Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 53,7%. Berücksichtigt wurden chirurgische Komplikationen, die cerebrale Strukturen oder den Schädel betreffen. Nicht primär chirurgisch bedingte Komplikationen wie z.B. Pneumonien, tiefe Venenthrombosen oder Lungenarterienembolien sind nicht aufgeführt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde in der nachfolgenden Tabelle jedweder pathologischer Liquorausfluss (Rhinorrhoe, Liquorkissen, Liquorfistel, subdurales Hygrom) unter „Liquorleck“ zusammengefasst. Weiterhin wurden aus demselben Grund in der Tabelle postoperativ aufgetretene Abszesse und Empyeme zu Wundheilungsstörungen gezählt.

Tabelle 30: Intra- und postoperative Komplikationen und surgery related deaths bei mittels bifrontaler Kraniotomie operierten Patienten verschiedener Studien

Komplikation, %	(Seaman et al. 2020)	(Bassioni et al. 2007)	(Spektor et al. 2005)	(Pallini et al. 2015)	(Nakamura et al. 2008)	Diese Arbeit
Liquorleck	7,7	8,3	14,3	-	4,4	17,1
Hydrocephalus	-	-	-	5,7	8,7	4,9
Hirnödem	-	-	5,7	17,1	15,2	9,8
Hämatom	-	-	5,7	12,9	10,9	19,5
Intraop. Blutung	-	5,6	-	-	-	-
Krampfanfall	7,7	-	2,3	1,4	4,3	14,6
Schlaganfall	7,7	-	-	1,4	-	4,9
Venöser Infarkt	-	2,8	-	-	-	2,4
Infektion, cer.	-	-	8,6	1,4	4,3	17,1
WHST	-	-	-	2,9	-	14,6
Pneumocephalus	-	-	-	-	-	9,8
Osteolyse	-	-	-	-	-	2,4
Synechien NNH	-	-	-	-	-	2,4

surgery-related death	-	5,6	-	5,7	8,7	-
------------------------------	---	-----	---	-----	-----	---

In der Studie von *Nakamura et al.* wird eine Komplikationsrate von 43,5% für die Patienten mit Olfaktoriusmeningeomen beschrieben, die einer bifrontalen Kraniotomie unterzogen wurden. Die Komplikationsrate meiner Arbeit liegt mit 53,7% höher. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die Patienten meiner Arbeit an unterschiedlichsten und teilweise hochmalignen Tumoren erkrankt waren, die die Schädelbasis stark infiltrierte. Somit stellte sich die Resektion dieser Tumoren kompliziert und mit erhöhtem Komplikationsrisiko dar. In den Vergleichsstudien handelte es sich ausschließlich um Meningeome, vorwiegend mit WHO Grad I und II (Seaman et al. 2020; Spektor et al. 2005; Pallini et al. 2015). Weiterhin befanden sich in meinem Kollektiv zehn Patienten mit Tumorrezidiven und vier Patienten mit Erstdiagnose, die bereits vorbehandelt waren. Ein vermehrtes Auftreten von neurologischen und regionalen Komplikationen bei der Therapie von Rezidivpatienten, insbesondere durch eine Re-Kraniotomie, wird in zahlreichen Studien beschrieben (Ware et al. 2004; Ferguson et al. 2018). In dieser Dissertation zeigte ein Mann-Whitney-U-Test, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich der präoperativen Tumorumfänge von Patienten mit postoperativen Komplikationen und Patienten ohne postoperative Komplikationen bestand. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit ging ein Tumorumfang von über 100 cm³ in jedem Fall mit postoperativen Komplikationen einher. Die Rate lebensbedrohlicher Komplikationen in der Studie von *Pallini et al.* lag bei 31,4%. Eine von *Pallini et al.* aufgeführte Metaanalyse von Fallserien, deren Olfaktoriusmeningeompatienten mittels unterschiedlicher neurochirurgischer Zugänge operiert wurden, ergab für den bifrontalen Zugangsweg eine Rate lebensbedrohlicher Komplikationen von 19,3%. Hervorzuheben ist, dass es innerhalb meines Patientenkollektivs in 7,3% der Fälle zu lebensbedrohlichen Komplikationen (CD IV) kam. Der Schweregrad der Komplikationen meines Patientenkollektivs wurde anhand der Clavien Dindo Klassifikation beurteilt (Clavien et al. 2009). Nach welchen Kriterien die Autoren der Vergleichsarbeiten die Komplikationsschweregrade evaluierten, konnte nicht näher eruiert werden. Keiner der Patienten meiner Arbeit verstarb im Sinne eines „surgery-related deaths“, worunter das Versterben eines Patienten innerhalb von 30

Tagen postoperativ verstanden wird (Solheim et al. 2012). Die perioperative Mortalitätsrate in den Studien von *Nakamura et al.*, *Pallini et al.* und *Bassiouni et al.* lag bei 8,7%, 5,7% und 5,6%. Die Metaanalyse von *Pallini et al.* ergab eine Mortalitätsrate von 5,7% bei 212 Patienten mit mittels bifrontaler Kraniotomie operierten Olfaktoriusmeningeomen. Zusammenfassend zeigt sich in meiner Arbeit eine höhere allgemeine Komplikationsrate bei deutlich geringerer Rate lebensbedrohlicher Komplikationen als in den Vergleichsstudien. Als kausal für das geringere Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen und „surgery-related deaths“ ist der operative Zugangsweg des Levels 0 nach der Feiz-Erfan Klassifikation zu sehen (Feiz-Erfan et al. 2008). Die Reduktion des Risikos für Komplikationen bei transbasalem Vorgehen nach Level 0 kann auf den Verzicht von Osteotomien im Bereich des Orbitabogens und des Nasions zurückgeführt werden (Feiz-Erfan et al. 2008). Von 41 Patienten meines Kollektivs benötigten 15 (36,6%) eine chirurgische Intervention aufgrund von postoperativ aufgetretenen Komplikationen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die aufgrund aufgetretener Komplikationen postoperativ durchgeführten Interventionen anderer Studien.

Tabelle 31: Chirurgische Interventionen verschiedener Studien aufgrund postoperativ aufgetretener Komplikationen

	(Pallini et al. 2015)	(Bassiouni et al. 2007)	(Nakamura et al. 2008)	(Spektor et al. 2005)	Diese Arbeit
Chirurgische Interventionsrate postoperativ, %	15,7	8,3	2,2	5,7	36,6
Dekompr. Kraniotomie	8,6	-	-	-	-
Hämatomausräumung	8,6	-	-	-	-
Liquordrainage (EVD, VP-Shunt, LD)	5,7	5,6	2,2	-	19,5
Blutstillung	-	-	-	2,9	-
Revision Infekt	-	-	-	-	9,8
Revision Liquorleck	-	2,8	-	2,9	12,2
Wundrevision	1,4	-	-	-	4,9
Kranioplastik	-	-	-	-	2,4
n. näher bezeichnet	-	-	-	-	2,4

5.5 Klinischer Status postoperativ

Der postoperativ klinische Status eines Patienten, wie zum Beispiel ein postoperativ erhaltenes Riechvermögen, hängt maßgeblich mit der Art der Operation zusammen. In den Vergleichsstudien wurden die Patienten nicht nur mittels bifrontaler Kraniotomie, sondern auch mittels anderer chirurgischer Zugänge operiert. In diesen Studien sind die postoperativen Symptome der Patienten nicht nach operativem Zugangsweg aufgeschlüsselt angegeben, weshalb ein Vergleich mit den postoperativen Symptomen dieser Arbeiten nicht sinnvoll ist. Nachfolgende Tabelle stellt die präoperativen Symptome den postoperativ-stationären Symptomen der Patienten meines Kollektivs vergleichend gegenüber.

Tabelle 32: Gegenüberstellung der präoperativen und postoperativen Symptome der Patienten dieser Arbeit

Hirnnerven-Defizite n (%)	Präoperativ (n = 39)	Postoperativ (n = 37)
Hyposmie/ Anosmie	18 (46,1)	18 (48,6)
Visusminderung	10 (25,6)	8 (21,6)
Amaurosis	6 (15,4)	6 (16,2)
Trigeminus-Affektion	2 (5,1)	-
Geschmacksstörung	2 (5,1)	1 (2,7)
Okulomotorikstörung	1 (2,6)	1 (2,7)
Bitemporale Hemianopsie	1 (2,6)	-
Faziale Parese	1 (2,6)	-
Andere Symptome n (%)	Präoperativ (n = 37)	Postoperativ (n = 34)
Neuropsych. Veränderung	18 (48,6)	12 (35,3)
Kopfschmerzen	11 (29,7)	4 (11,8)
Schwindel	6 (16,2)	1 (2,9)
Nasenatmungsbehinderung	5 (13,5)	1 (2,9)
Motorische Defizite	4 (10,8)	2 (5,9)
Fokale/ gen. Anfälle	4 (10,8)	-
Bewusstseinsstörung	4 (10,8)	9 (26,5)
Inkontinenz	3 (8,1)	1 (2,9)

5. Diskussion

Aphasie	2 (5,4)	3 (8,8)
Dysphagie	1 (2,7)	1 (2,9)
Hypästhesie/ Parästhesie	1 (2,7)	1 (2,9)
Fatigue	1 (2,7)	-
Rhinorrhoe	1 (2,7)	1 (2,9)

In Bezug auf die Hirnnervendefizite der Patienten zeigt sich prozentual gesehen, dass es bei 2,5% der Patienten postoperativ zu einer Verschlechterung des Riechvermögens und bei 0,8% postoperativ zu einer Erblindung kam. Eine präoperativ dokumentierte Visusminderung besserte sich hingegen bei 4% der Patienten. In der Studie von *Seaman et al.* finden sich folgende Angaben zum postoperativen Status in Bezug auf die bifrontale Kraniotomie: Besserung einer Visusminderung in 5,2% und einer Anopsie in 7,7% der Fälle, sowie Auftreten einer Anosmie in 11,5% der Fälle. Die Problematik bezüglich des Erhalts des Riechvermögens oder der Wiedererlangung desselben bei Tumoren und Operationen im Bereich der vorderen Schädelbasis ist bekannt (Bassiouni et al. 2007; Knopp und Sepehrnia 2005). Gründe für postoperativ anhaltende oder neu auftretende Störungen des Riechvermögens können beispielsweise eine durch den Tumor irreversible Destruktion oder eine intraoperative Druck- oder Zugschädigung des Nervus olfactorius, eine mangelnde Blutversorgung desselben oder die Durchtrennung der Fila olfactoria sein (Bassiouni et al. 2007; Knopp und Sepehrnia 2005). Weiterhin besserten sich innerhalb meines Patientenkollektivs postoperativ neuropsychologische Veränderungen und Schwindel in je 13,3% der Fälle und Kopfschmerzen in 17,9% der Fälle. Eine Verschlechterung bezüglich einer Bewusstseinsstörung trat bei 15,7% der Patienten auf.

Tabelle 33: Vergleich der prä- und postoperativen Karnofsky-Indices mittels bifrontaler Kraniotomie operierter Patienten verschiedener Studien, KPS = karnofsky performance scale

KPS Mdn (range)	(Nakamura et al. 2008)	(Pallini et al. 2015)	Diese Arbeit
Präoperativ	70 (30 – 90)	80 (40-100)	80 (20 – 100)
Postoperativ	75 (0 – 100)	80	80 (20 – 100)

Bezüglich des Karnofsky-Index zeigten sich sowohl in dem Patientenkollektiv dieser Dissertation als auch in den beiden Vergleichsstudien konstante mediane Werte im

perioperativen Verlauf (s. Tab 33). Ein postoperativ konstanter medianer KPS von 80 ist in Anbetracht der Art des neurochirurgischen Eingriffs, der Charakteristika meines Patientenkollektivs und auch im Vergleich mit den anderen Studien als positiv zu werten.

5.6 Postoperative Rezidive und Progresse

Die Dauer der Nachbeobachtungszeiträume der Patienten meiner Arbeit variierte von 13 Tagen bis zu 12,4 Jahren (MW = 28 Monate). Bei den 30 Patienten, die über das 3-Monats-Follow-Up hinaus an Nachuntersuchungen teilgenommen haben, betrug die durchschnittliche Follow-Up-Dauer 35,9 Monate. Die Spanne erstreckte sich von 7,5 Monaten bis 12,4 Jahren. In den Vergleichsstudien wurden die Patienten im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet. Zu berücksichtigen ist, dass die Lebenserwartung und somit auch der mögliche Nachbeobachtungszeitraum bei Patienten mit Meningeomen deutlich länger sind als bei Patienten mit hochmalignen Tumoren, wie sie anteilig in meinem Patientenkollektiv vertreten sind.

Tabelle 34: Vergleich der Follow-Up-Dauer verschiedener Studien in Monaten

Follow-Up in Monaten	(Nakamura et al. 2008)	(Pallini et al. 2015)	(Spektor et al. 2005)	Diese Arbeit
MW (range)	63,4 (4 – 270)	103 (2 – 324)	70,8 (6 – 164)	35,9 (7,5 – 148,8)

Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum bei 33,3% (n = 39) der Patienten meines Kollektivs zu einem Rezidiv oder einem Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines Progresses. Faktoren, die das Auftreten von Rezidiven beeinflussen, sind vielfältig. Zu diesen Faktoren zählen neben Art und WHO-Grad des Tumors auch der Resektionsstatus, das Alter und die Verfassung des Patienten zum Operationszeitpunkt (SIMPSON 1957; Pallini et al. 2015). In den folgenden Vergleichsstudien handelte es sich bei den Tumoren um Olfaktoriusmeningeome, vorwiegend mit WHO Grad I und II (Nakamura et al. 2008; Pallini et al. 2015; Spektor et al. 2005; Bassiouni et al. 2007). Die in der Literatur beschriebenen Rezidivraten für Olfaktoriusmeningeome, unabhängig von dem jeweiligen Operationszugang, variieren von 5 bis 41% bei einem Follow-Up-Zeitraum von 10 bis 20 Jahren (Nakamura et al. 2008; Bassiouni et al. 2007). Die Rezidivrate bei Meningeompatienten meines Kollektivs lag bei 20% (n = 4 von 20). In Tabelle 35 sind

die Rezidivraten der Patienten der Vergleichsstudien, die mittels bifrontaler Kraniotomie operiert wurden, aufgelistet.

Tabelle 35: Rezidivraten bei mittels BFC operierten Meningeompatienten verschiedener Vergleichsstudien

	(Nakamura et al. 2008)	(Bassiouni et al. 2007)	(Pallini et al. 2015) <i>Metaanalyse</i>	(Spektor et al. 2005)	Diese Arbeit
Rezidivrate, %	6,5	13,9	8,5	0	20

In der 1957 veröffentlichten Simpson-Klassifikation für den Resektionsgrad bei Meningeomen wurde bereits dessen Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven thematisiert (SIMPSON 1957). Simpson gibt dort eine Rezidivrate von 9% bzw. 19% für Resektionen mit Simpson Grad I bzw. II an (SIMPSON 1957). Bei allen innerhalb meines Patientenkollektivs aufgetretenen Rezidiven handelte es sich um Tumoren mit Resektionsgrad Simpson II. Die Rezidivrate von 20% bei den Meningeompatienten dieser Arbeit deckt sich also mit der von Simpson statuierten Rezidivrate. Eine plausible Begründung für die geringeren Rezidivraten in den Vergleichsarbeiten könnte sein, dass es sich dort größtenteils um Simpson I Resektionsgrade handelte und somit eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit bestand. Die Infiltration des Knochens der Schädelbasis und die paranasale Ausbreitung eines Tumors bedingen ebenfalls eine höhere Rezidivrate (Nakamura et al. 2008). Die Rezidivrate in der Gruppe der Patienten, die an anderen Tumorentitäten als an Meningeome erkrankt waren, lag bei 42,1%. Es ist davon auszugehen, dass die Malignität und Invasivität eines Tumors einen entscheidenden Einfluss auf das postoperative Outcome und die Rezidivwahrscheinlichkeit haben.

Weiterhin wird der Stellenwert und Einfluss einer adjuvanten Therapie auf den Krankheitsverlauf bei vollständig resezierten Meningeomen international diskutiert (Seliger und Wick 2020). Eine adjuvante Therapie im Sinne einer Radiotherapie, Chemotherapie, kombinierten Radiochemotherapie oder chirurgischen Intervention erhielten 50% (n = 19 von 38) der Patienten dieser Dissertation. Bezogen auf mein Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit bei Patienten mit und ohne adjuvante Therapie festgestellt werden. Sechs Monate postoperativ betrug die Rate des progressionsfreien

Überlebens 73,3% bei Patienten mit adjuvanter Therapie und 77,8% bei Patienten ohne adjuvante Therapie. Die Patienten der Studie von *Nakamura et al.* erhielten keine adjuvante Therapie, während 15,4% der Patienten der Studie von *Seaman et al.* adjuvant bestrahlt wurden. In beiden Studien handelte es sich um Meningeome der vorderen Schädelbasis mit WHO Grad I/II, deren Standardtherapie die möglichst vollständige Tumoresektion darstellt (Seliger und Wick 2020). Die Entscheidung bezüglich des postoperativen Therapieverfahrens obliegt dem operierenden Zentrum und muss gegen eine engmaschige bildgebende Verlaufskontrolle abgewogen werden (Seliger und Wick 2020).

5.7 Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Langzeitverlauf

Bereits in der Präambel der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation von 1948 wird Gesundheit nicht nur als Freisein von Krankheit definiert, sondern viel mehr als Zusammenspiel aus körperlichem, geistigem und sozialem Wohlbefinden (Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1948). Mit dem Ziel diese Aspekte unter dem Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ abzubilden, wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Fragebogen entwickelt. Dieser beinhaltete Fragen zum psychischen Wohlbefinden, zur Alltagstauglichkeit sowie zur körperlichen Belastbarkeit der Patienten. An der telefonischen Befragung nahmen drei männliche und drei weibliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60,2 Jahren zum Zeitpunkt der Befragung (SD = 14,9) teil. Zwischen der Operation und dem Telefoninterview lagen Zeiträume von 11,5 Monaten bis zu 5,7 Jahren (Mdn = 2,1 y).

5.7.1 Psychisches Wohlbefinden

Im Hinblick auf das psychische Wohlbefinden spielten die alltägliche Angst vor einem Fortschreiten der Tumorerkrankung, depressive Symptome sowie eine Einschränkung der Sozialkontakte eine Rolle. Es gilt hervorzuheben, dass alle Patienten angaben, die Unterstützung durch das soziale Umfeld als ausreichend und wertvoll zu empfinden. Der Faktor der sozialen Einbindung und Unterstützung ist unlängst als wichtiger Grundpfeiler für den Verlauf der Genesung und Verarbeitung der Tumorerkrankung und -therapie bekannt (Hann et al. 2002). In zahlreichen Studien konnte der Zusammenhang zwischen

emotionaler Unterstützung und physischer und psychischer Anpassung an die Krebserkrankung belegt werden (Usta 2012).

5.7.2 Alltagstauglichkeit

Bei allen befragten Patienten war eine Gehstrecke von über 50 Metern und Treppensteigen ohne fremde Hilfe zum Befragungszeitpunkt möglich. Jedoch benötigten zwei der sechs Patienten Hilfe bei alltäglichen Tätigkeiten wie z.B. beim Einkaufen oder im Haushalt. Zusammenfassend beurteilten fünf (83,3%) der befragten Patienten ihren Gesundheitszustand als „besser als vor der Operation“. Ein Patient konnte darüber keine genaue Aussage treffen. Unter Berücksichtigung aller Angaben der Patienten wurde ein durchschnittlicher Karnofsky-Index von 77% zum Zeitpunkt der Befragung ermittelt.

5.7.3 Kosmetisches Ergebnis

Die bifrontale Kraniotomie stellt einen großen neurochirurgischen Eingriff mit einer bikoronaren Hautinzision hinter der Haarlinie dar, weshalb die Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis von Interesse ist. Die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis insgesamt konnten die Patienten auf einer Skala von eins (sehr unzufrieden) bis fünf (sehr zufrieden) bewerten. 83,3% der Patienten gaben an, sehr zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis zu sein (5/5). Ein Patient gab an „etwas zufrieden“ mit dem Ergebnis zu sein (4/5). Die guten kosmetischen Ergebnisse und der Zufriedenheitsgrad der Patienten ist in Zusammenhang damit zu sehen, dass die Patienten mittels möglichst wenig invasivem transbasalem Vorgehen (Level 0) nach *Feiz-Erfan et al.* operiert wurden. Der Verzicht auf faziale Osteotomien, insbesondere des Orbitabogens, senkt das Risiko für kosmetisch relevante Knocheninfektionen in diesem Bereich (Feiz-Erfan et al. 2008). Vergleichsstudien zu dem Aspekt der kosmetischen Zufriedenheit liegen nicht vor.

5.7.4 Funktioneller Gesundheitszustand

Der Fragebogen beinhaltete ebenfalls die Erhebung der Symptome der Patienten in Bezug auf die letzten 12 Monate vor dem Telefoninterview. Vorherrschende Symptome bei fünf

der Patienten waren hierbei eine Riechstörung, eine Störung von Merkfähigkeit und Konzentration sowie Fatigue-Symptome. Präoperativ lag lediglich bei einem Patienten eine Riechstörung vor, weshalb vier der postoperativ aufgetretenen Riechstörungen als operative Komplikation gewertet werden. Die Störung der Riechnerven wird in der Literatur als bekannte Komplikation des bifrontalen Operationszugang beschrieben (Xu et al. 2019; Knopp und Sepehrnia 2005). *Liouta et al.* untersuchten in einer Studie die neuropsychologische Funktion bei Patienten mit Konvexitäts- oder Schädelbasismeningeomen vor und nach der Tumoroperation. In der 2019 veröffentlichten Studie zeigte sich, dass Patienten mit Schädelbasismeningeomen größere Merkfähigkeitsdefizite aufwiesen als Patienten mit Konvexitätsmeningeomen. Dies wurde auf die anatomische Nähe von Schädelbasismeningeomen zu den medialen Temporallappen und die Tumorgöße zurückgeführt (Liouta et al. 2016). Postoperative Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen konnten in der Arbeit von *Liouta et al.* nicht gänzlich dem Tumorwachstum selbst oder dem chirurgischen Eingriff zugeordnet werden (Liouta et al. 2016). Ebenso verhält es sich in dieser Dissertation aufgrund der zahlreichen Faktoren, die das kognitive Outcome neben der operativen Resektion beeinflussen. Allerdings bestanden präoperativ bei keinem der befragten Patienten Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen oder eine Fatigue-Symptomatik, weshalb ein Zusammenhang mit der Tumorthherapie vermutet wird.

5.8 Limitationen

Eine Bewertung der durch diese Dissertation gewonnen Erkenntnisse sollte unter Berücksichtigung der nachfolgenden Limitationen erfolgen. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasste 41 Patienten, die retrospektiv aus einem Pool von 18.202 Patienten ausgewählt wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl sind die durchgeführten statistischen Tests, die sich als nicht signifikant darstellten, mit Vorsicht zu werten und zu interpretieren. Die geringe Fallzahl kann ein Grund dafür sein, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen gefunden wurde. Auch ein Bezug der signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit auf die Gesamtpopulation ist bei einer kleinen Studienpopulation kritisch zu sehen. Dies gilt auch für die telefonische Befragung der Patienten. Von 41 Patienten konnten 20 kontaktiert werden, woraufhin final sechs Patienten einer Befragung zustimmten (Rücklaufquote 30%). Zusätzlich können bei

retrospektiven Befragungen Verzerrungen im Sinne eines Recall-Bias entstehen, die dadurch bedingt sind, dass sich Patienten nicht korrekt an Begebenheiten erinnern oder Begebenheiten im Nachhinein mehr oder weniger Bedeutung als ursprünglich zumessen. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Patientendaten retrospektiv anhand der Patientenakten, wobei diese in einigen wenigen Fällen eine lückenhafte Dokumentation aufwiesen. Aufgrund des großen Auswertungszeitraums konnten nicht alle fehlenden Daten retrospektiv vervollständigt werden. Da neun verschiedene Tumorentitäten vorlagen, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs nur bedingt gegeben. Die Heterogenität des Patientenkollektivs und der Tumorcharakteristika wurden akzeptiert, da der Fokus dieser Arbeit auf der Beleuchtung der technischen Aspekte der bifrontalen Kraniotomie lag. Die neoadjuvanten und adjuvanten Therapieregime sowie die Prognosen der verschiedenen Entitäten unterscheiden sich deutlich und wirken sich auf Resektionsergebnis und Rezidivwahrscheinlichkeit aus. Der Einfluss der Resektion mittels bifrontaler Kraniotomie auf die progressionsfreie Überlebenszeit kann außerdem nur bei vergleichbaren Bedingungen und bei Vorliegen einer Kontrollgruppe beurteilt werden. Weitere Limitationen ergaben sich durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Es existierten keine Studien mit einem Fokus auf die bifrontale Kraniotomie als Operationszugang unabhängig von der Tumorentität. Eine 1:1-Vergleichbarkeit mit den herangezogenen Vergleichsstudien war somit nicht gegeben. Es konnten lediglich einzelne, veröffentlichte Aspekte mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden.

5.9 Ausblick

Die operative Therapie stellt neben Radio- und Chemotherapie eine der drei Hauptsäulen in der Behandlung von Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems dar (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277). Behandlungsziel ist die vollständige Entfernung des Tumors unter Schonung der umliegenden Strukturen und unter Vermeidung zusätzlicher Funktionsverluste (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1276; König und Spetzger 2018, S. 30). Unter dieser Prämisse erfolgt heutzutage die interdisziplinäre Konsensfindung bezüglich einer patientenindividuellen Tumortherapie (König und Spetzger 2018). Große Tumoren, die sich transbasal ausbreiten und in großem Ausmaß die knöcherne Schädelbasis infiltrieren, stellen eine besondere Herausforderung bei der Auswahl des

operativen Therapieverfahrens dar. Der Fokus dieser Dissertation lag auf der Beleuchtung präoperativer und postoperativer Aspekte bei mittels bifrontaler Kraniotomie operierten Patienten mit Schädelbasistumoren. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass mit steigendem Tumorzvolumen vermehrt postoperative Komplikationen auftraten. Das mithilfe der Barthel-Indices ermittelte Patientenoutcome war bei Auftreten postoperativer Komplikationen reduziert. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumorzvolumen und dem Resektionsstatus gefunden werden. Zusammengefasst konnte auch bei Patienten mit großem Tumorzvolumen ein vollständiges Resektionsergebnis erzielt werden, allerdings unter Inkaufnahme von postoperativen Komplikationen und beeinträchtigtem funktionellem Outcome. Die Autoren der aufgeführten Vergleichsstudien untersuchten unterschiedliche Zugangswege zu Meningeomen der vorderen Schädelbasis. Es zeigte sich für die bifrontale Kraniotomie eine vergleichsweise höhere Komplikationsrate (Seaman et al. 2020; Bassiouni et al. 2007; Nakamura et al. 2008; Pallini et al. 2015; Spektor et al. 2005) bei jedoch besseren Resektionsergebnissen in drei der Studien (Seaman et al. 2020; Bassiouni et al. 2007; Nakamura et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Arbeit und die der Vergleichsstudien legen nahe, dass die bifrontale Kraniotomie einer strengen Indikationsstellung bedarf. Die Entwicklung eines Scores zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen könnte ein sinnvolles Tool im Prozess der Indikationsstellung darstellen. Perspektivisch wäre die Auswertung von Patientendaten einer größeren repräsentativen Kohorte unterteilt nach Tumorentität interessant. Somit könnten die Resektionsergebnisse und das Patientenoutcome bei einer bifrontalen Kraniotomie in Bezug auf unterschiedliche Tumortypen untersucht werden. Im Hinblick auf die Beurteilung der Überlebenszeit der Patienten wäre der Vergleich mit einer nicht operativ therapierten Kontrollgruppe von Interesse. Allerdings wäre eine solche Studie ethisch nur vertretbar, wenn den Patienten, die keiner operativen Therapie unterzogen würden, kein gesundheitlicher Nachteil daraus entstünde. *Pallini et al.* analysierte die Entwicklung verschiedener Operationszugänge zu Olfaktoriusmeningeomen im Zeitraum von 1984 bis 2010. Über den untersuchten Zeitraum stieg die Rate von Simpson Grad I-II Resektionen um 32,1% an, während die Rate an lebensbedrohlichen Komplikationen gleichblieb (Pallini et al. 2015). Die in den letzten Jahrzehnten publizierten Weiterentwicklungen der klassischen bifrontalen Kraniotomie konnten bisher Erfolge bezüglich der Senkung der Komplikationsrate

erreichen (Chi et al. 2006; Xu et al. 2019; Safaee et al. 2018; Ozlen et al. 2010). Dies lässt hoffen, die exzellenten Resektionsergebnisse dieses Operationszugangs zukünftig mit niedriger Komplikationsrate kombinieren zu können. Die sich stetig weiterentwickelnde cerebrale Bildgebung sowie das intraoperative Mapping tragen ebenfalls dazu bei.

6. Zusammenfassung

Krebserkrankungen stellen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020). Der Anteil der Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems an allen Krebserkrankungen ist mit 1,5% vergleichsweise gering (Robert-Koch-Institut 2019). Gleichwohl zeigt sich Bedeutung und Schwere der Erkrankung in nach wie vor niedrigen 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 20% (Robert-Koch-Institut 2019). Die operative Therapie von Hirntumoren hat in interdisziplinären Behandlungskonzepten großen Stellenwert und unterliegt einer steten Weiterentwicklung (Hiddemann und Bartram 2010, S. 1277; König und Spetzger 2018, S. 30). Ziel dieser Dissertation war es, Langzeitergebnisse sowie das therapiebezogene Outcome von Patienten mit Schädelbasistumoren zu untersuchen, die mittels einer bifrontalen Kraniotomie operiert wurden. Weiterhin galt es Faktoren zu identifizieren, die den intraoperativen und postoperativen Verlauf dieser Patienten beeinflussen. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von 41 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von November 2007 bis März 2020 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikum rechts der Isar operiert wurden. Zusätzlich erfolgte die Entwicklung eines Fragebogens, welcher die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abbilden sollte und im Rahmen einer telefonischen Befragung Anwendung fand. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58,7 Jahre. Das Patientenkollektiv bestand zu 51,2% aus Männern und zu 48,8% aus Frauen. Die häufigsten Tumoren stellten Meningeome (53,7%) und Ästhesioneuroblastome (12,2%) dar. Präoperativ traten bei den Patienten gehäuft neuropsychologische Veränderungen (48,6%), Riechstörungen (46,1%), Kopfschmerzen (29,7%) und Visusminderungen auf (25,6%). Eine vollständige Resektion des Tumors konnte in 73,2% der Fälle erreicht werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativem Tumolvolumen und Resektionsergebnis konnte nicht gefunden werden. Postoperativ verschlechterte sich das Riechvermögen in 2,5% der Fälle, während sich die Visusminderung in 4% und die neuropsychologischen Veränderungen in 13,3% der Fälle besserten. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählten Hämatome (19,5%), Liquorlecks (17,1%) und cerebrale Infektionen (17,1%). Die progressionsfreie Überlebensrate wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt und betrug 85,6% nach drei Monaten und 76,2% nach sechs Monaten. Eine signifikante Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit durch eine

adjuvante Therapie konnte nicht gezeigt werden. Die Auswertung des Fragebogens ergab, dass die befragten Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation zufrieden waren (6/6) und ihren Gesundheitszustand als gebessert empfanden (5/6). Als Faktor, der das postoperative Outcome signifikant beeinflusst, konnte das Tumorzvolumen ermittelt werden. Mit steigendem präoperativen Tumorzvolumen traten vermehrt postoperative Komplikationen auf, welche den funktionellen Gesundheitszustand der Patienten negativ beeinflussten.

Die Evaluation der bisher existierenden Therapiemöglichkeiten ist Voraussetzung für deren stetige Weiterentwicklung sowie für die Entdeckung neuer Therapiestrategien. Dissertationen wie diese haben den Zweck die angewendete Therapie und das zu erwartende Outcome zu analysieren und stellen die Basis für die stetige Weiterentwicklung der operativen, evidenzbasierten Tumorthherapie dar.

Literaturverzeichnis

- 1 Ahlhelm, F.; Nabhan, A.; Naumann, N.; Grunwald, I.; Shariat, K.; Reith, W. (2005): Tumoren der Schädelbasis. In: *Der Radiologe* 45 (9), S. 807–815. DOI: 10.1007/s00117-005-1259-1.
- 2 Almeida, John R. de; Carvalho, Felipe; Vaz Guimaraes Filho, Francisco; Kiehl, Tim-Rasmus; Koutourousiou, Maria; Su, Shirley et al. (2015): Comparison of endoscopic endonasal and bifrontal craniotomy approaches for olfactory groove meningiomas: A matched pair analysis of outcomes and frontal lobe changes on MRI. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22 (11), S. 1733–1741. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.03.056.
- 3 Almenawer, Saleh A.; Badhiwala, Jetan H.; Alhazzani, Waleed; Greenspoon, Jeffrey; Farrokhyar, Forough; Yarascavitch, Blake et al. (2015): Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. In: *Neuro-oncology* 17 (6), S. 868–881. DOI: 10.1093/neuonc/nou349.
- 4 Banan, Rouzbeh; Hartmann, Christian (2017): The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. In: *Acta neurochirurgica* 159 (3), S. 403–418. DOI: 10.1007/s00701-016-3062-3.
- 5 Bassiouni, H.; Asgari, S.; Stolke, D. (2007): Olfactory groove meningiomas: functional outcome in a series treated microsurgically. In: *Acta neurochirurgica* 149 (2), 109-21; discussion 121. DOI: 10.1007/s00701-006-1075-z.
- 6 Borges, Alexandra (2008): Skull base tumours part I: imaging technique, anatomy and anterior skull base tumours. In: *European journal of radiology* 66 (3), S. 338–347. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.01.017.
- 7 Chhabra, Rajesh; Gupta, Sunil K.; Mohindra, Sandeep; Mukherjee, Kanchan; Bapuraj, Rajeev; Khandelwal, Niranjana; Khosla, Virender K. (2005): Distal anterior cerebral artery aneurysms: bifrontal basal anterior interhemispheric approach. In: *Surgical neurology* 64 (4), 315-9; discussion 320. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.03.038.

- 8 Chi, John H.; Parsa, Andrew T.; Berger, Mitchel S.; Kunwar, Sandeep; McDermott, Michael W. (2006): Extended bifrontal craniotomy for midline anterior fossa meningiomas: minimization of retraction-related edema and surgical outcomes. In: *Neurosurgery* 59 (4 Suppl 2), ONS426-33; discussion ONS433-4. DOI: 10.1227/01.NEU.0000223508.60923.91.
- 9 Clavien, Pierre A.; Barkun, Jeffrey; Oliveira, Michelle L. de; Vauthey, Jean Nicolas; Dindo, Daniel; Schulick, Richard D. et al. (2009): The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. In: *Annals of surgery* 250 (2), S. 187–196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- 10 Cushing, H. (1927): Meningiomas arising from olfactory groove and their removal by aid of electrosurgery. In: *Lancet* (1), S. 1329–1339.
- 11 Feiz-Erfan, Iman; Spetzler, Robert F.; Horn, Eric M.; Porter, Randall W.; Beals, Stephen P.; Lettieri, Salvatore C. et al. (2008): Proposed classification for the transbasal approach and its modifications. In: *Skull base : official journal of North American Skull Base Society ... [et al.]* 18 (1), S. 29–47. DOI: 10.1055/s-2007-994292.
- 12 Ferguson, Sherise D.; Momin, Eric N.; Weinberg, Jeffrey S. (2018): Surgical Management of Recurrent Intracranial Gliomas. In: *Progress in neurological surgery* 30, S. 218–231. DOI: 10.1159/000464438.
- 13 Galarza, Marcelo (2018): Step-by-step Illustration of the Cranial Bifrontal Approach. In: *Surgical technology international* 33, S. 366–374.
- 14 Gohritz, Andreas; Vogt, Peter M. (2011): Rekonstruktion von Defekten der Stirn und der Schädelbasis. In: Peter M. Vogt (Hg.): *Praxis der Plastischen Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 103–112.
- 15 Hann, Danette; Baker, Frank; Denniston, Maxine; Gesme, Dean; Reding, Douglas; Flynn, Tom et al. (2002): The influence of social support on depressive symptoms in cancer patients. In: *Journal of Psychosomatic Research* 52 (5), S. 279–283. DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00235-5.
- 16 Hendryk, Stanisław; Czecior, Eugeniusz; Misiólek, Maciej; Namysłowski, Grzegorz; Mrówka, Ryszard (2004): Surgical strategies in the removal of

- malignant tumors and benign lesions of the anterior skull base. In:
Neurosurgical review 27 (3), S. 205–213. DOI: 10.1007/s10143-004-0323-z.
- 17 Hiddemann, Wolfgang; Bartram, Claus R. (Hg.) (2010): Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- 18 Horsley, V. (1906): On the technique of operations on the central nervous system. In: *Br Med J* (2), S. 411–423.
- 19 Hurrelmann, Klaus; Franzkowiak, Peter (2018): Gesundheit. Hg. v. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Online verfügbar unter <https://www.leitbegriffe.bzga.de/systematisches-verzeichnis/allgemeine-grundbegriffe/gesundheit/>, zuletzt aktualisiert am 13.06.2018.
- 20 Jonkisz, Ewa; Moosbrugger, Helfried; Brandt, Holger (2012): Planung und Entwicklung von Tests und Fragebogen. In: Helfried Moosbrugger und Augustin Kelava (Hg.): Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 27–74.
- 21 Karnofsky David A., Burchenal J. H. (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, S. 196.
- 22 Knopp, U.; Sepehrnia, A. (2005): Dauerhafter Erhalt der Riechnervenfunktion nach bifrontaler Kraniotomie bei Läsionen der vorderen und mittleren Schädelgrube. In: *Laryngo- rhino- otologie* 84 (5), S. 319–322. DOI: 10.1055/s-2004-826074.
- 23 Koc, K.; Anik, I.; Cabuk, B.; Ceylan, S. (2008): Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. In: *British journal of neurosurgery* 22 (1), S. 99–103. DOI: 10.1080/02688690701765524.
- 24 Komotar, Ricardo J.; Starke, Robert M.; Raper, Daniel M. S.; Anand, Vijay K.; Schwartz, Theodore H. (2012): Endoscopic endonasal versus open transcranial resection of anterior midline skull base meningiomas. In: *World neurosurgery* 77 (5-6), S. 713–724. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.08.025.
- 25 König, Alexander; Spetzger, Uwe (2018): Schädelbasischirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- 26 Liouta, Evangelia; Koutsarnakis, Christos; Liakos, Faidon; Stranjalis, George (2016): Effects of intracranial meningioma location, size, and surgery on neurocognitive functions: a 3-year prospective study. In: *Journal of neurosurgery* 124 (6), S. 1578–1584. DOI: 10.3171/2015.6.JNS1549.
- 27 Liu, James K.; Silva, Nicole A.; Sevak, Ilesha A.; Eloy, Jean Anderson (2018): Transbasal versus endoscopic endonasal versus combined approaches for olfactory groove meningiomas: importance of approach selection. In: *Neurosurgical focus* 44 (4), E8. DOI: 10.3171/2018.1.FOCUS17722.
- 28 Louis, David N.; Perry, Arie; Wesseling, Pieter; Brat, Daniel J.; Cree, Ian A.; Figarella-Branger, Dominique et al. (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. In: *Neuro-oncology* 23 (8), S. 1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- 29 Mahoney FI; Barthel DW (1965): Functional Evaluation: The Barthel Index. In: *MD State Med J* (14), S. 61–65.
- 30 Morfeld, Matthias; Kirchberger, Inge; Bullinger, Monika (2011): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Deutsche Form des Short Form-36 Health Survey. 2. Aufl.: Hogrefe-Verlag.
- 31 Nakamura, Makoto; Roser, Florian; Struck, Melena; Vorkapic, Peter; Samii, Madjid (2006): Tuberculum sellae meningiomas: clinical outcome considering different surgical approaches. In: *Neurosurgery* 59 (5), 1019-28; discussion 1028-9. DOI: 10.1227/01.NEU.0000245600.92322.06.
- 32 Nakamura, Makoto; Struck, Melena; Roser, Florian; Vorkapic, Peter; Samii, Madjid (2008): Olfactory groove meningiomas: clinical outcome and recurrence rates after tumor removal through the frontolateral and bifrontal approach. In: *Neurosurgery* 62 (6 Suppl 3), S. 1224–1232. DOI: 10.1227/01.neu.0000333788.83349.1e.
- 33 National Center for Biotechnology Information (o. J.): PubMed Overview. Hg. v. U.S National Library of Medicine (NLM). Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.

- 34 Ng, Ariel Francis; Quintero, Rubén Batista; Muftah Lahirish, Issa Ali; Holanda, Vanessa; Neto, Mateus Regin; Oliveira, Evandro de (2020):
MICROSURGICAL ANATOMY REVIEW OF BIFRONTAL LIMITED
TRANSBASAL APPROACH - QUANTITATIVE AND ANATOMY STUDY.
In: *World neurosurgery*. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.02.114.
- 35 Origin Server (2018). Version 3.1. München: Brainlab AG.
- 36 Ozlen, Fatma; Abuzayed, Bashar; Dashti, Reza; Isler, Cihan; Tanriover, Necmettin; Sanus, Galip Zihni (2010): Low-profile 1-piece bifrontal craniotomy for anterior skull base approach and reconstruction. In: *The Journal of craniofacial surgery* 21 (1), S. 233–238. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181c5a217.
- 37 Pallini, Roberto; Fernandez, Eduardo; Lauretti, Liverana; Doglietto, Francesco; D'Alessandris, Quintino Giorgio; Montano, Nicola et al. (2015): Olfactory groove meningioma: report of 99 cases surgically treated at the Catholic University School of Medicine, Rome. In: *World neurosurgery* 83 (2), 219-31.e1-3. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.11.001.
- 38 Prosiegel M; Böttger S; Schenk T; König N; Marolf M; Vaney C et al. (1996): Der Erweiterte Barthel-Index (EBI) - eine neue Skala zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen bei neurologischen Patienten. In: *Neurol Rehabil* (2), S. 7–13.
- 39 Quiñones-Hinojosa, Alfredo (2012): Schmidek and Sweet operative neurosurgical techniques. Indications, methods and results. 6th ed. S.l.: Saunders.
- 40 Raabe, Andreas (Hg.) (2019): The Craniotomy Atlas. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- 41 Rangel-Castilla, Leonardo; Russin, Jonathan J.; Spetzler, Robert F. (2016): Surgical management of skull base tumors. In: *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology* 21 (4), S. 325–335. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.09.002.

- 42 Riede, Ursus-Nikolaus (Hg.) (2004): Allgemeine und spezielle Pathologie. 168 Tabellen. Unter Mitarbeit von Leonardo Bianchi. Stuttgart: Thieme.
- 43 Robert-Koch-Institut (Hg.) (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID); Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Berlin.
- 44 Safaee, Michael M.; McDermott, Michael W.; Benet, Arnau; Theodosopoulos, Philip V. (2018): Tailored Extended Bifrontal Craniotomy for Anterior Skull Base Tumors: Anatomic Description of a Modified Surgical Technique and Case Series. In: *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md.)* 14 (4), S. 386–394. DOI: 10.1093/ons/opx134.
- 45 SAP GUI for Windows. SAP NetWeaver (2018). Version 7.60. Walldorf: SAP SE.
- 46 Schiavolin, Silvia; Raggi, Alberto; Scaratti, Chiara; Leonardi, Matilde; Cusin, Alberto; Visintini, Sergio et al. (2018): Patients' reported outcome measures and clinical scales in brain tumor surgery: results from a prospective cohort study. In: *Acta neurochirurgica* 160 (5), S. 1053–1061. DOI: 10.1007/s00701-018-3505-0.
- 47 Schulz-Schaeffer, W. J. (2017): Neuerungen der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016. In: *Der Radiologe* 57 (9), S. 701–706. DOI: 10.1007/s00117-017-0290-3.
- 48 Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo (2018): Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Unter Mitarbeit von Markus Voll und Karl Wesker. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- 49 Seaman, Scott Christopher; Ali, Muhammad Salman; Marincovich, Anthony; Osorno-Cruz, Carlos; Greenlee, Jeremy D. W. (2020): Single surgeon experience with minimally invasive supraorbital craniotomy versus bifrontal craniotomy for anterior skull base meningiomas. In: *Surgical neurology international* 11, S. 458. DOI: 10.25259/SNI_767_2020.
- 50 Sectra Workstation. IDS7 (2020). Version 22.2. Linköping: Sectra AB.

- 51 Sekhar, L. N.; Nanda, A.; Sen, C. N.; Snyderman, C. N.; Janecka, I. P. (1992): The extended frontal approach to tumors of the anterior, middle, and posterior skull base. In: *Journal of neurosurgery* 76 (2), S. 198–206. DOI: 10.3171/jns.1992.76.2.0198.
- 52 Sekhar, Laligam N.; Kitchen, Neil D.; Ellenbogen, Richard G. (Hg.) (2018): Principles of neurological surgery. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier. Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&AN=1697165>.
- 53 Sekhar, Laligam N.; Schramm, Victor L. (Hg.) (1987): Tumors of the cranial base. Diagnosis and treatment. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Company.
- 54 Seliger, Corinna; Wick, Wolfgang (2020): Neues zur Einteilung und Therapie von Meningeomen. In: *Neurologie up2date* 3 (04), S. 343–356. DOI: 10.1055/a-0965-2007.
- 55 Shah, Jatin P.; Bilsky, Mark H.; Patel, Snehal G. (2002): Malignant tumors of the skull base. In: *Neurosurgical focus* 13 (4), e6. DOI: 10.3171/foc.2002.13.4.7.
- 56 Shah, Surya; Vanclay, Frank; Cooper, Betty (1989): Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 42 (8), S. 703–709. DOI: 10.1016/0895-4356(89)90065-6.
- 57 SIMPSON, D. (1957): The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20 (1), S. 22–39. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.22.
- 58 Solheim, Ole; Jakola, Asgeir Store; Gulati, Sasha; Johannesen, Tom Børge (2012): Incidence and causes of perioperative mortality after primary surgery for intracranial tumors: a national, population-based study. In: *Journal of neurosurgery* 116 (4), S. 825–834. DOI: 10.3171/2011.12.JNS11339.
- 59 Spektor, Sergey; Valarezo, Javier; Fliss, Dan M.; Gil, Ziv; Cohen, Jose; Goldman, Jose; Umansky, Felix (2005): Olfactory groove meningiomas from neurosurgical and ear, nose, and throat perspectives: approaches, techniques, and

- outcomes. In: *Neurosurgery* 57 (4 Suppl), 268-80; discussion 268-80. DOI: 10.1227/01.neu.0000176409.70668.eb.
- 60 Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hg.) (2020): Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln de ICD-10 und nach Geschlecht für 2018. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html, zuletzt aktualisiert am 19.05.2020.
- 61 Tönnies, W. (1938): Zur Operation der Meningeome der Siebbeinplatte. In: *Zentralblatt Neurochirurgie* (1), S. 1–7.
- 62 Usta, Yasemin Yildirim (2012): Importance of social support in cancer patients. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 13 (8), S. 3569–3572. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.8.3569.
- 63 Wagener, Christoph; Müller, Oliver (2010): *Molekulare Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- 64 Ware, Marcus L.; Larson, David A.; Sneed, Penny K.; Wara, William W.; McDermott, Michael W. (2004): Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma. In: *Neurosurgery* 54 (1), 55-63; discussion 63-4. DOI: 10.1227/01.neu.0000097199.26412.2a.
- 65 Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1948): Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference. Online verfügbar unter <https://www.euro.who.int/de/about-us/organization/who-worldwide>.
- 66 Wittekind, Christian; Compton, Carolyn; Quirke, Phil; Nagtegaal, Iris; Merkel, Susanne; Hermanek, Paul; Sobin, Leslie H. (2009): A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. In: *Cancer* 115 (15), S. 3483–3488. DOI: 10.1002/cncr.24320.
- 67 Xu, Ming; Xu, Jian; Huang, Xiang; Chen, Danqi; Chen, Mingyu; Zhong, Ping (2019): Small Extended Bifrontal Approach for Midline Anterior Skull Base

- Meningiomas: Our Experience with 54 Consecutive Patients. In: *World neurosurgery* 125, e35-e43. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.172.
- 68 Zacharia, Brad E.; Romero, Flavio R.; Rapoport, Sarah K.; Raza, Shaan M.; Anand, Vijay K.; Schwartz, Theodore H. (2015): Endoscopic Endonasal Management of Metastatic Lesions of the Anterior Skull Base: Case Series and Literature Review. In: *World neurosurgery* 84 (5), S. 1267–1277. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.05.061.

Anhang

Publikation

A. Kaywan Aftahy, Melanie Barz, Arthur Wagner, Julia S. Bermeitinger, Claire Delbridge, Chiara Negwer, Bernhard Meyer & Jens Gempt

The transbasal approach to the anterior skull base: surgical outcome of a single-centre case series

Scientific Reports volume 10, Article number: 22444 (2020),

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-80255-8>

Fragebogen

Fragebogen zur Erfassung von Langzeitergebnissen und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach neurochirurgischer Tumoroperation

Patienten-ID:

.....

Durchgeführt am: Uhrzeit: von bis.....

Befragt von:

.....

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Psychisches Wohlbefinden

1) Haben Sie aufgrund Ihrer Hirntumorerkrankung seelische Probleme entwickelt, die Sie bei Ihrer Arbeit oder bei alltäglichen Tätigkeiten einschränken?

Ja

Nein

2) Waren Sie aufgrund Ihrer Hirntumorerkrankung in den letzten 12 Monaten ...

... niedergeschlagen

Ja

Nein

... antriebslos

Ja

Nein

... hoffnungslos

Ja

Nein

... freudlos

Ja

Nein

Wenn ja, welchen?

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

3) Benötigen Sie bei alltäglichen Tätigkeiten, wie z.B. im Haushalt oder beim Einkaufen, regelmäßig Unterstützung?

- Ja Nein

4) Benötigen Sie bei der Körperpflege, beim Waschen oder Ankleiden, regelmäßig Unterstützung?

- Ja Nein

5) Benötigen Sie bei der Fortbewegung innerhalb Ihres Zuhauses, also z.B. vom Bett zur Toilette, regelmäßig Unterstützung?

- Ja Nein

Körperliche Belastbarkeit

1) Können Sie aktuell...

- ... 50m ohne fremde Hilfe gehen?
- ... 50m mit Unterstützung gehen?
- ... weniger als 50m gehen?

2) Können Sie aktuell...

- ... ohne fremde Hilfe Treppensteigen?
- ... mit Unterstützung Treppensteigen?
- ... gar nicht Treppensteigen?

3) Verwenden Sie eines der folgenden Hilfsmittel?

- Gehstock
- Rollator
- Gehwagen

Funktioneller Gesundheitszustand

1) Hatten Sie in den letzten 12 Monaten...

...ein eingeschränktes Riechvermögen	Ja	Nein
...eine Verschlechterung des Sehens	Ja	Nein
...eine Erblindung	Ja	Nein
...Doppelbilder	Ja	Nein
...Lähmungen der Augenmuskulatur (Probleme beim Bewegen der Augen)	Ja	Nein
...Geschmacksstörungen	Ja	Nein
...Lähmungen der Gesichtsmuskulatur	Ja	Nein
...Empfindungsstörungen im Gesichtsbereich	Ja	Nein
...Schmerzen im Gesichtsbereich	Ja	Nein

2) Sind in den letzten 12 Monaten folgende Symptome aufgetreten?

Kopfschmerzen	Ja	Nein
Schwindel	Ja	Nein
Desorientiertheit	Ja	Nein
Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen	Ja	Nein
Schluckbeschwerden	Ja	Nein
Persönlichkeitsveränderungen	Ja	Nein
(Fokale oder generalisierte) Krampfanfälle	Ja	Nein
Gefühlsstörungen am Körper	Ja	Nein
Gangunsicherheit	Ja	Nein
Inkontinenz	Ja	Nein
Störungen beim Sprechen	Ja	Nein

Erschöpfungszustände	Ja	Nein
Rhinorrhoe (vermehrter Nasenausfluss)	Ja	Nein
Behinderung der Nasenatmung	Ja	Nein

Bei Patienten, die nicht mehr zu postoperativen Nachuntersuchungen vorstellig waren:

a) Haben Sie unmittelbar nach der Operation eine der folgenden Nachbehandlungen erhalten?

Bestrahlung	Ja	Nein
Chemotherapie	Ja	Nein
Radiochemotherapie	Ja	Nein

b) Trat in den ersten 6 Monaten nach der Tumoroperation eine der folgenden Komplikationen auf?

Krampfanfall	Ja	Nein
Infektionen des Gehirns oder der Hirnhäute	Ja	Nein
Wundheilungsstörungen	Ja	Nein
Schlaganfall	Ja	Nein
Rhinorrhoe	Ja	Nein

Wenn ja, haben die Komplikationen zu einer operativen Revision geführt?

Ja

Nein

c) Haben Sie in den ersten 6 Monaten nach der Tumoroperation eine Shunt-Anlage (Hirnwasserableitung) erhalten?

Ja

Nein

Wenn ja, aus welchen Gründen haben Sie diese erhalten?

Hydrocephalus

Blutung/ Hämatom

Liquorstörung (Fistel, Liquorkissen, Zirkulationsstörung)

keine Angabe

d) Wo waren Sie in Nachbehandlung bzgl. Ihrer Tumoroperation?

Bei R0/ Simpson I+II/ GTR/R0

3a) Gab es seit der Operation ein Rezidiv, also ein erneutes Auftreten des Tumors?

Ja Nein

Wenn ja, wurde dies behandelt mit einer...

... erneuten Operation	Ja	Nein
... Bestrahlung	Ja	Nein
... Chemotherapie	Ja	Nein
... Radiochemotherapie	Ja	Nein

Bei postoperativem Tumorrest

3b) Gab es seit der Operation ein Wachstum, also eine Vergrößerung des Resttumors?

Ja Nein

Wenn ja, wurde dies behandelt mit...

... erneuter Operation	Ja	Nein
... Bestrahlung	Ja	Nein
... Chemotherapie	Ja	Nein
... Radiochemotherapie	Ja	Nein

4) Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand bezogen auf Ihre Hirntumorerkrankung einschätzen?

- deutlich besser als vor der Operation
- etwas besser als vor der Operation
- unverändert
- etwas schlechter als vor der Operation
- deutlich schlechter als vor der Operation

5) Nehmen Sie Nachuntersuchungstermine regelmäßig wahr?

Ja Nein

Wenn ja, in welchen Zeitabständen gehen Sie zu aktuell zur Nachsorge?

alle 3 Monate

alle 6 Monate

jährlich

alle 2 Jahre

andere: _____

Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben. An erster Stelle danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer und Herrn Prof. Dr. med. Jens Gempt, meinem Mentor, für die Möglichkeit der Mitarbeit in der Schädelbasisarbeitsgruppe und der Überlassung dieses Dissertationsthemas. Ebenfalls bedanke ich mich für die externe Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. Jan Kirschke. Herzlichst möchte ich mich zudem bei Herrn PD Dr. med. Kaywan Aftahy bedanken, dessen Rat, Hilfestellung und konstruktive Kritik mir zu jedem Zeitpunkt sicher war und mich stets motivierte. Danken möchte ich außerdem meiner Kommilitonin, Alaa Hamzeh, für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinem Bruder, Jan Bermeitinger, die jederzeit während meines gesamten Studiums hinter mir standen und auch in Bezug auf meine Dissertation zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hatten.